

PIMA

Trại hè Toán Mô hình PiMA

Projects in Mathematics in Applications

ĐÁNH GIÁ THIẾT BỊ Y SINH

Mentor

Vũ Đức Tài – Đại học Khoa học Tự nhiên Hà Nội

Phạm Nguyễn Mạnh – Minerva School

Học sinh

Võ Minh Thiên Long – THPT Chuyên Lý Tự Trọng

Nguyễn Hưng Quang Khải – THPT Chuyên Lương Văn Chánh

Nguyễn Hoàng Sơn – THPT Chuyên Đại học Sư Phạm

I. Lời nói đầu

Kỹ thuật y sinh là một lĩnh vực tương đối mới mẻ, bao phủ nhiều lĩnh vực khác nhau: tin sinh học, xử lý tín hiệu sinh lý học, phân tích hệ thống, ... Hiện nay, *Kỹ thuật y sinh* là một ngành đang phát triển và rất giàu tiềm năng tại Việt Nam. *Kỹ thuật y sinh* đã lấp đầy khoảng trống còn thiếu giữa kỹ thuật máy móc và y dược học. Nó là sự kết hợp của toán học, vật lý, hóa học, sinh học, ... giúp giải quyết các vấn đề còn vướng mắc về phương pháp và kỹ thuật, mà trước đây y học chưa thể chạm đến. Sự kết hợp này đã nâng cao khả năng chăm sóc sức khỏe, bao gồm công tác chẩn đoán, theo dõi, và điều trị.

Tài liệu này sẽ đi sâu vào mô hình hóa, đưa ra công thức toán giải quyết một số vấn đề và ví dụ áp dụng trong việc thử độ hiệu quả của thiết bị trong lĩnh vực y sinh thông qua một số công cụ như thống kê, chuỗi Markov, ...

Để thực hiện thành công đề tài này, nhóm chúng tôi chân thành cảm ơn Ban tổ chức chương trình PiMA 2017, cùng với các anh chị Mentors đã mang đến cho chúng tôi những bài giảng vô cùng cần thiết trong quá trình thực hiện đề tài. Đặc biệt, nhóm chúng tôi cũng gửi lời cảm ơn sâu sắc đến hai anh Phạm Nguyễn Mạnh và anh Vũ Đức Tài vì đã hỗ trợ, giúp đỡ chúng tôi rất nhiều trong quá trình hoàn thiện bài viết. Ngoài ra, chúng tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến trường Đại học Quốc Tế, Giáo sư Võ Văn Tới và chị Quách Mai Bội đã tạo điều kiện tốt nhất để chúng tôi có thể học tập và hoàn thiện bài viết này.

Trong quá trình biên soạn bài viết, dù đã rất cố gắng nhưng tất nhiên bài viết vẫn không thể tránh khỏi những sai sót. Mong nhận được sự thông cảm và góp ý từ độc giả. Mọi ý kiến đóng góp xin vui lòng gửi qua địa chỉ mail: thienlongtpct@gmail.com.



II. Đặt vấn đề

Hiện nay, Kỹ thuật y sinh đang phát triển mạnh. Những thiết bị y sinh mới với độ chính xác cao và tính năng đa dạng được đưa vào thị trường liên tục. Tuy vậy, quá trình phát triển thiết bị y sinh thường tốn nhiều thời gian, tiền bạc và công sức. Do đó, các doanh nghiệp cũng như các nhà khoa học mong muốn có thể dự đoán được độ hiệu quả của thiết bị ngay trong giai đoạn thử nghiệm và hoàn thiện, để có thể đánh giá được xem liệu sản phẩm đã đủ chất lượng để đưa ra thị trường hay không. Điều này sẽ khiến cho các doanh nghiệp, viện nghiên cứu nói riêng và xã hội nói chung tiết kiệm được rất nhiều nguồn lực, tránh đầu tư lãng phí vào những thiết bị kém hiệu quả.

Trong bài viết này, chúng tôi sẽ tập trung vào việc thiết lập những mô hình toán học xác định *độ hiệu quả trong việc đo đạc* của một thiết bị y sinh cũng như đưa vào thêm những *yếu tố kinh tế* như chi phí sản xuất thiết bị, chi phí bảo trì thiết bị dựa trên *xác suất xảy ra sự cố* của thiết bị. Những mô hình này hi vọng sẽ là công cụ đắc lực để đánh giá một thiết bị y sinh vẫn còn trong giai đoạn thử nghiệm và hoàn thiện, từ đó có thể *quyết định xem liệu có nên tiếp tục đầu tư nguồn lực để phát triển thiết bị đó, hay chuyển hướng tập trung vốn và thời gian cho dự án khác*.

