

Ước tính cỡ mẫu

Nguyễn Văn Tuấn

Garvan Institute of Medical Research

UNSW Medicine, UNSW Sydney, Australia

University of Technology Sydney, Australia

School of Medicine Sydney, University of Notre Dame Australia

Bone and Muscle Research Lab, Ton Duc Thang University, Vietnam

Chuyện thời sự

Công bố nước mắm nhiễm asen là quá vội vàng, thiếu tính khoa học

Viết bởi: Thanh Tâm thực hiện

🕒 NGÀY 20 THÁNG 10, 2016 | 10:25

Góc chuyên gia

Send

Like

Share

118

G+1

0

SKĐS - Chỉ sau ba ngày Hội Tiêu chuẩn và Bảo vệ người tiêu dùng Việt Nam công bố kết quả khảo sát với 67% mẫu nước mắm nhiễm asen, dư luận đã “dậy sóng”. Rất nhiều chuyên gia khoa học và người dân nêu ý kiến phản đối kết quả khảo sát này vì cho rằng những con số khảo sát đó không đáng tin. Để có cái nhìn sâu hơn về vấn đề này, PV Báo Sức khỏe & Đời sống đã có cuộc trao đổi với TS Trần Đáng – Nguyên Cục trưởng Cục An toàn thực phẩm – Bộ Y tế.

TIN LIÊN QUAN



TS. Từ Ngữ: “Nước mắm

Con số 30 huyền thoại!

PV: Thưa ông, kết quả khảo sát của Hội Tiêu chuẩn và Bảo vệ người tiêu dùng Việt Nam (Vinastas) với 67% mẫu nước mắm có nhiễm arsen có đáng tin hay không?

TS Trần Đáng: Tôi rất hoan nghênh Vinastas đã tiến hành lấy mẫu nước mắm trên thị trường để kiểm nghiệm đánh giá nguy cơ về chất lượng nước mắm. Nhưng có những vấn đề cần phải bàn cãi. Theo đánh giá của tôi, khảo sát này đã thể hiện rõ sự vội vàng, cầu thả, thiếu tính khoa học. Thứ nhất, số mẫu lấy là 150 mẫu thì 101 mẫu của 88 nhãn hiệu có hàm lượng arsen. Chứng tỏ 1 nhãn hiệu chỉ lấy hơn 1 mẫu để xét nghiệm, như vậy không có tính khoa học, không đáng tin cậy. Trong toán học thống kê thì phải lấy ít nhất trên 30 mẫu trên cùng 1 sản phẩm thì mới có độ tin cậy cao. Thứ hai về phương pháp xét nghiệm. Hội đã không hề công bố phương pháp xét nghiệm nào để biết có đảm bảo tính khoa học hay không. Ở Đài Loan có công trình khảo sát các mẫu cá nhiễm arsen, họ công bố rõ phương pháp xét nghiệm.

Vài nghiên cứu trước đây

Trường hợp 1: Tạp chí *Nghiên cứu Y học* (2005, tập XX, số X, trang XX), trong bài “*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng ...*”, có đoạn viết về cỡ mẫu như sau:

“Thiết kế nghiên cứu: Đây là loại nghiên cứu mô tả đánh giá kết quả trước và sau mổ. Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = \frac{pqZ^2(1 - \alpha / 2)}{d^2}$$

Trong đó, $p = 0,96$; $q = 1 - p$; $Z(1 - \alpha / 2) = 1.96$, khi $\alpha = 0,05$; d : sai số ấn định trong nghiên cứu (5%). Từ công thức trên, tính được $n = 31$.” (*hết trích*)

Trường hợp 2: Cũng cùng số của tạp chí, trang 72, trong bài “*Thực trạng thiếu ăn ...*”, tác giả viết:

“Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z^2 p(100 - p)}{e^2}$$

Trong đó, Z = Giá trị tương ứng với mức tin cậy 95% là 1,96 làm tròn bằng 2); p là tỉ lệ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân của [...] 2002 (31.1%); e là sai số cho phép thường bằng 0,05. Thay các giá trị vào công thức tính cỡ mẫu cần thiết là: 343 trẻ.” (*hết trích*)

Trường hợp 3: Cũng cùng tạp chí, trang 79, có bài “*Kiến thức, thực hành chăm sóc ...*”. Trong đó, tác giả viết:

“Cỡ mẫu: áp dụng công thức cỡ mẫu:

$$n = Z^2 (1 - \alpha / 2) \frac{pq}{d^2}$$

Với p là tỷ lệ bà mẹ được khám thai là đủ 3 lần là 60%, d là sai số cho phép (0.08) và được $n = 144$, lấy tròn 150.” (*hết trích*)

Trường hợp 4: Cũng cùng số trên tạp chí *Nghiên cứu Y học*, trang 84 có bài “*Kiến thức, thái độ và thực hành ...*”, trong phần phương pháp, tác giả mô tả như sau:

Đối tượng nghiên cứu: 195 bà mẹ sinh con trong thời gian từ ngày 1/12/2003 đến ngày 31/3/2003 tại 9 xã/thị trấn được chọn ngẫu nhiên đại diện chung cho quần thể nghiên cứu của huyện [...] được thực hiện theo phương pháp cắt ngang mô tả với công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z^2 (1 - \alpha / 2) \frac{pq}{d^2} = 192$$

(*hết trích*)

Trường hợp 5: *Tạp chí Y học TP HCM* (XX, tập XX, phụ bản X, trang XX) có bài “*Đặc điểm lâm sàng ...*”. Phần phương pháp có đoạn viết về cỡ mẫu như sau:

“Do một dấu hiệu lâm sàng đặc thù của bệnh S là dấu K, cỡ mẫu nghiên cứu nhằm xác định tỉ lệ trẻ có dấu K với sai số tương đối không quá 20% (tỉ lệ trẻ bệnh S có dấu hiệu K được ước đoán vào khoảng 60%). Do đó, cỡ mẫu cần thiết được tính theo công thức

$$N = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-p)}{pe^2} = 3,84 \frac{0,4}{0,6 \times 0,2^2} = 64$$

với N: cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu

Z_x: Giá trị của phân phối chuẩn tại định vị x

α: Ngưỡng sai lầm loại I tương ứng với khoảng tin cậy 95%. Vậy α = 0,05

p: Tỉ lệ trẻ em có dấu hiệu K. Giả định p = 0,6

e: Sai số tương đối được chọn bằng 0,2.” (*hết trích*)

Trường hợp 6: Cùng tạp chí *Nghiên cứu Y học*, trang 97, trong bài “*Ảnh hưởng của mô hình ...*”, các tác giả ước tính cỡ mẫu như sau:

“Mẫu nghiên cứu

$$n_1 = n_2 = Z_{\alpha/2}^2 \frac{[(1-p_1)/p_1] + [(1-p_0)/p_0]}{[\ln(1-\varepsilon)]^2}$$

Cỡ mẫu: 250 phụ nữ, được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp.

Trong đó: n_1, n_2 : cỡ mẫu mỗi nhóm; p_1 : tỷ lệ hiệu biết trong nhóm được can thiệp = 0,75, p_0 tỷ lệ hiệu biết trong nhóm không được can thiệp = 0,35; ε là mức chính xác mong muốn, lấy 0.25RR; $Z(a, b) = 1.96$. Cỡ mẫu theo tính toán = 117,5 thực tế được nhân với 2 (hệ số thiết kế) và làm tròn 250.” (*hết trích*)

Lí do ước tính cỡ mẫu

- Ngân sách nghiên cứu
- Đạo đức khoa học
- Kiểm định giả thuyết khoa học

Chẩn đoán và nghiên cứu khoa học

Chẩn đoán (diagnosis)

