



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2015

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

A.M.: 09100298

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ:

ΒΟΝΤΑ ΦΙΛΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΒΟΝΤΑ ΦΙΛΙΑ

ΚΑΡΩΝΗ ΡΙΤΣΑΡΝΤΣΟΝ-ΧΡΥΣΗΣ

ΚΟΥΚΟΥΒΙΝΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΜΠ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΜΠ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΜΠ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---------------|---|
| Περίληψη..... | 4 |
| Abstract..... | 6 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ - ΟΡΙΣΜΟΙ

| | |
|------------------------------------|----|
| 1.1 Γενικά..... | 8 |
| 1.2 Στόχοι..... | 10 |
| 1.3 Ιστορική αναδρομή..... | 11 |
| 1.4 Βασικές έννοιες - Ορισμοί..... | 12 |
| 1.4.1 Μέτρα κινδύνου..... | 12 |
| 1.4.2 Μέτρα νοσηρότητας..... | 21 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ - ΜΕΛΕΤΕΣ

| | |
|---|----|
| 2.1 Κλινικές δοκιμές..... | 26 |
| 2.2 Φάσεις κλινικών δοκιμών..... | 28 |
| 2.3 Επιδημιολογικές μελέτες..... | 34 |
| 2.4 Σχεδιασμός..... | 43 |
| 2.4.1 Μελέτες με βάση τον πληθυσμό..... | 45 |
| 2.4.2 Δειγματοληψία με βάση την έκθεση - μελέτες κοορτής..... | 48 |
| 2.4.3 Δειγματοληψία με βάση τη νόσο - μελέτες μαρτύρων-ασθενών..... | 50 |
| 2.4.4 Σχόλια..... | 52 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

| | |
|--|-----------|
| 3.1 Στατιστικό Κάππα..... | 57 |
| 3.2 Έλεγχοι υποθέσεων και διαστήματα εμπιστοσύνης για RR και OR..... | 62 |
| 3.3 Ανάλυση δεδομένων..... | 67 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 94 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην εργασία αυτή μελετάμε τη σχέση που υπάρχει ανάμεσα σε νόσους, στον ανθρώπινο πληθυσμό και στο περιβάλλον. Προσπαθούμε να ανακαλύψουμε την ύπαρξη αιτιότητας για συγκεκριμένες εκβάσεις μιας νόσου από παράγοντες κινδύνου και από χαρακτηριστικά, και να εξάγουμε σωστά συμπεράσματα για την εξέλιξη της νόσου, από την εμφάνιση μέχρι την τελική έκβαση της. Επίσης, αντιλαμβανόμαστε πως το πεδίο και οι δράσεις του επιστήμονα επιδημιολόγου είναι καίριες στην αντιμετώπιση προβλημάτων δημόσιας υγείας. Αναφερόμαστε σε ορισμένα ποσοτικά μέτρα, τα οποία έχουν τη μορφή αναλογιών (ποσοστών), που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της έκτασης μιας νόσου (επιπολασμός, επίπτωση), για τον υπολογισμό της συχνότητας εμφάνισης θανάτων (δείκτης θνησιμότητας), και για τη σύνδεση παραγόντων κινδύνου με την έκβαση μιας νόσου (σχετικός κίνδυνος, λόγος σχετικών πιθανοτήτων). Για την καλύτερη κατανόηση των εννοιών και της χρήσης των μέτρων αυτών παραθέτουμε παράδειγματα γενικά, αλλά και για συγκεκριμένες νόσους και πληθυσμούς (με γραφήματα και πίνακες).

Έπειτα, περνάμε στις κλινικές δοκιμές, στις οποίες ελέγχεται η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και των θεραπευτικών αγωγών. Αυτές διακρίνονται σε μελέτες φάσεις I ως IV, και αναλύουμε κάθε φάση ξεχωριστά, και ιδιαίτερα τη μελέτη φάσης III όπου γίνεται ο πραγματικός έλεγχος του φαρμάκου και της θεραπείας. Ακολουθώντας, εξετάζουμε τις επιδημιολογικές μελέτες και τα είδη τους, δίνοντας περισσότερη προσοχή στις μελέτες κοορτής και τις μελέτες μαρτύρων-ασθενών. Αναφέρουμε τα βήματα για τον σχεδιασμό συγκεκριμένων μελετών, και τις συγκρίνουμε σχολιάζοντας τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα αυτών. Σε κάθε περίπτωση παραθέτουμε παραδείγματα που βοηθούν στην κατανόηση εννοιών και μεθόδων.

Ύστερα, αναφερόμαστε στο στατιστικό Κάλππα, το οποίο είναι ένα μέτρο για την αξιοπιστία και την επαναληψιμότητα ενός πειράματος ή μίας έρευνας, καθώς και σε λίγη θεωρία που αφορά στους έλεγχους υποθέσεων και στα διαστήματα εμπιστοσύνης για τον σχετικό κίνδυνο και το λόγο σχετικών πιθανοτήτων, κάνοντας σε κάθε περίπτωση χρήση συγκεκριμένων παραδειγμάτων.

Τέλος, κάνουμε ανάλυση δεδομένων, πρώτα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην Κύπρο, και στη συνέχεια για τη σαλμονέλλωση στις περιφέρειες της Ελλάδας ανά φύλο. Στην πρώτη περίπτωση υπολογίζουμε την επίπτωση ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος για κάθε επαρχία ξεχωριστά, καθώς και την συνολική επίπτωση, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα αλλά μη μπορώντας τελικά να βγάλουμε κάποιο ασφαλές συμπέρασμα. Στη δεύτερη περίπτωση υπολογίζουμε την επίπτωση ανά έτος και ανά φύλο για κάθε περιφέρεια της Ελλάδας χωριστά, δίνοντας διαγράμματα της εξέλιξης της επίπτωσης με το χρόνο, και υπολογίζουμε τον σχετικό

κίνδυνο και το λόγο σχετικών πιθανοτήτων (μεταξύ των δύο φύλων), βρίσκοντας και ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το καθένα. Από τα διαστήματα εμπιστοσύνης συμπεραίνουμε πως ο παράγοντας φύλου δεν σημαίνει και μεγαλύτερο κίνδυνο σαλμονέλλωσης, για καμία από τις περιφέρειες, ενώ από τα διαγράμματα επίπτωσης παρατηρούμε μία γενική τάση μείωσης της επίπτωσης (αφορά στα έτη 2004 ως 2011). Γνωρίζουμε πως οι καλύτερες συνθήκες υγιεινής και η σωστότερη συντήρηση των τροφίμων, είναι ένας σημαντικός λόγος για τη μείωση των κρουσμάτων της νόσου. Επιπλέον, στα δύο τελευταία διαγράμματα φαίνεται η τάση σταδιακής μείωσης της επίπτωσης και για τα δύο φύλα, σε όλη την Ελλάδα συγκεντρωτικά.

ABSTRACT

In this thesis we study the relationship between diseases, human population and environment. We try to discover the existence of causation between specific outcomes of a disease and risk factors and characteristics, and to derive right conclusions for the development of the disease from its first appearance to its final outcome. Also, we realize that the field and the actions of the epidemiologist are crucial in dealing with public health problems. We refer to certain quantitative measures, which have the form of proportions (percentages), that are used for the assessment of the extent of a disease (prevalence, incidence), for the estimation of the frequency of death occurrence (mortality rate), and for the relation of the risk factors with the outcome of a disease (relative risk, odds ratio). For a better understanding of the terms and the usage of these measures we give both general examples as well as specific examples about diseases and populations (with graphs and tables).

In the sequel, we continue with clinical trials, in which the effectiveness of the drugs and the treatments are tested. They are discerned to study phases from I to IV, and we analyse every phase separately, and especially we refer to the study phase III where the actual test of the drug and the treatment takes place. Subsequently, we examine the epidemiological studies and their types, paying more attention to the cohort studies and the case-control studies. We refer to the steps of designing particular studies, and we compare them commenting on their advantages and disadvantages. In any case we give examples that help the understanding of terms and methods.

Then, we refer to the Kappa statistic, which is a measure for the reliability and the repeatability of an experiment or a study, as well as to some theory that pertain to hypothesis tests and confidence intervals for the relative risk and the odds ratio, making in every case use of relevant examples.

Finally, we analyse data, first about the cervical cancer in Cyprus, and consequently for the salmonellosis per gender in different regions of Greece. In the first case we calculate the incidence per 100.000 women per year for every province separately, as well as the total incidence, comparing the results but without being able to draw a safe conclusion. In the second case we calculate the incidence per year and per gender for every region of Greece separately, showing diagrams of the development of the disease over time, and we calculate the relative risk and the odds ratio (between males and females), finding also a 95% confidence interval for each one. From the confidence intervals we conclude that the gender is not a risk factor of salmonellosis, for any of the regions, while from the incidence diagrams we notice a general tendency of decrease of the incidence (concerns years 2004 to

2011). We know that better hygiene conditions and more proper food preservation, is an important reason for the reduction of the disease cases. Furthermore, on the last two diagrams we present the tendency of the incidence decrementing for both genders, in Greece in general.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ - ΟΡΙΣΜΟΙ

1.1 Γενικά

Επιδημιολογία είναι η επιστήμη η οποία μελετά την κατανομή και την εξέλιξη νοσημάτων και χαρακτηριστικών στον ανθρώπινο πληθυσμό καθώς και των παραγόντων που επιδρούν σ' αυτόν. Βασίζεται στην υπόθεση ότι μια ομάδα ατόμων δεν νοσεί τυχαία από κάποια ασθένεια και στο ότι υποομάδες ανθρώπων με καθορισμένα χαρακτηριστικά είναι ταυτοποιήσιμες, συμπεριλαμβανομένων αυτών που εκτίθενται σε συγκεκριμένους παράγοντες και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μιας συγκεκριμένης νόσου. Χρησιμοποιούμε τον όρο παράγοντας-στοιχείο αναφερόμενοι σε οτιδήποτε εξωτερικό του ανθρώπινου σώματος που είναι ικανό να προκαλέσει κάποια ασθένεια ή άλλη επίδραση στην υγεία. Έτσι φάρμακα, χημικά, ακτινοβολία, συσκευές, ορυκτά είναι στοιχεία των οποίων η τοξικότητα είναι αντικείμενο έρευνας της επιδημιολογίας. Τις τελευταίες δεκαετίες αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ο σημαντικός ρόλος της επιδημιολογίας για τη δημόσια υγεία. Η επιδημιολογία είναι η βασική επιστήμη και το θεμέλιο για τη δημόσια υγεία.

Αντικείμενο μελέτης είναι και τα χαρακτηριστικά που συνδέονται τόσο με τον περιβαλλοντικό όσο και με τον γενετικό έλεγχο. Χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τον κίνδυνο ενός ατόμου να νοσήσει είναι το φύλο, η ηλικία (βασικοί παράγοντες), το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ (κίνδυνοι έκθεσης), το μορφωτικό ή κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, δείκτες συμπεριφοράς (περιγραφείς συμπεριφοράς), κ.α. Επιπλέον υπάρχει διάκριση της επιδημιολογίας σε περιγραφική και αναλυτική. Η περιγραφική επιδημιολογία εξετάζει την περιγραφική κατανομή παραγόντων που επηρεάζουν τον πληθυσμό όπως για παράδειγμα το φύλο, η ηλικία, η φυλή, το επάγγελμα, η γεωγραφική περιοχή. Η αναλυτική επιδημιολογία μελετάει τις αιτίες που προκαλούν ασθένειες στον ανθρώπινο πληθυσμό. Οι επιδημιολογικές μελέτες-έρευνες βασίζονται σε τεχνικές στατιστικής για την περιγραφή δεδομένων και την εκτίμηση υποθέσεων, βιολογικών αρχών και αιτιακών θεωριών. Οι επιδημιολογικές αποδείξεις ταυτοποιούν τους παράγοντες που σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο ασθένειας σε ομάδες ατόμων, ποσοτικοποιούν το μέγεθος της επιπρόσθετης ασθένειας που σχετίζεται με ένα παράγοντα-στοιχείο και παρέχουν το προφίλ του τύπου του ατόμου που είναι πιθανόν να εμφανίσει μια νόσο αφού προηγουμένως εκτεθεί σ' ένα τέτοιο στοιχείο.

Η επιδημιολογία εστιάζει στην γενική παρά στην ειδική αιτιότητα, δηλαδή για παράδειγμα ενδιαφέρεται για την ερώτηση «είναι το στοιχείο ικανό να προξενήσει την εμφάνιση νόσου;» αντί της ερώτησης «προκάλεσε εμφάνιση της νόσου σ' ένα συγκεκριμένο άτομο;». Αξίζει επίσης να επισημανθεί πως η συσχέτιση δεν είναι ισοδύναμη με την αιτιότητα, για ένα στοιχείο που αφορά μια νόσο. Χρησιμοποιούμε τον όρο συσχέτιση για να περιγράψουμε τη σχέση μεταξύ δύο γεγονότων, για παράδειγμα έκθεση σ' ένα χημικό στοιχείο και εμφάνιση μιας ασθένειας, τα οποία απαντώνται συχνότερα από κοινού απ' ότι θα περίμενε κανείς να συμβαίνουν τυχαία. Η συσχέτιση δεν συνεπάγεται απαραίτητα ένα αιτιακό αποτέλεσμα. Η αιτιότητα χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη σύνδεση μεταξύ δυο γεγονότων όταν το ένα γεγονός είναι ο αναγκαίος κρίκος σε μια αλυσίδα γεγονότων που έχουν ως συνέπεια το αποτέλεσμα. Φυσικά μπορεί να υπάρχουν εναλλακτικές αιτιακές αλυσίδες γεγονότων, οι οποίες δεν περιέχουν το στοιχείο, αλλά έχουν ως συνέπεια το ίδιο αποτέλεσμα. Οι επιδημιολογικές μέθοδοι δεν μπορούν να αποδείξουν επαγωγικά την αιτιότητα, όπως όλες οι εμπειρικές επιστήμες δεν μπορούν να αποδείξουν κατηγορηματικά μια αιτιακή σχέση. Ωστόσο οι επιδημιολογικές αποδείξεις δικαιολογούν την εξαγωγή ενός συμπεράσματος για το ότι ένα στοιχείο προκαλεί μια ασθένεια. Μια συσχέτιση που ταυτοποιείται σε μια επιδημιολογική μελέτη μπορεί να είναι ή να μην είναι αιτιακή.

Επίσης διακρίνουμε τις χρόνιες αρρώστιες και τις μολυσματικές ασθένειες, όπου η αιτιακή εξέλιξη των πρώτων κατανοείται μόνο εν μέρει σε σχέση με τις δεύτερες αντίστοιχα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν ψεγάδια, κάποια από τα οποία είναι αναπόφευκτα λόγω των περιορισμών στην τεχνολογία και στους πόρους που διαθέτουμε. Οπότε στην αξιολόγηση των επιδημιολογικών αποδείξεων οι ερωτήσεις κλειδιά είναι η έκταση στην οποία τα σφάλματα της μελέτης διακινδυνεύουν την αξιοπιστία των ευρημάτων της, και το αν η επίδραση των σφαλμάτων μπορεί να εκτιμηθεί και να ληφθεί υπόψη στην εξαγωγή συμπερασμάτων.

Στην επιδημιολογία κάθε νόσος περιγράφεται κυρίως από τη συχνότητα εμφάνισής της, το χρόνο διάρκειας και την εξέλιξη της. Όταν η συχνότητα εμφάνισης μιας νόσου είναι πολύ μεγαλύτερη από τη συνηθισμένη μπορούμε να ορίσουμε τη νόσο αυτή ως επιδημία. Θεωρώντας μ τη μέση εμφάνιση μιας νόσου, τότε εφόσον έχουμε συχνότερες χρησιμοποιώντας την κατανομή Poisson ορίζουμε ως άνω όριο επιτρεπτών τιμών την ποσότητα $\mu + 3\sqrt{\mu}$ πέραν της οποίας λέμε ότι έχουμε την εμφάνιση μιας επιδημίας.

Ο επιδημιολόγος παλαιότερα ήταν ο επιστήμονας που μελετούσε τις επιδημίες, αλλά σήμερα είναι ο ειδικός της υγείας ο οποίος αναλύοντας στατιστικά δεδομένα μελετά την εξέλιξη όλων των νόσων, την πορεία των θεραπειών καθώς και άλλων ζωτικών στοιχείων. Ο επιδημιολόγος μελετά την εμφάνιση μιας νόσου ή άλλων

σχετιζόμενων με την υγεία καταστάσεων σε καθορισμένους πληθυσμούς, εξασκεί την επιδημιολογία και ελέγχει τη νόσο. Το πεδίο δράσεων του αφορά στα ακόλουθα:

- i) ταυτοποίηση των παραγόντων κινδύνου για ασθένειες, ατυχήματα, θανάτους
- ii) περιγραφή του ιστορικού μιας νόσου
- iii) ταυτοποίηση ατόμων και πληθυσμών με μεγαλύτερο κίνδυνο ασθένειας
- iv) προσδιορισμός χώρων που το πρόβλημα δημόσιας υγείας είναι μεγαλύτερο
- v) επιμέλεια χρονικής εξέλιξης νόσων και άλλων καταστάσεων υγείας
- vi) εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της δραστηριότητας των προληπτικών και θεραπευτικών προγραμμάτων
- vii) παροχή πληροφοριών χρήσιμων στον σχεδιασμό υγείας και τη λήψη αποφάσεων για τη δημιουργία προγραμμάτων υγείας οι οποίες θέτουν τις σωστές προτεραιότητες
- viii) βοήθεια στην εκτέλεση των προγραμμάτων δημόσιας υγείας

Ο επιδημιολόγος στην επαγγελματική του εργασία μπορεί να επικεντρωθεί σε συγκεκριμένους τομείς όπως επιδημιολογικές μέθοδοι, μεταδοτικές ασθένειες, χρόνιες αρρώστιες, επιδημιολογία στοματικής και οδοντικής υγείας, κοινωνική επιδημιολογία, ψυχιατρική επιδημιολογία, φαρμακοεπιδημιολογία, περιβαλλοντική επιδημιολογία, αναπαραγωγική επιδημιολογία κ.α. Για παράδειγμα ο επιδημιολόγος μπορεί να διεξάγει μελέτες σε φάρμακα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για να αξιολογήσει τη δραστηριότητα και να εκτιμήσει κατά πόσο αυτά είναι ασφαλή.

2. Στόχοι

Η επιδημιολογία ως επιστημονική μελέτη παρέχει πληροφορίες για προβλήματα δημόσιας υγείας και για τις αιτίες αυτών των προβλημάτων. Στη συνέχεια αυτές οι πληροφορίες χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση των υπηρεσιών υγείας και της κοινωνικής κατάστασης γενικότερα. Συγκεκριμένα η επιδημιολογία δεν αφορά μονάχα τη μελέτη της κατανομής και των αιτιών των καταστάσεων που σχετίζονται με την υγεία αλλά και την εφαρμογή αυτής της μελέτης στο πεδίο της πρόληψης και του ελέγχου των προβλημάτων υγείας. Έτσι ώστε οι επιδημιολογικές έρευνες να παρέχουν τις κατάλληλες πληροφορίες στους υπεύθυνους των υπηρεσιών δημόσιας υγείας, ως προς το ποιοι είναι πιο ευάλωτοι σε μια νόσο, που αυτή η νόσος

συναντάται συχνότερα, τότε αυτή η νόσος παρουσιάζει έξαρση καθώς και για το τι είδους προγράμματα δημόσιας υγείας μπορούν να είναι πιο αποτελεσματικά. Με αυτόν τον τρόπο δύναται να οδηγηθούμε σε αποτελεσματικότερη κατανομή των διαθέσιμων πόρων, παράλληλα με την εφαρμογή καταλληλότερων προγραμμάτων υγείας σχεδιασμένα ώστε να παρέχουν καλύτερη γνώση για την πρόληψη και τον έλεγχο μιας νόσου.

Στόχοι της επιδημιολογίας είναι:

- i) η μέτρηση και περιγραφή της νοσηρότητας και θνησιμότητας ενός πληθυσμού
- ii) ο έλεγχος της χρονικής εξέλιξης μιας νόσου
- iii) η ανακάλυψη αιτιακών παραγόντων που προκαλούν μια νόσο
- iv) η μελέτη των συνθηκών και των αιτιών που προκαλούν επιδημίες
- v) η πρόληψη μέσω της κατανόησης του ιστορικού των νοσημάτων
- vi) η ταξινόμηση των νοσημάτων
- vii) ο προγραμματισμός, η οργάνωση και η αξιολόγηση των υπηρεσιών υγείας

3. Ιστορική αναδρομή

Η επιδημιολογία διαμορφώθηκε ως επιστήμη το μεσαίωνα για τη μελέτη μεγάλων επιδημιών, όπως η χολέρα, η πανώλη και η ευλογιά. Πολλοί ήταν αυτοί που προσπάθησαν να κατανοήσουν και να εξηγήσουν αρρώστιες, τραυματισμούς, θανάτους με επιστημονικό τρόπο. Ο πρώτος που ασχολήθηκε με το αντικείμενο της επιδημιολογίας είναι ο Ιπποκράτης (460-357 π.Χ.) στο έργο του «Περί αέρος, ύδατος και τόπων», όπου κατέγραψε τις εμπειρικές σχέσεις μεταξύ συγκεκριμένων ασθενειών και του τόπου εκδήλωσής τους, των συνθηκών διαβίωσης, της διατροφής, του κλίματος και άλλων αιτιών. Αργότερα ο Graunt (1620-1674) χρησιμοποίησε ποσοτικές μεθόδους για τη μελέτη της θνησιμότητας των αγοριών και τις ιδιομορφίες της παιδικής θνησιμότητας. Ο Farr (1807-1883) έθεσε τις βάσεις για τη χρήση δημογραφικών δεδομένων στην επιδημιολογική μελέτη εργαζόμενος ως υπεύθυνος ιατρικών θεμάτων στην στατιστική υπηρεσία της Αγγλίας. Την ίδια εποχή ο Snow (1813-1858) απέδειξε ότι η χολέρα προερχόταν από μικρόβιο που μεταδίδονταν από το νερό και την κοπριά. Στο αποτέλεσμα αυτό κατέληξε μελετώντας το νερό από την κεντρική ύδρευση δύο περιοχών, Lambeth και Southwork, με ίδια χαρακτηριστικά ως προς την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Το Lambeth, όπου το νερό ήταν καθαρό, είχε 8 φορές μικρότερη θνησιμότητα από χολέρα από το Southwork, όπου το νερό περιείχε απόβλητα. Με αυτόν τον τρόπο

συμπέρανε πως το νερό ήταν το κλειδί και όχι ο αέρας όπως πίστευαν τότε. Στον 20^ο αιώνα μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις ήταν η σύνδεση από τον Doll του καπνίσματος με τον καρκίνο του πνεύμονα. Το 1922 δημιουργήθηκε στο πανεπιστήμιο του Harvard Σχολή Δημόσιας Υγιεινής η οποία περιλαμβάνει τμήματα Επιδημιολογίας και Βιοστατιστικής. Η σχολή αυτή συνέβαλε σημαντικά στον καθορισμό και την προώθηση της επιστήμης της επιδημιολογίας.

4. Βασικές έννοιες - Ορισμοί

Όπως έχουμε αναφέρει θέλουμε να κατανοήσουμε αν και με ποιο τρόπο οι διαφορές μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού μπορούν να εξηγήσουν το μοτίβο της κατανομής μιας νόσου στον πληθυσμό. Προαπαιτούμενο για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ ενός παράγοντα κινδύνου και την κατάληξη μιας νόσου είναι η κατασκευή ορισμένων χρήσιμων ποσοτικών μέτρων. Η ποσοτικοποίηση της μέτρησης της έκθεσης είναι ακριβής και βασίζεται ουσιαστικά στη φύση και το ρόλο της έκθεσης στην υπό εξέταση νόσο. Επιπλέον τα αποτελέσματα για την κατάληξη μιας νόσου αναπαριστώνται σε διττή μορφή. Συνέπεια αυτού είναι οι επιδημιολόγοι να περιορίζονται στο να αξιολογήσουν την έκβαση μιας ασθένειας ως παρούσα ή απύουσα. Για την περιγραφή της συλλογής και της ανάλυσης δεδομένων που καταδεικνύουν τη σχέση μεταξύ της εμφάνισης μιας νόσου και διάφορων περιγραφικών χαρακτηριστικών των ατόμων ενός πληθυσμού, χρησιμοποιούνται οι έννοιες του επιπολασμού, της (αθροιστικής) επίπτωσης, του σχετικού κινδύνου και του λόγου σχετικών πιθανοτήτων για μια νόσο.

4.1 Μέτρα νοσηρότητας

Ο επιπολασμός και η επίπτωση μιας νόσου αναπαριστούν αναλογίες ενός πληθυσμού που πρόκειται να νοσήσει σε συγκεκριμένο χρόνο. Σημειώνουμε πως για τις μετρήσεις και στις δύο περιπτώσεις, η κλίμακα του χρόνου πρέπει να οριστεί προσεκτικά πριν τον υπολογισμό κάθε μιας από τις δύο ποσότητες. Ο χρόνος μπορεί να οριστεί ως

- i) ηλικία ενός ατόμου
- ii) χρόνος από την έκθεση σ' ένα συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου
- iii) ημερολογιακός χρόνος
- iv) χρόνος από τη διάγνωση

Σε κάποιες εφαρμογές προτιμάται ένα διαφορετικό είδος κλιμακοποίησης του χρόνου από την χρονολογική μορφή του. Για παράδειγμα στις μελέτες μολυσματικών ασθενειών μια χρήσιμη κλίμακα για το χρόνο ορίζεται να είναι ο αριθμός των διακεκριμένων επαφών με ένα μολυσμένο στοιχείο ή πρόσωπο.

Στιγμιαίος επιπολασμός μιας νόσου ονομάζεται η αναλογία ενός καθορισμένου πληθυσμού (που κινδυνεύει να νοσήσει) που έχει προσβληθεί από τη νόσο σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Ο **επιπολασμός περιόδου** αφορά οποιαδήποτε χρονική στιγμή μέσα σ' ένα χρονικό διάστημα. **Αθροιστική επίπτωση** μιας νόσου είναι η αναλογία ενός καθορισμένου πληθυσμού (που κινδυνεύει να νοσήσει στην αρχή ενός ορισμένου χρονικού διαστήματος) που προσβάλλεται από τη νόσο πριν το τέλος του χρονικού διαστήματος.

Δηλαδή, ισχύουν οι σχέσεις:

$$(\text{στιγμιαίος}) \text{ επιπολασμός} = \frac{\text{περιπτώσεις νόσου}}{\text{συνολικός πληθυσμός (που κινδυνεύει να νοσήσει)}}, (\text{συγκεκριμένη χρονική στιγμή})(1)$$

$$\text{επιπολασμός (περιόδου)} = \frac{\text{περιπτώσεις της νόσου}}{\text{συνολικός πληθυσμός (που κινδυνεύει να νοσήσει)}}, (\text{χρονικό διάστημα})(2)$$

$$(\text{αθροιστική}) \text{ επίπτωση} = \frac{\text{αριθμός νέων περιστατικών}}{\text{συνολικός πληθυσμός (που κινδ. να νοσήσει στην αρχή του χρον. διαστήμ.)}}, (\text{χρονικό διάστημα})(3)$$

Παρατηρούμε πως ο επιπολασμός (prevalence) είναι ένας στιγμιαίος δείκτης που εκτιμά την έκταση μιας νόσου στον πληθυσμό, ενώ η αθροιστική επίπτωση (incidence) λαμβάνει επιπλέον υπ' όψη και το χρόνο. Αξίζει να σημειωθεί πως το να κινδυνεύει κάποιος να νοσήσει σημαίνει πως είτε προηγουμένως υπήρξε ανεπηρέαστος από τη νόσο, είτε πως έχει ανακτήσει την ευπάθεια στη νόσο αφού προηγουμένως είχε προσβληθεί και αναρρώσει από αυτή. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου συγκεκριμένα άτομα δεν επηρεάζονται από μια νόσο. Για παράδειγμα οι γυναίκες δεν αναπτύσσουν καρκίνο του προστάτη άρα δεν κινδυνεύουν να νοσήσουν. Επομένως οι υπολογισμοί της εμφάνισης μιας νόσου ποικίλουν σύμφωνα με τους ορισμούς του ποιος κινδυνεύει να νοσήσει.