III. Giả thiết

Trong giới hạn phạm vi của tài liệu này, nhóm chúng tôi sẽ đề cập đến những mô hình giải quyết bài toán dựa trên một số giả thiết ràng buộc sau:

- [1] Thiết bị tham khảo, tức là một thiết bị đang được sử dụng trên thị trường nên ta có thể xem như là thiết bị tham khảo có độ chính xác tuyệt đối.
- [2] Với thiết bị thử nghiệm, ta chỉ đánh giá dựa trên hai yếu tố là độ chính xác trong đo đạc và chi phí của nó.
- [3] Dựa theo nhiều tài liệu nghiên cứu được, tài liệu này giả định sai số chênh lệch trong đo đạc có thể chấp nhận được là không quá 5% .
- [4] Sau khi bảo trì, độ chính xác của thiết bị được xem như quay về lúc đầu.
- [5] Chưa xem xét đến các tính năng phụ hỗ trợ của thiết bị (như màn hình màu, màn hình cảm ứng, kết nối Internet, ...) trong quá trình đánh giá thiết bị.
- [6] Chưa xét đến yếu tố lợi nhuận của doanh nghiệp.



IV. Mô hình hóa và giải quyết bài toán

1) Giới thiệu sơ lược về chuỗi Markov (Markov Chain)

Chuỗi Markov là một chuỗi các biến số ngẫu nhiên X_1, X_2, \dots, X_n mà chúng có tính chất Markov.

Tính chất Markov là tính chất mà xác suất của một hệ trong tương lai chỉ phụ thuộc vào hiện tại. Tính chất trên được phát biểu bằng công thức toán sau đây:

$$\begin{aligned} P(X_n = x_n \mid X_{n-1} = x_{n-1}, X_{n-2} = x_{n-2}, \dots, X_0 = x_0) \\ = P(X_n = x_n \mid X_{n-1} = x_{n-1}) \end{aligned}$$

Dựa vào một ma trận xác suất chuyển đổi trạng thái, ta sẽ tiên đoán được trạng thái trong tương lai của hệ X sau một số lần thay đổi trạng thái nào đó. Nếu gọi P là ma trận xác suất chuyển đổi trạng thái, π_n là ma trận xác suất trạng thái của hệ ở thời điểm thứ n thì:

$$\pi_n = P \times \pi_{n-1}$$

2) Mô hình 1: Chỉ giải quyết về độ chính xác của thiết bị

Xét thiết bị thử nghiệm cần đánh giá với một thiết bị khác được tham khảo trên thị trường, gọi số lần thử nghiệm mà ta thực hiện được là n .

Ta sẽ xây dựng công thức với n phép thử, sau đó ta sẽ so sánh với thiết bị tham khảo thông qua công thức tại mỗi lần thử thứ i ($1 \leq i \leq n$), với $m_0 = 0, t_0 = 0$:

$$Q = \frac{m_i - m_{i-1}}{t_i - t_{i-1}}$$

(áp dụng cho cả thiết bị tham khảo và thiết bị thử nghiệm).



Với các giá trị sau:

- Q : Sự thay đổi của đại lượng đo được (tùy thuộc thiết bị) trong một đơn vị thời gian (đơn vị: đơn vị phụ thuộc vào thiết bị / s).
- m_i : Đại lượng (tùy thuộc vào thiết bị thí nghiệm) lúc thiết bị đo đạc, tính toán (đơn vị phụ thuộc vào thiết bị) lần thứ i ($1 \leq i \leq n$).
- t_i : Thời gian tính toán (đơn vị: s) lần thứ i ($1 \leq i \leq n$).

Khi đó, tại lần thử thứ i ($1 \leq i \leq n$), ta xét đại lượng $K_i = \frac{|Q_{ref} - Q_{exp}|}{Q_{ref}} \cdot 100\%$ (đơn vị: %) là độ sai lệch giữa số liệu thiết bị thử nghiệm và thiết bị tham khảo. Bên cạnh đó, ta sẽ đặt thêm điều kiện rằng: nếu xuất hiện có một giá trị $K_i > n \times 5\%$ thì ta chắc chắn là không cần tiếp tục xét tiếp nữa.

Với các giá trị sau:

- Q_{ref} : Kết quả ở thiết bị tham khảo (đơn vị: đơn vị phụ thuộc vào thiết bị / s).
- Q_{exp} : Kết quả ở thiết bị thử nghiệm (đơn vị: đơn vị phụ thuộc vào thiết bị / s).