	Bệnh trạng	
	Có	Không
Xét nghiệm +ve	True +ve (sensitivity)	False +ve
-ve	False -ve	True -ve (Specificity)

Nghiên cứu (research)

	Có ảnh hưởng	Không có ảnh hưởng
Test thống kê Có ý nghĩa	OK $1 - \beta$	Sai sót I α
Không có	Sai sót II β	OK $1 - \alpha$

“Có ý nghĩa”: $P < \alpha$

“Không có ý nghĩa”: $P > \alpha$

Hai sai lầm trong kiểm định giả thuyết

	Có ảnh hưởng (liên quan)	Không có ảnh hưởng (liên quan)
Kết quả có ý nghĩa thống kê	OK	Sai lầm loại I (alpha)
Không có ý nghĩa thống kê	Sai lầm loại II (beta)	OK

Trong nghiên cứu khoa học, chúng ta chấp nhận:

$\alpha = 0.05, 0.01$

$\beta = 0.10, 0.20$

$\text{Power} = 1 - \beta$

"Chất liệu" để ước tính cỡ mẫu

- **Chỉ số thống kê:** trung bình hay tỉ lệ?
- **Độ dao động:** độ lệch chuẩn, sai số mẫu (marginal error)
- **Sai lầm I và II** (alpha và beta)

Ba mô hình nghiên cứu ...

- **Ước tính một tỉ lệ**
 - điều tra xã hội
 - nghiên cứu về qui mô bệnh trong cộng đồng
- **So sánh 2 tỉ lệ (biến outcome là nhị phân)**
 - nghiên cứu can thiệp
 - so sánh hai nhóm
- **So sánh 2 số trung bình (biến outcome là liên tục)**
 - nghiên cứu can thiệp
 - so sánh hai nhóm

Cỡ mẫu nghiên cứu ước tính **một tỉ lệ**

Ví dụ

- Mục tiêu: xác định tỉ lệ bệnh tiểu đường
- Theo y văn, tỉ lệ bệnh tiểu đường trong cộng đồng người trung niên là 10% ($p = 0.10$)
- Chấp nhận xác suất 95% là tỉ lệ có thể dao động trong khoảng 8% đến 12%
- Nói cách khác, $e = (0.12 - 0.08) / 4 = 0.01$

Lí thuyết

Lí thuyết: p là ước số khách quan nhất cho π .

Khoảng tin cậy 95% của π :

$$p - 2e < \pi < p + 2e$$

Trong đó, e là sai số chuẩn:

$$e = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Nói cách khác,

$$\left(p - 2\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \right) < \pi < \left(p + 2\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \right)$$

Đặt ngược vấn đề

Tìm n để ước tính π với một sai số e

$$n = \left(\frac{2}{e}\right)^2 p(1-p)$$

Hay nói chung:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2}}{e}\right)^2 p(1-p)$$

Dùng R

- Cách tính cỡ mẫu bằng R rất đơn giản!
- Có thể viết vài mã R, hoặc dùng hàm *n.for.survey* trong package **epiDisplay**

```
alpha=0.05; z = qnorm(0.05/2)
```

```
p=0.10; e = 0.01
```

```
n = (z/e)^2*p*(1-p)
```

Package epiDisplay: **n.for.survey**

```
library(epiDisplay)  
n = n.for.survey(p=0.10, delta=0.01, alpha=0.05)
```



```
> n
```

Sample size for survey.

Assumptions:

Proportion = 0.1

Confidence limit = 95 %

Delta = 0.01 from the estimate.