Παραθέτουμε τα ακόλουθα παραδείγματα για την καλύτερη κατανόηση των εννοιών:

Παράδειγμα 1:

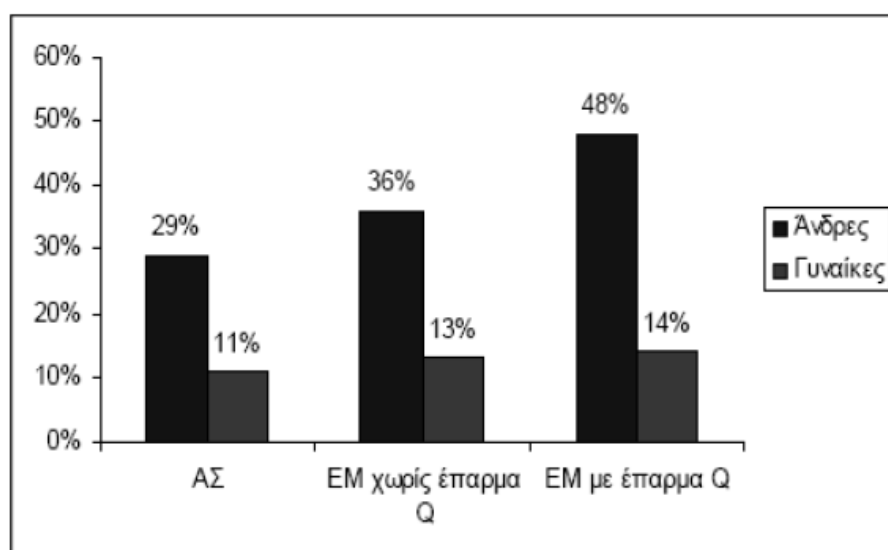
| Ηλικία | Άνδρες | Γυναίκες |
|----------|--------|----------|
| 18-34 | 49,5 | 43 |
| 35-44 | 55 | 46,5 |
| 45-54 | 50 | 42,2 |
| 55-64 | 41,5 | 33,5 |
| 65-74 | 29,4 | 20,6 |
| 75-89 | 9,3 | 7,3 |
| Συνολικά | 47,4 | 39,6 |

Πηγή: WHO Global Infobase SuRF 2 Country Profiles

Πίνακας 1: Επιπολασμός(%) του καπνίσματος, ανά ηλικία και φύλο

[Ροβίθης Μ. (2006): *Επιδημιολογία 2*]

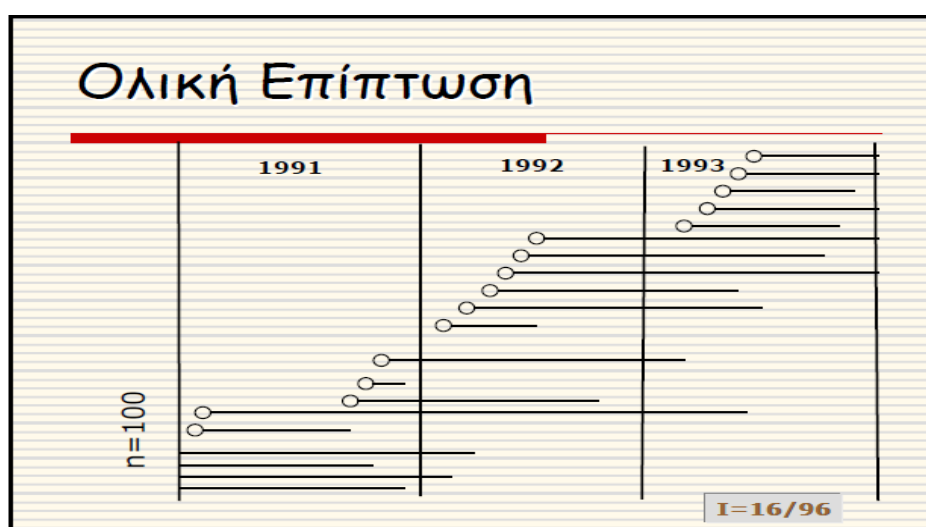
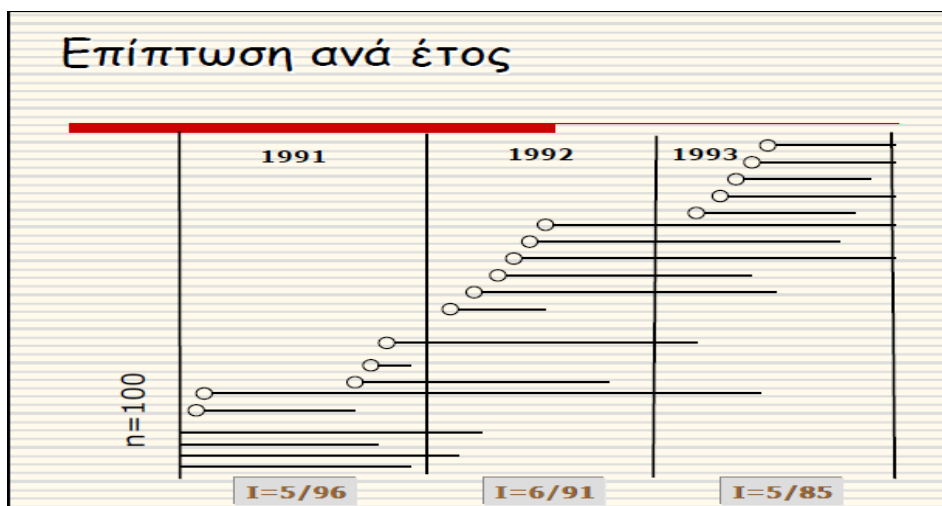
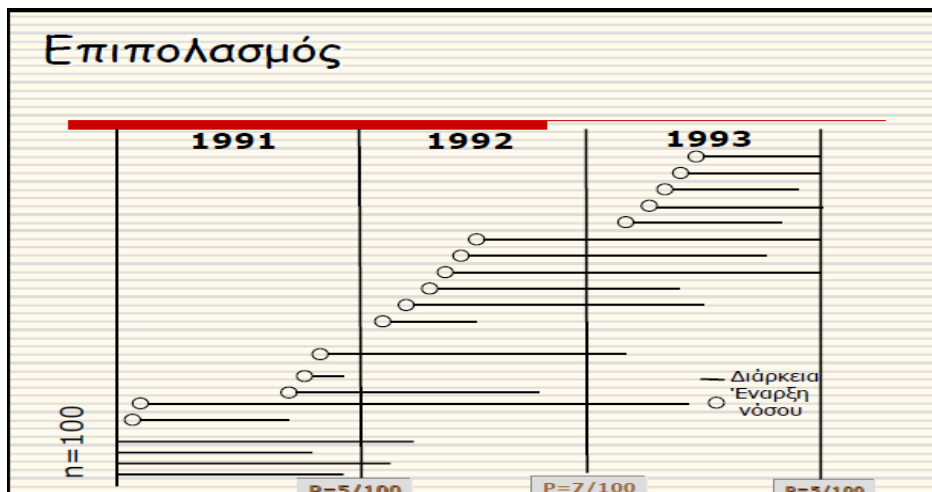
Παράδειγμα 2:



Γράφημα 1: Επιπολασμός των νυν καπνιστών ανά φύλο και τύπο στεφανιαίου συνδρόμου (GREECS μελέτη)

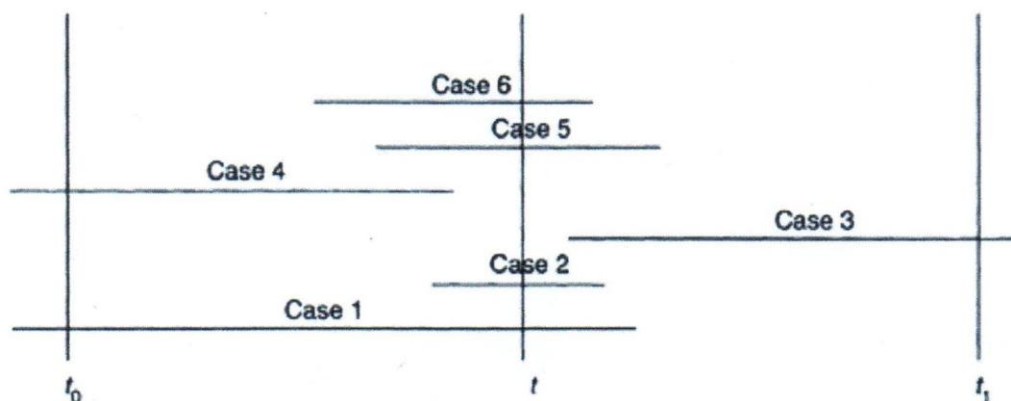
[Ροβίθης Μ. (2006): *Επιδημιολογία 2*]

Παράδειγμα 3:



[Τζανάκης Ν.: Μάθημα επιδημιολογίας]

Παράδειγμα 4:



Γράφημα 2: Έξι περιπτώσεις νόσου σε πληθυσμό 100 ατόμων (οι γραμμές αναπαριστούν τη διάρκεια της νόσου)

Από το γράφημα βρίσκουμε τον επιπολασμό και την επίπτωση. Ο στιγμιαίος επιπολασμός τη χρονική στιγμή t είναι $4/100$, επειδή σε πληθυσμό εκατό ατόμων υπάρχουν τέσσερις περιπτώσεις που νοσούν τη χρονική στιγμή t . Η επίπτωση στο χρονικό διάστημα $[t_0, t_1]$ είναι $4/98$, επειδή σε πληθυσμό εκατό ατόμων, οι περιπτώσεις 1 και 4 δεν κινδυνεύουν να νοσήσουν στην αρχή του χρονικού διαστήματος.

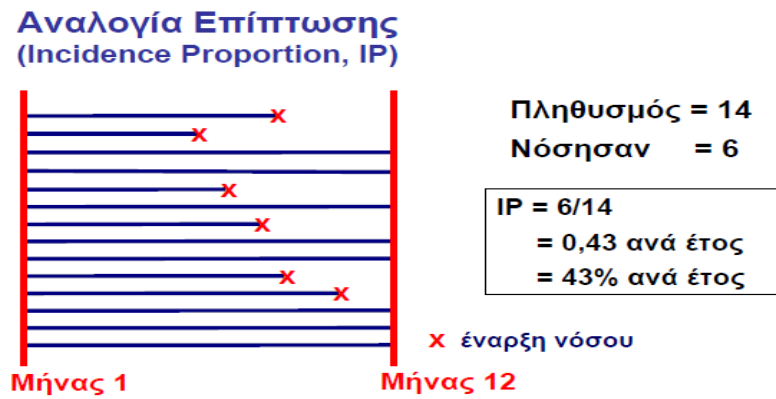
Παράδειγμα 5:

Κρούσματα ιλαράς ανά νομό, Ελλάδα, Σεπτ. 2005 - Απρ. 2006

| Νομός | Αριθμός Κρουσμάτων | Σύνολο Πληθυσμού | Επίπτωση/ 100.000 |
|--------------|--------------------|------------------|-------------------|
| Κεφαλληνίας | 7 | 39.488 | 17,73 |
| Θεσσαλονίκης | 102 | 1.057.825 | 9,64 |
| Ξάνθης | 62 | 101.856 | 60,87 |

[Ντάνης, Κ. και Παναγιωτόπουλος Τ. (2008): Πρόγραμμα εκπαίδευσης στην επιδημιολογική επιτήρηση και διερεύνηση επιδημιών ΕΣΔΥ – ΚΕΕΛΠΝΟ]

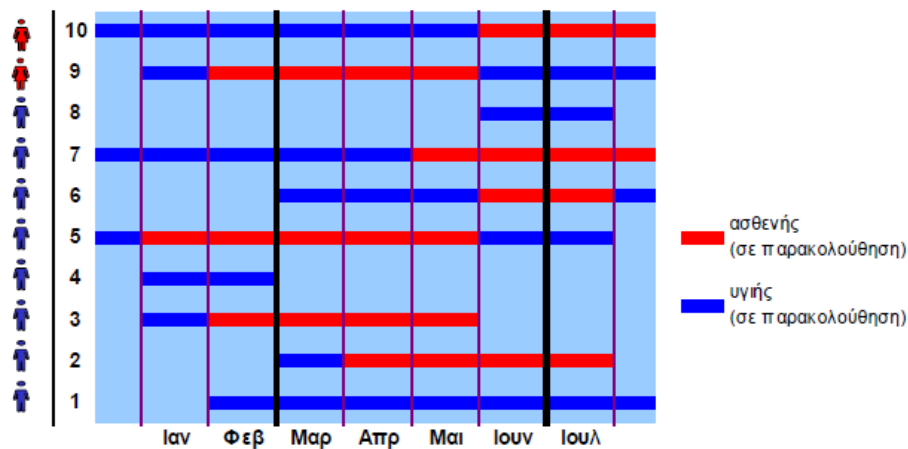
Παράδειγμα 6:



Παραδοχή: όλος ο “πληθυσμός σε κίνδυνο” παρακολουθείται για το ίδιο χρονικό διάστημα («ΚΛΕΙΣΤΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ»)

[Ντάνης, Κ. και Παναγιωτόπουλος Τ. (2008): Πρόγραμμα εκπαίδευσης στην επιδημιολογική επιτήρηση και διερεύνηση επιδημιών ΕΣΔΥ – ΚΕΕΛΠΝΟ]

Παράδειγμα 7:



Αναλογία γυναικών = $2 / 10 = 20\%$ Επιπολασμός 1 Μαρτίου = $3 / 8$
Odds για γυναίκα = $2 / 8$ Αναλογία επίπτωσης Μάρ-Ιουν = $4 / 8$
4 άτομα απέκτησαν νόσο τον Μάρτιο-Ιούνιο από 16 ανθρωπο-μήνες σε κίνδυνο
Πηλίκo επίπτωσης = $4 / 16$ ανθρωπο-μήνες = $1 / 4$ ανθρωπο-μήνες

[Ντάνης, Κ. και Παναγιωτόπουλος Τ. (2008): Πρόγραμμα εκπαίδευσης στην επιδημιολογική επιτήρηση και διερεύνηση επιδημιών ΕΣΔΥ – ΚΕΕΛΠΝΟ]

Παράδειγμα 8:

Τα πιο πρόσφατα στοιχεία για την επίπτωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στην Ελλάδα προκύπτουν από τη μελέτη GREECS, στην οποία από τον Οκτώβριο του 2003 ως τον Σεπτέμβριο του 2004 συγκεντρώθηκαν 2172 ασθενείς με αυτή την διάγνωση. Η ετήσια επίπτωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ήταν 22,6 ανά 10.000 άτομα (34 ανά 10.000 άνδρες και 11 ανά 10.000 γυναίκες). Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται αναλυτικά η ετήσια επίπτωση κατά φύλο, περιοχή και ηλικία.

| | Ανδρες | | | Γυναίκες | | | Σύνολο |
|---------------|---------------|------------------|------------------|-------------|------------------|------------------|--------------------|
| | Ασθενείς | Πληθυσμός στόχος | Ετήσια επίπτωση | Ασθενείς | Πληθυσμός στόχος | Ετήσια επίπτωση | Ετήσια επίπτωση |
| Ιπποκράτειο | 377 | - | - | 125 | - | - | - |
| Καρδίτσα | 187 | 64.577 | 29/10.000 | 60 | 64.964 | 9/10.000 | 19/10.000 |
| Λαμία | 372 | 90.803 | 41/10.000 | 120 | 87.968 | 14/10.000 | 28/10.000 |
| Χαλκίδα | 399 | 108.917 | 37/10.000 | 140 | 106.219 | 13/10.000 | 25/10.000 |
| Καλαμάτα | 215 | 89.617 | 24/10.000 | 58 | 87.259 | 7/10.000 | 15/10.000 |
| Ζάκυνθος | 99 | 20.068 | 49/10.000 | 20 | 18.947 | 10/10.000 | 30/10.000 |
| Σύνολο | 1.272* | 373.982 | 34/10.000 | 398* | 365.357 | 11/10.000 | 22,6/10.000 |

* Δεν συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς του Ιπποκράτειου

Πίνακας 2: Ετήσια επίπτωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου συνολικά, κατά φύλο και περιοχή

[Ροβίθης Μ. (2006): *Επιδημιολογία 2*]

Ο επιπολασμός και η αθροιστική επίπτωση δεν έχουν μονάδα μέτρησης αφού αντιστοιχούν σε αναλογίες, και κάποιες φορές εκφράζονται ως ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 0 και 1. Ο επιπολασμός και η αθροιστική επίπτωση είναι μέτρα νοσηρότητας-εμφάνισης μιας νόσου. Η απλούστερη χρησιμοποίησή τους είναι η σύγκριση μεταξύ υποομάδων οι οποίες έχουν βιώσει διαφορετικά επίπεδα έκθεσης. Για παράδειγμα σύγκριση του επιπολασμού του καρκίνου του πνεύμονα ανάμεσα σε ενήλικες άνδρες που έχουν καπνίσει σε οποιαδήποτε στιγμή της ζωής τους και σε άλλους (ενήλικες άνδρες) που δεν έχουν καπνίσει ποτέ.

Το κύριο μειονέκτημα για τη χρησιμοποίηση των μετρήσεων του επιπολασμού στην εξέταση της αιτιολογίας μιας νόσου, είναι πως δεν εξαρτάται μόνο από την έναρξη αλλά και από την διάρκεια της νόσου. Έτσι ένας πληθυσμός μπορεί να έχει χαμηλό επιπολασμό σε μια νόσο όταν η νόσος εμφανίζεται σπάνια, και επίσης όταν η νόσος εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα αλλά τα προσβεβλημένα άτομα μένουν άρρωστα μόνο για μια μικρή χρονική περίοδο (είτε λόγω ανάρρωσης είτε λόγω θανάτου). Αυτό περιπλέκει το ρόλο των παραγόντων κινδύνου, επειδή η διάρκεια

μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες (όπως η ιατρική θεραπεία) που είναι άσχετοι με αυτούς που προκάλεσαν τη νόσο σε πρώτη φάση. Επιπροσθέτως οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να αλλάξουν κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος του κινδύνου και έτσι μπορεί να υποθέσουμε διαφορετικές τιμές σε διάφορες χρονικές στιγμές. Οπότε οι διαφορές στον επιπολασμό ανάμεσα σε υποομάδες ενός πληθυσμού είναι αρκετές φορές δύσκολο να ερμηνευτούν.

Παράδειγμα 9:

| Cholesterol | Incidence (10 year) | | Prevalence | |
|-------------|---------------------|-----------|------------|-----------|
| | CHD | No CHD | CHD | No CHD |
| High | 85 (75%) | 462 (47%) | 38 (54%) | 371 (52%) |
| Low | 28 (25%) | 516 (53%) | 33 (46%) | 347 (48%) |

Source: Friedman et al. (1966).

Πίνακας 3: Δεδομένα επιπολασμού και επίπτωσης στεφανιαίας νόσου (άνδρες)

Στη στεφανιαία καρδιακή νόσο σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων έχει υψηλή πρόωρη θνησιμότητα. Τα δεδομένα του πίνακα 3 συσχετίζουν τα επίπεδα χοληστερόλης με τη στεφανιαία νόσο για άνδρες ηλικίας 30 έως 59 ετών. Τα δεδομένα επίπτωσης αναφέρονται σε μια ομάδα ανδρών χωρίς στεφανιαία νόσο αρχικά, των οποίων η χοληστερόλη μετρήθηκε στην αρχή μιας συνεχούς δεκαετούς περιόδου κατά τη διάρκεια της οποίας μετρήθηκαν οι περιπτώσεις των περιστατικών της στεφανιαίας νόσου. Από τα δεδομένα επίπτωσης είναι άμεσα προφανές, χωρίς ανάλυση, πως ένα σημαντικό μεγάλο κλάσμα περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου βρίσκεται στην ομάδα υψηλής χοληστερόλης συγκριτικά με την ομάδα χαμηλής χοληστερόλης. Αυτό δεν διακρίνεται στα δεδομένα επιπολασμού, όπου οι μετρήσεις χοληστερόλης και στεφανιαίας νόσου πάρθηκαν στο τέλος της περιόδου της δεκαετούς παρακολούθησης. Αυτή η ασυμφωνία ανάμεσα στα δύο αποτελέσματα μπορεί να προκύψει αν η υψηλή χοληστερόλη σχετίζεται μόνο με εκείνες τις περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου οι οποίες εμφάνισαν ταχεία θνησιμότητα (θάνατοι πριν το τέλος του χρονικού διαστήματος), και οπότε δεν συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση επιπολασμού. Μία εναλλακτική ερμηνεία είναι πως υπήρξαν μεταβολές στα επίπεδα χοληστερόλης των επιζήσαντων ασθενών της στεφανιαίας νόσου, αφότου έγιναν περιπτώσεις περιστατικών, έτσι ώστε στο τέλος της συνεχούς περιόδου τα επίπεδα τους να ήταν σχεδόν ίσα με των χωρίς στεφανιαία νόσο ανδρών.

Σ' αυτό το παράδειγμα είδαμε τον κίνδυνο χρησιμοποίησης δεδομένων επιπολασμού στην προσπάθεια να αποδείξουμε μια αιτιακή σχέση μεταξύ της έκθεσης και της αρχικής εμφάνισης μιας νόσου. Ενώ οι στατιστικές μέθοδοι εφαρμόζονται ισότιμα για δεδομένα επιπολασμού και επίπτωσης, αν ενδιαφερόμαστε για την αιτιότητα είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση της επίπτωσης αντί του επιπολασμού, ως μέτρο εμφάνισης νόσου.

Αξίζει να σημειώσουμε και τη σχέση επιπολασμού-επίπτωσης με την διάρκεια της νόσου. Ισχύει ότι ο επιπολασμός ισούται με την επίπτωση πολλαπλασιασμένη με τη μέση διάρκεια της νόσου. Αυτό άμεσα συνεπάγεται ότι η μέση διάρκεια της νόσου ισούται με το πηλίκο του επιπολασμού διά της επίπτωσης. Στο ακόλουθο παράδειγμα αυτό γίνεται εμφανές.

Παράδειγμα 10

| Άσθμα στις ΗΠΑ: Επιπολασμός, Επίπτωση, Διάρκεια νόσου | | | |
|--|------------------|----------------|------------------|
| AGE | Annual Incidence | Prevalence | Duration (years) |
| 0-5 | 6/1000 | 29/1000 | 4.8 |
| 6-16 | 3/1000 | 32/1000 | 10.7 |
| 17-44 | 2/1000 | 26/1000 | 13 |
| 45-64 | 1/1000 | 33/1000 | 33 |
| 65+ | ≈0 | 36/1000 | 33 |
| Total | 3/1000 | 30/1000 | 10 |

[Τζανάκης Ν.: Μάθημα επιδημιολογίας]

Τέλος, αναφέρουμε εδώ και την έννοια του **δείκτη θνησιμότητας** (mortality rate), ο οποίος είναι ένα μέτρο της συχνότητας εμφάνισης θανάτων σ' έναν ορισμένο πληθυσμό σ' ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Αν για παράδειγμα έχουμε ότι οι θάνατοι από τέτανο ήταν 17, σ' ένα συγκεκριμένο τόπο και μια συγκεκριμένη χρονιά που το σύνολο του πληθυσμού ήταν 58.000.000, τότε ο δείκτης θνησιμότητας θα είναι 0,029/100.000 /έτος.

Δηλαδή ισχύει:

$$\text{Δείκτης θνησιμότητας} = \frac{\text{θάνατοι κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου}}{\text{μέγεθος πληθυσμού}} \quad (4)$$

Παράδειγμα 11:

Δεδομένα της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας Ελλάδας

| Έτος | Θάνατοι | Πληθυσμός |
|------|---------|------------|
| 1998 | 102.668 | 10.516.366 |
| 1999 | 103.304 | 10.538.086 |

Ο ετήσιος (αδρός) ρυθμός θνησιμότητας το 1998 ήταν $102.668/10.516.366=0,00976$ ή **9,76 ανά 1000 κατοίκους** και το 1999 **9,80 ανά 1000 κατοίκους**

[Ροβίθης Μ. (2006): *Επιδημιολογία 2*]

4.2 Μέτρα κινδύνου

Για τη σύνδεση των παραγόντων κινδύνου με την έκβαση μιας νόσου χρησιμοποιούμε τα λεγόμενα μέτρα κινδύνου, όπως είναι ο σχετικός κίνδυνος και ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων. Αποτελούν μέρος της μελέτης της σχέσης ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου ή της έκθεσης και της εμφάνισης μιας νόσου. Για λόγους απλότητας κοιτάμε πρώτα τον απλούστερο τύπο παράγοντα κινδύνου, δηλαδή έναν ο οποίος μπορεί να πάρει δύο μόνο τιμές, π.χ. «εκτεθειμένος» ή «όχι εκτεθειμένος». Στην έκβαση της νόσου δίνουμε το γράμμα D και στον παράγοντα κινδύνου το E. Με αυτόν τον τρόπο έχουμε μόνο τέσσερα είδη ατόμων στον υπό εξέταση πληθυσμό, αυτά με δύο παράγοντες (D&E), με έναν παράγοντα και με κανένα παράγοντα. Χρησιμοποιώντας την έννοια της ανεξαρτησίας και των δεσμευμένων πιθανοτήτων συγκρίνουμε τις επιπτώσεις $P(D|E)$ και $P(D|\bar{E})$, όπου \bar{E} συμβολίζει το ενδεχόμενο «όχι E».

Ο **σχετικός κίνδυνος** (relative risk, RR) για μια έκβαση D σχετιζόμενη με έναν διττό παράγοντα κινδύνου E ορίζεται ως:

$$RR = \frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})} \quad (5)$$

ή αλλιώς

$$RR = \frac{\text{πιθανότητα ενδεχόμενου όταν εκτεθειμένος}}{\text{πιθανότητα ενδεχόμενου όταν όχι εκτεθειμένος}} \quad (6)$$

Είναι προφανές πως ο σχετικός κίνδυνος είναι μη αρνητικός αριθμός. Επίσης αν $RR=1$ αυτό ισοδυναμεί με το να πούμε ότι $P(D|E) = P(D|\bar{E})$ ή ότι D και E είναι ανεξάρτητα ενδεχόμενα ή ακόμα ότι ο κίνδυνος είναι ο ίδιος. Επιπλέον αν $RR>1$ τότε υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος ή πιθανότητα για το D όταν «εκτεθειμένος» (δηλαδή E), από όταν «όχι εκτεθειμένος» (δηλαδή \bar{E}). Όταν $RR<1$ ισχύει το αντίστροφο. Ο σχετικός κίνδυνος είναι η βάση για ένα πολλαπλασιαστικό μοντέλο για τον κίνδυνο, με την έννοια του ότι για να βρούμε τον κίνδυνο της νόσου για ένα εκτεθειμένο άτομο, παίρνουμε την τιμή αναφοράς του κινδύνου «όχι εκτεθειμένος» και την πολλαπλασιάζουμε με RR. Η ερμηνεία αυτού του γεγονότος γίνεται εύκολα. Για παράδειγμα αν κάποιος καπνίζει ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα αυξάνει στο δεκαπλάσιο, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του. Έτσι ο σχετικός κίνδυνος του καρκίνου του πνεύμονα που σχετίζεται με το κάπνισμα είναι 10.

Ένα μειονέκτημα είναι το περιορισμένο κάτω όριο του RR, αφού δεν γίνεται αρνητικός αριθμός, και επίσης ένα εγγενές άνω όριο, όπου για μια δοσμένη μέτρηση της τιμής αναφοράς κινδύνου $P(D|\bar{E})$ ο RR πρέπει να είναι μικρότερος ή ίσος του $\frac{1}{P(D|\bar{E})}$. Για παράδειγμα αν $P(D|\bar{E})=1/3$ τότε $RR \leq 3$ αφού το $P(D|E)$

δεν μπορεί να είναι μεγαλύτερο του 1. Αυτός ο περιορισμός στο πεδίο του RR αποτελεί θέμα μόνο για τις συνηθισμένες εκβάσεις ασθενειών. Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι ο σχετικός κίνδυνος δεν είναι συμμετρικός ως προς τον ρόλο των παραγόντων D και E. Δηλαδή ο σχετικός κίνδυνος του E σε σχέση με το D είναι διαφορετικό μέτρο συσχέτισης, και ισχύει

$$\frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})} \neq \frac{P(E|D)}{P(E|\bar{D})} \quad (7)$$

Παράδειγμα 12:

| Infant Mortality | Mother's Marital Status | | Total |
|------------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | Unmarried | Married | |
| Death | 16,712 | 18,784 | 35,496 |
| Live at 1 year | 1,197,142 | 2,878,421 | 4,075,563 |
| Total | 1,213,854 | 2,897,205 | 4,111,059 |

| Infant Mortality | Birth weight | | Total |
|------------------|------------------|---------------------|-----------|
| | Low Birth weight | Normal Birth weight | |
| Death | 21,054 | 14,442 | 35,496 |
| Live at 1 year | 271,269 | 3,804,294 | 4,075,563 |
| Total | 292,323 | 3,818,736 | 4,111,059 |

Source: National Center for Health Statistics.

Πίνακας 4: Βρεφική θνησιμότητα σχετιζόμενη με την οικογενειακή κατάσταση της μητέρας και με το βάρος γέννησης του βρέφους (Η.Π.Α, 1991)

Χρησιμοποιούμε τα δεδομένα του πίνακα 4 για τον υπολογισμό των σχετικών κινδύνων σ' ένα πληθυσμό. Εξ' ορισμού, ο σχετικός κίνδυνος για τη βρεφική θνησιμότητα στις Η.Π.Α το 1991, που σχετίζεται με το αν μία μητέρα είναι άγαμη τη στιγμή της γέννησης είναι:

$$(16.712/1.213.854)/(18.784/2.897.205)=2,12$$

Αυτό δείχνει ότι ο κίνδυνος θανάτου ενός βρέφους με μία άγαμη μητέρα είναι λίγο μεγαλύτερος από το διπλάσιο του κινδύνου όταν η μητέρα είναι έγγαμη.

Ο σχετικός κίνδυνος για τη βρεφική θνησιμότητα στις Η.Π.Α το 1991, που σχετίζεται με το χαμηλό βάρος γέννησης είναι:

$$(21.054/292.323)/(14.442/3.818.736)=19$$

Αυτό σημαίνει ότι ο κίνδυνος θανάτου ενός βρέφους με χαμηλό βάρος γέννησης είναι δεκαεννιά φορές μεγαλύτερος του κινδύνου όταν το βρέφος έχει κανονικό βάρος γέννησης. Συμπεραίνουμε επίσης πως το βάρος γέννησης έχει πολύ μεγαλύτερη επίδραση στη βρεφική θνησιμότητα απ' ότι η οικογενειακή κατάσταση της μητέρας.

Όπως ο σχετικός κίνδυνος μετρά συσχέτιση συγκρίνοντας την $P(D|E)$ με την $P(D|\bar{E})$, έτσι και ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio, OR) μετρά συσχέτιση συγκρίνοντας τις σχετικές πιθανότητες του D ενδεχόμενου, στις υποομάδες «εκτεθειμένος» και «όχι εκτεθειμένος». Ο **λόγος σχετικών πιθανοτήτων** για την έκβαση D σχετιζόμενη με έναν διττό παράγοντα κινδύνου E ορίζεται ως:

$$OR = \frac{\left(\frac{P(D|\bar{E})}{P(\bar{D}|\bar{E})} \right)}{\left(\frac{P(D|E)}{P(\bar{D}|E)} \right)} \quad (8)$$

ή αλλιώς

$$OR = \frac{\text{σχετική πιθανότητα περίπτωσης εκτεθειμένος}}{\text{σχετική πιθανότητα έλεγχου όχι εκτεθειμένος}} \quad (9)$$

Όπως και στον σχετικό κίνδυνο η τιμή $OR=1$ ισοδυναμεί με την ανεξαρτησία των ενδεχομένων D και E . Ισχύει $OR>1$ όταν υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για το D παρόντος του E , και $OR<1$ όταν υπάρχει μικρότερος κίνδυνος για το D παρόντος του E . Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων είναι και αυτός βάση ενός πολλαπλασιαστικού μοντέλου για τον κίνδυνο του D . Ομοίως με τον RR , το OR πρέπει να είναι μη αρνητικός αριθμός, αλλά αντίθετα από τον RR , το OR δεν έχει άνω όριο οποιαδήποτε και αν είναι η τιμή αναφοράς κινδύνου $P(D|\bar{E})$ για το «όχι εκτεθειμένος». Έτσι ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά ως μια κλίμακα συσχέτισης ακόμα και όταν η $P(D|\bar{E})$ είναι μεγάλη.

Παράδειγμα 13:

Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του πίνακα 4, ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων για τη βρεφική θνησιμότητα που σχετίζεται με το αν η μητέρα είναι άγαμη είναι:

$$\left[\frac{16.712/1.213.854}{1.197.142/1.213.854} \right] / \left[\frac{18.784/2.897.205}{2.878.421/2.897.205} \right] = 2,14$$

Σε σχέση με το χαμηλό βάρος γέννησης ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων είναι:

$$\left[\frac{21.054/292.323}{271.269/292.323} \right] / \left[\frac{14.442/3.818.736}{3.804.294/3.818.736} \right] = 20,4$$

Συγκρίνοντας το λόγο σχετικών πιθανοτήτων με τους αντίστοιχους σχετικούς κινδύνους που υπολογίσαμε στο Παράδειγμα 12, παρατηρούμε ότι τα δύο μέτρα

είναι παρόμοια. Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων είναι λίγο μεγαλύτερος σε κάθε περίπτωση.

Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων, παρόλο που σε πρώτη επαφή μαζί του μοιάζει πιο σύνθετος σε σχέση με την απλή ερμηνεία του σχετικού κινδύνου, χρησιμοποιείται συχνότερα, κυρίως επειδή είναι συμμετρικός ως προς τον ρόλο των D και E.

Green, M. D., Freedman, D. M., and Gordis, L. (2007): Reference Guide on Epidemiology

Jewell, N. P. (2004): Statistics for Epidemiology

Merrill, R. M. (2010): Introduction to Epidemiology(Fifth Edition)

Ντζούφρας, Ι. (2009): Εισαγωγή στην Βιοστατιστική και την Επιδημιολογία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ - ΜΕΛΕΤΕΣ

1. Κλινικές δοκιμές

Οι **κλινικές δοκιμές** (clinical trials) είναι πειραματικές-παρεμβατικές μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα διαφορετικών θεραπευτικών μέτρων σε ασθενείς. Στις κλινικές δοκιμές οι επιστήμονες παρεμβαίνουν στην φυσική πορεία της νόσου δίνοντας φάρμακα ή θεραπευτικές αγωγές σε τουλάχιστον μία από τις ομάδες μελέτης και μετά εξετάζουν την επίδραση των αγωγών στη νόσο. Δηλαδή σε γενικές γραμμές ορίζονται ως πολύ προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες παρέμβασης, με στόχο τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας φαρμάκων ή θεραπευτικών αγωγών.

Μια σωστά σχεδιασμένη και εκτελεσμένη κλινική δοκιμή είναι ένα ισχυρό πειραματικό εργαλείο και τεχνική, για τη μελέτη και εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας αγωγής. Τα βασικά στοιχεία μιας κλινικής δοκιμής είναι:

i) η **θεραπευτική αγωγή** (treatment) ή αλλιώς η **τεχνική παρέμβασης** (intervention technique).

Η θεραπευτική αγωγή είναι ο τρόπος παρέμβασης στον ασθενή, με σκοπό τη βελτίωση της κατάστασής του. Σε κάθε κλινική δοκιμή υπάρχει τουλάχιστον μία θεραπευτική αγωγή.

ii) η **ομάδα ελέγχου** ή **ψευδοφαρμάκου** ή **αδρανούς θεραπείας** (control/placebo groups).

Ψευδοφάρμακο ή αδρανής θεραπεία είναι η αγωγή κατά την οποία δεν γίνεται ουσιαστική θεραπεία. Μια τέτοια ομάδα αναφοράς, δεν λαμβάνει ουσιαστικά καμία θεραπεία. Στην πράξη της χορηγείται ένα εικονικό φάρμακο, κυρίως για ψυχολογικούς λόγους. Αυτό το εικονικό, ψεύτικο φάρμακο (χάπι) ονομάζεται ψευδοφάρμακο (placebo). Παίρνοντας ο ασθενής αυτό το ψευδοφάρμακο, νομίζει ότι του χορηγείται η ίδια θεραπεία με τις υπόλοιπες ομάδες. Επίσης, ενώ η ομάδα ελέγχου ή αδρανούς θεραπείας είναι η ομάδα των ασθενών που δεν λαμβάνει καμία θεραπεία, αρκετές φορές ορίζουμε μια παρεμφερή ομάδα, γνωστή ως **ομάδα ελέγχου** ή **ομάδα αναφοράς** (reference treatment group), η οποία και λαμβάνει τη συνηθισμένη θεραπεία που επικρατεί στην ιατρική βιβλιογραφία.

iii) **Μονή ή διπλή τύφλωση/άγνοια** (single or double blind).