Tiếp theo, ta tính trung bình giữa các giá trị K_i thông qua đại lượng

F , với $F = \frac{\sum_{i=1}^n K_i}{n}$. Như vậy, ý nghĩa của F chính là độ sai lệch kết quả đo

trung bình giữa thiết bị tham khảo và thiết bị thử nghiệm. Từ đại lượng F này, ta xét các điều kiện sau:

- Nếu $F \leq 5\%$, thiết bị thử nghiệm có thể tiếp tục đầu tư nghiên cứu để đưa vào cuộc sống thực tế.
- Ngược lại, $F > 5\%$, độ chính xác của thiết bị thử nghiệm còn khá thấp, cần phải xem xét kỹ hơn về chương trình nghiên cứu.



3) Mô hình 2: Chỉ giải quyết vấn đề về tài chính và thời gian sử dụng

Ở phần này, chúng tôi định nghĩa thiết bị vận hành không tốt chính là việc mà thiết bị hoạt động khác với bình thường (màn hình bị nhiễu,...)

Trong mô hình này, chúng tôi sử dụng chuỗi Markov để dự đoán về xác suất trạng thái của thiết bị y sinh sau một khoảng thời gian nhất định.

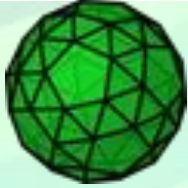
Dựa trên thực nghiệm đo đạc, ta tìm được các giá trị:

- $P_{1,1}$ là xác suất thiết bị vận hành tốt trong tháng nếu nó vận hành tốt trong tháng trước.
- $P_{1,2}$ là xác suất thiết bị vận hành tốt trong tháng nếu nó vận hành không tốt trong tháng trước.
- $P_{2,1}$ là xác suất thiết bị vận hành không tốt trong tháng nếu nó vận hành tốt trong tháng trước.
- $P_{2,2}$ là xác suất thiết bị vận hành không tốt trong tháng nếu nó vận hành không tốt trong tháng trước.
- $\begin{cases} P_{1,1} + P_{2,1} = 1 \\ P_{1,2} + P_{2,2} = 1 \end{cases}$ (ma trận xác suất trạng thái trong thời điểm đang xét)

Ta có $P = \begin{bmatrix} P_{1,1} & P_{1,2} \\ P_{2,1} & P_{2,2} \end{bmatrix}$ là ma trận xác suất chuyển đổi trạng thái của

thiết bị; $\zeta(n) = [a_n \ 1 - a_n]$ là ma trận xác suất trạng thái của thiết bị tại thời điểm n (trong đó, a_n là xác suất thiết bị vận hành tốt và $1 - a_n$ là xác suất thiết bị vận hành không tốt tại tháng thứ n). Giả sử rằng thời điểm $n = 0$, thiết bị vận hành hoàn toàn tốt ($a_0 = 1$). Khi đó, ta có công thức truy hồi:

$$\begin{cases} \zeta(0) = [1 \ 0] \\ \zeta(n) = P \cdot \zeta(n-1), \text{ khi } n \geq 1 \end{cases} \quad (1)$$



Theo chuỗi Markov, cứ sau một khoảng thời gian thì thiết bị lại vận hành kém đi, tức là biến a_n giảm xuống. Nếu $a_n < \alpha$, thì thiết bị cần bảo trì sau khi sử dụng n tháng, với α là hệ số tối thiểu để thiết bị vận hành tốt (hệ số α phụ thuộc vào từng thiết bị khác nhau).

Dựa vào chuỗi Markov, ta tính được n_o (đơn vị: tháng) là giá trị n nhỏ nhất sao cho $a_n < \alpha$. Khi đó, ta gọi L là chi phí cho mỗi lần bảo trì (đơn vị: đồng). Gọi T là số năm trung bình mà một thiết bị có thể sử dụng (đơn vị: năm).

Khi đó, tổng chi phí bảo trì sẽ là 12 lần số năm (trở thành số tháng sử dụng thiết bị) sử dụng nhân cho số lần bảo trì suốt vòng đời của thiết bị:

$$L_{sum} = 12 \times T \times \frac{L}{n_o} = \frac{12 \times T \times L}{n_o} \quad (2)$$