Sample size = 3457

**Cỡ mẫu nghiên cứu so sánh
hai tỉ lệ**

Ví dụ

- Mục tiêu: đánh giá hiệu quả thuốc điều trị ung thư vú
- Mô hình nghiên cứu: RCT, chia thành 2 nhóm:
 - Nhóm chứng
 - Nhóm điều trị
- Outcome: tỉ lệ sống sót sau 3 năm
 - Nhóm chứng: 75% ($p_1 = 0.75$)
 - Nhóm điều trị tăng 20% = $75 * 1.2 = 90\%$ ($p_2 = 0.90$)
- $\alpha = 0.05$, power = 0.9 ($\beta = 0.10$)

Lí thuyết

- Gọi tỉ lệ của hai nhóm là p_1 và p_2
- Tỉ lệ trung bình là p

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

- Cỡ mẫu cần thiết cho **mỗi nhóm** là (xấp xỉ):

$$n = \frac{2p(1-p)(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Mỗi giá trị alpha và beta gắn liền với z

Z là chỉ số của phân bố chuẩn

α	$Z_{\alpha/2}$
0.05	1.96
0.01	2.81

β	Power	$Z_{1-\beta}$
0.20	0.80	0.84
0.10	0.90	1.28

α	β	$(Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2$
0.05	0.80	7.84
0.05	0.90	10.50
0.01	0.80	13.32

Dùng package epiDisplay: **n.for.2p**

```
library(epiDisplay)  
  
n.for.2p(p1=0.75, p2=0.90, power=0.9,  
alpha=0.05, ratio=1)
```

Dùng package epiDisplay

```
> n.for.2p(p1=0.75, p2=0.90, power=0.9, alpha=0.05,  
ratio=1)
```

Estimation of sample size for testing $H_0: p1==p2$

Assumptions:

alpha = 0.05

power = 0.9

p1 = 0.75

p2 = 0.9

n2/n1 = 1

Estimated required sample size:

n1 = 146

n2 = 146

n1 + n2 = 292

**Cỡ mẫu nghiên cứu so sánh
hai số trung bình**

Ví dụ

- Mục tiêu: đánh giá hiệu quả can thiệp tăng mật độ xương
- Mô hình nghiên cứu: RCT, chia thành 2 nhóm:
 - Nhóm chứng
 - Nhóm điều trị
- Outcome: mật độ xương trung bình
 - Nhóm chứng: $m1 = 0.80$
 - Nhóm điều trị tăng 5%: $m2 = 0.80 \times 1.05 = 0.84$
- Độ lệch chuẩn: $s = 0.12 \text{ g/cm}^2$
- $\alpha = 0.05$, power = 0.9 (beta = 0.10)

Lí thuyết

- Gọi giá trị trung bình của hai nhóm là m_1 và m_2
- Cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là:

$$n = \frac{2s^2 \left(z_{\alpha/2} + z_{\beta} \right)^2}{\left(m_1 - m_2 \right)^2}$$

Dùng package epiDisplay: **n.for.2means**

```
library(epiDisplay)
```

```
n.for.2means(mu1=0.8, mu2=0.84, sd1=0.12,  
sd2=0.12, power=0.9, alpha=0.05, ratio=1)
```

```
> n.for.2means(mu1=0.8, mu2=0.84, sd1=0.12, sd2=0.12,  
power=0.9, alpha=0.05, ratio=1)
```

Estimation of sample size for testing $H_0: \mu_1 = \mu_2$

Assumptions:

alpha = 0.05

power = 0.9

$n_2/n_1 = 1$

$\mu_1 = 0.8$

$\mu_2 = 0.84$

$sd_1 = 0.12$

$sd_2 = 0.12$

Estimated required sample size:

$n_1 = 190$

$n_2 = 190$

$n_1 + n_2 = 380$

Tóm tắt

- Ước tính cỡ mẫu: **một bước quan trọng** trong nghiên cứu khoa học
- Không có con số 30 huyền thoại!
- Cỡ mẫu phụ thuộc vào
 - sai sót loại I và II (α và β)
 - loại biến outcome **và** mức độ ảnh hưởng
 - độ lệch chuẩn hay sai số mẫu