Μονή τύφλωση/άγνοια ονομάζεται η κατάσταση κατά την οποία οι ασθενείς δεν γνωρίζουν την αγωγή που λαμβάνουν. Αυτό γίνεται κυρίως για αποφυγή μεροληψιών και για ψυχολογικούς λόγους. Στην περίπτωση της διπλής τύφλωσης/άγνοιας, ούτε οι ασθενείς αλλά ούτε και οι γιατροί ή νοσοκόμοι που καταγράφουν τα δεδομένα γνωρίζουν την αγωγή που λαμβάνει ο κάθε ασθενής.

iv) η **τυχαιοποίηση** (randomization/random allocation).

Δηλαδή η τυχαία κατανομή των αγωγών στα άτομα που συμμετέχουν σε μία κλινική δοκιμή. Υπάρχει επίσης και η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή. Στόχος αυτής της διαδικασίας είναι η εξάλειψη μεροληψίας επιλογής, δηλαδή η κατανομή των ασθενών να γίνει σύμφωνα με τις εκτιμήσεις και τις προτιμήσεις του γιατρού. Οι δύο ομάδες θα πρέπει να έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά και παρόμοιο μέσο επίπεδο κατάστασης νόσου.

Παραθέτουμε δύο μεροληπτικές συγκρίσεις:

- i) εγχειρισμένοι (βαριές περιπτώσεις) έναντι φαρμακευτικής αγωγής (ελαφριές περιπτώσεις)
- ii) εθελοντές (βαριές περιπτώσεις, νέο φάρμακο) έναντι μη εθελοντών (ελαφριές περιπτώσεις, παλιό φάρμακο)

Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι κλινικών δοκιμών. Ο πρώτος τύπος είναι η **κλινική ή θεραπευτική δοκιμή**, στην οποία συμμετέχουν ασθενείς και οι αγωγές είναι θεραπευτικές. Στόχος αυτού του τύπου δοκιμών είναι η θεραπεία της νόσου, και το μέγεθος του δείγματος κυμαίνεται από 20 ως 100 άτομα. Ο δεύτερος τύπος είναι οι **κύριες μελέτες πρόληψης** (primary prevention studies), στις οποίες συμμετέχουν υγιείς άνθρωποι. Σ'αυτήν την περίπτωση οι αγωγές περιλαμβάνουν μέτρα πρόληψης και προφύλαξης, ενώ στόχος είναι η αποφυγή εμφάνισης της νόσου σε υγιείς ανθρώπους. Ο τρίτος τύπος κλινικών δοκιμών είναι οι **δευτερεύουσες μελέτες πρόληψης** (secondary prevention studies), στις οποίες συμμετέχουν ασθενείς που συνήθως έχουν παρουσιάσει ένα επεισόδιο της νόσου, και που οι αγωγές περιλαμβάνουν μέτρα πρόληψης και προφύλαξης με στόχο την αποφυγή εμφάνισης δεύτερου επεισοδίου της νόσου ή χειροτέρευση της ιατρικής κατάστασης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτού του τύπου κλινικών δοκιμών είναι η χημειοθεραπεία σε καρκινοπαθείς. Τέλος, πρέπει να αναφέρουμε πως στις μελέτες πρόληψης απαιτείται μεγάλο μέγεθος δείγματος. Στις κύριες μελέτες πρόληψης απαιτείται δείγμα δέκα χιλιάδων ατόμων, ενώ στις δευτερεύουσες δείγμα χιλίων ατόμων.

2.Φάσεις κλινικών δοκιμών

Οι κλινικές δοκιμές διακρίνονται σε τέσσερις φάσεις. Συγκεκριμένα υπάρχουν μελέτες φάσης I έως IV. Οι **μελέτες φάσης I** αφορούν στην ανάπτυξη μιας θεραπείας ή φαρμάκου και την εξέταση του πόσο μπορεί να ανεχτεί ο ανθρώπινος οργανισμός το φάρμακο ή την αγωγή. Αυτές οι μελέτες γίνονται σε περιορισμένο αριθμό ανθρώπων και αφού έχουν προηγηθεί πρώτα εργαστηριακές δοκιμές σε ζώα. Στις μελέτες αυτής της φάσης συμμετέχουν ασθενείς οι οποίοι έχουν συνήθως δοκιμάσει ανεπιτυχώς όλες τις υπόλοιπες θεραπείες, συνεπώς είναι εθελοντές. Σκοπός της πρώτης φάσης είναι η εκτίμηση της μέγιστης δόσης του φαρμάκου που γίνεται αποδεκτό από τον οργανισμό χωρίς να υπάρξουν σοβαρές παρενέργειες. Ένα σύνηθες μέτρο των παρενεργειών είναι ο βαθμός τοξικότητας. Το όριο της μέγιστης δόσης ονομάζεται **μέγιστη αποδεκτή δόση-ΜΑΔ** (maximum tolerated dose-MTD) και στον καθορισμό της βοηθούν σε μικρό βαθμό και οι προκλινικές μελέτες σε μεγάλα ζώα.

Παράδειγμα 14:

Μελέτη καρκίνου

Βήματα:

1^ο : Εισαγωγή ενός μικρού αριθμού ασθενών (συνήθως τριών) ακολουθιακά στη μελέτη και χορήγηση μιας μικρής δόσης φαρμάκου σ'αυτούς

2^ο : Μέτρηση της τοξικότητας των ασθενών. Αν κανένας ασθενής δεν έχει υψηλό βαθμό τοξικότητας τότε αυξάνουμε τη δόση

3^ο : Αν ένας ασθενής ξεπερνά το όριο τοξικότητας τότε εισάγουμε άλλους τρεις στην μελέτη στην ίδια δόση

4^ο : Αν κανένας από τους νέους ασθενείς δεν ξεπεράσει το όριο τοξικότητας περνάμε στο επόμενο επίπεδο της δόσης

5^ο : Αν παρατηρήσουμε τουλάχιστον δύο ασθενείς που υπερβαίνουν το όριο τοξικότητας τότε σταματάμε τη μελέτη και θέτουμε ΜΑΔ το αμέσως προηγούμενο επίπεδο δόσης

Ως ΜΑΔ ορίζεται η ποσότητα φαρμάκου στην οποία το 1/3 των ασθενών ξεπερνούν το όριο τοξικότητας.

Πριν την έναρξη των μελετών φάσης I, ο ασθενής ενημερώνεται πως σπάνια υπάρχει βελτίωση της ιατρικής κατάστασης σ'αυτές τις μελέτες, και επίσης γι'αυτό το λόγο του δίνεται το δικαίωμα της αποχώρησης από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή επιθυμεί. Για την επιλογή ασθενών σε μελέτες φάσης I υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια. Αυτά είναι ο αποκλεισμός έγκυων γυναικών, η κατάλληλη ηλικία του ασθενή σύμφωνα με προκαθορισμένα ιατρικά πρότυπα, η δοκιμασία όλων των γνωστών θεραπειών στον ασθενή να είναι ανεπιτυχής, η μη λήψη άλλης παράλληλης θεραπείας και φαρμάκων από τον ασθενή, η ύπαρξη κανονικής λειτουργίας των οργάνων, και επίσης ο αναμενόμενος χρόνος ζωής να είναι μεγαλύτερος των δώδεκα εβδομάδων ώστε να υπάρχει χρόνος για να δράσει το φάρμακο. Τέλος, απαιτείται ο ασθενής να δώσει την έγγραφη συγκατάθεση του για συμμετοχή στη μελέτη.

Στις μελέτες φάσης I, **αρχική δόση** συνήθως καθορίζεται να είναι η δόση ενός σκευάσματος που είναι ίση με το 1/3 της ελάχιστης τοξικής δόσης, έτσι όπως αυτή προσδιορίζεται σε προκλινικές μελέτες σε μεγάλα ζώα. Η **τυποποιημένη δόση λειτουργίας-ΤΔΛ** είναι η μικρότερη δόση που προκαλεί αιματολογική, χημική ή μορφολογική αλλαγή στον οργανισμό ενός ζώου και που ο διπλασιασμός της δόσης αυτής δεν επιφέρει τον θάνατο. Το πρόγραμμα χορήγησης της ΤΔΛ είναι καθημερινό και διαρκεί περίπου τρεις με τέσσερις εβδομάδες. Επίσης αναφέρουμε και το συνηθισμένο σχήμα αύξησης δόσης (για δύο έως δώδεκα δόσεις) που είναι το εξής: $\delta \rightarrow 2\delta \rightarrow 3,3\delta \rightarrow 5\delta \rightarrow 7\delta \rightarrow 9\delta \rightarrow 12\delta \rightarrow 16\delta$. Τέλος, **προτεινόμενη δόση για θεραπευτική αγωγή** καθορίζεται να είναι η δόση που προκαλεί μέτρια τοξικότητα και μπορεί να εξαλειφθεί από τον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ **ελάχιστη τοξική δόση** ορίζεται η δόση στην οποία ένας ή παραπάνω από τους τρεις ασθενείς εμφανίζει συνεπή και εύκολα αφαιρούμενη τοξικότητα.

Οι **μελέτες φάσης II** είναι μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των φαρμάκων και των θεραπειών. Μετά τον καθορισμό της ΜΑΔ, επόμενος στόχος είναι ο προσδιορισμός της βιολογικής επίδρασης και της εμφάνισης παρενεργειών. Οι μελέτες φάσης II βασίζονται πολύ στις μελέτες φάσης I, και εξετάζουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στο επίπεδο της ΜΑΔ της πρώτης φάσης. Με αυτόν τον τρόπο αν η ΜΑΔ είναι χαμηλή τότε και η επίδραση του φαρμάκου θα είναι χαμηλή και αργή, ενώ αν η ΜΑΔ είναι υψηλή τότε θα παρουσιάζονται πολλές παρενέργειες. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικός ο σωστός καθορισμός της ΜΑΔ στη μελέτη φάσης I, για τη συνέχεια των δοκιμών.

Παράδειγμα 15:

Μελέτες δύο σταδίων

Το δεύτερο στάδιο του πειράματος αφορά στην προσπάθεια εντοπισμού μελετών που έχουν χαμηλή επίδραση θεραπείας (ή καθόλου). Έτσι αν $\theta \geq 20\%$ προχωράμε, διαφορετικά αν $\theta < 20\%$ σταματάμε τη μελέτη. Στις μελέτες φάσης II έχουμε συνήθως δεκατέσσερις ασθενείς στο πρώτο στάδιο και στο δεύτερο προστίθενται επιπλέον δέκα έως είκοσι ασθενείς. Στο δεύτερο στάδιο πλέον ελέγχουμε αν το φάρμακο έχει αρκετά μεγάλη επίδραση, έτσι ώστε να μπορεί να αντικαταστήσει ένα υπάρχον σκεύασμα.

Στις διάφορες φάσεις των κλινικών δοκιμών χρησιμοποιούμε κάποια μέτρα για να ελέγχουμε τη δράση των φαρμάκων. Ένα μέτρο, από τα πιθανά μέτρα δράσης των φαρμάκων, είναι η αποτελεσματικότητα η οποία υποδηλώνει το επί της % ποσοστό θετικής απόκρισης στο φάρμακο. Άλλο μέτρο είναι οι παρενέργειες, που όπως έχουμε αναφέρει προηγουμένως, εξαρτώνται από τον βαθμό τοξικότητας. Αν εξάγουμε θετικά αποτελέσματα τότε συνεχίζουμε στις μελέτες φάσης III, κατά τη διάρκεια των οποίων ελέγχουμε ακόμα πιο αναλυτικά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Χρειάζεται προσοχή λοιπόν αφού μία ψευδώς αρνητική μελέτη φάσης II μπορεί να είναι καταστρεπτική, με την έννοια ότι αποτρέπει τη χρήση ενός αποτελεσματικού φαρμάκου. Τέλος, παρουσιάζουμε ένα ακόμη μέτρο δράσης των φαρμάκων, το οποίο είναι ο στατιστικός έλεγχος στο δεύτερο στάδιο της υπόθεσης:

$$H_0 : \theta \leq \theta_0 \quad (\text{αναποτελεσματικό φάρμακο})$$

έναντι της εναλλακτικής υπόθεσης

$$H_1 : \theta > \theta_0 \quad (\text{αποτελεσματικό φάρμακο})$$

Προφανώς εδώ ενδιαφερόμαστε να απορρίψουμε την H_0 , δηλαδή την αναποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Σ' αυτόν τον έλεγχο είναι πολύ σημαντικό το μέγεθος του δείγματος, επειδή ένα μεγάλο δείγμα έχει μεγάλο κόστος, ενώ ένα μικρό δείγμα έχει πολύ μικρή ισχύ. Το πρόβλημα αυτό λύνεται με μελέτες πολλών σταδίων με ακολουθιακή έγκριση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου και σταδιακή εισαγωγή ασθενών, οι οποίες αυξάνουν την ισχύ του ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας, ενώ παράλληλα το κόστος παραμένει σε λογικά πλαίσια και μάλιστα στην περίπτωση αναποτελεσματικών φαρμάκων μειώνει το κόστος.

Στις **μελέτες φάσης III** γίνεται ουσιαστικά ο πραγματικός έλεγχος του φαρμάκου και της θεραπείας, και φυσικά αποτελούν τη συνέχεια και την επέκταση της φάσης II.

Συνήθως οι βιοστατιστικοί διαχειρίζονται δεδομένα φάσης III. Όταν λέμε απλά κλινική δοκιμή αναφερόμαστε στις μελέτες φάσης III. Για το λόγο αυτό θα αναλύσουμε διεξοδικά τις μελέτες αυτής της φάσης.

Καταρχάς θα αναφερθούμε στον προσχεδιασμό της μελέτης. Κάθε κλινική δοκιμή φάσης III είναι σχεδιασμένη προσεκτικά και το όλο πλάνο της είναι προγραμματισμένο και γραμμένο σ'ένα **πρωτόκολλο**, μέσω του οποίου γίνεται η έγκριση για τη μελέτη. Το πρωτόκολλο περιέχει πληροφορίες για το ιατρικό υπόβαθρο (ασθένεια και θεραπευτικές αγωγές), για την ανάθεση και την τυχαιοποίηση των αγωγών, για τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, για τον αριθμό των ασθενών (με προκαθορισμένη ισχύ και σημαντικότητα), και για τη διάρκεια της μελέτης. Το περίγραμμα ενός πρωτοκόλλου αποτελείται από τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

i) το **υπόβαθρο** ή τη **βιβλιογραφική ανασκόπηση μελέτης** (background).

Εδώ αναφέρονται οι προηγούμενες μελέτες, οι επιστημονικές εργασίες και οι διατριβές στο χώρο που εξετάζει η μελέτη. Ακόμα, ορίζεται η νόσος, οι πιθανότεροι παράγοντες κινδύνου, η εξέλιξη των θεραπευτικών αγωγών, και η επεξήγηση της νέας θεραπείας.

ii) τους **στόχους της μελέτης** (objectives).

Σ'αυτό το στοιχείο αναφέρονται το κύριο ερώτημα και η μεταβλητή απόκρισης, τα δευτερεύοντα ερωτήματα και οι μεταβλητές απόκρισης, οι υποθέσεις για τις υποομάδες, και οι δυσμενείς επιδράσεις και παρενέργειες.

iii) το **σχεδιασμό της μελέτης** (design).

Εδώ περιγράφονται αρχικά ο υπό μελέτη πληθυσμός, ειδικότερα τα κριτήρια συνυπολογισμού στον πληθυσμό και τα κριτήρια αποκλεισμού από τον πληθυσμό. Στη συνέχεια περιγράφεται το μέγεθος του δείγματος, οι προϋποθέσεις και οι εκτιμητές, ενώ γίνεται και εγγραφή των συμμετεχόντων στη μελέτη. Συγκεκριμένα αναφέρεται η γραπτή συγκατάθεση των συμμετεχόντων, η αποτίμηση της καταλληλότητας συμμετοχής, η αρχική εξέταση, και η μέθοδος ανάθεσης αγωγών (τυχαιοποίηση). Έπειτα περιγράφονται οι μέθοδοι παρέμβασης και οι αγωγές. Πρώτον, η περιγραφή αγωγής και το χρονοδιάγραμμα λήψης αγωγών, και δεύτερον τα μέτρα συμμόρφωσης. Ακολούθως υπάρχει περιγραφή των επισκέψεων παρακολούθησης και καταγραφής, και του χρονοδιαγράμματος. Ύστερα καταγράφονται μεταβλητές απόκρισης, εκπαίδευση, βάση της οποίας γίνονται ερωτήσεις της μορφής «είχατε πόνο στο στήθος τους τρεις τελευταίους μήνες;», συλλογή δεδομένων, και ποιοτικός έλεγχος. Ο ποιοτικός έλεγχος ειδικότερα περιλαμβάνει τρεις ελέγχους. Έλεγχος ερωτηματολογίων, βάσει του οποίου γίνεται πλήρης συμπλήρωση και σύγκριση με τα προηγούμενα ερωτηματολόγια καθώς και

έλεγχος με ιατρικά δεδομένα. Έλεγχος διαδικασιών, στον οποίο ελέγχονται ακραίες βιολογικές τιμές, συστηματικές μεροληψίες από τα άτομα που συλλέγουν δεδομένα, και εξοπλισμός. Η συχνότερη μεροληψία που συναντάμε είναι η μεροληψία μέτρησης, γι' αυτό παίρνουμε μετρήσεις από όλους τους νοσοκόμους. Έλεγχος θεραπευτικών αγωγών, δηλαδή έλεγχος ετικετών στα φάρμακα, έλεγχος στις δόσεις και έλεγχος αν οι ασθενείς παίρνουν σωστά τα φάρμακα τους. Μετά γίνεται περιγραφή της ανάλυσης των δεδομένων. Ειδικότερα, γίνεται προσωρινή ανάλυση, τελική ανάλυση, και τελευταία αναφέρεται η ορολογία.

iv) την **οργάνωση της μελέτης** (organization).

Σ' αυτό το πεδίο αναφέρονται οι ερευνητές που συμμετέχουν στη μελέτη. Δηλαδή μονάδες στατιστικής ανάλυσης και κέντρα διαχείρισης δεδομένων, εργαστήρια και άλλες ειδικές μονάδες, και κλινικές. Επίσης, γίνεται αναφορά στη διοίκηση της μελέτης και συγκεκριμένα στις οργανωτικές επιτροπές και υποεπιτροπές, στην επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων, και την οργάνωση χρηματοδότησης.

v) τα **παραρτήματα**.

Εδώ γίνεται αναφορά στον ορισμό των κριτηρίων καταλληλότητας συμμετοχής στη μελέτη και στον ορισμό των μεταβλητών απόκρισης.

Όσο αφορά στον ορισμό των ασθενών, αυτός δεν είναι εύκολος, και πρέπει να γίνεται με ακρίβεια και λεπτομέρεια. Επιπλέον, ο ορισμός των ασθενών περιλαμβάνει τον καθορισμό κάποιων υποομάδων, όπως για παράδειγμα αν θα αναφερθούμε μόνο σε γυναίκες ή άνδρες, αφού θα πρέπει να περιορίσουμε τη μελέτη σε συγκεκριμένες ομάδες με γνώμονα το φύλο ή την ηλικία. Τα κριτήρια αποκλεισμού ή συνυπολογισμού του υπό εξέταση πληθυσμού ορίζονται εδώ με σαφήνεια.

Για τις θεραπευτικές αγωγές πρέπει να πούμε πως περιλαμβάνουν το χρονοδιάγραμμα και το μέγεθος της δόσης. Ακόμα, επιλύουν το πρόβλημα αν χαθεί μια δόση και ορίζουν το ψευδοφάρμακο της αδρανούς θεραπείας. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου παρατηρούμε διάφορες αλλαγές στις μετρήσεις μεταβλητών απόκρισης, στις ομάδες που λαμβάνουν ψευδοφάρμακο κατά τη διάρκεια μιας αδρανούς θεραπείας, σε σχέση με ασθενείς που δεν λαμβάνουν καθόλου θεραπεία (επίδραση ψευδοφάρμακου), όπως για παράδειγμα στις μετρήσεις πίεσης. Αιτία αυτού του φαινομένου μπορεί να είναι και οι ψυχολογικοί λόγοι που προκαλούν αλλαγή στην πίεση (επίδραση ψευδοφάρμακου). Επιπλέον, υπάρχουν και οι **επιδράσεις Hawthorne**, σύμφωνα με τις οποίες ασθενείς που λαμβάνουν την ίδια θεραπεία, έχουν καλύτερη θεραπευτική πορεία στα πλαίσια κλινικών δοκιμών, σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν την ίδια θεραπεία αλλά βρίσκονται εκτός κλινικών δοκιμών, εκτός μελέτης. Αυτό το φαινόμενο εξηγείται λόγω καλύτερης

παρακολούθησης, λόγω του ενθουσιασμού και της αισιοδοξίας γιατρών και ασθενών, της μεγαλύτερης προθυμοποίησης των γιατρών να προσφέρουν βοήθεια όπως και των ασθενών να ακολουθήσουν τη θεραπεία, και για ψυχολογικούς λόγους. Φυσικά, η δόση και η αγωγή μπορεί να αλλάξει ανάλογα με την κατάσταση του ασθενή και τις παρενέργειες, μόνο που ο τρόπος πρέπει να αναφέρεται στο πρωτόκολλο.

Επίσης, κατά την εκτίμηση και τον καθορισμό των μεταβλητών απόκρισης, μετράμε συνήθως μία κύρια μεταβλητή και πολλές δευτερεύουσες, όπως συμπτώματα που αναφέρονται από ασθενείς, σημεία και συμπτώματα που καταγράφονται από γιατρούς, βιοχημικές μετρήσεις και μετρήσεις ιατρικών ελέγχων, και ερωτηματολόγια πόνου. Όμως χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί να προκύψει μεροληψία τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους γιατρούς αν γνωρίζουν τις θεραπείες, π.χ. η επίδραση του ψευδοφαρμάκου. Για το λόγο αυτό, όπως έχουμε αναφέρει, έχουμε μονή τύφλωση/άγνοια ασθενών, όπου οι ασθενείς δεν γνωρίζουν τη θεραπεία που λαμβάνουν, και διπλή τύφλωση/άγνοια ασθενών και ερευνητών, όπου ούτε οι ασθενείς ούτε οι ερευνητές γνωρίζουν τη θεραπεία που λαμβάνει ο κάθε ασθενής. Βέβαια, η περίπτωση αυτή δεν είναι πάντα εφικτή, αφού κάποιες θεραπείες έχουν συγκεκριμένες παρενέργειες, από τις οποίες ο ερευνητής καταλαβαίνει και τη θεραπεία που λαμβάνει ο κάθε ασθενής.

Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια του πρωτοκόλλου επιλέγονται ως δείγμα, γίνονται δεκτοί επίσημα με την καταγραφή του ονόματος τους στον κατάλογο και το ημερολόγιο της μελέτης και τους ανατίθεται ένας σειριακός κωδικός. Στη συνέχεια γίνεται η τυχαία ανάθεση τους σε μία θεραπεία. Η ανάθεση δεν είναι γνωστή ή προκαθορισμένη πριν την εισαγωγή του ασθενή για την αποτροπή μεροληψίας επιλογής. Συνηθίζεται να χρησιμοποιούνται φάκελοι με σειριακούς κωδικούς όπου αναφέρεται η θεραπεία, τηλεφωνικά κέντρα που αναθέτουν θεραπείες βάσει τυχαίων αριθμών (χρήσιμο σε πολυκεντρικές μελέτες), και το διαδίκτυο (πιο σύγχρονες μελέτες).

Τώρα, αποκλίσεις από το πρωτόκολλο αποτελούν οι αποκλεισμοί και οι αποσύρσεις ασθενών, οι οποίες μπορεί να προκύψουν λόγω κακής απόκρισης στη θεραπεία ή αποκάλυψης κάποιου λόγου αποκλεισμού του ασθενή ή ακόμα και από πολλές αποσύρσεις που εξασθενούν την αποτελεσματικότητα της τυχαιοποίησης και με αυτόν τον τρόπο μπορεί να καταλήξουμε σε μεροληπτικές συγκρίσεις. Οι αποκλίσεις από το πρωτόκολλο είναι ένα σημαντικό πρόβλημα για τις κλινικές δοκιμές, επειδή η θεραπεία θα πρέπει να ακολουθείται ακριβώς όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο, ενώ οι ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε αποκλίσεις από το πρωτόκολλο, όπως για παράδειγμα είναι τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αποκλείονται από τη μελέτη ή να παρακολουθούνται στενά, π.χ. από νοσοκόμες. Οι αποκλίσεις συχνά δεν αποφεύγονται λόγω της αλλαγής θεραπείας αλλά και εξαιτίας

της εθελοντικής απόσυρσης ασθενών από τη μελέτη, ακόμα και την αλλαγή γιατρού ή τόπου κατοικίας. Πολλές φορές συμπεριλαμβάνουμε στη μελέτη ασθενείς με ελλιπή δεδομένα για να μη χάσουμε ισχύ και γιατί η συμπεριφορά των ασθενών αυτών μπορεί να είναι τυπική για συγκεκριμένες αγωγές. Ακόμα, όταν έχουμε αγνοούμενες τιμές το αντιμετωπίζουμε χρησιμοποιώντας διάφορες γνωστές τεχνικές στατιστικής.

Όταν ένα φάρμακο κριθεί αποτελεσματικό με βάση τη μελέτη φάσης III, τότε τα αποτελέσματα ελέγχονται από έναν κρατικό οργανισμό ο οποίος το εγκρίνει και παρέχει την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου. Οι **μελέτες φάσης IV** αφορούν στην παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι ο εντοπισμός παρενεργειών ή προβλημάτων που δεν μπορούσαν να εντοπιστούν στη μελέτη φάσης III. Για παράδειγμα, τι γίνεται μετά από χρόνια χρήση του φαρμάκου. Επίσης, στις μελέτες φάσης IV περιλαμβάνονται και μελέτες έρευνας αγοράς.

3.Επιδημιολογικές μελέτες

Υπάρχουν δύο ειδών επιδημιολογικές μελέτες, οι **πειραματικές** (experimental studies), στις οποίες περιλαμβάνονται και οι κλινικές δοκιμές, και οι **μελέτες παρατήρησης** (observational medical surveys). Ο διαχωρισμός αυτός γίνεται ανάλογα με το αν ο ερευνητής παρεμβαίνει στη διαδικασία ή όχι. Έτσι, στις πειραματικές μελέτες ο ερευνητής παρεμβαίνει στο πείραμα ελέγχοντας την κατανομή των ατόμων μέσα στις ομάδες, ενώ αντιθέτως στις μελέτες παρατήρησης ο ερευνητής δεν παρεμβαίνει, απλά παρατηρεί και καταγράφει, με κύριο σκοπό τη διερεύνηση των αιτιών που προκαλούν μια νόσο και την κατασκευή διαγνωστικών-προγνωστικών μοντέλων.

Οι μελέτες παρατήρησης διακρίνονται σε **περιγραφικής** (descriptive surveys) και **αναλυτικής επιδημιολογίας** (analytic/aetiologic studies). Οι μελέτες αναλυτικής επιδημιολογίας χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις **μελέτες κοορτής** (cohort studies) και τις **μελέτες μαρτύρων-ασθενών** (case-control studies), ή αλλιώς **αναδρομικές μελέτες** (retrospective studies).

Για τον προσδιορισμό του αν ένα στοιχείο σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης μιας συγκεκριμένης νόσου ή γενικότερα μιας δυσμενούς έκβασης στην κατάσταση υγείας, επιζητούμε τη διεξαγωγή μιας πειραματικής μελέτης στην οποία τα υποκείμενα θα κατανέμονται τυχαία σε μία εκ των δύο ακόλουθων ομάδων: μία ομάδα εκτεθειμένη στο υπό εξέταση στοιχείο και μία άλλη όχι εκτεθειμένη. Μετά από μια χρονική περίοδο οι συμμετέχοντες στη μελέτη και από τις δύο ομάδες θα εκτιμηθούν ως προς την ανάπτυξη της νόσου. Αυτός ο τύπος μελέτης που

ονομάζεται τυχαιοποιημένη δοκιμή, κλινική δοκιμή ή πραγματικό πείραμα, θεωρείται το κορυφαίο μέτρο για τον προσδιορισμό της συσχέτισης ενός στοιχείου με μία νόσο ή μία κατάσταση υγείας. Ο σχεδιασμός ενός τέτοιου τύπου μελέτης χρησιμοποιείται συχνά για την εκτίμηση νέων φαρμάκων ή θεραπευτικών αγωγών, και είναι ο καλύτερος τρόπος να εξασφαλίσουμε ότι οποιαδήποτε παρατηρούμενη διαφορά στην έκβαση μεταξύ δύο ομάδων είναι πιθανό να είναι το αποτέλεσμα της χορήγησης του φάρμακου ή της θεραπευτικής αγωγής. Η τυχαιοποίηση ελαχιστοποιεί την πιθανότητα να υπάρχουν διαφορές στα σχετικά χαρακτηριστικά ανάμεσα σε όσους έχουν εκτεθεί στο στοιχείο και σε όσους δεν έχουν εκτεθεί. Οι ερευνητές που διεξάγουν κλινικές δοκιμές προσπαθούν να σχεδιάζουν μελέτες ελεγχόμενες από ψευδοφάρμακο και με διπλή τύφλωση/άγνοια, παρ'όλα αυτά υπάρχουν ηθικοί και πρακτικοί περιορισμοί που βάζουν όριο στη χρήση τέτοιων πειραματικών μεθοδολογιών για την εκτίμηση της αξίας των στοιχείων που θεωρούνται ωφέλιμα για τους ανθρώπους. Όταν οι επιδράσεις ενός στοιχείου θεωρηθούν ύποπτες να είναι επιζήμιες, δεν μπορούμε εις γνώση μας να εκθέσουμε ανθρώπους στο στοιχείο. Οι πειραματικές μελέτες στις οποίες άνθρωποι εκτίθενται σε στοιχεία που θεωρούνται ή είναι γνωστά ως τοξικά είναι απαγορευμένες ηθικά. Οι πειραματικές μελέτες μπορούν να γίνονται εκεί που το υπό εξέταση στοιχείο πιστεύεται ότι είναι ωφέλιμο, όπως στην περίπτωση ανάπτυξης και δοκιμής νέων φαρμάκων. Επίσης, μπορούν να διεξαχθούν πειραματικές μελέτες που συνεπάγονται τη διακοπή της έκθεσης σ' ένα ζημιογόνο στοιχείο, όπως για παράδειγμα οι μελέτες στις οποίες καπνιστές ανατίθενται τυχαία σε μια ποικιλία προγραμμάτων διακοπής καπνίσματος ή μη διακοπής.