Gọi S là chi phí đầu tư ban đầu (bao gồm chi phí nhân công, chi phí vật liệu, chi phí sản xuất,...). Tổng chi phí cần phải chi trả cho một thiết bị sẽ là M , với:

$$M = S + L_{sum} \quad (3)$$

Bên cạnh đó, ta cũng cần phải lưu ý về thời gian sử dụng của thiết bị. Nếu một thiết bị thử nghiệm có thời gian sử dụng được lâu hơn nhiều so với thiết bị tham khảo, mà tổng chi phí lại không quá đắt hơn so với tổng chi phí của thiết bị tham khảo, thì thiết bị thử nghiệm đó vẫn hoàn toàn có thể chấp nhận sử dụng được. Ta có thể mô hình ý tưởng trên thông qua công thức đơn giản sau với E là hiệu năng sử dụng dựa theo hạn sử dụng và chi phí, với T, M được định nghĩa như trên:

$$E = \frac{T}{M}$$



Ta sẽ thử thực hiện một ví dụ để có thể làm rõ phương pháp này.

Ví dụ, qua thử nghiệm, ta đưa ra được ma trận xác suất chuyển đổi trạng thái của thiết bị y sinh A :

$$\begin{bmatrix} 0.9 & 0.1 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Giả sử ban đầu thiết bị A đạt độ chính xác 100% , tức là ma trận xác suất trạng thái tại $n = 0$ là $[1 \quad 0]$. Giả sử ta có một số thông số sau:

- Hệ số tối thiểu để thiết bị vận hành chính xác là 70% .
- Chi phí ban đầu của sản phẩm là 100,000 đồng và chi phí cho một lần bảo trì là 70,000 đồng.
- Thiết bị có hạn sử dụng tối đa là 5 năm.

Dựa vào công thức truy hồi (1), ta có bảng sau:

Thời gian	Ma trận xác suất trạng thái	a_n
$n = 0$	$[1.0 \quad 0.0]$	1
$n = 1$	$[0.9 \quad 0.1]$	0.9
$n = 2$	$[0.81 \quad 0.09]$	0.81
$n = 3$	$[0.729 \quad 0.271]$	0.729
$n = 4$	$[0.6561 \quad 0.3439]$	0.6561

Ta có thể thấy, sau $n = 4$ tháng, thiết bị sẽ phải bảo trì một lần. Do đó, dựa vào công thức (2) và (3) ta tính được:

$$M = S + L_{sum} = S + \frac{12 \times T \times L}{n_o} = \frac{12 \times 5 \times 70,000}{4} = 1,050,000$$

Vậy tổng chi phí cho thiết bị sẽ là 1,050,000 đồng trong suốt vòng đời của nó. Tất nhiên, những con số trên chỉ là giả định và không hoàn toàn khớp với thực tế, tuy nhiên qua ví dụ này chúng tôi muốn làm rõ phương pháp sử dụng chuỗi Markov để tính tổng chi phí cho một thiết bị y sinh.



4) **Mô hình 3: Giải quyết đồng thời về độ chính xác và vấn đề tài chính, đưa ra quyết định tiếp tục hoặc tạm ngưng thử nghiệm sản phẩm**

Ta có nhận xét rằng:

- Độ hiệu quả của thiết bị sẽ đồng biến với độ chính xác và hạn sử dụng mà thiết bị mang lại.
- Ngược lại, độ hiệu quả lại nghịch biến với chi phí đầu tư cho thiết bị.

Từ nhận xét trên, ta có thể xây dựng mô hình sau với U là độ hiệu quả của thiết bị thí nghiệm: $U = \frac{(1-F) \times T}{M} = (1-F) \times E$.

Như vậy, độ hiệu quả của thiết bị thử nghiệm sẽ là

- $U_{exp} = (1 - F_{exp}) \times E_{exp}$ là độ hiệu quả của thiết bị thí nghiệm.
- $U_{ref} = (1 - F_{ref}) \times E_{ref} = (1 - 0) \times E_{ref} = E_{ref}$ là độ hiệu quả của thiết bị tham khảo.

Nếu như ta cũng có độ hiệu quả F_{ref} , tổng chi phí M_{ref} và hạn sử dụng T_{ref} của thiết bị đã có sẵn trên thị trường, ta sẽ có hàm đánh giá độ hiệu quả của thiết bị đang thử nghiệm và thiết bị trên thị trường:

$$X = \frac{(1 - F_{exp}) \times \frac{T_{exp}}{M_{exp}}}{(1 - F_{ref}) \times \frac{T_{ref}}{M_{ref}}} = \frac{(1 - F_{exp}) \times E_{exp}}{(1 - F_{ref}) \times E_{ref}} = \frac{U_{exp}}{U_{ref}}$$

- Nếu $X > 1$ thì thiết bị đang thử nghiệm tỏ ra hiệu quả hơn thiết bị tham khảo cho mô hình.
- Nếu $X < 1$ thì thiết bị đang thử nghiệm kém hiệu quả hơn thiết bị tham khảo cho mô hình.
- Nếu $X = 1$ thì thiết bị đang thử nghiệm có độ hiệu quả tương đương với các thiết bị tham khảo cho mô hình.



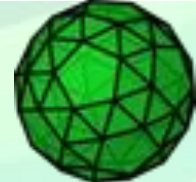
V. Thực nghiệm

Trong phần thực nghiệm, chúng tôi sẽ sử dụng kết quả thí nghiệm lấy từ bài nghiên cứu của một nghiên cứu sinh (Khoa Kỹ thuật Y Sinh – Đại học Quốc Tế ĐHQG-TPHCM) về thiết bị y sinh đo lượng nước tiểu có tên “*Niêu Gia Kí*”. Trong thí nghiệm, tốc độ dòng chảy (flow rate) của lượng nước tiểu được đo lại bằng máy Niêu Gia Kí. Đồng thời, nghiên cứu sinh trên cũng đưa ra những dữ liệu từ một thiết bị khác đã có trên thị trường để so sánh với Niêu Gia Kí.

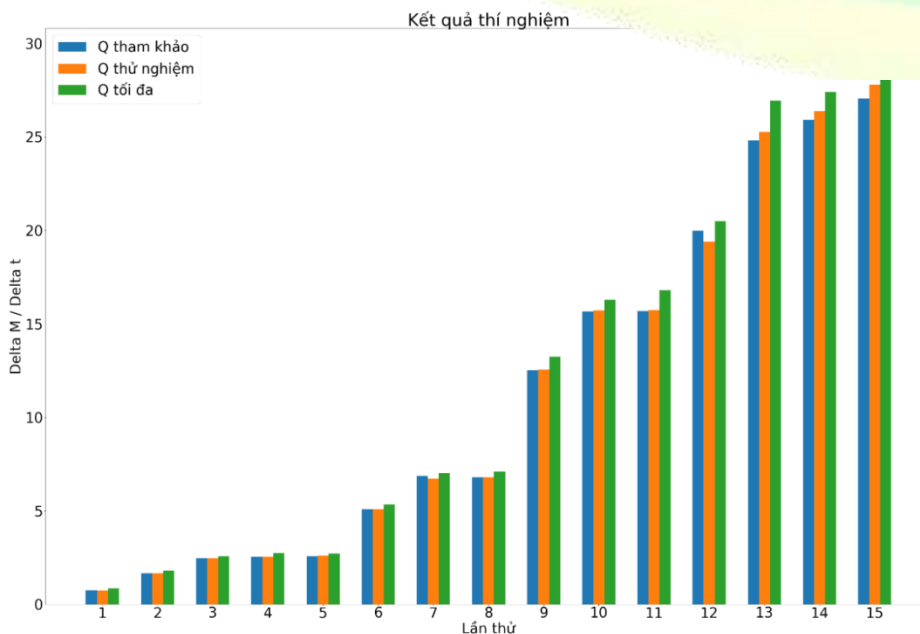
Trong bản này, giá trị Q_{ref} mang ý nghĩa là kết quả đo của thiết bị tham khảo và giá trị Q_{avg} mang ý nghĩa là kết quả đo của thiết bị thử nghiệm. Hai giá trị trên được tính theo công thức đã đề cập trên.

Q_{ref}	Q_{avg}
0.743	0.726
1.665	1.657
2.471	2.458
2.548	2.544
2.571	2.599
5.083	5.075
6.868	6.724
6.802	6.799
12.528	12.538
15.670	15.710
15.689	15.733
19.988	19.413
24.818	25.265
25.896	26.374
27.066	27.801