Αντί να ελέγχει ο ερευνητής το ποιος είναι εκτεθειμένος στο στοιχείο και ποιος όχι, οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες είναι μελέτες παρατήρησης. Δηλαδή, οι μελέτες αυτές, παρατηρούν μία ομάδα ατόμων που έχει εκτεθεί στο στοιχείο που μας ενδιαφέρει, όπως είναι το κάπνισμα ή ένα βιομηχανικό χημικό, και τη συγκρίνουν με μία άλλη ομάδα ατόμων η οποία δεν έχει εκτεθεί τόσο. Έτσι, ο ερευνητής ταυτοποιεί μία ομάδα υποκειμένων που έχει εκτεθεί, εις γνώση της ή όχι, και συγκρίνει το βαθμό της νόσου ή θανάτου με αυτόν της μη εκτεθειμένης ομάδας. Σε αντίθεση με τις κλινικές δοκιμές, στις οποίες πιθανοί παράγοντες κινδύνου μπορούν να ελεγχθούν, οι επιδημιολογικές έρευνες γενικά, εστιάζουν σε άτομα που ζουν σε μια κοινότητα, των οποίων χαρακτηριστικά διαφορετικά αυτού για το οποίο ενδιαφερόμαστε, όπως είναι η διατροφή, η άσκηση, η έκθεση σε άλλα περιβαλλοντικά στοιχεία, και γενετικό ιστορικό, μπορεί να συνεισφέρουν στον κίνδυνο εμφάνισης της εν λόγω νόσου. Αφού αυτά τα χαρακτηριστικά δεν μπορούν να ελεγχθούν απευθείας από τον ερευνητή, ο ερευνητής αντιμετωπίζει τον πιθανό ρόλο τους στην υπό μελέτη συσχέτιση, λαμβάνοντάς τα υπόψη στο σχεδιασμό της μελέτης και στην ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Μπορούν να διεξαχθούν πολλά είδη επιδημιολογικών μελετών παρατήρησης. Άλλες επιδημιολογικές μελέτες συλλέγουν δεδομένα για μια ομάδα συνολικά, αντί να συλλέγουν δεδομένα για κάθε άτομο στην ομάδα. Οι σχεδιασμοί των μελετών μπορούν να επιλεγούν λόγω της καταλληλότητας τους για τη διερεύνηση της ερώτησης που μας ενδιαφέρει, λόγω χρονικών περιορισμών, περιορισμένων πόρων, ή άλλων ζητημάτων. Μία σημαντική ερώτηση που μπορεί να τεθεί αρχικά για μια δοσμένη επιδημιολογική μελέτη είναι αν έγινε ο κατάλληλος σχεδιασμός της μελέτης ως προς την ερώτηση προς έρευνα. Οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης συλλέγουν δεδομένα τόσο της έκθεσης όσο και της έκβασης της υγείας για κάθε άτομο στη μελέτη.

Οι δύο βασικοί τύποι μελετών παρατήρησης είναι οι μελέτες κοορτής και οι μελέτες μαρτύρων-ασθενών. Ένας τρίτος τύπος μελέτης παρατήρησης είναι οι συγχρονικές-διατμηματικές μελέτες, αν και αυτές σπάνια είναι χρήσιμες στην ταυτοποίηση τοξικών στοιχείων. Επίσης ένας άλλος τύπος μελέτης παρατήρησης είναι η οικολογική μελέτη. Σ' αυτόν τον τύπο μελέτης δεν συγκεντρώνονται δεδομένα για τα άτομα, αλλά προτιμάται η χρησιμοποίηση δεδομένων για την έκθεση και τη νόσο του πληθυσμού.

Η διαφορά ανάμεσα στις μελέτες κοορτής και τις μελέτες μαρτύρων-ασθενών, είναι πως οι μελέτες κοορτής μετρούν και συγκρίνουν την επίπτωση της νόσου στις εκτεθειμένες, και μη εκτεθειμένες ομάδες (ελέγχου), ενώ οι μελέτες μαρτύρων-ασθενών μετρούν και συγκρίνουν τη συχνότητα της έκθεσης στην ομάδα που έχει τη νόσο (**περιπτώσεις**) και την ομάδα χωρίς τη νόσο (**ελέγχου**). Έτσι, η μελέτη κοορτής λαμβάνει την κατάσταση έκθεσης των συμμετεχόντων (η ανεξάρτητη μεταβλητή) και εξετάζει την επίδραση της στην επίπτωση της νόσου (η εξαρτημένη μεταβλητή). Από την άλλη, η μελέτη μαρτύρων-ασθενών λαμβάνει την κατάσταση της νόσου ως την ανεξάρτητη μεταβλητή και εξετάζει τη συσχέτιση της με την έκθεση, η οποία είναι η εξαρτημένη μεταβλητή. Στη μελέτη μαρτύρων-ασθενών, συγκρίνονται οι βαθμοί της έκθεσης στις περιπτώσεις και τις ομάδες ελέγχου, καθώς επίσης μπορεί να γίνει και σύγκριση των σχετικών πιθανοτήτων του να έχει κάποιος τη νόσο όταν εκτεθεί σ' ένα ύποπτο στοιχείο, με τις σχετικές πιθανότητες όταν δεν εκτεθεί. Η κρίσιμη διαφορά ανάμεσα στις μελέτες κοορτής και τις μελέτες μαρτύρων-ασθενών είναι πως οι μελέτες κοορτής αρχίζουν με εκτεθειμένους και όχι εκτεθειμένους ανθρώπους, ενώ οι μελέτες μαρτύρων-ασθενών αρχίζουν με άτομα που έχουν επιλεγεί με βάση του αν έχουν ή όχι τη νόσο και μετριέται η έκθεση στο εν λόγω στοιχείο. Στόχος και των δύο μελετών είναι να προσδιορίσουν το αν υπάρχει σύνδεση ανάμεσα στην έκθεση σ' ένα στοιχείο και μία νόσο, καθώς και η εκτίμηση του μεγέθους και της ισχύος αυτής της σύνδεσης.

Οι μελέτες κοορτής αποτελούν έναν ιδιαίτερα αξιόπιστο τρόπο διερεύνησης αιτιολογικών σχέσεων στην επιδημιολογία. Στις μελέτες κοορτής ή αλλιώς

προοπτικές μελέτες και **μελέτες παρακολούθησης** (follow-up studies), ο ερευνητής ταυτοποιεί δύο ομάδες ατόμων. Η 1^η ομάδα αποτελείται από άτομα που έχουν εκτεθεί σε μια ουσία η οποία θεωρείται πιθανή αιτία για μια νόσο και η 2^η ομάδα αποτελείται από άτομα όχι εκτεθειμένα. Σε κάποιες μελέτες μπορεί να υπάρχουν πολλές ομάδες, κάθε μία με διαφορετικό μέγεθος έκθεσης στο υπό μελέτη στοιχείο. Έτσι, μία μελέτη που αφορά σε καπνιστές μπορεί να περιλαμβάνει βαρείς καπνιστές (περισσότερα από τρία πακέτα τσιγάρα ανά ημέρα), μέτριους καπνιστές (ένα ως δύο πακέτα τσιγάρα ανά ημέρα), και ελαφρείς καπνιστές (λιγότερο από ένα πακέτο τσιγάρα ανά ημέρα). Όλες οι ομάδες παρακολουθούνται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και συγκρίνονται οι αναλογίες των ατόμων σε κάθε ομάδα που εμφανίζουν τη νόσο.

Μερικές φορές διεξάγονται αναδρομικές μελέτες κοορτής, στις οποίες ο ερευνητής συγκεντρώνει δεδομένα ιστορικού για την έκθεση και την έκβαση της νόσου της εκτεθειμένης ομάδας. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα, στη σημαίνουσα μελέτη του Irving Selikoff στους εργάτες που ασχολούνται με μονώσεις, για την ασθένεια της αμιάντωσης, στην οποία ο Selikoff συμπεριέλαβε πολλές εκατοντάδες εργατών που είχαν πεθάνει πριν την έναρξη της μελέτης του. Ο Selikoff μπόρεσε να πάρει πληροφορίες για την έκθεση (στον αμιάντο) από αρχεία του σωματείου των εργαζομένων, καθώς επίσης και πληροφορίες για την ασθένεια από νοσοκομειακά και ιατροδικαστικά αρχεία (αυτοψίες).

Παράδειγμα 16:

| | Όχι ασθένεια | Ασθένεια |
|------------------|--------------|----------|
| Όχι εκτεθειμένος | a | b |
| Εκτεθειμένος | c | d |

Πίνακας 5: πίνακας έκθεσης με κατάσταση υγείας

Χρησιμοποιώντας τον πίνακα 5 ο ερευνητής μπορεί να συγκρίνει την αναλογία των μη εκτεθειμένων ατόμων (ομάδα ελέγχου) με τη νόσο ($b/(a+b)$), με την αναλογία των εκτεθειμένων ατόμων (ομάδα/κοορτή) με τη νόσο ($d/(c+d)$). Αν η έκθεση προκαλεί την ασθένεια, ο ερευνητής περιμένει μεγαλύτερη αναλογία των εκτεθειμένων ατόμων, από τα μη εκτεθειμένα άτομα, να αναπτύξουν τη νόσο.

Συχνά, οι ερευνητές μετρούν το βαθμό της νόσου ή το ρυθμό του θανάτου στις εκτεθειμένες ομάδες και τις ομάδες ελέγχου. Ο βαθμός νόσου ή ρυθμός θανάτου συνεπάγεται την θεώρηση του αριθμού των νοσούντων ή των θανάτων μέσα σ' ένα

χρονικό διάστημα. Όλοι οι καπνιστές και οι μη καπνιστές, αν παρακολουθηθούν για εκατό χρόνια, θα πεθάνουν. Οι καπνιστές θα πεθάνουν με γρηγορότερο ρυθμό απ' ό,τι οι μη καπνιστές.

Ένα πλεονέκτημα στο σχεδιασμό μελετών κοορτής είναι πως η χρονική συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση και τη νόσο μπορεί συχνά να στηριχθεί πιο εύκολα και γρήγορα. Με τον εντοπισμό των εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ομάδων με το πέρασμα του χρόνου, ο ερευνητής μπορεί να προσδιορίσει το χρόνο της απαρχής της νόσου. Αυτή η χρονική συσχέτιση είναι καίρια στην ερώτηση της αιτιότητας, αφού η έκθεση πρέπει να προηγείται της απαρχής της νόσου, αν η έκθεση προκάλεσε τη νόσο.

Αναφέρουμε σαν παράδειγμα μια μελέτη κοορτής που ξεκίνησε το 1950 για να προσδιορίσει το αν οι εργάτες σε ορυχεία ουρανίου, εκτεθειμένοι στο ραδόνιο, βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα, σε σύγκριση με αυτούς που δεν ήταν εργάτες σε ορυχείο. Η ομάδα μελέτης, στην οποία επίσης αναφερόμαστε και ως η εκτεθειμένη κοορτή, αποτελούνταν από 3.400 λευκούς εργάτες σε υπόγεια ορυχεία. Η ομάδα ελέγχου, η οποία δεν είναι ανάγκη να έχει το ίδιο μέγεθος με την εκτεθειμένη κοορτή, περιελάμβανε λευκούς που δεν ήταν εργάτες σε ορυχείο, αλλά ήταν από την ίδια γεωγραφική περιοχή. Μέλη της εκτεθειμένης κοορτής εξετάζονταν κάθε τρία χρόνια, και ο βαθμός της έκθεσης αυτής της κοορτής στο ραδόνιο, μετριόταν από δείγματα που παίρνονταν στα ορυχεία. Συνεχείς εξετάσεις για ραδιενέργεια και περιοδική ιατρική παρακολούθηση, επέτρεπε στους ερευνητές να εξακριβώσουν το αν η νόσος συνδεόταν με προγενέστερη έκθεση σε ακτινοβολία κατά την εργασία, καθώς και να διακρίνουν τη συσχέτιση μεταξύ ακτινοβολίας και νόσου. Η έκθεση σε ακτινοβολία συνδέθηκε με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα σε εργάτες ορυχείων ουρανίου.

Ο σχεδιασμός κοορτής συχνά χρησιμοποιείται σε επαγγελματικές μελέτες, όπως αυτή που μόλις αναφέραμε. Απο τη στιγμή που ο σχεδιασμός δεν είναι πειραματικός, και ο ερευνητής δεν ελέγχει τι άλλες εκθέσεις μπορεί να είχε ένα υποκείμενο της μελέτης, μπορεί να ενυπάρχει αυξημένος κίνδυνος της νόσου, ανάμεσα στην εκτεθειμένη ομάδα, από στοιχεία διαφορετικά του στοιχείου που μας ενδιαφέρει. Μία μελέτη κοορτής εργαζομένων σε μία συγκεκριμένη βιομηχανία που πληρώνει χαμηλούς μισθούς, μπορεί να βρει υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου σ'αυτούς τους εργαζόμενους. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι εργάζονται σ'αυτή τη βιομηχανία, ή μεταξύ και άλλων λόγων, στο ότι χαμηλόμισθες ομάδες είναι εκτεθειμένες σε άλλα βλαβερά στοιχεία, όπως περιβαλλοντικές τοξίνες παρούσες σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στις γειτονιές τους. Στο σχεδιασμό της μελέτης, ο ερευνητής πρέπει να προσπαθήσει να ταυτοποιήσει παράγοντες εκτός της έκθεσης, οι οποίοι μπορεί να είναι υπεύθυνοι για τον αυξημένο κίνδυνο της νόσου. Αν τα

δεδομένα που συγκεντρώνονται αφορούν και σε άλλους πιθανούς αιτιακούς παράγοντες, ο ερευνητής χρησιμοποιεί στατιστικές μεθόδους για να εκτιμήσει αν υπάρχει πραγματική συσχέτιση μεταξύ του να δουλεύεις στη βιομηχανία και στον καρκίνο. Η εκτίμηση του αν η συσχέτιση είναι αιτιακή εμπεριέχει περαιτέρω ανάλυση.

Οι μελέτες μαρτύρων-ασθενών, καλούνται και αναδρομικές μελέτες γιατί οι ερευνητές συγκεντρώνουν πληροφορίες ιστορικού για το βαθμό έκθεσης σ'ένα στοιχείο για τις περιπτώσεις και για τις ομάδες ελέγχου. Σ'αυτές τις μελέτες ο ερευνητής ξεκινά με μία ομάδα ατόμων που έχει μία νόσο (περιπτώσεις,ασθενείς) και στη συνέχεια επιλέγει μία ομάδα ατόμων που δεν έχει τη νόσο (έλεγχοι, μάρτυρες). Έπειτα συγκρίνει τις ομάδες με όρους έκθεσης στο παρελθόν. Αν μια συγκεκριμένη έκθεση συσχετίζεται ή προκάλεσε τη νόσο, πιθανότερη είναι μεγαλύτερη αναλογία έκθεσης στο παρελθόν μεταξύ των περιπτώσεων, παρά μεταξύ των ελέγχων.

Έτσι, για παράδειγμα, λίγο πριν το 1970, οι γιατροί στη Βοστώνη αντιμετώπισαν μια ασυνήθιστη επίπτωση κολπικού αδενοκαρκινώματος σε νεαρές ασθενείς. Αυτές οι ασθενείς ήταν οι περιπτώσεις, σε μία μελέτη μαρτύρων-ασθενών (επειδή είχαν την εν λόγω ασθένεια), και αντιστοιχήθηκαν με «ελέγχους», οι οποίοι δεν είχαν την ασθένεια. Οι έλεγχοι επιλέχθηκαν βάσει του ότι είχαν γεννηθεί στο ίδιο νοσοκομείο και στον ίδιο χρόνο με τις περιπτώσεις. Οι περιπτώσεις και οι έλεγχοι συγκρίθηκαν για έκθεση σε στοιχεία που θα μπορούσαν να ήταν υπεύθυνα, και οι ερευνητές ανακάλυψαν μητρική κατάποση DES (διαιθυλοστυλβεστρολή) σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από μία, αλλά σε καμία από τους ελέγχους.

Ένα πλεονέκτημα της μελέτης μαρτύρων-ασθενών, είναι ότι συνήθως ολοκληρώνεται σε λιγότερο χρόνο και με λιγότερα έξοδα, από μια μελέτη κοορτής. Οι μελέτες μαρτύρων-ασθενών είναι επίσης ιδιαίτερα χρήσιμες στη μελέτη σπάνιων ασθενειών, επειδή αν διεξαγόταν μια μελέτη κοορτής, θα χρειαζόταν να μελετηθεί μια εξαιρετικά μεγάλη ομάδα, έτσι ώστε να παρατηρηθεί η ανάπτυξη ενός ικανοποιητικού αριθμού περιπτώσεων για ανάλυση. Έτσι, για παράδειγμα, για να διαπιστώσουμε τον διπλασιασμό μιας ασθένειας που έχει προκληθεί από την έκθεση σ'ένα στοιχείο, όπου η επίπτωση της νόσου είναι 1/100 στον μη εκτεθειμένο πληθυσμό, θα απαιτούνταν δείγματα μεγέθους 3100 για μια μελέτη κοορτής, αλλά μόνο 177 για μια μελέτη μαρτύρων-ασθενών.

Ο τρίτος τύπος μελέτης παρατήρησης, είναι, όπως έχουμε αναφέρει, η συγχρονική μελέτη. Σ'αυτόν τον τύπο μελέτης τα άτομα δίνουν συνέντευξη ή εξετάζονται, και η παρουσία τόσο της έκθεσης όσο και της νόσου που μας ενδιαφέρουν, προσδιορίζεται για κάθε άτομο σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο. Οι συγχρονικές μελέτες προσδιορίζουν την παρουσία (επιπολασμός) της έκθεσης και της νόσου στα υποκείμενα, και δεν προσδιορίζουν την ανάπτυξη της νόσου ή τον

κίνδυνο της νόσου (επίπτωση). Επιπλέον, αφού η έκθεση και η νόσος προσδιορίζονται ταυτόχρονα για ένα άτομο σ'ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο, δεν είναι δυνατόν να αποδείξουμε τη χρονική συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση και τη νόσο, δηλαδή ότι η έκθεση προηγήθηκε της νόσου, το οποίο είναι και αναγκαίο για την εξαγωγή οποιουδήποτε συμπεράσματος ύπαρξης αιτιότητας. Έτσι, ένας ερευνητής μπορεί να χρησιμοποιήσει μια συγχρονική μελέτη, για να προσδιορίσει τη σύνδεση ανάμεσα σ'ένα προσωπικό χαρακτηριστικό, το οποίο δεν αλλάζει με το πέρασμα του χρόνου, όπως ο τύπος αίματος και την ύπαρξη μιας νόσου, όπως η απλαστική αναιμία, εξετάζοντας άτομα και προσδιορίζοντας τον αιματότυπο τους, και το κατά πόσο υποφέρουν από απλαστική αναιμία. Οι συγχρονικές μελέτες χρησιμοποιούνται σπάνια όταν η έκθεση που μας ενδιαφέρει είναι ένα περιβαλλοντικό τοξικό στοιχείο (η τρέχουσα κατάσταση καπνίσματος είναι ένα ανεπαρκές μέτρο του ιστορικού του καπνίσματος ενός ατόμου), αλλά αυτές οι μελέτες μπορούν να μας εφοδιάσουν με πολύτιμα στοιχεία για περαιτέρω κατευθύνσεις έρευνας.

Ως τώρα συζητήσαμε για μελέτες, στις οποίες λαμβάναμε πληροφορίες τόσο για την έκθεση, όσο και για την έκβαση της κατάστασης της υγείας για κάθε άτομο που συμμετέχει στη μελέτη. Αντιθέτως, μελέτες που συλλέγουν δεδομένα μόνο για την ομάδα ως σύνολο, καλούνται **οικολογικές μελέτες** (ecological studies). Μπορεί να διεξάγονται κάποιες μεμονωμένες μελέτες, στις οποίες όλα τα μέλη μιας ομάδας ή κοινότητας μεταχειρίζονται ως εκτεθειμένα σ' ένα στοιχείο του ενδιαφέροντος μας (π.χ. ένα μολυσμένο σύστημα ύδρευσης), και η κατάσταση της ασθένειας να προσδιορίζεται ατομικά. Αυτές τις μελέτες τις ξεχωρίζουμε από τις οικολογικές μελέτες. Στις οικολογικές μελέτες δεν συγκεντρώνονται γενικά πληροφορίες για άτομα, αντί γι'αυτό λαμβάνονται και συγκρίνονται συνολικοί βαθμοί της νόσου ή θανάτου, για διαφορετικές ομάδες. Στόχος είναι η ταυτοποίηση κάποιας διαφοράς ανάμεσα στις δύο ομάδες, όπως είναι η διατροφή, η γενετική κατασκευή, ή η κατανάλωση αλκοόλ, που μπορεί να εξηγήσει τις διαφορές στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου που παρατηρούνται στις δύο ομάδες. Τέτοιες μελέτες μπορεί να είναι χρήσιμες για την ταυτοποίηση συσχετίσεων, αλλά σπάνια παρέχουν καταφατικές αιτιακές απαντήσεις.

Η δυσκολία αυτή διαφαίνεται στην ακόλουθη οικολογική μελέτη για τη σχέση ανάμεσα στο λίπος και τον καρκίνο. Αν ένας ερευνητής ενδιαφερόταν να προσδιορίσει κατά πόσο η υψηλή πρόσληψη διατροφικού λίπους σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού, θα έπρεπε να συγκρίνει διαφορετικές περιοχές, ως προς τη μέση πρόσληψη λίπους και τους μέσους βαθμούς καρκίνου του μαστού. Αν μια περιοχή με υψηλή μέση πρόσληψη λίπους τείνει και να έχει υψηλότερο βαθμό καρκίνου του μαστού, αυτό θα συνιστούσε μία συσχέτιση ανάμεσα στο διατροφικό λίπος και στον καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, αυτό το εύρημα δεν θα ήταν αποφασιστικό, επειδή στερείται από συγκεκριμένες πληροφορίες για την έκθεση

και την κατάσταση της νόσου ενός ατόμου (π.χ. κατά πόσο ένα άτομο με υψηλή πρόσληψη λίπους είναι πιο πιθανό να έχει καρκίνο του μαστού). Επιπροσθέτως της έλλειψης πληροφοριών για την πρόσληψη λίπους ενός ατόμου, ο ερευνητής δεν γνωρίζει για την έκθεση του ατόμου σε άλλα στοιχεία ή άλλους παράγοντες (π.χ. ηλικία της μητέρας στην πρώτη γέννα), οι οποίοι μπορεί επίσης να ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αυτή η έλλειψη πληροφοριών για την έκθεση κάθε ατόμου σ' ένα στοιχείο και την κατάσταση της νόσου, μειώνει τη χρησιμότητα της μελέτης, και μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένο συμπέρασμα για τη σχέση ανάμεσα στην πρόσληψη λίπους και στον καρκίνο του μαστού. Αυτό το πρόβλημα είναι γνωστό ως οικολογική πλάνη. Η πλάνη έγκειται στην υπόθεση ότι τα άτομα στη μελέτη που υπέφεραν από καρκίνο του μαστού κατανάλωσαν περισσότερο διατροφικό λίπος, από αυτούς που δεν εμφάνισαν καρκίνο του μαστού. Αυτή η υπόθεση μπορεί να είναι ψευδής. Παρ'όλα αυτά η μελέτη είναι χρήσιμη γιατί ταυτοποιεί μία περιοχή για περαιτέρω έρευνα: η πρόσληψη λίπους ατόμων με καρκίνο του μαστού συγκρινόμενη με την πρόσληψη λίπους αυτών χωρίς καρκίνο του μαστού. Ερευνητές που ταυτοποιούν μια διαφορά στη νόσο ή το θάνατο σε μία δημογραφική μελέτη, μπορούν να συνεχίσουν με μία μελέτη βασισμένη στη συγκέντρωση δεδομένων για άτομα.

Μία άλλη επιδημιολογική προσέγγιση, είναι η σύγκριση βαθμών μιας νόσου με το πέρασμα του χρόνου, και η εστίαση της προσοχής σε βαθμούς της νόσου πριν και μετά από ένα χρονικό σημείο, όπου ένα αξιοσημείωτο γεγονός συνέβη. Για παράδειγμα, η τερατογένεση από θαλιδομίδη (ιδιότητα να προκαλεί εκ γενετής ελαττώματα), που ανακαλύφθηκε το 1960 στη Γερμανία αφού ο Dr. Widukind Lenz βρήκε μία δραματική αύξηση στην επίπτωση των εκ γενετής προβλημάτων, ανθρώπων που παρουσίαζαν μειωμένα άκρα.

Όμως εκτός από περιπτώσεις τόσο δυνατών στοιχείων όπως η θαλιδομίδη, που αύξανε την επίπτωση του προβλήματος των μειωμένων άκρων κατά μεγάλη έκταση, αυτές οι μελέτες τάσης (γνωστές και ως χρονολογικές μελέτες), είναι λιγότερο αξιόπιστες και ικανές να ανιχνεύσουν μέτριες αιτιακές επιδράσεις, σε σχέση με τις μελέτες παρατήρησης που περιγράφηκαν παραπάνω.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη μέτρηση ή την ύπαρξη μιας νόσου, όπως οι βελτιωμένες τεχνικές διάγνωσης και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής ή στην ηλικία της δημογραφίας, μπορεί να αλλάξουν με το πέρασμα του χρόνου. Αν αυτοί οι παράγοντες μπορούν να μετρηθούν και να ταυτοποιηθούν, είναι πιθανό να ελέγξουμε για αυτούς με χρήση στατιστικών μεθόδων. Φυσικά, αν οι παράγοντες είναι άγνωστοι, δεν γίνεται να ελέγξουμε για αυτούς, σε κανένα είδος επιδημιολογικής μελέτης.

Επιπλέον της επιδημιολογίας παρατήρησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοξικολογικά μοντέλα βασισμένα σε μελέτες σε ζώα (εν ζωή) για τον προσδιορισμό

της τοξικότητας στους ανθρώπους. Οι μελέτες που γίνονται σε ζώα έχουν μια πληθώρα πλεονεκτημάτων. Μπορούν να διεξαχθούν ως πραγματικά πειράματα, και οι ερευνητές ελέγχουν όλες τις πτυχές της ζωής των υπό μελέτη ζώων. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να αποφύγουν το πρόβλημα της σύγχυσης, που αντιμετωπίζεται συχνά στην επιδημιολογία. Η έκθεση μπορεί να ελεγχθεί και να μετρηθεί προσεκτικά. Οι αρνήσεις συμμετοχής σε μία μελέτη δεν αποτελεί πρόβλημα, και η απώλεια στη συνέχιση είναι πολύ συχνά ελάχιστη. Οι ηθικοί περιορισμοί λιγοστεύουν, και τα ζώα μπορούν να θυσιαστούν και οι ιστοί τους να εξεταστούν, κάτι που μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια της εκτίμησης της νόσου. Οι μελέτες σε ζώα παρέχουν συχνά χρήσιμες πληροφορίες για παθολογικούς μηχανισμούς και παίζουν ένα συμπληρωματικό ρόλο στην επιδημιολογία βοηθώντας τους ερευνητές στο να διατυπώσουν υποθέσεις και στο να αναπτύξουν σχεδιασμούς επιδημιολογικών μελετών. Παρ' όλα αυτά οι μελέτες σε ζώα έχουν δύο σημαντικά μειονεκτήματα. Καταρχάς από τα αποτελέσματα μιας τέτοιας μελέτης πρέπει να συνάγουμε συμπεράσματα για άλλα είδη (ανθρώπους), και οι διαφορές στην ενσωμάτωση, στο μεταβολισμό, και σε άλλους παράγοντες μπορεί να καταλήξουν σε παρέκκλιση μεταξύ των ειδών στις αποκρίσεις. Για παράδειγμα, ένα ισχυρό ανθρώπινο τερατογόνο, η θαλιδομίδη, δεν προκαλεί εκ γενετής ανωμαλίες στα περισσότερα τρωκτικά. Όμοια, κάποια γνωστά τερατογόνα στα ζώα δεν θεωρούνται και ανθρώπινα τερατογόνα. Η δεύτερη δυσκολία για την τεκμηρίωση της αιτιότητας σε ανθρώπους, από μελέτες σε ζώα, είναι ότι λόγω των υψηλών δόσεων που συνηθίζονται σ' αυτές τις μελέτες, χρειάζεται να ληφθεί υπόψη η σχέση δόσης-απόκρισης και το κατά πόσο υπάρχει ένα όριο της μη επιδράζουσας δόσης. Αυτά τα ζητήματα είναι σχεδόν πάντα γεμάτα με αρκετή αβεβαιότητα και είναι προς το παρόν άλυτα.

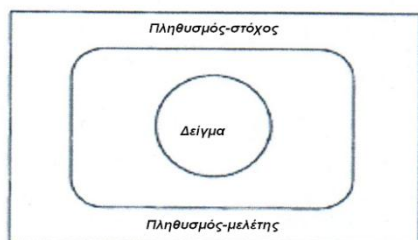
Οι τοξικολόγοι χρησιμοποιούν μεθόδους μέσα σε γυαλί-δοκιμαστικό σωλήνα, στις οποίες ανθρώπινος ή ζωικός ιστός ή κύτταρα αναπτύσσονται σε εργαστήρια και εκτείνονται σε συγκεκριμένες ουσίες. Το πρόβλημα με αυτή την προσέγγιση είναι επίσης η εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων από το τεχνητό περιβάλλον των ιστών στα εργαστήρια σε ολόκληρους ανθρώπους. Συχνά οι τοξικολογικές μελέτες είναι η μοναδική ή η καλύτερη δυνατή απόδειξη της τοξικότητας. Οι επιδημιολογικές μελέτες είναι δύσκολες, καταναλώνουν χρόνο, και κοστίζουν ακριβά, συνεπώς δεν υφίστανται για ένα μεγάλο σύνολο περιβαλλοντικών στοιχείων-παραγόντων. Όπου και αν είναι διαθέσιμη η ζωική τοξικολογία μαζί με τις επιδημιολογικές μελέτες, δεν υπάρχουν παγκόσμιοι κανόνες για το πως να τις ερμηνεύσεις και να τις εναρμονίσεις. Πρέπει να είναι εγγυημένη η προσεκτική αξιολόγηση της μεθοδολογικής ισχύος και δύναμης των επιδημιολογικών αποδείξεων, καθώς και η ποιότητα των τοξικολογικών μελετών, και επίσης να λαμβάνονται υπόψη τα ζητήματα εξαγωγής συμπερασμάτων μεταξύ ειδών και η σχέση δόσης-απόκρισης. Αξίζει να σημειωθεί, πως όταν υπάρχει μία ουσιαστική

συλλογή επιδημιολογικών αποδείξεων που οδηγεί στο αιτιακό ζήτημα, η ζωική τοξικολογία έχει πολύ μικρότερη αποδεικτική αξία. Όταν δεν είναι διαθέσιμες επιδημιολογικές αποδείξεις μπορεί να σκεφτεί κανείς ότι η ζωική τοξικολογία παίζει έναν πιο διαπρεπή ρόλο στην επίλυση της αιτιακής αμφισβήτησης .

4. Σχεδιασμοί

Στο σχεδιασμό μελετών πρέπει να αντιμετωπίσουμε τα ακόλουθα ζητήματα: με ποιό τρόπο εκτιμάμε ένα μέτρο συσχέτισης από ένα τυχαίο δείγμα του πληθυσμού που μας ενδιαφέρει, πως αξιολογούμε την εγγενή αβεβαιότητα σε μία εκτίμηση τυχαίου δείγματος, με ποιό τρόπο προσδιορίζουμε το κατά πόσο μία παρατηρούμενη συσχέτιση σ'ένα δείγμα αντανακλά μία πραγματική συσχέτιση στον πληθυσμό αντί μιας διακύμανσης πιθανότητας (στατιστική σημαντικότητα);

Οι μέθοδοι για την αντιμετώπιση αυτών των ερωτήσεων εξαρτώνται από το πως παίρνουμε το τυχαίο δείγμα από τον πληθυσμό. Αναφέρουμε πρώτα κάποιες χρήσιμες έννοιες, για τον πληθυσμό που ενδιαφερόμαστε. Ο **πληθυσμός-στόχος** (target population) αναφέρεται στον πληθυσμό στον οποίο θα θέλαμε να εφαρμόσουμε τις εκτιμήσεις και τα συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση ανάμεσα στη νόσο και την έκθεση. Κάποιες φορές μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολο το να κάνεις δειγματοληψία απευθείας από τον πληθυσμό-στόχο. Συχνά σε τέτοιες περιπτώσεις, υπάρχει μία κατάλληλη υποομάδα του πληθυσμού για την οποία είναι διαθέσιμα βασικά δειγματοληπτικά σημεία. Αυτή η υποομάδα καλείται **πληθυσμός-μελέτης** (study population), και είναι ο πληθυσμός από τον οποίο μπορούμε να κάνουμε δειγματοληψία. Τέλος, το **δείγμα** (sample) απαρτίζεται από τα πραγματικά άτομα από τον πληθυσμό-στόχο στα οποία έγινε η δειγματοληψία, και για τα οποία συλλέγουμε δεδομένα που αφορούν στη νόσο, την έκθεση, και άλλους παράγοντες. Στο σχήμα βρίσκεται η σχηματική παράσταση αυτών των τριών ομάδων. Επιδίωξη του σχήματος δεν είναι η αντιπροσώπευση κάποιας κλίμακας.