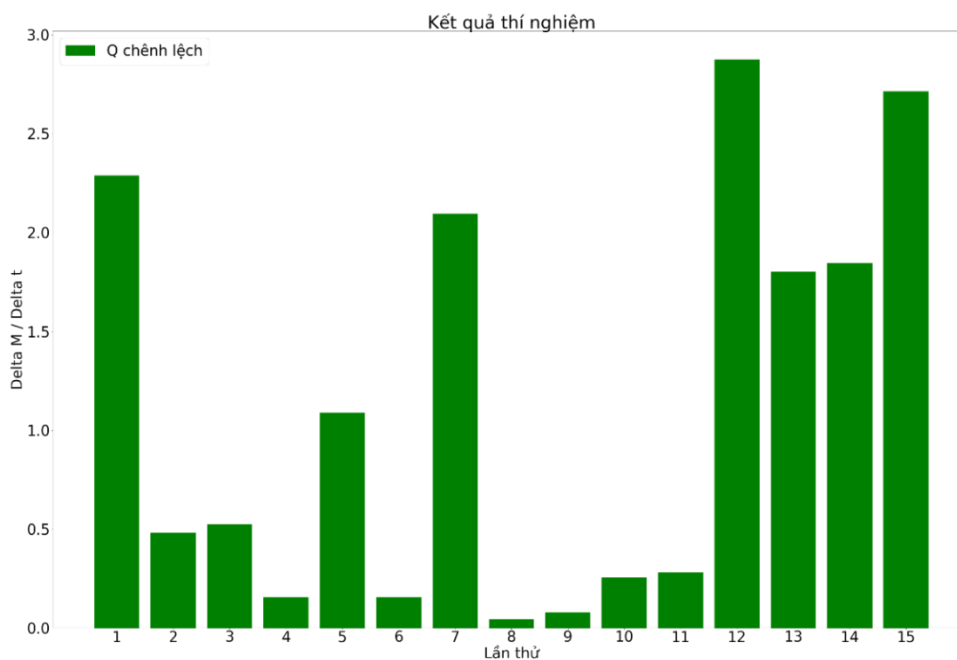
Bảng 1: Số liệu về tốc độ dòng chảy nước tiểu của máy Niêu Gia Kí (Q_{avg}) và thiết bị được so sánh (Q_{ref})



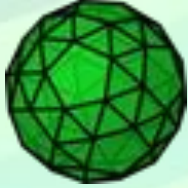
Sau khi áp dụng mô hình thứ nhất, chúng tôi có được sai số của Niệm Gia Kí so với thiết bị tham khảo là **1.1%**, một sai số có thể chấp nhận (dưới 5%). Kết quả được biểu thị trong các đồ thị dưới đây:



Biểu đồ 1: Trục quan giữa các giá trị Q tối đa, Q tham khảo và Q thử nghiệm.



Biểu đồ 2: Biểu đồ cột thể hiện sự chênh lệch Q giữa thiết bị thí nghiệm và thiết bị tham khảo trong từng lần đo.



VI. Đánh giá và cải tiến mô hình

1) Ưu điểm mô hình:

- Mô hình đánh giá độ chính xác của thiết bị đơn giản và cho kết quả chính xác.
- Dựa vào mô hình thứ 2, ta có thể dự đoán được những rủi ro của thiết bị trong một khoảng thời gian vận hành, từ đó có thể tính được chi phí bảo trì của thiết bị.
- Từ mô hình thứ 3, ta có thể so sánh giữa sản phẩm đang thử nghiệm và sản phẩm đã có sẵn trên thị trường. Dựa vào đó, ta có thể đưa ra quyết định đưa sản phẩm ra thị trường hay không.

2) Nhược điểm mô hình:

- Chưa định lượng được nhu cầu của khách hàng.
- Chưa xét tới các tính năng bổ trợ của thiết bị.

3) Hướng cải tiến mô hình:

- Dựa vào việc khảo sát thị trường và chi phí đã tính được ở trong mô hình 2, ta có thể đưa ra một mức giá bán hợp lí sao cho vừa đáp ứng được nhu cầu của người tiêu dùng vừa tối đa hoá được lợi nhuận của doanh nghiệp.
- Thêm các yếu tố như xác suất xảy ra sai sót bất thường (random error) và chi phí xử lí lỗi này vào trong mô hình kinh tế.
- Xét thêm nhiều yếu tố khác như tính tiện lợi của thiết bị, kích thước thiết bị, thiết bị có dễ sử dụng hay không, ...

VII. Phụ lục

Code mẫu xây dựng biểu đồ biểu diễn các mối liên hệ giữa thời gian, tốc độ và thể tích thải ra khi bài tiết được đo bằng máy Niêu Gia Ký:

```
fig, axes = plt.subplots(nrows = 3, ncols = 3, figsize = (15, 10))
axes[0][0].scatter(time, vol)
axes[0][0].set_xlabel("Thời gian")
axes[0][0].set_ylabel("Thể tích")
axes[0][0].grid(True)
```

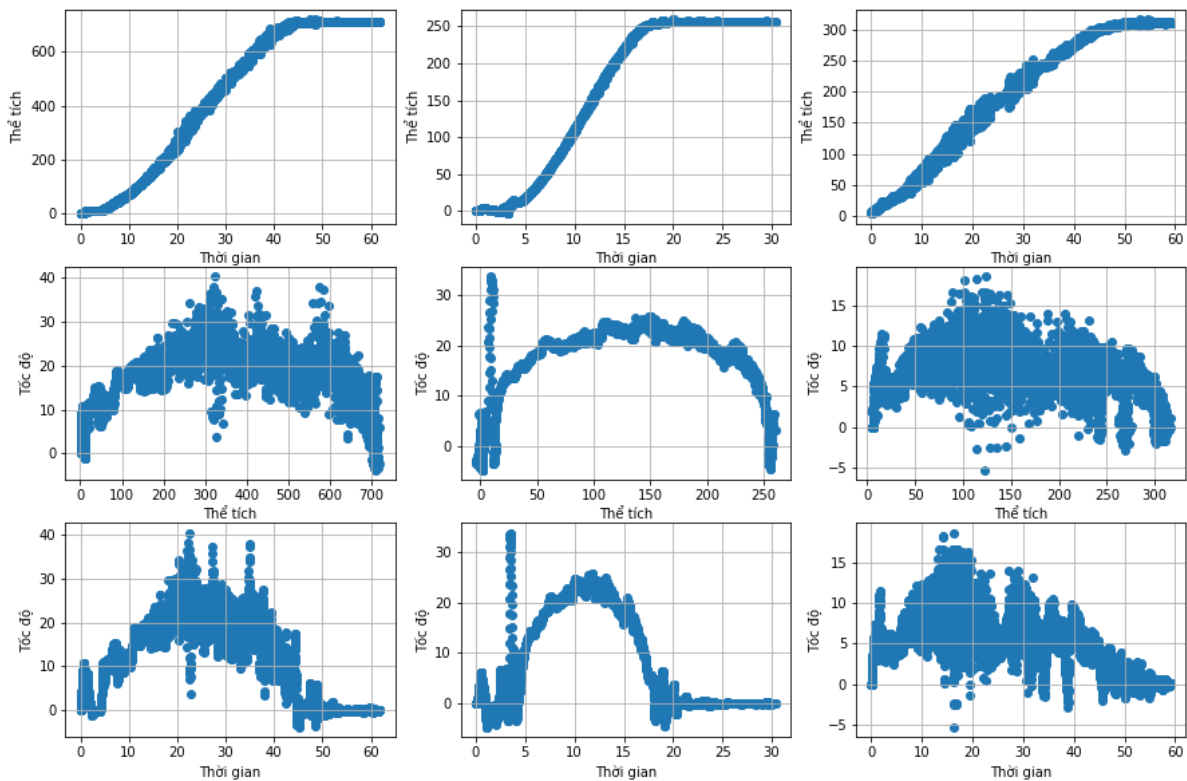


```
axes[1][0].scatter(vol, rate)
axes[1][0].set_xlabel("Thể tích")
axes[1][0].set_ylabel("Tốc độ")
axes[1][0].grid(True)

axes[2][0].scatter(time, rate)
axes[2][0].set_xlabel("Thời gian")
axes[2][0].set_ylabel("Tốc độ")
axes[2][0].grid(True)

.....
```

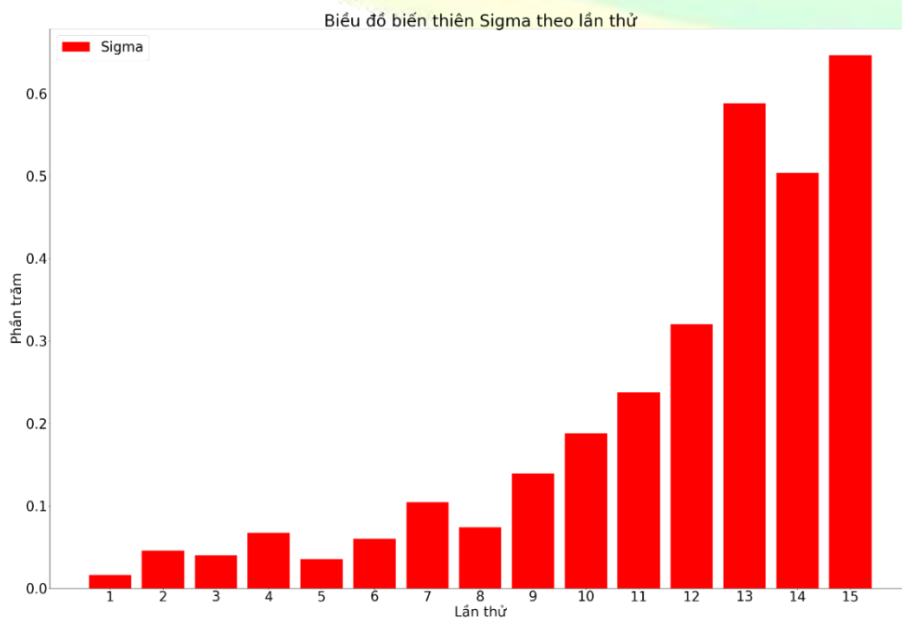
Biểu đồ kết quả:



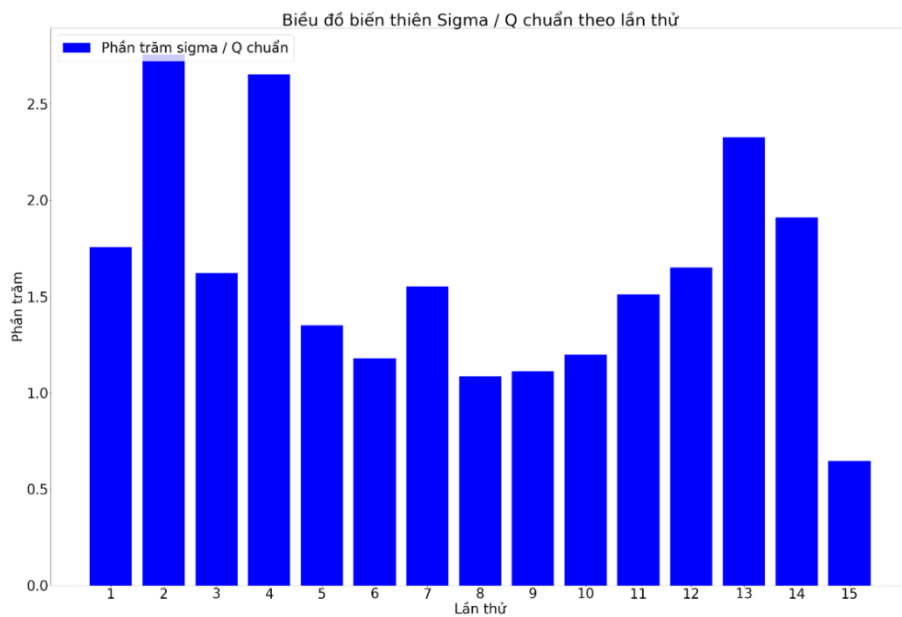
Biểu đồ phân tích về sự tương quan giữa tốc độ, thể tích và thời gian bài tiết của ba bộ dữ liệu.



Biểu đồ biểu diễn sự biến thiên các số liệu đo của máy Niệu Gia Kỳ:



Biểu đồ thể hiện sự biến thiên của sai số theo lần thử.



Biểu đồ thể hiện sự biến thiên của sai số Q thiết bị đo tham khảo theo lần thử.



VIII. Tham khảo

- [1] [Emerging Use of Early Health Technology Assessment in Medical Product Development: A Scoping Review of the Literature.](#)
- [2] [A model for priority setting of health technology assessment: the experience of AHP-TOPSIS combination approach.](#)
- [3] [Headroom - Analysis.](#)
- [4] [Introduction to health technology assessment.](#)
- [5] [Bayesian methods in health technology assessment: a review.](#)
- [6] [Methods in health service research: An introduction to bayesian methods in health technology assessment.](#)
- [7] [Chuỗi Markov.](#)
- [8] [Kỹ thuật Y Sinh.](#)



XI. Mục lục

MÔ HÌNH ĐÁNH GIÁ THIẾT BỊ Y SINH

I. Lời nói đầu	1
II. Đặt vấn đề	2
III. Giả thiết	2
IV. Mô hình hóa và giải quyết bài toán	3
1) <i>Giới thiệu sơ lược về chuỗi Markov (Markov Chain)</i>	3
2) <i>Mô hình 1: Chỉ giải quyết về độ chính xác của thiết bị</i>	3
3) <i>Mô hình 2: Chỉ giải quyết vấn đề về tài chính và thời gian sử dụng</i>	5
4) <i>Mô hình 3: Giải quyết đồng thời về độ chính xác và vấn đề tài chính, đưa ra quyết định tiếp tục hoặc tạm ngưng thử nghiệm sản phẩm</i>	8
V. Thực nghiệm	9
VI. Đánh giá và cải tiến mô hình	11
1) <i>Ưu điểm mô hình:</i>	11
2) <i>Nhược điểm mô hình:</i>	11
3) <i>Hướng cải tiến mô hình:</i>	11
VII. Phụ lục	11
VIII. Tham khảo	14
XI. Mục lục	15