Γράφημα 3: Σχηματική παράσταση πληθυσμού-στόχου, πληθυσμού-μελέτης, δείγματος

Συνήθως ο πληθυσμός-μελέτης είναι ένα πολύ μεγάλο κλάσμα του πληθυσμού-στόχου, ενώ το δείγμα είναι εξαιρετικά μικρό συγκριτικά με τους πληθυσμό-μελέτης και τον πληθυσμό-στόχο. Για παράδειγμα, σε πολλές μελέτες μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία τηλεφωνική συνέντευξη για τη συλλογή πληροφοριών πάνω σε υποκείμενα μελέτης. Σε τέτοιου τύπου έρευνες ο πληθυσμός-μελέτης απαρτίζεται από άτομα οικογενειών που έχουν στην κατοχή τους ένα αστικό τηλέφωνο. Ένα άλλο παράδειγμα είναι, όταν ο πληθυσμός-στόχος μπορεί να είναι η κοινότητα γενικά, από την οποία κάποιος μπορεί να μπει στον πειρασμό, με μεγάλο κίνδυνο να οδηγηθεί στην εξαγωγή λανθασμένων συμπερασμάτων, να χρησιμοποιήσει άτομα με νοσοκομειακά ή κλινικά αρχεία ως ένα βολικό πληθυσμό-μελέτης.

Μία έξυπνη επιλογή των πληθυσμών-μελέτης θα μας βοηθήσει να διερευνήσουμε το κύριο ενδιαφέρον μας, τη σχέση ανάμεσα στο E (παράγοντας κινδύνου) και το D (έκβαση νόσου). Ενώ η επιλογή ενός κατάλληλου πληθυσμού-μελέτης συχνά δηλώνεται κατηγορηματικά στη διαθεσιμότητα βασικών δειγματοληπτικών σημείων και άλλων δειγματοληπτικών τεχνικών, υπάρχουν περιπτώσεις όπου η επιλογή βασίζεται στην ανάγκη να πάρουμε έγκυρες συγκρίσεις για την εκτίμηση ενός μέτρου επίδρασης. Αυτό είναι μια πραγματικότητα ιδιαίτερα στις μελέτες κοορτής και στις μελέτες μαρτύρων-ασθενών. Από την άλλη, διαφορές ανάμεσα στον πληθυσμό-στόχο και στον πληθυσμό-μελέτης εισάγουν μεροληψία επιλογής στα αποτελέσματά μας, αν ο πληθυσμός-μελέτης δεν είναι αντιπροσωπευτικός του πληθυσμού-στόχου αναφορικά με τη σχέση νόσου-έκθεσης που μας ενδιαφέρει. Αυτό δεν απαιτεί απαραίτητα ότι ο πληθυσμός-μελέτης είναι αντιπροσωπευτικός όλων των διαστάσεων του πληθυσμού-στόχου. Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείται τυχαία δειγματοληψία οι διαφορές ανάμεσα στο δείγμα και τον πληθυσμό-μελέτης οφείλονται ολοκληρωτικά στην απόκλιση της τυχαιότητας, ή της δειγματοληψίας, που σχετίζεται με την δειγματοληπτική τεχνική που χρησιμοποιούμε.

Ύστερα, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε στατιστικές μεθόδους για να αξιολογήσουμε και να περιγράψουμε αυτές τις διαφορές βασισμένοι σε μια λεπτομερή κατανόηση των διαδικασιών δειγματοληψίας και της διακύμανσης. Αν το δείγμα της μελέτης δεν έχει επιλεγεί τυχαία, μπορούμε να μεταχειριστούμε τα δεδομένα με τον ίδιο τρόπο αλλά χωρίς την ίδια εμπιστοσύνη στους υπολογισμούς. Σε αυτό το σημείο μπορεί να παρουσιαστεί σημαντικό συστηματικό σφάλμα αν παράγοντες, συχνά μη μετρούμενοι ή άγνωστοι, που επηρεάζουν την επιλογή δείγματος σχετίζονται με την έκθεση και τη νόσο.

Προκύπτει η ερώτηση, συνήθως πως παίρνουμε ένα τυχαίο δείγμα μελέτης από ένα πληθυσμό-μελέτης; Πιο συνηθισμένη είναι η χρησιμοποίηση τριών βασικών φορμών δειγματοληπτικών σχεδίων στις επιδημιολογικές μελέτες. Σε κάθε μία περιορίζουμε την προσοχή μας στη συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία και την

απουσία δύο διπλών παραγόντων, της έκβασης D και της έκθεσης E, αφού η βασική ιδέα και η κύρια στατιστική επίδραση των σχεδιασμών, σκιαγραφούνται όλες ομαλά και σ' αυτό το πιο απλό σενάριο.

Τα δεδομένα του δείγματος από οποιονδήποτε από τους σχεδιασμούς μπορούν να συνοψιστούν στη μορφή ενός 2×2 πίνακα συνάφειας, όπως φαίνεται στον πίνακα 6.

| | | | |
|----------|--------------|----------|--------------|
| | | Disease | |
| | | <i>D</i> | not <i>D</i> |
| Exposure | <i>E</i> | . | . |
| | not <i>E</i> | . | . |

Πίνακας 6: Γενική μορφή ενός 2×2 πίνακα συνάφειας για δεδομένα που σχετίζουν νόσο (D) και έκθεση (διπτός)(E)

Στη συνέχεια θα περιγράψουμε τους τρεις συνηθισμένους σχεδιασμούς ως προς τα στατιστικά χαρακτηριστικά τους, οι οποίοι προσδιορίζονται από το πως κάναμε τη δειγματοληψία των συμμετεχόντων στη μελέτη.

4.1 Μελέτες με βάση τον πληθυσμό

Τα βασικά βήματα για τον **σχεδιασμό μελέτης με βάση τον πληθυσμό** (population based design), είναι απλά:

- i) Παίρνουμε ένα απλό τυχαίο δείγμα μεγέθους n από τον πληθυσμό-μελέτης
- ii) Ακολουθιακά, μετράμε την παρουσία και την απουσία τόσο του D όσο και του E για όλα τα άτομα για τα οποία κάναμε δειγματοληψία

Με τον όρο ακολουθιακά αναφερόμαστε στη σειρά δειγματοληψίας των ατόμων και μέτρησης των παραγόντων, D και E, για το δείγμα, χωρίς να υπάρχουν απαιτήσεις για τον χρονολογικό συγχρονισμό των γεγονότων που προσδιορίζουν το D και το E σχετικές με το χρόνο της δειγματοληψίας. Μία περαιτέρω υποκατηγοριοποίηση του σχεδιασμού χρησιμοποιείται συχνά για τη διαφοροποίηση του συγχρονισμού των μετρήσεων του D και του E. Σε μία προοπτική μελέτη η μέτρηση της έκθεσης σ' ένα άτομο γίνεται πριν την εμφάνιση της νόσου, και άρα και τη μέτρηση της νόσου. Αντιθέτως, σε μία αναδρομική μελέτη η μέτρηση της έκθεσης γίνεται αφού η κατάσταση της νόσου ενός ατόμου έχει

κριθεί. Μία μελέτη με βάση τον πληθυσμό καλείται συχνά, σε πιο χαλαρό ύφος, διατμηματική μελέτη, αλλά είναι προτιμότερη η επίσημη ονομασία η οποία υποδηλώνει ότι η μέτρηση του D και του E συμπίπτει χρονικά με την διενέργεια της δειγματοληψίας.

Κατά πόσο μία μελέτη είναι προοπτική ή αναδρομική δεν έχει σχέση με το σχεδιασμό της μελέτης και γι'αυτό δεν είναι άμεσου ενδιαφέροντος στην ανάπτυξη στατιστικών ιδιοτήτων. Ωστόσο αυτή η κατηγοριοποίηση μπορεί να έχει σημαντική επιρροή στην ποιότητα και την ισχύ της μέτρησης της έκθεσης. Για παράδειγμα, η εκτίμηση της έκθεσης σ'έναν αναδρομικό σχεδιασμό πρέπει, πρώτον να αξιολογήσει τα σχετικά μέτρα κινδύνου πριν τη νόσο, και όχι μετά, και δεύτερον να διασφαλίσει ότι οι μετρήσεις δεν επηρεάζονται από την κατάσταση νόσου ενός ατόμου. Η προοπτική μέτρηση του D μπορεί να χρειαστεί μία δεκαετή ή εικοσαετή συμπληρωματική περίοδο μετά τη δειγματοληψία.

Οι διάφοροι τύποι των πιθανοτήτων πληθυσμού που μπορεί να ενδιαφέρουν τον ερευνητή μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

i) από κοινού πιθανότητες: $P(D \& E)$, $P(D \& \bar{E})$, $P(\bar{D} \& E)$, $P(\bar{D} \& \bar{E})$

ii) περιθώριες πιθανότητες: $P(D)$, $P(E)$, $P(\bar{D})$, $P(\bar{E})$

iii) δεσμευμένες πιθανότητες: $P(D|E)$, $P(D|\bar{E})$, $P(E|D)$, $P(E|\bar{D})$

Καθένα από αυτά τα είδη πιθανοτήτων μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας δεδομένα που έχουν παραχθεί από ένα δείγμα με βάση τον πληθυσμό. Οι εκτιμήσεις δίνονται από την παρατηρούμενη αναλογία του απλού τυχαίου δείγματος που αντιστοιχεί στην πιθανότητα πληθυσμού που μας ενδιαφέρει. Για παράδειγμα, η πιθανότητα πληθυσμού $P(D|E)$ εκτιμάται από την παρατηρούμενη αναλογία του δείγματος (μεγέθους n) που έχει και τα δύο χαρακτηριστικά D και E.

Σε προηγούμενο παράδειγμα παρουσιάσαμε δεδομένα για το ρόλο της οικογενειακής κατάστασης της μητέρας ή το βάρος γέννησης του βρέφους, στη βρεφική θνησιμότητα. Μια φυσική συμπληρωματική ερώτηση είναι η έκταση στην οποία ο αντίκτυπος της οικογενειακής κατάστασης στη βρεφική θνησιμότητα μπορεί να εξηγηθεί από το βάρος γέννησης. Αυτό σημαίνει πως ενδέχεται οι άγαμες γυναίκες να λαμβάνουν φτωχότερη διατροφή και προγεννητική φροντίδα από τις έγγαμες μέλλουσες μητέρες, και συνεπώς γεννούν μωρά με κατά μέσο όρο μικρότερο βάρος γέννησης, το οποίο με τη σειρά του θα αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο βρεφικής θνησιμότητας. Για να εξετάσει τη σχέση ανάμεσα στην οικογενειακή κατάσταση και το βάρος γέννησης, έναν ερευνητής πρέπει να συλλέξει δεδομένα για αυτούς τους δύο παράγοντες στον πληθυσμό που ενδιαφέρει.

Παράδειγμα 17:

| | | Birthweight | | |
|-------------------------|-----------|-------------|--------|-----|
| | | Low | Normal | |
| Marital status at birth | Unmarried | 7 | 52 | 59 |
| | Married | 7 | 134 | 141 |
| | | 14 | 186 | 200 |

Πίνακας 7: Πιθανά δεδομένα από μία μελέτη με βάση τον πληθυσμό (n=200) για την οικογενειακή κατάσταση μιας μητέρας και το χαμηλό βάρος γέννησης

Έστω ότι έχει επιλεγεί ένα δείγμα μέγεθους 200 για μία μελέτη με βάση τον πληθυσμό. Δηλαδή ένα απλό τυχαίο δείγμα διακοσίων γεννήσεων έχει επιλεγεί από τον πληθυσμό μελέτης. Ο πίνακας 7 δείχνει μία πιθανή έκβαση μιας τέτοιας μελέτης. Από αυτά τα δεδομένα με βάση τον πληθυσμό, μπορούμε να εκτιμήσουμε:

από κοινού πιθανότητες, όπως

$$\hat{P}(\text{άγαμη μητέρα} \ \& \ \text{βρέφος με χαμηλό βάρος γέννησης}) = 7/200 = 0,035$$

περιθώριες πιθανότητες, όπως

$$\hat{P}(\text{βρέφος με χαμηλό βάρος γέννησης}) = 14/200 = 0,07$$

και δεσμευμένες πιθανότητες, όπως

$$\hat{P}(\text{βρέφος με χαμηλό βάρος γέννησης} \mid \text{άγαμη μητέρα}) = 7/59 = 0,119$$

ή

$$\hat{P}(\text{βρέφος με χαμηλό βάρος γέννησης} \mid \text{έγγαμη μητέρα}) = 7/141 = 0,05$$

Μπορούμε να πάρουμε λογικές εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου και του λόγου σχετικών πιθανοτήτων για βρέφος με χαμηλό βάρος γέννησης συσχετιζόμενο με την οικογενειακή κατάσταση της μητέρας χρησιμοποιώντας τις σχετικές εκτιμήσεις των δεσμευμένων πιθανοτήτων $P(D|E)$, $P(D|\bar{E})$ κτλ., στους ορισμούς ενός συγκεκριμένου μέτρου επίδρασης. Έτσι παίρνουμε:

$$\square RR = \frac{(7/59)}{(7/141)} = 2,39$$

$$\square OR = \frac{[(7/59)/(52/59)]}{[(7/141)/(134/141)]} = 2,58$$

4.2 Δειγματοληψία με βάση την έκθεση - μελέτες κοορτής

Μία **προοπτική μελέτη** (prospective study) είναι μία μελέτη στην οποία μία ομάδα υγείων ατόμων ταυτοποιείται σ'ένα χρονικό σημείο και παρακολουθούνται για μια χρονική περίοδο, μέχρι κάποιοι από αυτούς να εμφανίσουν τη νόσο. Μετά με το πέρασμα του χρόνου η ανάπτυξη της νόσου σχετίζεται με άλλες μεταβλητές που μετρήθηκαν στο σημείο αναφοράς, που γενικά ονομάζουμε μεταβλητές έκθεσης. Ο πληθυσμός μελέτης μιας προοπτικής μελέτης είναι που συχνά καλείται κοορτή. Το κύριο χαρακτηριστικό μιας μελέτης κοορτής είναι πως η δειγματοληψία διεξάγεται χωριστά για υποπληθυσμούς σε διαφορετικά επίπεδα έκθεσης, οδηγώντας σε διαφορετικές κοορτές.

Τα βασικά βήματα ενός σχεδιασμού κοορτής είναι:

- i) Ταυτοποίησε δύο υποομάδες του πληθυσμού στη βάση της παρουσίας ή απουσίας του E
- ii) Πάρε ένα απλό τυχαίο δείγμα από κάθε μία από αυτές τις δύο υποομάδες (δηλαδή, τα E και τα όχι E) χωριστά, μεγέθους nE και $n\bar{E}$ αντίστοιχα
- iii) Μέτρησε ακολουθιακά την παρουσία και απουσία του D για άτομα και στα δύο τυχαία δείγματα

Όσον αφορά τις μελέτες με βάση τον πληθυσμό, ο συγχρονισμός και ο τρόπος μέτρησης των δύο παραγόντων D και E, δεν είναι σχετικοί με τα δειγματοληπτικά χαρακτηριστικά ενός σχεδιασμού κοορτής. Η στατιστική ιδιότητα κλειδί του σχεδιασμού είναι η χωριστή ταυτοποίηση και δειγματοληψία των ομάδων έκθεσης. Το πότε και πως D και E μετρούνται είναι σημαντικά ζητήματα στην αξιολόγηση της δυνητικής ακρίβειας και μεροληψίας στη μέτρηση νόσου και έκθεσης, αλλά δεν είναι συναφή με την απευθείας στατιστική επίδραση του ίδιου του σχεδιασμού.

Ο ερευνητής πρέπει να προκαθορίσει τα δειγματομεγέθη για τα δύο ξεχωριστά δείγματα που έχει λάβει από τις ομάδες έκθεσης. Αυτή η διαίρεση του συνολικού μεγέθους του δείγματος είναι σημαντική για τον προσδιορισμό του ποσού πληροφορίας που μια μελέτη κοορτής αποδίδει στη σχέση νόσου-έκθεσης.

Παράδειγμα 18:

| | | Birth weight | | |
|-------------------------|-----------|--------------|--------|-----|
| | | Low | Normal | |
| Marital status at birth | Unmarried | 12 | 88 | 100 |
| | Married | 5 | 95 | 100 |
| | | 17 | 183 | 200 |

Πίνακας 8: Πιθανά δεδομένα μελέτης κοορτής ($n_E = n_{\bar{E}} = 100$) για οικογενειακή κατάσταση μητέρας και χαμηλό βάρος γέννησης

Ο πίνακας 8 δείχνει μια πιθανή έκβαση μίας μελέτης κοορτής, χρησιμοποιώντας τον ίδιο πληθυσμό όπως στο παράδειγμα 17 σχεδιασμού με βάση τον πληθυσμό. Εδώ, έχουμε επιλέξει δύο τυχαία δείγματα, μεγέθους 100 το καθένα, το πρώτο από τον πληθυσμό των άγαμων μητέρων και το δεύτερο από των έγγαμων. Αυτός ο σχεδιασμός υποθέτει ότι πριν τη δειγματοληψία είναι δυνατή η διαίρεση του πληθυσμού βάση της οικογενειακής κατάστασης σε δύο διαφορετικά δειγματοληπτικά πλαίσια. Δεδομένα που προκύπτουν από μία τέτοια μελέτη κοορτής έχουν τις ακόλουθες συνέπειες για την εκτίμηση των πιθανοτήτων πληθυσμού. Οι από κοινού πιθανότητες δεν μπορούν να εκτιμηθούν, επειδή οι συχνότητες των από κοινού χαρακτηριστικών, όπως άγαμες μητέρες με χαμηλό βάρος γέννησης βρεφών είναι τεχνητά επηρεασμένες από τον ακριβή επιμερισμό του αριθμού των άγαμων μητέρων στις οποίες έγινε η δειγματοληψία, από το συνολικό δείγμα των διακοσίων. Για τον ίδιο λόγο ούτε οι περιθώριες πιθανότητες είναι εκτιμήσιμες. Μόνο οι δεσμευμένες πιθανότητες που εξαρτώνται από την κατάσταση έκθεσης μπορούν να εκτιμηθούν, όπως

$$P(D|E) = \hat{P}(\text{βρέφος με χαμηλό βάρος γέννησης} | \text{άγαμη μητέρα}) = 12/100 = 0,12$$

$$P(D|\bar{E}) = \hat{P}(\text{βρέφος με χαμηλό βάρος γέννησης} | \text{έγγαμη μητέρα}) = 5/100 = 0,05$$

Οι εκτιμήσεις της δεσμευμένης πιθανότητας παρέχουν ουσιαστικά την ίδια εικόνα με αυτή που απέφερε η μελέτη με βάση τον πληθυσμό, του ίδιου πληθυσμού, αν και η ακρίβεια αυτών των εκτιμήσεων μπορεί να μην είναι η ίδια. Μολονότι κάποιες μόνο βασικές δεσμευμένες πιθανότητες είναι εκτιμήσιμες από μία μελέτη κοορτής, αυτές είναι ευτυχώς και τα βασικά θεμέλια για τον σχετικό κίνδυνο και το λόγο σχετικών πιθανοτήτων.

Από τον πίνακα 8 παίρνουμε τις εκτιμήσεις:

$$\hat{RR} = \frac{(12/100)}{(5/100)} = 2,4$$

$$\hat{OR} = \frac{[(12/100)/(88/100)]}{[(5/100)/(95/100)]} = 2,59$$

οι οποίες είναι πάλι συμβατές με αυτές που παρείχαν τα δεδομένα με βάση τον πληθυσμό, από το παράδειγμα 17 στον ίδιο πληθυσμό.

4.3 Δειγματοληψία με βάση τη νόσο - μελέτες μαρτύρων-ασθενών

Όπως έχουμε αναφέρει, μία αναδρομική μελέτη είναι μία μελέτη στην οποία ταυτοποιούνται αρχικά δύο ομάδες ατόμων. Μία ομάδα που έχει την υπό μελέτη νόσο (οι περιπτώσεις), και μία ομάδα που δεν έχει την υπό μελέτη νόσο (ελέγχου). Στη συνέχεια γίνεται μια προσπάθεια ώστε να βρεθεί μια σχέση ανάμεσα στις προηγούμενες συνήθειες υγείας και την τρέχουσα κατάσταση ασθένειας. Αυτός ο τύπος μελέτης καλείται συχνά μελέτη μαρτύρων-ασθενών. Μία μελέτη μαρτύρων-ασθενών έχει τις ίδιες προδιαγραφές με μία μελέτη κοορτής, εκτός από το ότι οι ρόλοι του D και του E αντιστρέφονται. Έτσι επιλέγονται χωριστά δείγματα από περιπτώσεις (D) και υγιή άτομα ή ελέγχους (nD).

Τα κύρια βήματα του σχεδιασμού είναι:

- i) Ταυτοποίησε δύο υποομάδες του πληθυσμού στη βάση της παρουσίας ή της απουσίας του D
- ii) Πάρε ένα τυχαίο δείγμα από κάθε μία από αυτές τις δύο υποομάδες (δηλαδή τα D και τα όχι D) χωριστά, μεγέθους nD και $n\bar{D}$ αντίστοιχα
- iii) Μέτρησε ακολουθιακά την παρουσία και απουσία του E για άτομα και στα δύο τυχαία δείγματα

Παράδειγμα 19:

| Marital status at birth | | Birth weight | | |
|-------------------------|----------|--------------|--------|-----|
| | | Low | Normal | |
| Unmarried | | 50 | 28 | 78 |
| | Marrried | 50 | 72 | 122 |
| | | 100 | 100 | 200 |

Πίνακας 9: Πιθανά δεδομένα, από μία μελέτη μαρτύρων-ασθενών ($n_D = n_{\bar{D}} = 100$), οικογενειακής κατάστασης μητέρας και χαμηλού βάρους γέννησης

Όσο αφορά τις μελέτες κοορτής, ο ερευνητής πρέπει να προκαθορίσει των αριθμό των περιπτώσεων και ελέγχων που επιλέγονται στα δύο χωριστά τυχαία δείγματα. Ο πίνακας 9 περιγράφει μια πιθανή έκβαση μίας μελέτης μαρτύρων-ασθενών οικογενειακής κατάστασης μητέρας και βάρους γέννησης βρέφους χρησιμοποιώντας δείγματα 100 περιπτώσεων (D) και 100 ελέγχων (όχι D). Εδώ η εφαρμογή του σχεδιασμού περιλαμβάνει τη δειγματοληψία των πρώτων εκατό βρεφών με χαμηλό βάρος γέννησης και έπειτα το να πάρουμε ένα περαιτέρω τυχαίο δείγμα εκατό βρεφών με κανονικό βάρος γέννησης. Αυτό πάλι υποθέτει ότι δύο δειγματοληπτικά πλαίσια, ένα βρεφών με χαμηλό βάρος γέννησης στον πληθυσμό και το άλλο βρεφών με κανονικό βάρος γέννησης, είναι προσβάσιμα από τον ερευνητή.

Για παρόμοιους λόγους όπως στους σχεδιασμούς κοορτής, μόνο ένα περιορισμένο σύνολο πιθανοτήτων μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας δεδομένα μαρτύρων-ασθενών. Οι από κοινού πιθανότητες δεν μπορούν να εκτιμηθούν, επειδή οι συχνότητες των από κοινού χαρακτηριστικών είναι πάλι τεχνητά επηρεασμένες από τον ακριβή επιμερισμό του αριθμού των βρεφών με χαμηλό βάρος γέννησης στα οποία έγινε η δειγματοληψία από το συνολικό δείγμα των διακοσίων. Ούτε οι περιθώριες πιθανότητες είναι διαθέσιμες για τον ίδιο λόγο. Μόνο οι δεσμευμένες πιθανότητες που εξαρτώνται από την κατάσταση έκβασης, εδώ βάρος γέννησης βρέφους, μπορούν να εκτιμηθούν, όπως

$$P(E|D) = \hat{P}(\text{άγαμη μητέρα} | \text{βρέφος με χαμηλό βάρος γέννησης}) = 50/100 = 0,5$$

ή

$$P(E|\bar{D}) = \hat{P}(\text{άγαμη μητέρα} | \text{βρέφος με κανονικό βάρος γέννησης}) = 28/100 = 0,28$$

Με μια πρώτη ματιά φαίνεται απίθανο ότι μπορούμε να εκτιμήσουμε οποιαδήποτε μέτρηση συσχέτισης από ένα σχεδιασμό μαρτύρων-ασθενών. Αυτό είναι εν μέρει αλήθεια στο ότι είναι αδύνατο να εκτιμήσουμε τον σχετικό κίνδυνο με δεδομένα μαρτύρων-ασθενών, ωστόσο μπορούμε απευθείας να εκτιμήσουμε το λόγο σχετικών πιθανοτήτων για το E συσχετιζόμενο με το D, από τη σχέση:

$$[P(E|D)]/[P(\text{not } E|D)]/[P(E|\text{not } D)]/[P(\text{not } E|\text{not } D)]$$

και μετά να εκμεταλλευτούμε το γεγονός πως αυτό είναι ολόιδιο με το λόγο σχετικών πιθανοτήτων για το D συσχετιζόμενο με το E, χρησιμοποιώντας τη συμμετρία των ρόλων νόσου και έκθεσης στον ορισμό του λόγου σχετικών πιθανοτήτων. Έτσι από τον πίνακα 9 παίρνουμε:

$$\square OR = [(50/100)/(50/100)]/[(28/100)/(72/100)] = 2,57$$

που είναι συμβατό με τις εκτιμήσεις που παρέχονται από τα δεδομένα με βάση τον πληθυσμό και κοορτής.

Στην περίπτωση που η έκβαση D είναι σπάνια και στους εκτεθειμένους και στους όχι εκτεθειμένους πληθυσμούς, ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων προσεγγίζει τον σχετικό κίνδυνο, έτσι ώστε η εκτίμηση μαρτύρων-ασθενών του λόγου σχετικών πιθανοτήτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μία προσέγγιση εκτίμησης του σχετικού κινδύνου. Εν μέρει αυτή η παρατήρηση, ότι οι μελέτες μαρτύρων-ασθενών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμα για την εκτίμηση του σχετικού κινδύνου σε ρυθμίσεις σπάνιας νόσου, οδήγησε στην αυξημένη αποδοχή τους ως μία μελέτη σχεδιασμού τα τελευταία πενήντα χρόνια. Η πρώτη σύγχρονη χρήση του σχεδιασμού ήταν μία μελέτη της επίδρασης του αναπαραγωγικού ιστορικού στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού.

4.4 Σχόλια

Ο σχεδιασμός μαρτύρων-ασθενών παραδοσιακά πιστεύεται ότι πάσχει από αυξημένο σφάλμα μέτρησης έκθεσης και μεροληψία επιλογής μέσω μιας ακατάλληλης επιλογής ενός πληθυσμού ελέγχου. Ωστόσο, οι σύγχρονες μελέτες μαρτύρων-ασθενών είναι συνήθως σχεδιασμένες έτσι ώστε να λαμβάνουν υπόψη αυτά τα πιθανά προβλήματα με προσοχή. Επίσης, οι αναδρομικές μελέτες εμφανίζουν και τη λεγόμενη μεροληψία ανάκλησης. Αυτό συμβαίνει επειδή τα άτομα που νοσούν, αν είναι εν ζωή, ή οι αντικαταστάτες τους, τείνουν να δίνουν μεροληπτικές απαντήσεις για προηγούμενες συνήθειες υγείας, αν πιστεύουν πως υπάρχει σχέση ανάμεσα σ'αυτές τις προηγούμενες συνήθειες υγείας και τη νόσο. Επιπλέον, οι μελέτες κοορτής υπόκεινται επίσης σε δυνητικά μεγαλύτερο σφάλμα στη μέτρηση έκθεσης, αφού συχνά απαιτεί μεγάλες συμπληρωματικές περιόδους. Η επιλογή μεροληψίας είναι επίσης ένα ζήτημα αν οι ομάδες έκθεσης δεν είναι προσεκτικά ορισμένες.

Ουσιαστικό σημείο στο σχεδιασμό μαρτύρων-ασθενών είναι η κατάλληλη επιλογή ελέγχων και μεθόδων δειγματοληψίας. Όταν κανένα βολικό δειγματοληπτικό πλαίσιο δεν είναι διαθέσιμο, συχνά χρησιμοποιείται η τυχαία τηλεφωνική κλήση για την διενέργεια δειγματοληψίας, και ειδικότερα με τη μορφή της δειγματοληψίας ελέγχου. Όμως και αυτή η μέθοδος γίνεται ολοένα και πιο προβληματική, λόγω του ότι οι αναπάντητες κλήσεις στις τηλεφωνικές έρευνες έχουν αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Η επιλογή ελέγχων, είτε αφορά σε μελέτη κοορτής είτε σε μελέτη μαρτύρων-ασθενών, ξαναθέτει το ζήτημα του κατά πόσο ο πληθυσμός μελέτης είναι αντιπροσωπευτικός του πληθυσμού στόχου, αναφορικά με την ισχύ που έχει το συναγόμενο συμπέρασμα από συγκεκριμένες πληροφορίες για το δείγμα, στον

πληθυσμό στόχο. Ενώ η αντιπροσωπευτικότητα είναι απαραίτητη για την περιγραφή πολλών πτυχών του πληθυσμού στόχου, συχνά δεν χρειάζεται, και μπορεί να μην είναι ούτε καν επιθυμητή, αν μοναδική μας πρόθεση είναι η εκτίμηση ενός μέτρου συσχέτισης. Για παράδειγμα, σε μελέτες μαρτύρων-ασθενών μπορεί να έχουμε πρόσβαση σε ένα ακριβές μητρώο περιπτώσεων και για ένα καλά ορισμένο υποσύνολο, το οποίο όμως μπορεί να είναι περιορισμένο από τη γεωγραφία ή τη φύση των περιπτώσεων, ούτως ώστε τελικά να μην είναι αντιπροσωπευτικό όλων των περιπτώσεων στον πληθυσμό. Και σ' αυτή την περίπτωση μπορούμε να εφαρμόσουμε έναν επιτυχημένο σχεδιασμό μαρτύρων-ασθενών για την εκτίμηση ως πούμε του λόγου σχετικών πιθανοτήτων, με το να εξασφαλίσουμε ότι υγιή άτομα ή έλεγχοι έχουν επιλεγεί τυχαία από έναν πληθυσμό μελέτης ο οποίος λειτουργεί επαρκώς ως ο πληθυσμός πηγή μόνο για την περιορισμένη ομάδα των περιπτώσεων.

Ενώ είναι προτιμότερο να εμπιστευόμαστε αποτελέσματα μεγάλων προοπτικών μελετών, υπάρχει ένας απλός κανόνας που λέει πως μία προοπτική έρευνα πρέπει να ξεκινάει αφού έχει προηγηθεί μία αναδρομική. Δηλαδή οι αναδρομικές μελέτες είναι χρήσιμο να λειτουργούν ως διερευνητικές των μεγάλων προοπτικών μελετών.

Αξίζει ν' αναφέρουμε για τις **συγχρονικές-διατμηματικές μελέτες** (cross-sectional studies), οι οποίες ναι μεν ανήκουν στις μελέτες παρατήρησης, αλλά είναι μελέτες περιγραφικής και όχι αναλυτικής επιδημιολογίας, σύμφωνα και με τον ορισμό που έχουμε δώσει. Η διατμηματική μελέτη είναι μία μελέτη στην οποία έχουμε αποφανθεί για τον πληθυσμό μελέτης σ' ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο. Όλοι οι συμμετέχοντες στον πληθυσμό μελέτης ερωτώνται για την τρέχουσα κατάσταση υγείας τους και την τρέχουσα ή παλαιότερη κατάσταση έκθεσης. Αυτός ο τύπος μελέτης καλείται κάποιες φορές μελέτη επιπολασμού, επειδή ο επιπολασμός της νόσου σ' ένα χρονικό σημείο συγκρίνεται ανάμεσα σε εκτεθειμένα και όχι εκτεθειμένα άτομα. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με μία προοπτική μελέτη στην οποία ενδιαφέρει η επίπτωση παρά ο επιπολασμός της νόσου.

Τέλος, αναφέρουμε μερικά παραδείγματα των πιο χαρακτηριστικών δειγματοληπτικών σχεδιασμών:

Παράδειγμα 20:

Καρδιαγγειακή πάθηση

Μία μελέτη κοίταξε τις επιδράσεις της χρήσης αντισυλληπτικών χαπιών στην καρδιακή νόσο σε γυναίκες ηλικίας 40 έως 44 ετών. Οι ερευνητές βρήκαν ότι μεταξύ 5000 τρεχουσών χρηστών στο σημείο αναφοράς (χρονικά), 13 γυναίκες παρουσίασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου σε μια περίοδο τριών χρόνων, ενώ μεταξύ

10000 μη χρηστών αντισυλληπτικών χαπιών, 7 παρουσίασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου σε μια περίοδο τριών χρόνων. Τα δεδομένα αυτά φαίνονται στον πίνακα, στη μορφή ενός 2×2 πίνακα συνάφειας.

| OC-use group | MI status over 3 years | | Total |
|--------------|------------------------|--------|--------|
| | Yes | No | |
| OC users | 13 | 4987 | 5000 |
| Non-OC users | 7 | 9993 | 10,000 |
| Total | 20 | 14,980 | 15,000 |

Πίνακας 10: 2×2 πίνακας συνάφειας για τα δεδομένα αντισυλληπτικά χάπια-έμφραγμα μυοκαρδίου

Αυτό είναι ένα παράδειγμα προοπτικού σχεδιασμού. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν υγιείς στο σημείο αναφοράς και εκείνη τη χρονική στιγμή μετρήθηκε η έκθεση τους (χρήση αντισυλληπτικών). Παρακολουθήθηκαν για τρία χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων κάποιοι εμφάνισαν νόσο ενώ άλλοι παρέμειναν υγιείς.

Παράδειγμα 21:

Καρκίνος

Προτάθηκε η υπόθεση πως ο καρκίνος του μαστού των γυναικών προκαλείται εν μέρει από γεγονότα που συμβαίνουν ανάμεσα στην ηλικία της έμμηνου ρύσεως και την ηλικία του πρώτου τοκετού. Η υπόθεση είναι πως ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνει όσο αυξάνει το μέγεθος αυτού του χρονικού διαστήματος. Αν αυτή η θεωρία ισχύει τότε ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού είναι η ηλικία του πρώτου τοκετού. Πραγματοποιήθηκε μία διεθνής μελέτη (1970) για να ελέγξει αυτή την υπόθεση. Περιπτώσεις καρκίνου του μαστού ταυτοποιήθηκαν μεταξύ γυναικών σε επιλεγμένα νοσοκομεία στις Η.Π.Α, στην Ελλάδα, στη Γιουγκοσλαβία, στην Ταιβάν, και στην Ιαπωνία. Έλεγχοι επιλέχθηκαν από γυναίκες παρόμοιας ηλικίας που βρίσκονταν στο νοσοκομείο ταυτόχρονα με τις περιπτώσεις, αλλά που δεν είχαν καρκίνο του μαστού. Όλες οι γυναίκες ερωτήθηκαν για την ηλικία τους στον πρώτο τοκετό. Το σύνολο των γυναικών με τουλάχιστον ένα τοκετό διαιρέθηκε σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη αφορούσε στις γυναίκες των οποίων η ηλικία πρώτου τοκετού ήταν μικρότερη ή ίση από τα 29 έτη, και η δεύτερη κατηγορία αφορούσε στις γυναίκες των οποίων η ηλικία πρώτου τοκετού ήταν μεγαλύτερη ή ίση από τα 30 έτη. Βρέθηκαν τα ακόλουθα αποτελέσματα μεταξύ γυναικών με τουλάχιστον ένα τοκετό, 683 στις 3.220 (21,2%)

γυναίκες με καρκίνο του μαστού (περιπτώσεις), και 1498 στις 10.245 (14,6%) γυναίκες χωρίς καρκίνο του μαστού (έλεγχοι), είχαν ηλικία πρώτου τοκετού μεγαλύτερη ή ίση από τα 30 έτη. Τα δεδομένα μπορούν να παρουσιαστούν σε μια πιο γενική μορφή όπως στον πίνακα.

| Case-control status | Age at first birth | | Total |
|---------------------|--------------------|---------------------------|-------------|
| | ≥ 30 | ≤ 29 | |
| Case | x_1 | $n_1 - x_1$ | n_1 |
| Control | x_2 | $n_2 - x_2$ | n_2 |
| Total | $x_1 + x_2$ | $n_1 + n_2 - (x_1 + x_2)$ | $n_1 + n_2$ |

Πίνακας 11: Γενικός πίνακας συνάφειας για τα δεδομένα της διεθνούς μελέτης ,αν i) από n_1 γυναίκες στην ομάδα των περιπτώσεων x_1 είναι εκτεθειμένες, και ii) από n_2 γυναίκες στην ομάδα ελέγχου x_2 είναι εκτεθειμένες (δηλαδή έχουν ηλικία πρώτου τοκετού ≥ 30)

Αυτό είναι ένα παράδειγμα αναδρομικού σχεδιασμού. Οι περιπτώσεις καρκίνου του μαστού ταυτοποιήθηκαν μαζί με τους ελέγχους οι οποίοι ήταν παρόμοιας ηλικίας και ταυτόχρονα στο νοσοκομείο με τις περιπτώσεις, αλλά που δεν είχαν καρκίνο του μαστού. Συγκρίθηκε το ιστορικό εγκυμοσύνης (ηλικία πρώτου τοκετού) περιπτώσεων και ελέγχων.

Παράδειγμα 22:

Υπέρταση

Υποθέτουμε ότι διεξάγεται μία μελέτη που αφορά στην πίεση του αίματος βρεφών. Για όλα τα βρέφη γεννημένα σ'ένα συγκεκριμένο νοσοκομείο έχουμε αποφανθεί μέσα στην πρώτη εβδομάδα ζωής τους καθόσον βρίσκονται στο νοσοκομείο και η πίεση του αίματος τους έχει μετρηθεί στο δωμάτιο των νεογέννητων. Τα βρέφη χωρίζονται σε δύο ομάδες, σε μία ομάδα υψηλής πίεσης, αν η πίεση του αίματος τους είναι στο άνω 10% της πίεσης αίματος βρεφών σύμφωνα με τα εθνικά στάνταρ, και σε μια ομάδα κανονικής πίεσης αίματος διαφορετικά. Στη συνέχεια η ομάδα πίεσης αίματος των βρεφών σχετίζεται με το βάρος γέννησης τους (χαμηλή αν ≤ 88 oz, διαφορετικά κανονική). Αυτό είναι ένα παράδειγμα διατμηματικού (συγχρονικού) σχεδιασμού επειδή οι πιέσεις αίματος και τα βάρη γέννησης μετρούνται σχεδόν ταυτόχρονα.

Green, M. D., Freedman, D. M., and Gordis, L. (2007): Reference Guide on Epidemiology

Jewell, N. P. (2004): Statistics for Epidemiology

Rosner, B. (2010): Fundamental of Biostatistics (Seventh Edition)

Ντζούφρας, Ι. (2009): Εισαγωγή στην Βιοστατιστική και την Επιδημιολογία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

3.1 Στατιστικό Κάππα

Συχνά χρησιμοποιούμε τεστ συσχέτισης μεταξύ δύο κατηγορικών μεταβλητών, συνήθως μία νόσο και μία μεταβλητή έκθεσης. Σε κάποιες περιπτώσεις η συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών είναι αναμενόμενη και το πρόβλημα είναι η ποσοτικοποίηση του βαθμού της συσχέτισης. Αυτό είναι αληθές ειδικά σε μελέτες αξιοπιστίας, όπου ο ερευνητής θέλει να προσδιορίσει το ποσό της αναπαραγωγιμότητας της ίδιας μεταβλητής (π.χ. διατροφή συγκεκριμένης τροφής) που μετράται παραπάνω από μια φορά. Με τον όρο αναπαραγωγιμότητα εννοούμε την δυνατότητα ενός πειράματος ή μιας έρευνας να αναπαραχθεί, από τον ερευνητή ή κάποιον άλλο που δουλεύει ανεξάρτητα. Είναι ένα μέτρο αξιοπιστίας και επαναληψιμότητας του πειράματος ή της έρευνας.

Αν μία κατηγορική μεταβλητή έχει αναφερθεί σε δύο έρευνες για καθένα από n υποκείμενα, τότε το **στατιστικό Κάππα** (Kappa statistic) χρησιμοποιείται για την μέτρηση της αναπαραγωγιμότητας μεταξύ ερευνών, όπου

$$\kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e} \quad (10)$$

με p_o = η παρατηρούμενη πιθανότητα συμφωνίας μεταξύ των δύο ερευνών

p_e = η αναμενόμενη πιθανότητα συμφωνίας μεταξύ των δύο ερευνών, και

$$p_e = \sum_{i=1}^c a_i b_i \quad (11)$$

όπου a_i, b_i είναι οι περιθώριες πιθανότητες για την i -οστή κατηγορία στον $c \times c$ πίνακα συνάφειας ο οποίος σχετίζει την απόκριση στις δύο έρευνες.

| | 1 | ... | i | ... | c |
|-----|----------|-----|----------|-----|----------|
| 1 | a_{11} | ... | a_{1i} | ... | a_{1c} |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| i | a_{i1} | ... | a_{ii} | ... | a_{ic} |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| c | a_{c1} | ... | a_{ci} | ... | a_{cc} |

Πίνακας 12: Υποθετικός πίνακας συνάφειας $c \times c$ δύο ερευνών, όπου a_i δίνεται από το πηλίκο της διαίρεσης του αθροίσματος των στοιχείων της i -οστής γραμμής διά του συνολικού αθροίσματος όλων των στοιχείων του πίνακα, και b_i είναι το πηλίκο της διαίρεσης του αθροίσματος των στοιχείων της i -οστής στήλης διά του συνολικού αθροίσματος όλων των στοιχείων του πίνακα. Το i βέβαια, διατρέχει τις τιμές 1 ως c .

Επιπλέον το τυπικό σφάλμα για το στατιστικό Κάππα δίνεται από τη σχέση:

$$se(\kappa) = \sqrt{\frac{1}{n(1-p_e)^2} \{p_e + p_e^2 - \sum_{i=1}^c [a_i b_i (a_i + b_i)]\}} \quad (12)$$

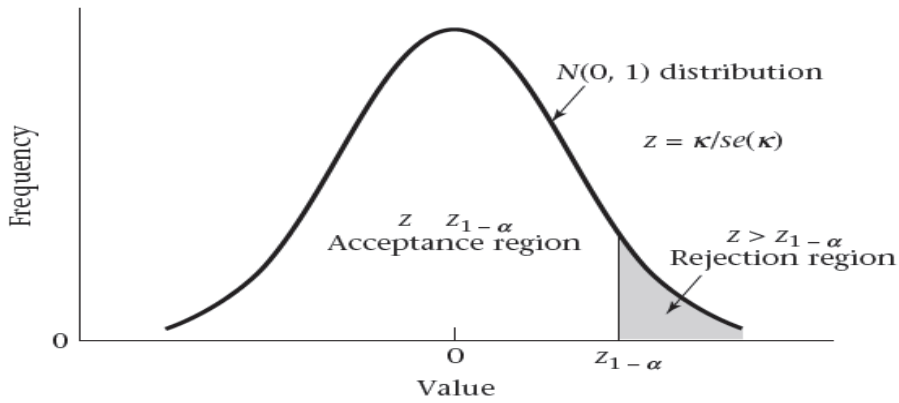
Για το τεστ της μονόπλευρης υπόθεσης $H_0 : \kappa=0$, έναντι της $H_1 : \kappa>0$ χρησιμοποιούμε το στατιστικό

$$z = \frac{\kappa}{se(\kappa)} \quad (13)$$

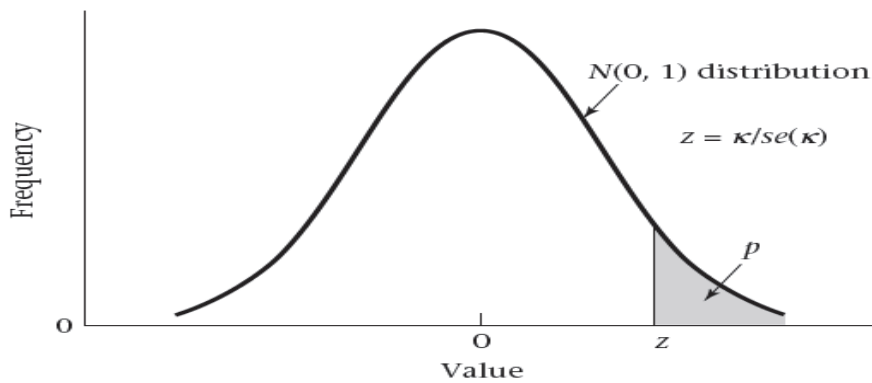
το οποίο ακολουθεί την κατανομή $N(0,1)$ υπό την H_0 .

Απορρίπτουμε την H_0 σε επίπεδο σημαντικότητας α , αν $z > z_{1-\alpha}$ και δεχόμαστε την H_0 διαφορετικά. Η ακριβής p -τιμή δίνεται από τη σχέση $p=1-\Phi(z)$. Στα γραφήματα 4 και 5 φαίνονται οι περιοχές αποδοχής και απόρριψης γι'αυτό το τεστ, και ο υπολογισμός της p -τιμής αντίστοιχα.

Συνήθως ενδιαφερόμαστε για μονόπλευρα τεστ, επειδή, επί το πλείστον, αρνητικές τιμές για το Κάππα δεν έχουν καμμία βιολογική σημασία.



Γράφημα 4: Περιοχές αποδοχής και απόρριψης του τεστ σημαντικότητας για το Κάππα



Γράφημα 5: Υπολογισμός της p-τιμής του τεστ σημαντικότητας για το Κάππα

Θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε τη διαφορά $p_o - p_e$ ως μέτρο για την αναπαραγωγιμότητα, ωστόσο είναι διαισθητικά προτιμότερη η χρήση ενός μέτρου το οποίο ισούται με +1,0 στην περίπτωση τέλει συμφωνίας, και 0,0 αν οι αποκρίσεις στις δύο έρευνες είναι εντελώς ανεξάρτητες. Πράγματι, η μέγιστη δυνατή τιμή του $p_o - p_e$ είναι $1 - p_e$, που επιτυγχάνεται για $p_o = 1$. Γι'αυτό το λόγο το στατιστικό Κάππα που ορίζεται ως $(p_o - p_e) / (1 - p_e)$, χρησιμοποιείται ως μέτρο της αναπαραγωγιμότητας.

Παράδειγμα 23:

Ένα ερωτηματολόγιο για την διατροφή στάλθηκε με ηλεκτρονική αλληλογραφία σε 537 Αμερικανίδες νοσοκόμες σε δύο ξεχωριστές περιστάσεις με διαφορά πολλών μηνών μεταξύ τους. Οι ερωτήσεις περιελάμβαναν τις ποσότητες που καταλάωναν από 100 διαφορετικά προϊόντα διατροφής. Τα δεδομένα από τις δύο έρευνες για

την ποσότητα κατανάλωσης μπιφτεκιού παρουσιάζονται στον πίνακα 12. Θέλουμε να ποσοτικοποιήσουμε την αναπαραγωγικότητα της απόκρισης των δεδομένων για την κατανάλωση μπιφτεκιού, να υπολογίσουμε τον αναμενόμενο βαθμό συμφωνίας, και τέλος να υπολογίσουμε το στατιστικό Κάππα και να αξιολογήσουμε τη στατιστική σημαντικότητα του.

| | | Survey 2 | | Total |
|----------|------------------|-----------------|-----------------|-------|
| | | ≤1 serving/week | >1 serving/week | |
| Survey 1 | ≤ 1 serving/week | 136 | 92 | 228 |
| | >1 serving/week | 69 | 240 | 309 |
| Total | | 205 | 332 | 537 |

Πίνακας 13: Ποσότητα κατανάλωσης μπιφτεκιού που έχει αναφερθεί από 537 Αμερικανίδες νοσοκόμες σε δύο διαφορετικές έρευνες

Θα μπορούσαμε να κάνουμε ένα χ^2 -τεστ για συσχέτιση ανάμεσα στις αποκρίσεις της έρευνας 1 και της έρευνας 2. Ωστόσο αυτό το τεστ δεν θα έδινε ένα ποσοτικό μέτρο της αναπαραγωγικότητας μεταξύ των αποκρίσεων στις δύο έρευνες. Αντί αυτού, εστιάζουμε το ενδιαφέρον μας στο ποσοστό γυναικών με σύμφωνες αποκρίσεις στις δύο έρευνες. Παρατηρούμε ότι οι αποκρίσεις στις δύο έρευνες είναι οι ίδιες μόνο για τις $136+240=376$ από τις 537 γυναίκες. Δηλαδή 70% των γυναικών έδωσε σύμφωνες αποκρίσεις, το οποίο ισοδυναμεί με $p_o = 0,7$.

Θέλουμε να συγκρίνουμε τον παρατηρούμενο βαθμό συμφωνίας (p_o) με τον αναμενόμενο βαθμό συμφωνίας (p_e), αν οι αποκρίσεις των γυναικών στις δύο έρευνες ήταν στατιστικά ανεξάρτητες. Το κίνητρο πίσω απ'αυτό είναι ότι το ερωτηματολόγιο θα ήταν σχεδόν άχρηστο αν η συχνότητα κατανάλωσης που έχει αναφερθεί στην μία έρευνα δεν είχε καμμία σχέση με τη συχνότητα κατανάλωσης που έχει αναφερθεί σε μία δεύτερη έρευνα. Υποθέτουμε ότι υπάρχουν c κατηγορίες απόκρισης και η πιθανότητα της απόκρισης στην i -οστή κατηγορία είναι a_i για την πρώτη έρευνα και b_i για τη δεύτερη έρευνα. Αυτές οι πιθανότητες μπορούν να εκτιμηθούν από τα περιθώρια γραμμών και στηλών του πίνακα συνάφειας (πίνακας 13). Ο αναμενόμενος βαθμός συμφωνίας (p_e) αν οι αποκρίσεις της έρευνας είναι ανεξάρτητες είναι $\sum a_i b_i$. Από τον πίνακα 13 υπολογίζουμε:

$$a_1 = \frac{228}{537} = 0,425$$

$$a_2 = \frac{309}{537} = 0,575$$

$$b_1 = \frac{205}{537} = 0,382$$

$$b_2 = \frac{332}{537} = 0,618$$

$$\text{Έτσι } p_e = (0,425 \cdot 0,382) + (0,575 \cdot 0,618) = 0,518$$

δηλαδή θα αναμενόταν 51,8% συμφωνία αν οι συμμετέχοντες αποκρίνονταν ανεξάρτητα αναφορικά με την κατανάλωση μπιφτεκιού στις δύο έρευνες.

Στη συνέχεια υπολογίζουμε το στατιστικό Κάλππα,

$$\kappa = \frac{0,7 - 0,518}{1 - 0,518} = 0,378$$

$$se(\kappa) = \sqrt{\frac{1}{537(1-0,518)^2} \{0,518 + 0,518^2 - \sum_{i=1}^2 [a_i b_i (a_i + b_i)]\}}$$

όπου

$$\sum_{i=1}^2 [a_i b_i (a_i + b_i)] = 0,425 \cdot 0,382 \cdot (0,425 + 0,382) + 0,575 \cdot 0,618 \cdot (0,575 + 0,618) = 0,555$$

$$\text{άρα } se(\kappa) = 0,043.$$

Τότε το στατιστικό του τεστ, το οποίο κάτω από την $H_0 : \kappa = 0$ ακολουθεί τυποποιημένη κανονική κατανομή, δίνεται από

$$z = 0,378 / 0,043 = 8,8 .$$

$$\text{Η } p\text{-τιμή είμαι } p = 1 - \Phi(8,8) < 0,001.$$

Οπότε το στατιστικό Κάλππα υποδεικνύει υψηλή σημαντικότητα της αναπαραγωγιμότητας-συμφωνίας μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης έρευνας για την κατανάλωση μπιφτεκιού.

Παρόλο που το στατιστικό Κάλππα ήταν στατιστικά σημαντικό σ' αυτό το παράδειγμα, δείχνει ακόμη πως η αναπαραγωγιμότητα-συμφωνία ήταν μακριά από το να είναι η ιδανική.

Για την αξιολόγηση του Κάλππα υπάρχουν οι εξής κατευθυντήριες γραμμές:

$\kappa > 0,75$ υποδηλώνει εξαιρετική αναπαραγωγιμότητα

$0,4 \leq \kappa \leq 0,75$ δείχνει καλή αναπαραγωγιμότητα

$0 \leq \kappa < 0,4$ σημαίνει ελάχιστη αναπαραγωγιμότητα

Γενικά η αναπαραγωγιμότητα δεν είναι καλή για πολλά κομμάτια σε διατροφικές έρευνες, υποδεικνύοντας την ανάγκη για πολλαπλές διατροφικές αξιολογήσεις ώστε να υπάρξει μείωση της διασποράς. Το στατιστικό Κάππα χρησιμοποιείται συνήθως ως ένα μέτρο αναπαραγωγιμότητας μεταξύ επαναλαμβανόμενων αξιολογήσεων της ίδιας μεταβλητής. Αν μας ενδιαφέρει η συμφωνία μεταξύ αποκρίσεων σε δύο διαφορετικές μεταβλητές, το στατιστικό Κάππα δεν είναι το καταλληλότερο, αφού είναι περισσότερο ένα μέτρο αξιοπιστίας.

3.2 Έλεγχοι υποθέσεων και διαστήματα εμπιστοσύνης για RR και OR

Για τη σχέση ανάμεσα στον έλεγχο υποθέσεων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης, στην αμφίπλευρη περίπτωση, υποθέτουμε ότι ελέγχουμε την $H_0 : \mu = \mu_0$ έναντι της $H_1 : \mu \neq \mu_0$. Η H_0 απορρίπτεται σ'έναν αμφίπλευρο έλεγχο επιπέδου α , αν και μόνο αν το αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης για το μ , $100\%(1-\alpha)$, δεν περιέχει το μ_0 . Η H_0 γίνεται δεκτή σ'έναν αμφίπλευρο έλεγχο επιπέδου α , αν και μόνο αν το αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης για το μ , $100\%(1-\alpha)$, περιέχει το μ_0 . Ακολούθως χρησιμοποιώντας αυτά που έχουμε αναφέρει για τον σχετικό κίνδυνο RR και τον λόγο των σχετικών πιθανοτήτων OR, εξάγουμε τα συμπεράσματα γ'αυτό που μας ενδιαφέρει ως προς τον έλεγχο υποθέσεων. Θυμίζουμε ότι αν $RR=1$ ή $OR=1$, η έκβαση νόσου και η έκθεση στον παράγοντα κινδύνου είναι ανεξάρτητα.

Αξίζει να σημειώσουμε πως οι κλασικοί έλεγχοι υποθέσεων με τις σχετιζόμενες p-τιμές χρησιμοποιούνται περισσότερο ως άτυπο μέτρο συμβατότητας των δεδομένων με την υπό εξέταση μηδενική υπόθεση, αφού μπορούν εύκολα να μας οδηγήσουν σε παρερμηνείες. Η p-τιμή για ένα χ^2 -τεστ ανεξαρτησίας δεν αναπαριστά την πιθανότητα για το ότι ο σχετικός κίνδυνος του πληθυσμού είναι τόσο μακριά όσο ή πιο μακριά από την ανεξαρτησία ($RR=1$) όπως ο παρατηρούμενος σχετικός κίνδυνος στο δείγμα. Η p-τιμή σίγουρα δεν είναι η πιθανότητα της H_0 , δοσμένων των δεδομένων, αυτό είναι περίπου το σφάλμα του να εξισώνουμε την $P(A|B)$ με την $P(B|A)$, αφού η p-τιμή μάλλον εξαρτάται στον υπολογισμό πιθανοτήτων πιθανών παρατηρήσεων, δοσμένης της H_0 . Επιπλέον η p-τιμή δεν λαμβάνει υπόψη τη δύναμη της μελέτης σχετικά με τον έλεγχο υπόθεσης, δηλαδή την πιθανότητα αποδοχής της μηδενικής υπόθεσης όταν στην πραγματικότητα είναι ψευδής. Έτσι μια μικρή απόκλιση από την ανεξαρτησία σε μία μεγάλη μελέτη μπορεί να έχει ίδια p-τιμή με μία μικρή μελέτη που περιέχει μεγάλες αποκλίσεις. Επίσης οι p-τιμές προκύπτουν από υπολογισμούς που

βασίζονται σε μια μηδενική υπόθεση η οποία είναι απίθανο να είναι ακριβώς αληθής. Ως τέτοιες, οι p-τιμές μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο ως προσεγγίσεις. Αυτό ενισχύεται και από το γεγονός πως συνήθως δεν αιτιολογούν προέλευση σφαλμάτων εκτός από τη δειγματοληπτική διακύμανση, ούτε απαντούν για την επίδραση των πολλαπλών συγκρίσεων, δηλαδή την πραγματοποίηση πολλών ελέγχων στο ίδιο σύνολο δεδομένων, που σπάνια αναγνωρίζονται σε απλούς υπολογισμούς p-τιμών.

Γ'αυτό το λόγο εστιάζουμε το ενδιαφέρον μας στην εκτίμηση επιδράσεων αντί να ελέγχουμε μηδενικές υποθέσεις, ελαχιστοποιώντας τη χρήση των p-τιμών. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης περιγράφουν καλύτερα την αβεβαιότητα που εμπεριέχεται στην εκτίμηση, και αποφεύγουν τις σοβαρές παρερμηνείες που σχετίζονται με τον έλεγχο υποθέσεων, ειδικά σε περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα επίπεδα σημαντικότητας.

Έστω \hat{p}_1 και \hat{p}_2 να αναπαριστούν τις αναλογίες δείγματος των εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ατόμων που εμφανίζουν νόσο σε μία προοπτική μελέτη, βασισμένη σε δείγματα μεγέθους n_1 και n_2 αντίστοιχα. Μία εκτίμηση του RR δίνεται από την \hat{p}_1 / \hat{p}_2 .

Ένα προσεγγιστικό $100\%(1-\alpha)$ διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου δίνεται από το

$[\exp(c_1), \exp(c_2)]$, όπου

$$c_1 = \ln(\hat{RR}) - z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{b}{an_1} + \frac{d}{cn_2}} \quad (14)$$

$$c_2 = \ln(\hat{RR}) + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{b}{an_1} + \frac{d}{cn_2}} \quad (15)$$

και όπως στον πίνακα 14 που δίνεται πιο κάτω, a, b, είναι ο αριθμός των εκτεθειμένων υποκειμένων που εμφανίζουν και δεν εμφανίζουν νόσο αντίστοιχα, και c, d, ο αριθμός των μη εκτεθειμένων υποκειμένων που εμφανίζουν και δεν εμφανίζουν νόσο αντίστοιχα. Αυτή η μέθοδος της εκτίμησης διαστήματος ισχύει μόνο αν $n_1 \hat{p}_1 \hat{q}_1 \geq 5$ και $n_2 \hat{p}_2 \hat{q}_2 \geq 5$.

Προφανώς \hat{q}_1, \hat{q}_2 αναπαριστούν τις αναλογίες δείγματος των εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ατόμων που δεν εμφανίζουν νόσο, με $\hat{p}_1 + \hat{q}_1 = 1$ και $\hat{p}_2 + \hat{q}_2 = 1$.

| | | Disease | | |
|----------|-----|---------------|---------------|---------------|
| | | Yes | No | |
| Exposure | Yes | a | b | $a + b = n_1$ |
| | No | c | d | $c + d = n_2$ |
| | | $a + c = m_1$ | $b + d = m_2$ | |

Πίνακας 14: Υποθετική σχέση έκθεσης-νόσου

Παράδειγμα 24:

Καρδιαγγειακή πάθηση

Αναφερόμενοι στον πίνακα 10, θα δώσουμε έναν εκτιμητή και ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον σχετικό κίνδυνο του εμφράγματος του μυοκαρδίου μεταξύ χρηστών αντισυλληπτικών χαπιών, συγκρινόμενοι με μη χρήστες αντισυλληπτικών χαπιών.

Είναι $\hat{p}_1 = 13/5000 = 0,0026$, $n_1 = 5000$, $\hat{p}_2 = 7/10.000 = 0,0007$, $n_2 = 10.000$

Έτσι $RR = 0,0026/0,0007 = 3,71$

Επίσης $a=13$, $b=4987$, $c=7$, $d=9993$, οπότε

$$c_1 = \ln(3,71) - 1,96 \sqrt{\frac{4987}{13 \cdot 5000} + \frac{9993}{7 \cdot 10000}} = 0,394$$

$$c_2 = \ln(3,71) + 1,96 \sqrt{\frac{4987}{13 \cdot 5000} + \frac{9993}{7 \cdot 10000}} = 2,23$$

Οπότε το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον RR είναι $(e^{0,394}, e^{2,23}) = (1,5, 9,3)$, το οποίο υποδηλώνει πως ο πραγματικός RR είναι σημαντικά μεγαλύτερος από 1.

Τώρα για τον εκτιμητή και το διάστημα εμπιστοσύνης του OR ακολουθούμε την ακόλουθη διαδικασία (Woolf):

Έστω ότι έχουμε έναν πίνακα συνάφειας 2×2 που σχετίζει την έκθεση με τη νόσο, όπως στον πίνακα 14.

i) Μία εκτίμηση του πραγματικού λόγου σχετικών πιθανοτήτων δίνεται από την σχέση $\hat{OR} = ad / bc$

ii) Ένα προσεγγιστικό $100\%(1-\alpha)$ διάστημα εμπιστοσύνης για τον OR δίνεται από το (e^{c_1}, e^{c_2}) , όπου

$$c_1 = \ln(\hat{OR}) - z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (16)$$

$$c_2 = \ln(\hat{OR}) + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (17)$$

iii) Σε μία προοπτική ή μία διατμηματική μελέτη το διάστημα εμπιστοσύνης του ii) πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν $n_1 \hat{p}_1 \hat{q}_1 \geq 5$ και $n_2 \hat{p}_2 \hat{q}_2 \geq 5$

όπου

$n_1 =$ ο αριθμός των εκτεθειμένων ατόμων

$\hat{p}_1 =$ αναλογία δείγματος με νόσο μεταξύ εκτεθειμένων ατόμων

και $\hat{q}_1 = 1 - \hat{p}_1$

$n_2 =$ ο αριθμός των μη εκτεθειμένων ατόμων

$\hat{p}_2 =$ αναλογία δείγματος με νόσο μεταξύ μη εκτεθειμένων ατόμων

και $\hat{q}_2 = 1 - \hat{p}_2$

iv) Σε μία μελέτη μαρτύρων-ασθενών, το διάστημα εμπιστοσύνης πρέπει να χρησιμοποιείται αν $m_1 \hat{p}_1^* \hat{q}_1^* \geq 5$ και $m_2 \hat{p}_2^* \hat{q}_2^* \geq 5$

όπου

$m_1 =$ ο αριθμός των περιπτώσεων

$\hat{p}_1^* =$ αναλογία περιπτώσεων εκτεθειμένες, $\hat{q}_1^* = 1 - \hat{p}_1^*$

$m_2 =$ ο αριθμός των ελέγχων

$\hat{p}_2^* =$ αναλογία ελέγχων εκτεθειμένων, $\hat{q}_2^* = 1 - \hat{p}_2^*$

v) Αν η υπό μελέτη νόσος είναι σπάνια, τότε \hat{OR} και το αντίστοιχο $100\%(1-\alpha)$ διάστημα εμπιστοσύνης μπορούν να ερμηνευθούν ως μία προσέγγιση της εκτίμησης και του διαστήματος του RR. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε μελέτες

μαρτύρων-ασθενών στις οποίες δεν είναι διαθέσιμη καμμία άμεση εκτίμηση του RR.

Παράδειγμα 25:

Καρκίνος

Θα υπολογίσουμε μία εκτίμηση και ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο σχετικών πιθανοτήτων που σχετίζει την ηλικία πρώτου τοκετού με την επίπτωση καρκίνου του μαστού, βασισμένα στα δεδομένα του πίνακα 15.

| Status | Age at first birth | | Total |
|---------|--------------------|--------|--------|
| | ≥30 | ≤29 | |
| Case | 683 | 2537 | 3220 |
| Control | 1498 | 8747 | 10,245 |
| Total | 2181 | 11,284 | 13,465 |

Πίνακας 15: Δεδομένα διεθνούς μελέτης, όπως στο παράδειγμα 21, σύγκρισης ηλικίας πρώτου τοκετού σε περιπτώσεις καρκίνου μαστού με συγκρινόμενους ελέγχους

$$\text{Είναι } \hat{OR} = \frac{ad}{bc} = \frac{683 \cdot 8747}{2537 \cdot 1498} = 1,57$$

$$c_1 = \ln(1,57) - z_{0,975} \sqrt{\frac{1}{683} + \frac{1}{2537} + \frac{1}{1498} + \frac{1}{8747}} = 0,352$$

$$c_2 = \ln(1,57) + 1,96 \sqrt{\frac{1}{683} + \frac{1}{2537} + \frac{1}{1498} + \frac{1}{8747}} = 0,553$$

οπότε ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον OR είναι το $(e^{0,352}, e^{0,553}) = (1,42, 1,74)$.

Επειδή στο 95% διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιέχεται το 1, συμπεραίνουμε ότι ο πραγματικός λόγος σχετικών πιθανοτήτων είναι μεγαλύτερος από 1. Επίσης, αυτή είναι μία σχετικά σπάνια νόσος, γι'αυτό μπορούμε να ερμηνεύσουμε αυτό το διάστημα ως ένα προσεγγιστικό 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον σχετικό κίνδυνο (RR).

3.3 Ανάλυση δεδομένων

Παράδειγμα 26:

Ο αριθμός καρκίνων του τραχήλου της μήτρας που καταγράφηκαν από το Αρχείο Καρκίνου της Κυπριακής Δημοκρατίας κατά την περίοδο 1998-2006 είναι: 26 καρκίνοι στην Επαρχία Πάφου (με γυναικείο πληθυσμό 33,757 σύμφωνα με την απογραφή του 2001), και 173 καρκίνοι στην υπόλοιπη ελεύθερη Κύπρο (με γυναικείο πληθυσμό 324,450 σύμφωνα με την απογραφή του 2001).

Αναλυτικά για όλες τις Επαρχίες

| Επαρχία | Καρκίνοι τραχήλου (1998-2006) | Γυναικείος Πληθυσμός (απογραφή 2001) |
|------------|----------------------------------|--|
| Λευκωσία | 69 | 142,973 |
| Λεμεσός | 54 | 103,133 |
| Λάρνακα | 28 | 59,367 |
| Πάφος | 26 | 33,757 |
| Αμμόχωστος | 8 | 18,977 |
| Σύνολο | 199 | 358,207 |

Με αυτά τα δεδομένα υπολογίζουμε την επίπτωση ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος:

Επαρχία Πάφου: $((26/9)/33757) \cdot 100.000 = 8,56$

Υπόλοιπη ελεύθερη Κύπρος: $((173/9)/324450) \cdot 100.000 = 5,93$

και

Λευκωσία: $((69/9)/142973) \cdot 100.000 = 5,36$

Λεμεσός: $((54/9)/103133) \cdot 100.000 = 5,82$

Λάρνακα: $((28/9)/59367) \cdot 100.000 = 5,24$

Αμμόχωστος: $((8/9)/18977) \cdot 100.000 = 4,68$

Συνολική επίπτωση(ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος): $((199/9)/358207) \cdot 100.000 = 6,17$

Παρατήρουμε πως στην επαρχία Πάφου η επίπτωση ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι αρκετά μεγαλύτερη από τις υπόλοιπες με τιμή 8,56, ενώ η συνολική επίπτωση για τα δεδομένα Κύπρου είναι 6,17. Επειδή ο καρκίνος όμως είναι κατ' εξοχήν ασθένεια της μεγάλης ηλικίας για να βγάλουμε σαφή συμπεράσματα θα έπρεπε να ξέρουμε περισσότερα για τις ηλικιακές ομάδες στην Πάφο σε σχέση με την υπόλοιπη Κύπρο.

[Mendel Center for Biomedical Sciences, Κύπρος]

Παράδειγμα 27:

Σαλμονέλλωση (μη τυφο-παρατυφική)

Κατωτέρω δίνεται ο αριθμός κρουσμάτων ανά έτος και ανά περιφέρεια της Ελλάδος για κάθε φύλο ξεχωριστά (πρώτα για άνδρες και στη συνέχεια για γυναίκες):

| ΑΡΡΕΝΕΣ | ΑΝ. ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ & ΘΡΑΚΗ | ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ | ΔΥΤΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ | ΘΕΣΣΑΛΙΑ | ΗΠΕΙΡΟΣ |
|---------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|----------|---------|
| 2004 | 42 | 133 | 2 | 53 | 2 |
| 2005 | 23 | 131 | 1 | 21 | 1 |
| 2006 | 30 | 126 | 2 | 22 | 3 |
| 2007 | 24 | 116 | 1 | 18 | 6 |
| 2008 | 12 | 130 | 6 | 43 | 4 |
| 2009 | 10 | 63 | 1 | 40 | 2 |
| 2010 | 8 | 30 | 2 | 23 | 3 |
| 2011 | 8 | 25 | 1 | 33 | 6 |

| ΑΡΡΕΝΕΣ | ΙΟΝΑ ΝΗΣΙΑ | ΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ | ΣΤΕΡΕΑ ΕΛΛΑΔΑ | ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ | ΑΤΤΙΚΗ |
|---------|------------|---------------|---------------|--------------|--------|
| 2004 | 1 | 53 | 17 | 18 | 295 |
| 2005 | 3 | 30 | 9 | 20 | 238 |
| 2006 | 3 | 31 | 19 | 4 | 126 |
| 2007 | 13 | 32 | 8 | 9 | 101 |
| 2008 | 10 | 23 | 19 | 7 | 98 |
| 2009 | 5 | 5 | 7 | 8 | 69 |
| 2010 | 1 | 6 | 7 | 1 | 49 |
| 2011 | 4 | 7 | 11 | 8 | 78 |

| ΑΡΡΕΝΕΣ | ΒΟΡΕΙΟ ΑΙΓΑΙΟ | ΝΟΤΙΟ ΑΙΓΑΙΟ | ΚΡΗΤΗ |
|---------|---------------|--------------|-------|
| 2004 | 1 | 11 | 2 |
| 2005 | 14 | 17 | 13 |
| 2006 | 8 | 11 | 18 |
| 2007 | 9 | 2 | 7 |
| 2008 | 16 | 6 | 17 |
| 2009 | 6 | 2 | 9 |
| 2010 | 4 | 2 | 3 |
| 2011 | 30 | 3 | 19 |

| ΘΗΛΕΙΣ | ΑΝ. ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ & ΘΡΑΚΗ | ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ | ΔΥΤΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ | ΘΕΣΣΑΛΙΑ | ΗΠΕΙΡΟΣ |
|---------------|----------------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|
| 2004 | 38 | 163 | 1 | 49 | 3 |
| 2005 | 31 | 127 | 1 | 17 | 4 |
| 2006 | 33 | 139 | 1 | 27 | 4 |
| 2007 | 17 | 115 | 0 | 19 | 3 |
| 2008 | 20 | 117 | 5 | 46 | 11 |
| 2009 | 12 | 45 | 2 | 31 | 1 |
| 2010 | 15 | 36 | 1 | 18 | 1 |
| 2011 | 20 | 18 | 0 | 41 | 5 |

| ΘΗΛΕΙΣ | ΙΟΝΑ ΝΗΣΙΑ | ΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ | ΣΤΕΡΕΑ ΕΛΛΑΔΑ | ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ | ΑΤΤΙΚΗ |
|---------------|-------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------|
| 2004 | 4 | 37 | 19 | 11 | 298 |
| 2005 | 5 | 24 | 18 | 19 | 249 |
| 2006 | 3 | 46 | 17 | 9 | 141 |
| 2007 | 11 | 22 | 7 | 6 | 98 |
| 2008 | 10 | 21 | 14 | 2 | 87 |
| 2009 | 2 | 3 | 5 | 8 | 51 |
| 2010 | 3 | 4 | 10 | 8 | 43 |
| 2011 | 4 | 8 | 9 | 3 | 76 |

| ΘΗΛΕΙΣ | ΒΟΡΕΙΟ ΑΙΓΑΙΟ | ΝΟΤΙΟ ΑΙΓΑΙΟ | ΚΡΗΤΗ |
|--------|---------------|--------------|-------|
| 2004 | 9 | 8 | 6 |
| 2005 | 6 | 8 | 15 |
| 2006 | 10 | 5 | 13 |
| 2007 | 5 | 6 | 14 |
| 2008 | 11 | 12 | 19 |
| 2009 | 3 | 5 | 6 |
| 2010 | 5 | 2 | 8 |
| 2011 | 32 | 2 | 17 |

[ΚΕΕΛΠΝΟ]

Δημογραφικά στοιχεία(2011):

| | ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ & ΘΡΑΚΗ | ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ | ΔΥΤΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ | ΘΕΣΣΑ ΛΙΑ | ΗΠΕΙΡΟΣ |
|---------|-----------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------|---------|
| Άρρενες | 303974 | 922958 | 148389 | 366585 | 166878 |
| Θήλεις | 303188 | 953600 | 145928 | 373530 | 169514 |

| | ΙΟΝΙΑ ΝΗΣΙΑ | ΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ | ΣΤΕΡΕΑ ΕΛΛΑΔΑ | ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣ ΟΣ | ΑΤΤΙΚΗ |
|---------|----------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| Άρρενες | 104219 | 365223 | 284669 | 303851 | 1885889 |
| Θήλεις | 105389 | 356318 | 273475 | 293771 | 2008684 |

| | ΒΟΡΕΙΟ ΑΙΓΑΙΟ | ΝΟΤΙΟ ΑΙΓΑΙΟ | ΚΡΗΤΗ |
|---------|------------------|-----------------|--------|
| Άρρενες | 106001 | 154599 | 300191 |
| Θήλεις | 99234 | 143863 | 294177 |

Υπολογίζουμε την επίπτωση (μέτρο νοσηρότητας) ανά έτος και ανά φύλο για κάθε περιφέρεια χωριστά, παρουσιάζοντας αντίστοιχα διαγράμματα για την εξέλιξη της επίπτωσης με το χρόνο. Επίσης υπολογίζουμε τον σχετικό κίνδυνο και το λόγο σχετικών πιθανοτήτων, με παράγοντα το φύλο (θήλεις), βρίσκοντας και ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για καθένα από τα δύο αυτά μέτρα κινδύνου:

i) Ανατολική Μακεδονία και Θράκη:

Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

13,82 (2004), 7,57 (2005), 9,87 (2006), 7,9 (2007), 3,95 (2008), 3,29 (2009), 2,63 (2010), 2,63 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλειες)

12,53 (2004), 10,22 (2005), 10,88 (2006), 5,61 (2007), 6,59 (2008), 3,96 (2009), 4,95 (2010), 6,6 (2011)



Σχετικός κίνδυνος(παράγοντας θήλειες):

$$RR = \frac{P(\text{σαλμονέλλωση} | \text{θήλυ})}{P(\text{σαλμονέλλωση} | \text{άρρεν})} \Rightarrow$$

RR=1,19

Εφαρμόζουμε τη διαδικασία όπως στην παράγραφο 3.2, για τον υπολογισμό του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου. Τα δεδομένα μας αντιμετωπίζονται ως στοιχεία μίας προοπτικής μελέτης, σε μία χρονική περίοδο 8 ετών. Ο αντίστοιχος πίνακας συνάφειας 2×2 είναι:

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|--------|
| Θήλεις | 186 | 303002 | 303188 |
| Άρρενες | 157 | 303817 | 303974 |
| Σύνολο | 343 | 606819 | 607162 |

Έχουμε ότι:

$$p_1 = \frac{186}{303188} = 6,14 \cdot 10^{-4}$$

$$p_2 = \frac{157}{303974} = 5,17 \cdot 10^{-4}$$

$$n_1 = 303188$$

$$n_2 = 303974$$

$$a = 186$$

$$b = 303002$$

$$c = 157$$

$$d = 303817$$

$$\text{Ισχύουν: } n_1 p_1 q_1 = 186,04 \geq 5$$

και $n_2 p_2 q_2 = 157,07 \geq 5$, άρα ισχύουν οι προϋποθέσεις για να συνεχίσουμε στην εύρεση του $100\%(1-\alpha)$ διαστήματος εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου (e^{c_1}, e^{c_2}) ,

$$\text{με } c_1 = \ln(RR) - z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{b}{an_1} + \frac{d}{cn_2}}$$

$$\text{και } c_2 = \ln(RR) + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{b}{an_1} + \frac{d}{cn_2}}$$

Οπότε υπολογίζουμε το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου να είναι το διάστημα (0,96 , 1,47). Εφόσον το Δ.Ε. περιλαμβάνει το 1 (αν και πολύ οριακά εδώ) καταλήγουμε ότι ο κίνδυνος για τα δύο φύλα είναι ίδιος στην περιοχή Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης.

Για τον εκτιμητή και το διάστημα εμπιστοσύνης του OR ακολουθούμε την διαδικασία Woolf.

$$OR = ad/bc = 1,19$$

Ισχύουν οι σχέσεις

$$n_1 p_1 q_1 \geq 5 \text{ και } n_2 p_2 q_2 \geq 5$$

Ένα προσεγγιστικό $100\%(1-\alpha)$ διάστημα εμπιστοσύνης για τον OR δίνεται από το (e^{c_1}, e^{c_2}) , όπου

$$c_1 = \ln(\hat{OR}) - z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

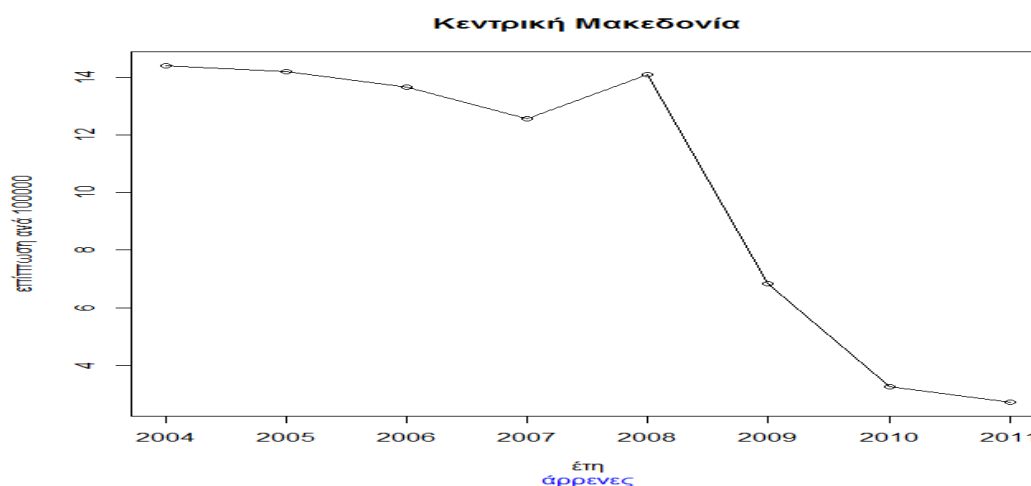
$$c_2 = \ln(\hat{OR}) + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Οπότε βρίσκουμε το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,96 , 1,47). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουμε και εδώ αφού το 1 συμπεριλαμβάνεται στο Δ.Ε. Τα odds για να πάθει κάποιος άνδρας σαλμονέλλωση είναι τα ίδια με τα odds να πάθει μια γυναίκα σαλμονέλλωση.

ii) Κεντρική Μακεδονία:

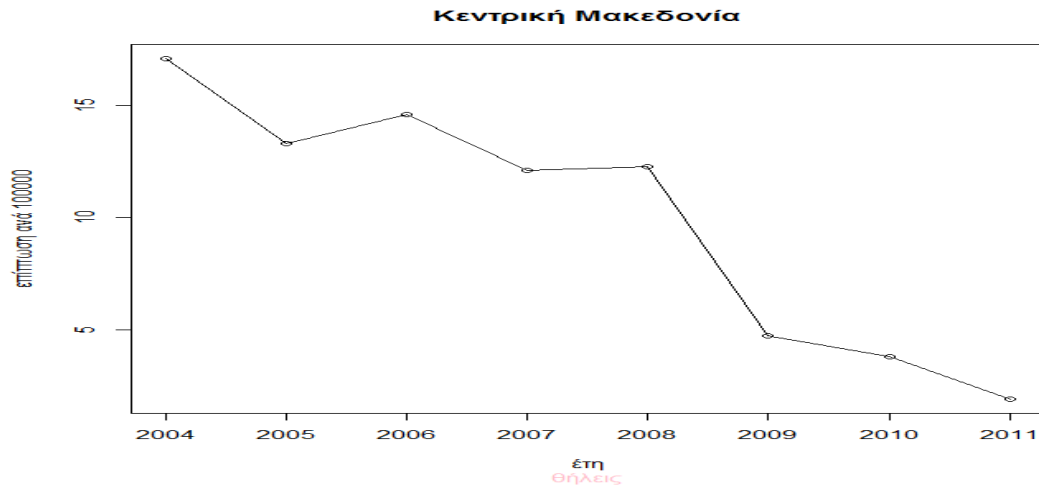
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

14,41 (2004), 14,19 (2005), 13,65 (2006), 12,57 (2007), 14,09 (2008), 6,83 (2009), 3,25 (2010), 2,71 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλειες)

17,1 (2004), 13,31 (2005), 14,58 (2006), 12,1 (2007), 12,27 (2008), 4,72 (2009), 3,78 (2010), 1,89 (2011)



Σχετικός κίνδυνος (παράγοντας θήλεις):

RR=0,98

Πίνακας συνάφειας 2×2 :

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|---------|
| Θήλεις | 760 | 952840 | 953600 |
| Άρρενες | 754 | 922204 | 922958 |
| Σύνολο | 1514 | 1875044 | 1876558 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 = 759,39 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 = 753,38 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι

(0,89 , 1,08).

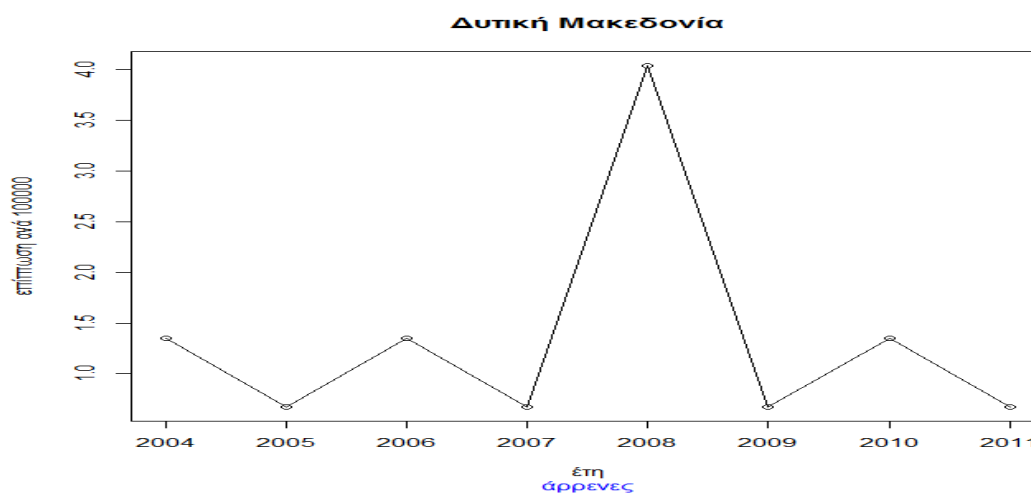
OR= 0,98

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,88 , 1,08).

iii) Δυτική Μακεδονία:

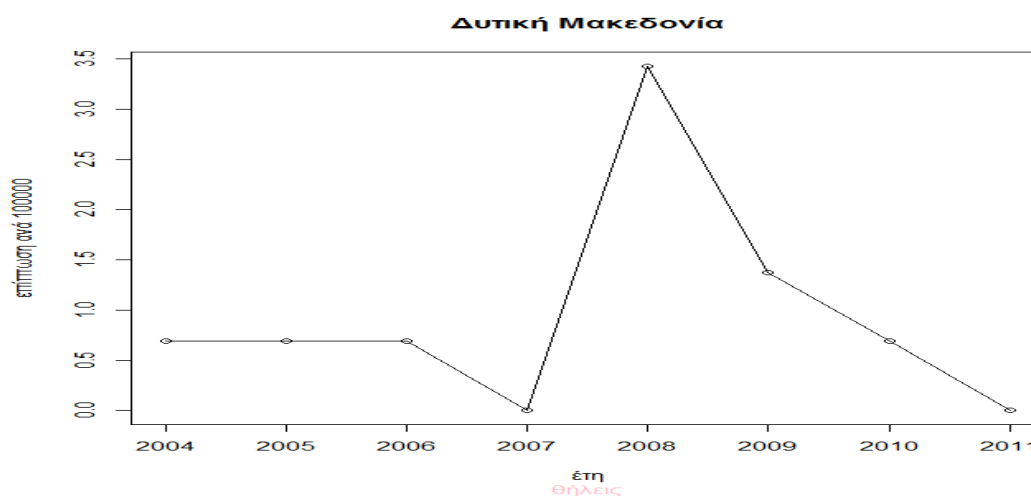
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

1,35 (2004), 0,67 (2005), 1,35 (2006), 0,67 (2007), 4,04 (2008), 0,67 (2009), 1,35 (2010), 0,67 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλειες)

0,69 (2004), 0,69 (2005), 0,69 (2006), 0 (2007), 3,43 (2008), 1,37 (2009), 0,69 (2010), 0 (2011)



Σχετικός κίνδυνος(παράγοντας θήλειες):

RR=0,7

Πίνακας συνάφειας 2×2 :

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|--------|
| Θήλειες | 11 | 145917 | 145928 |
| Άρρενες | 16 | 148373 | 148389 |
| Σύνολο | 27 | 294290 | 294317 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 = 11 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 = 16 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,33 , 1,51).

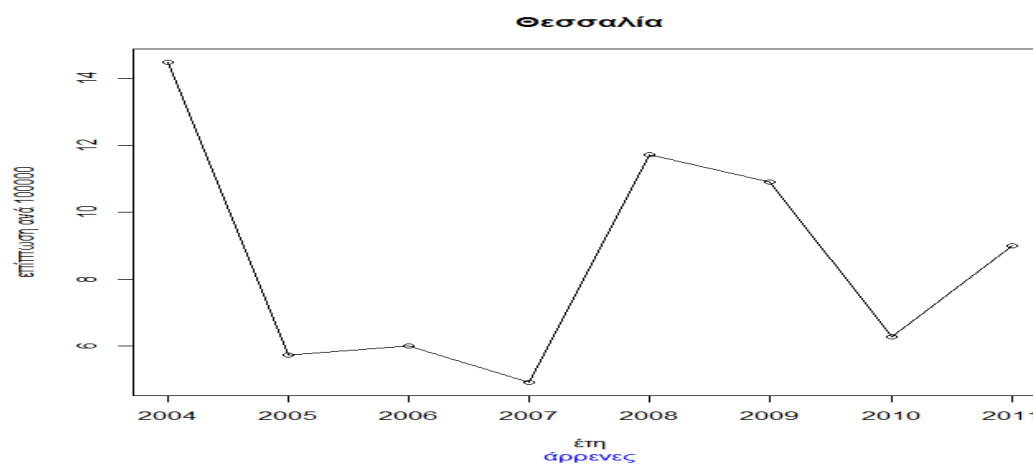
OR= 0,7

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,32 , 1,51).

iv) Θεσσαλία:

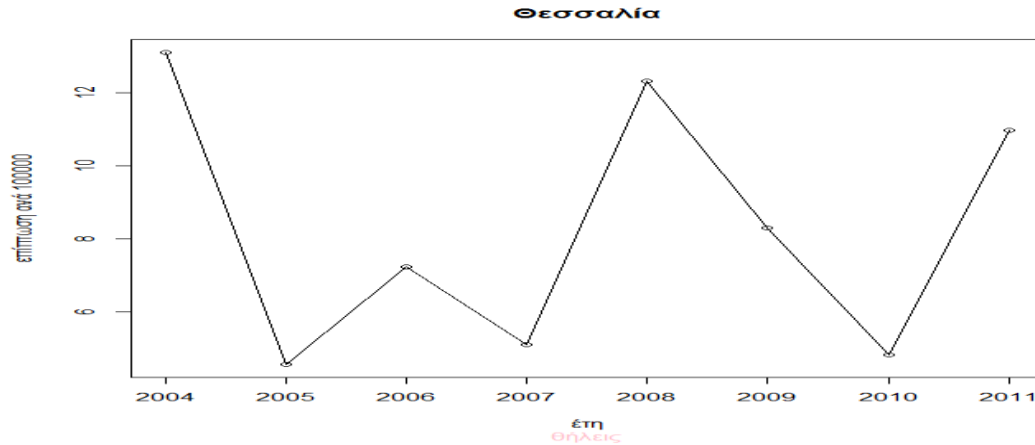
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

14,5 (2004), 5,73 (2005), 6 (2006), 4,91 (2007), 11,73 (2008), 10,91 (2009), 6,27 (2010), 9 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλεις)

13,12 (2004), 4,55 (2005), 7,23 (2006), 5,09 (2007), 12,32 (2008), 8,3 (2009), 4,82 (2010), 10,98 (2011)



Σχετικός κίνδυνος(παράγοντας θήλεις):

RR=0,96

Πίνακας συνάφειας 2×2:

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|--------|
| Θήλεις | 248 | 373282 | 373530 |
| Άρρενες | 253 | 366332 | 366585 |
| Σύνολο | 501 | 739614 | 740115 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,81 , 1,14).

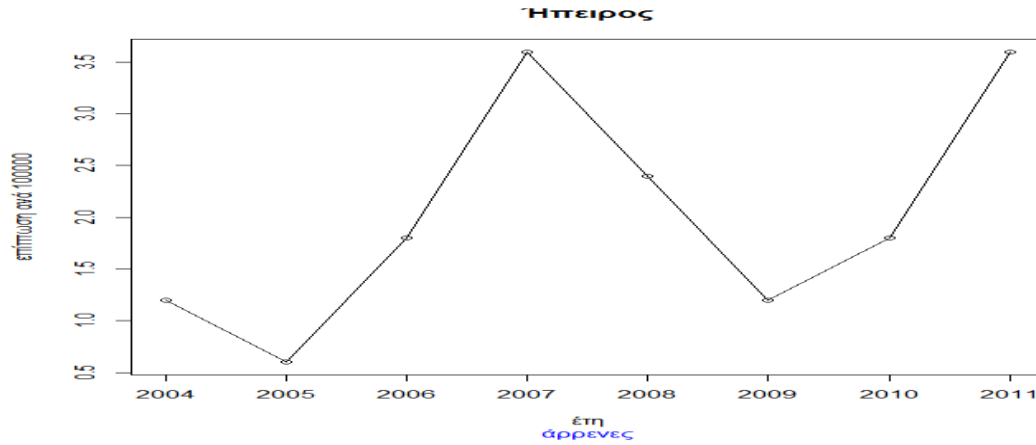
OR= 0,96

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,81 , 1,15).

V Ήπειρος:

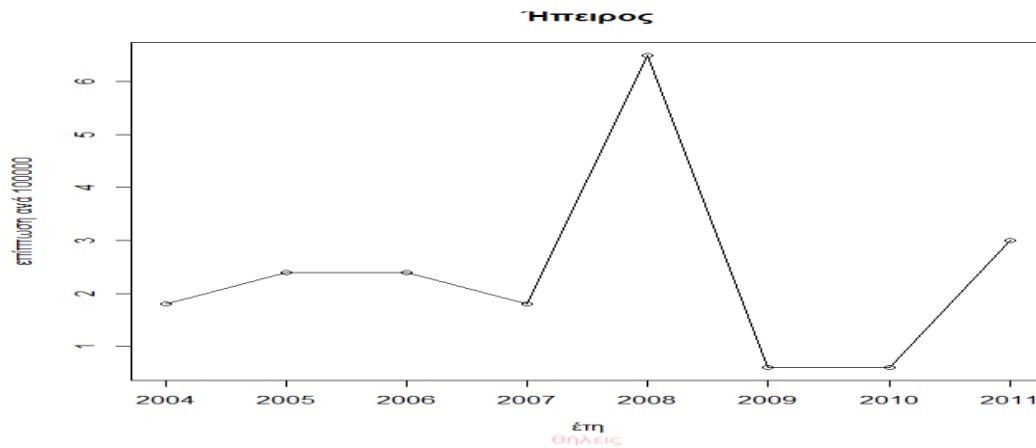
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

1,2 (2004), 0,6 (2005), 1,8 (2006), 3,6 (2007), 2,4 (2008), 1,2 (2009), 1,8 (2010), 3,6 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλεις)

1,8 (2004), 2,4 (2005), 2,4 (2006), 1,8 (2007), 6,5 (2008), 0,6 (2009), 0,6 (2010), 3 (2011)



Σχετικός κίνδυνος(παράγοντας θήλεις):

RR=1,17

Πίνακας συνάφειας 2x2:

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|--------|--------------|------------------|--------|
| Θήλεις | 32 | 169482 | 169514 |
| Άρρνες | 27 | 166851 | 166878 |
| Σύνολο | 59 | 336333 | 336392 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,7 , 1,95).

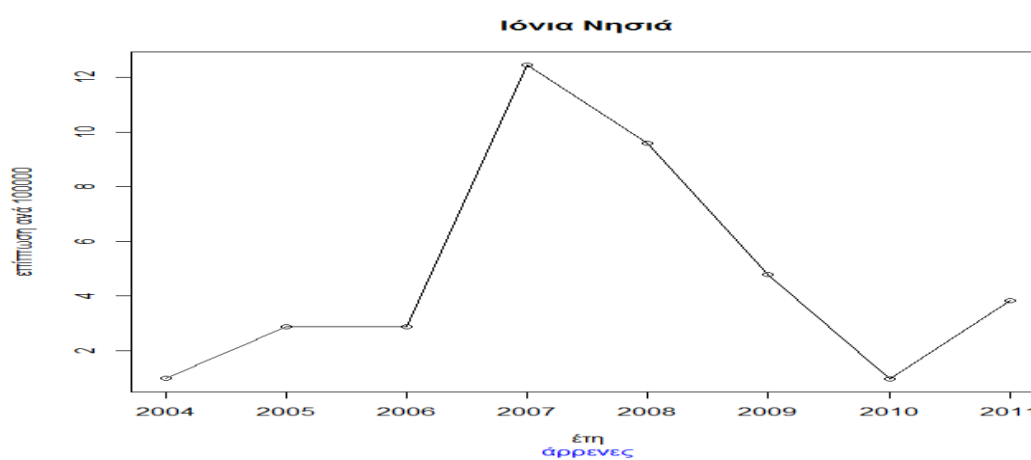
OR= 1,17

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,7 , 1,95).

vi) Ιόνια Νησιά:

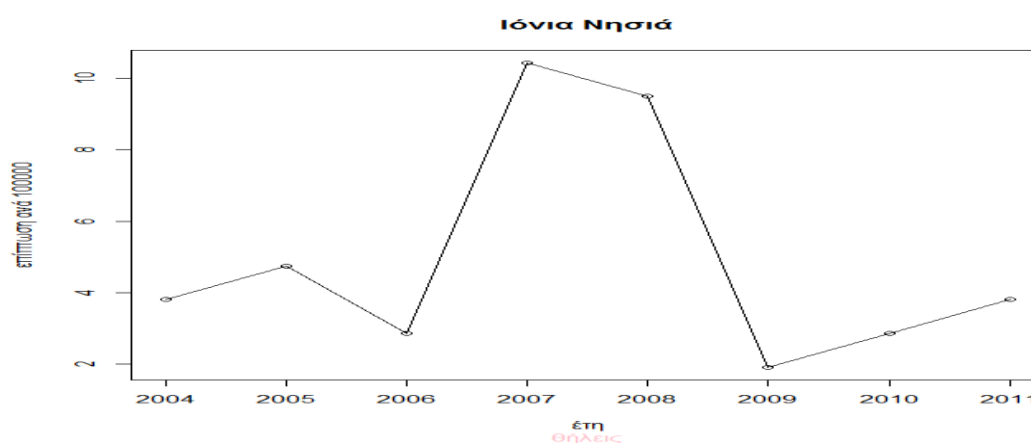
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού(άρρενες)

1 (2004), 2,88 (2005), 2,88 (2006), 12,47 (2007), 9,6 (2008), 4,8 (2009), 0,96 (2010), 3,84 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλειες)

3,8 (2004), 4,74 (2005), 2,85 (2006), 10,44 (2007), 9,49 (2008), 1,9 (2009), 2,85 (2010), 3,8 (2011)



Σχετικός κίνδυνος (παράγοντας θήλειες):

RR=1,04

Πίνακας συνάφειας 2×2:

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|--------|
| Θήλειες | 42 | 105347 | 105389 |
| Άρρενες | 40 | 104179 | 104219 |
| Σύνολο | 82 | 209526 | 209608 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,68 , 1,6).

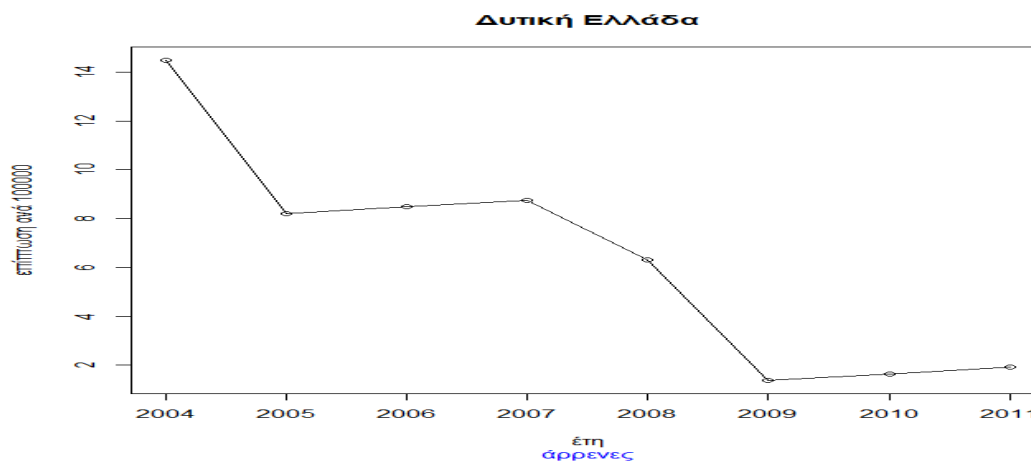
OR= 1,04

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,67 , 1,6).

vii) Δυτική Ελλάδα:

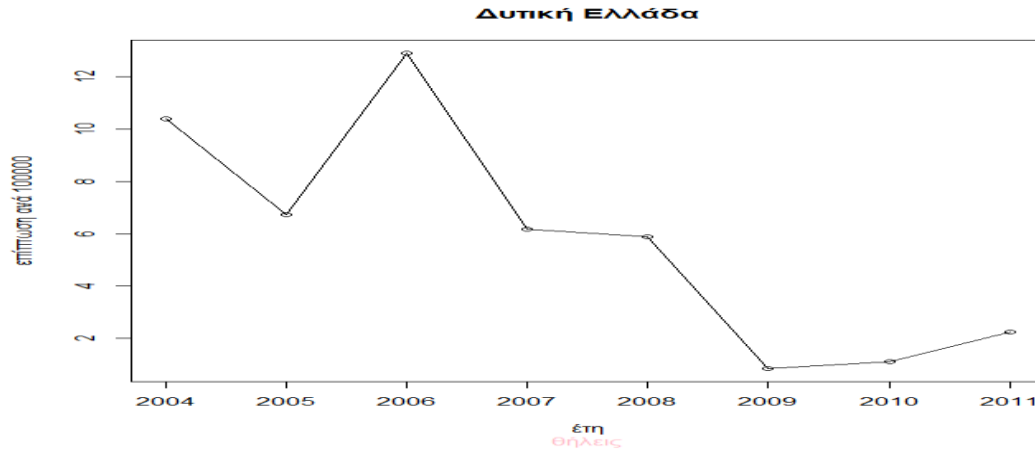
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού(άρρενες)

14,5 (2004), 8,21 (2005), 8,49 (2006), 8,76 (2007), 6,3 (2008), 1,37 (2009), 1,64 (2010), 1,92 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλειες)

10,39 (2004), 6,74 (2005), 12,91 (2006), 6,17 (2007), 5,89 (2008), 0,84 (2009), 1,12 (2010), 2,25 (2011)



Σχετικός κίνδυνος (παράγοντας θήλεις):

$$RR=0,9$$

Πίνακας συνάφειας 2×2:

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|--------|
| Θήλεις | 165 | 356153 | 356318 |
| Άρρενες | 187 | 365036 | 365223 |
| Σύνολο | 352 | 721189 | 721541 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,73 , 1,11).

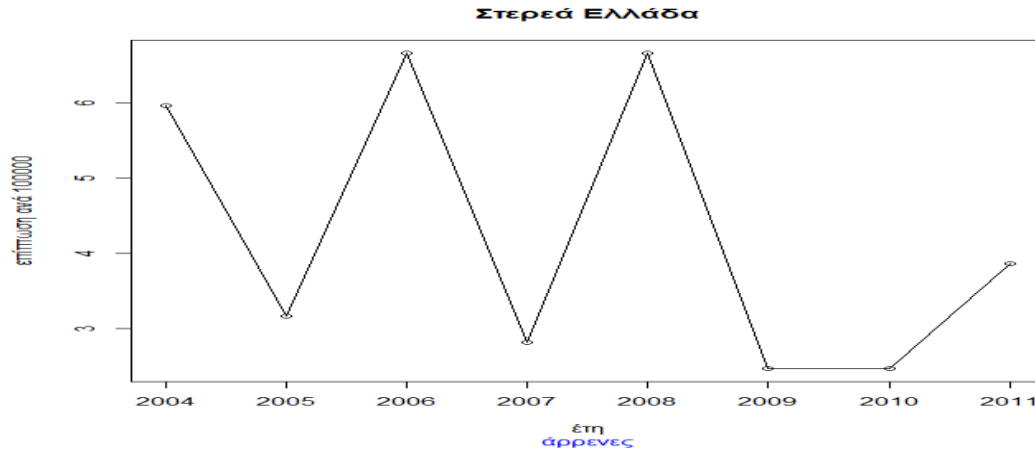
$$OR= 0,9$$

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,73 , 1,12).

viii) Στερεά Ελλάδα:

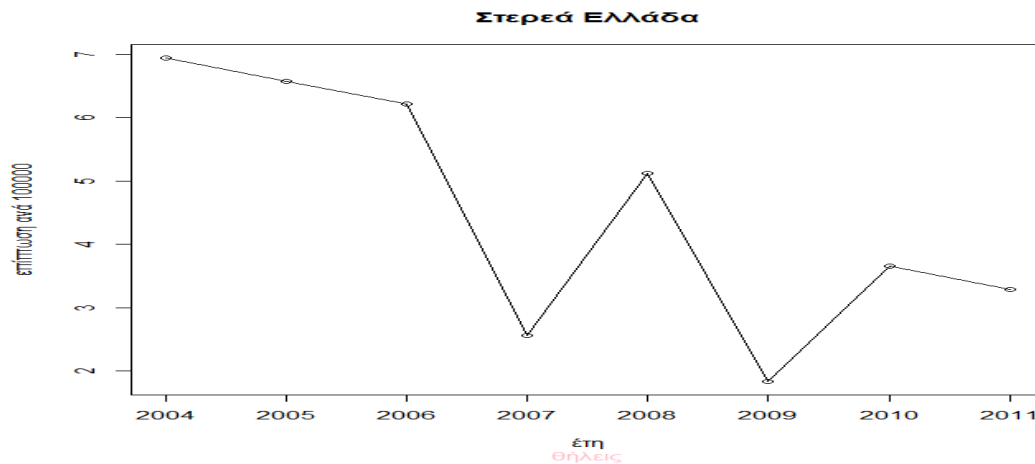
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

5,97 (2004), 3,16 (2005), 6,67 (2006), 2,81 (2007), 6,67 (2008), 2,46 (2009), 2,46 (2010), 3,86 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλεις)

6,95 (2004), 6,58 (2005), 6,22 (2006), 2,56 (2007), 5,12 (2008), 1,83 (2009), 3,66 (2010), 3,29 (2011)



Σχετικός κίνδυνος (παράγοντας θήλεις):

RR=1,06

Πίνακας συνάφειας 2×2:

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|--------|--------------|------------------|--------|
| Θήλεις | 99 | 273376 | 273475 |
| Άρρνες | 97 | 284572 | 284669 |
| Σύνολο | 196 | 557948 | 558144 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,8 , 1,4).

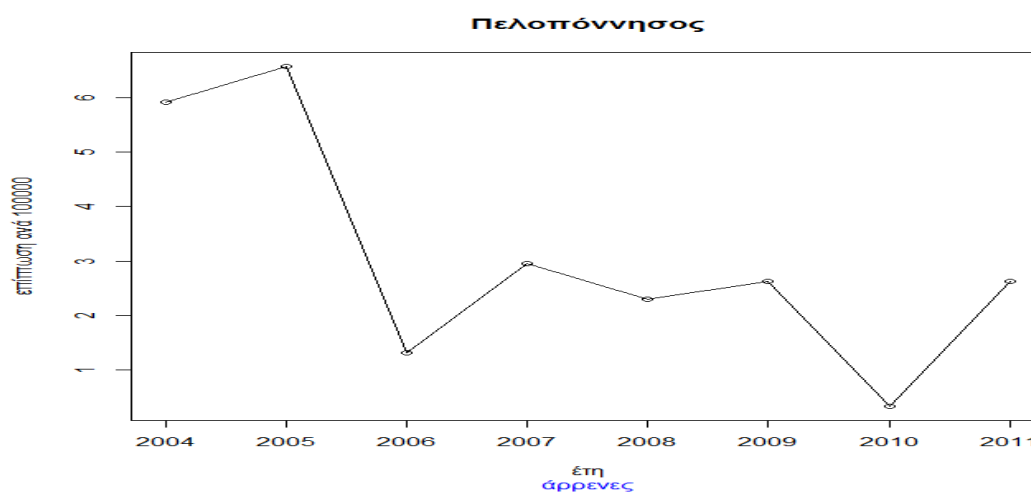
OR= 1,06

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,8 , 1,41).

ix) Πελοπόννησος:

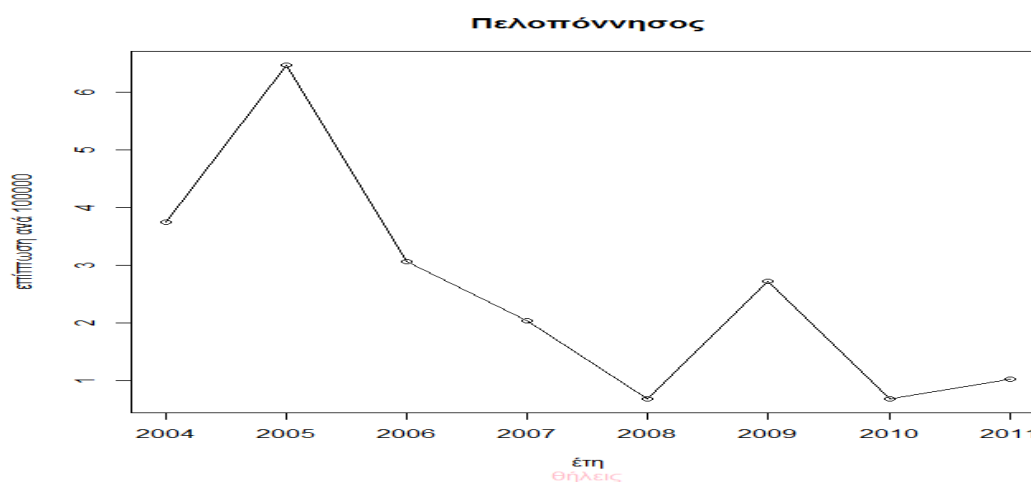
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

5,92 (2004), 6,58 (2005), 1,32 (2006), 2,96 (2007), 2,3 (2008), 2,63 (2009), 0,33 (2010), 2,63 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλειες)

3,74 (2004), 6,47 (2005), 3,06 (2006), 2,04 (2007), 0,68 (2008), 2,72 (2009), 0,68 (2010), 1,02 (2011)



Σχετικός κίνδυνος (παράγοντας θήλειες):

RR=0,83

Πίνακας συνάφειας 2×2:

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|--------|
| Θήλεις | 60 | 293711 | 293771 |
| Άρρενες | 73 | 303778 | 303851 |
| Σύνολο | 133 | 597489 | 597622 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,59 , 1,17).

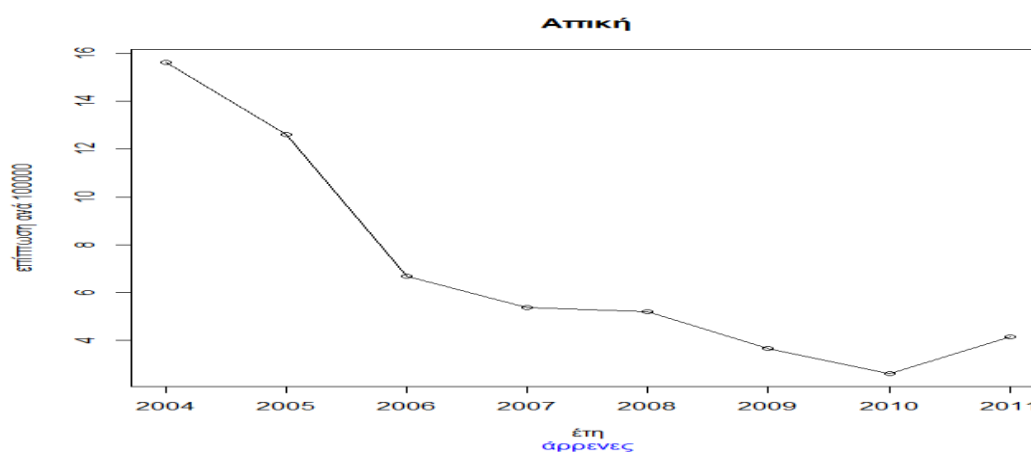
OR= 0,85

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,6 , 1,2).

χ) Αττική:

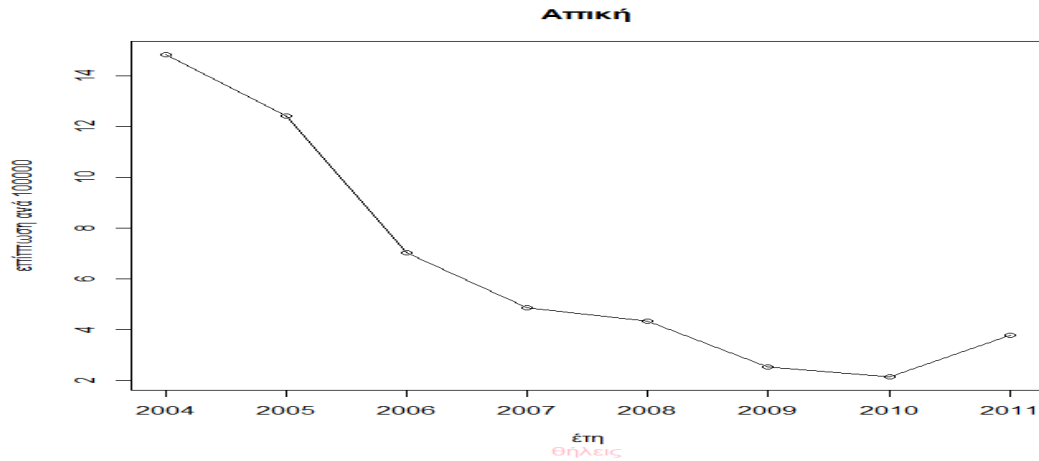
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

15,64 (2004), 12,62 (2005), 6,68 (2006), 5,36 (2007), 5,2 (2008), 3,66 (2009), 2,6 (2010), 4,14 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλεις)

14,84 (2004), 12,4 (2005), 7,02 (2006), 4,88 (2007), 4,33 (2008), 2,54 (2009), 2,14 (2010), 3,78 (2011)



Σχετικός κίνδυνος (παράγοντας θήλεις):

RR=0,93

Πίνακας συνάφειας 2×2:

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|---------|
| Θήλεις | 1043 | 2007641 | 2008684 |
| Άρρενες | 1057 | 1884832 | 1885889 |
| Σύνολο | 2100 | 3892473 | 3894573 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,85 , 1,01).

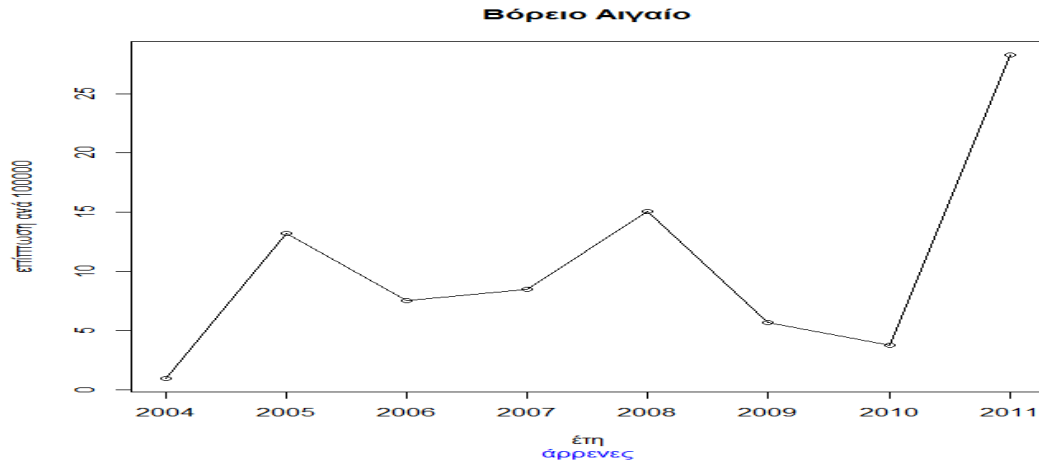
OR= 0,93

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,85 , 1,01).

χι) Βόρειο Αιγαίο:

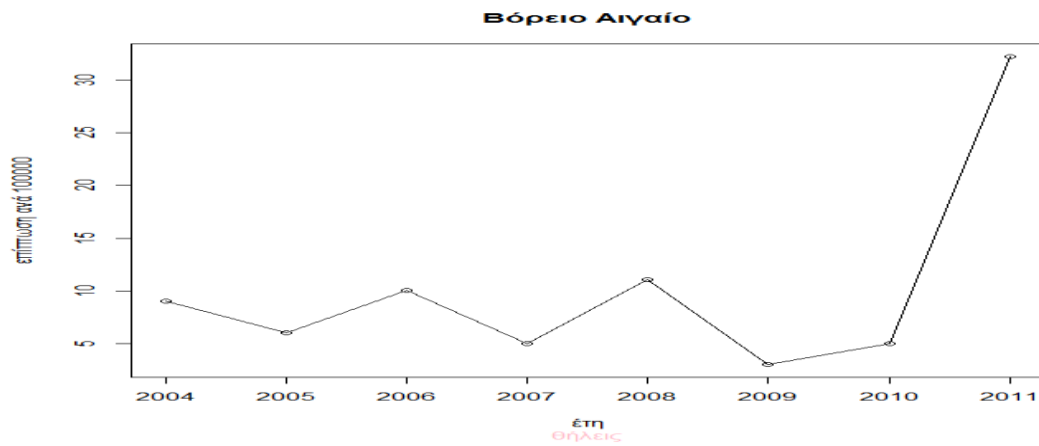
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

0,94 (2004), 13,2 (2005), 7,55 (2006), 8,49 (2007), 15,09 (2008), 5,66 (2009), 3,77 (2010), 28,3 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλεις)

9,07 (2004), 6,05 (2005), 10,08 (2006), 5,04 (2007), 11,09 (2008), 3,02 (2009), 5,04 (2010), 32,25 (2011)



Σχετικός κίνδυνος (παράγοντας θήλεις):

RR=0,98

Πίνακας συνάφειας 2×2:

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|--------|
| Θήλεις | 81 | 99153 | 99234 |
| Άρρενες | 88 | 105913 | 106001 |
| Σύνολο | 169 | 205066 | 205235 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,73 , 1,33).

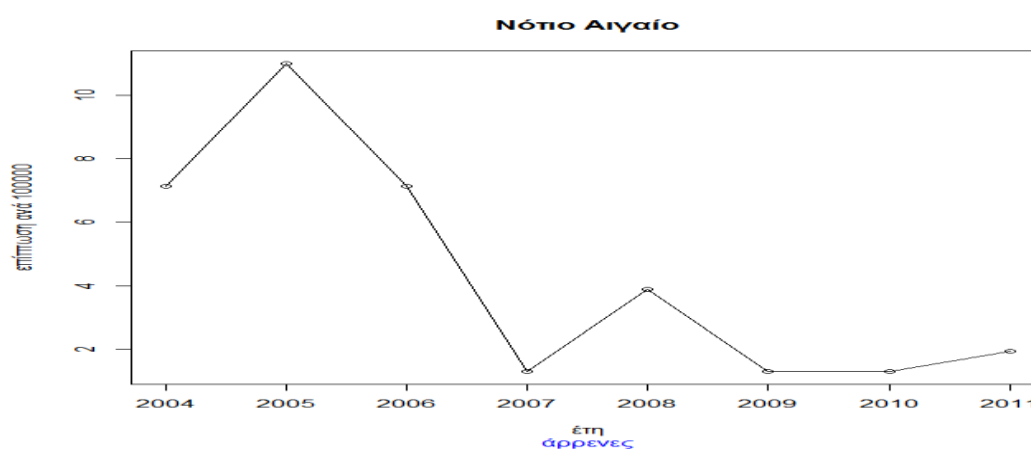
OR= 0,98

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,73 , 1,33).

xii) Νότιο Αιγαίο:

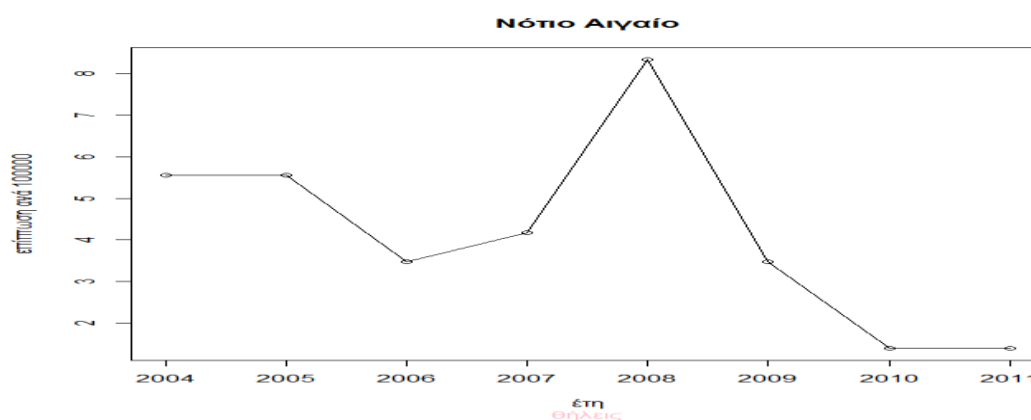
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

7,12 (2004), 11 (2005), 7,12 (2006), 1,29 (2007), 3,88 (2008), 1,29 (2009), 1,29 (2010), 1,94 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλειες)

5,56 (2004), 5,56 (2005), 3,48 (2006), 4,17 (2007), 8,34 (2008), 3,48 (2009), 1,39 (2010), 1,39 (2011)



Σχετικός κίνδυνος (παράγοντας θήλειες):

RR=0,95

Πίνακας συνάφειας 2×2 :

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|--------|
| Θήλεις | 48 | 143815 | 143863 |
| Άρρενες | 54 | 154545 | 154599 |
| Σύνολο | 102 | 298360 | 298462 |

Είναι $n_1 p_1 q_1 \geq 5$, $n_2 p_2 q_2 \geq 5$

Υπολογίζουμε c_1 , c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι (0,64 , 1,4).

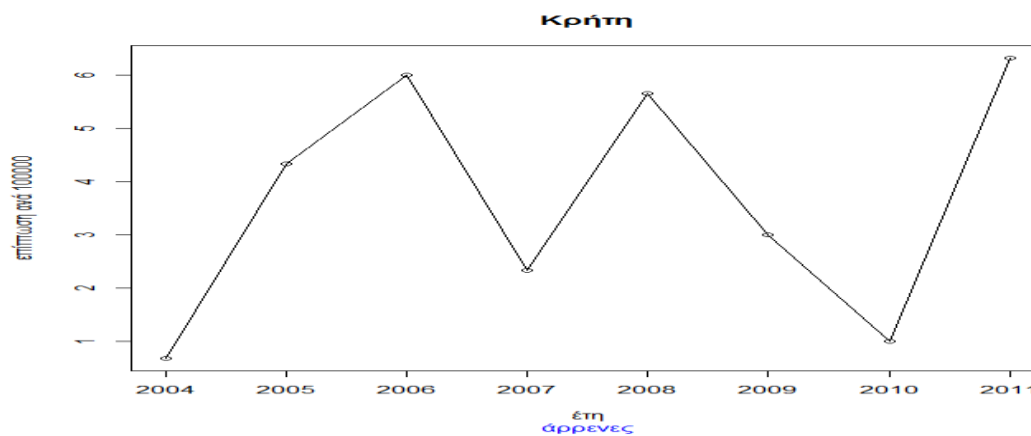
OR= 0,96

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το (0,65 , 1,41).

xiii) Κρήτη:

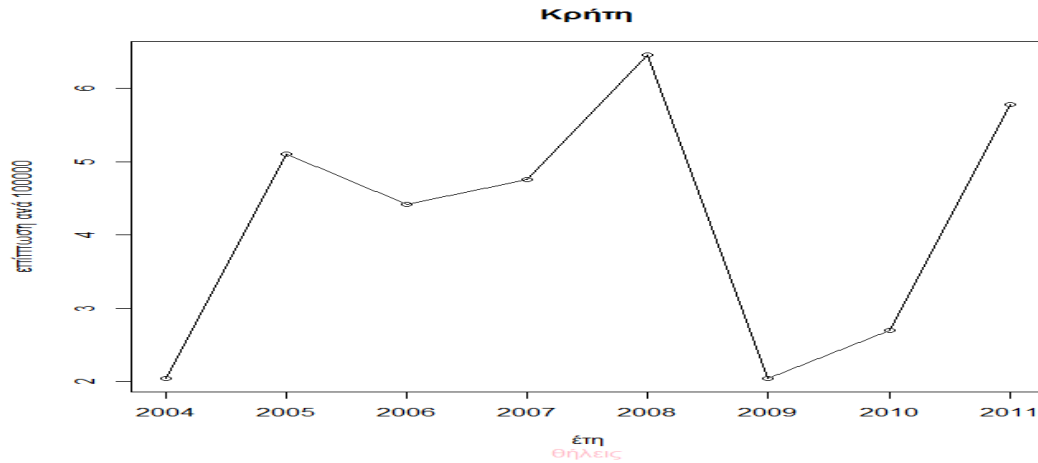
Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (άρρενες)

0,67 (2004), 4,33 (2005), 6 (2006), 2,33 (2007), 5,66 (2008), 3 (2009), 1 (2010), 6,33 (2011)



Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (θήλεις)

2,04 (2004), 5,1 (2005), 4,42 (2006), 4,76 (2007), 6,46 (2008), 2,04 (2009), 2,7 (2010), 5,78 (2011)



Σχετικός κίνδυνος (παράγοντας θήλεις):

$$RR=1,14$$

Πίνακας συνάφειας 2×2 :

| | Σαλμονέλλωση | Όχι σαλμονέλλωση | Σύνολο |
|---------|--------------|------------------|--------|
| Θήλεις | 108 | 294069 | 294177 |
| Άρρενες | 88 | 300103 | 300191 |
| Σύνολο | 196 | 594172 | 594368 |

$$\text{Είναι } n_1 p_1 q_1 \geq 5, n_2 p_2 q_2 \geq 5$$

Υπολογίζουμε c_1, c_2 , και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου είναι $(0,86, 1,51)$.

$$OR= 1,25$$

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου σχετικών πιθανοτήτων να είναι το $(0,95, 1,66)$.

Παρατηρούμε ότι τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τόσο του σχετικού κινδύνου όσο και του λόγου σχετικών πιθανοτήτων, και για τις 13 περιφέρειες, περιέχουν το 1, επομένως δεν μπορούμε να αποφανθούμε πως ο παράγοντας φύλου (θήλεις) σημαίνει μεγαλύτερο κίνδυνο σαλμονέλλωσης, για καμία από αυτές τις περιφέρειες.

Επίσης από τα διαγράμματα επίπτωσης βλέπουμε να υπάρχει μιά γενική τάση μείωσης της επίπτωσης από το 2004 στο 2011, εκτός από λίγες περιπτώσεις, και συγκεκριμένα στην Ήπειρο μόνο για άρρενες, στο Βόρειο Αιγαίο και στην Κρήτη.

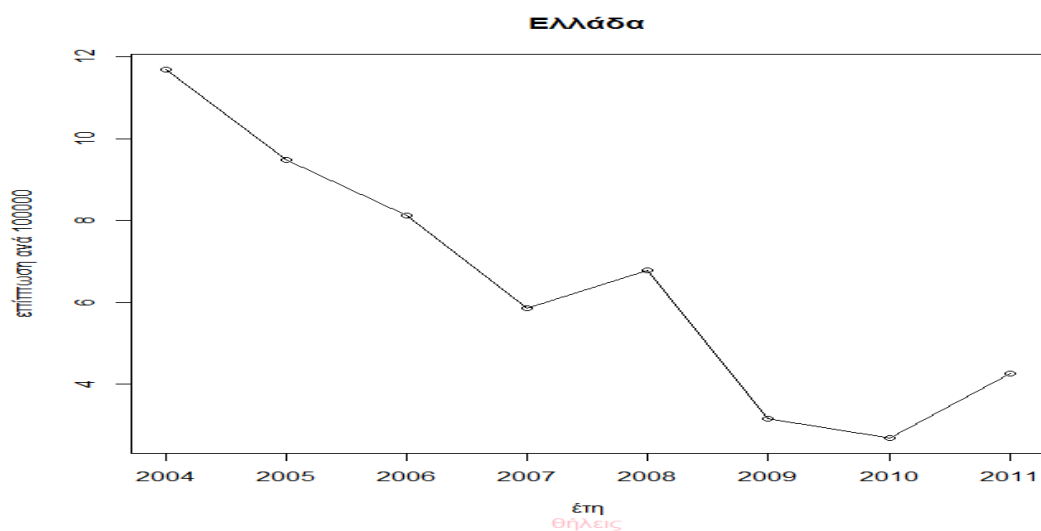
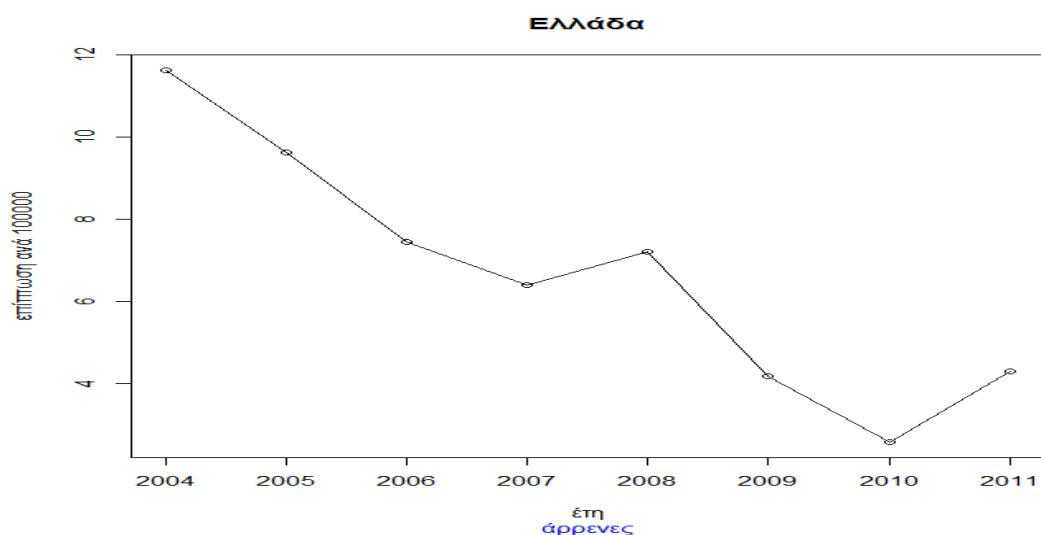
Αυτή η τάση μείωσης της επίπτωσης μπορεί να οφείλεται σε καλύτερες συνθήκες υγιεινής και στη σωστότερη συντήρηση των τροφίμων.

Τέλος, παρουσιάζουμε ένα διάγραμμα με τις επιπτώσεις για όλη την Ελλάδα συγκεντρωτικά ανά έτος και ανά φύλο. Υπολογίζουμε πρώτα την επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού για άρρενες και για θήλειες, για όλη την Ελλάδα.

Άρρενες: 11,64 (2004), 9,62 (2005), 7,45 (2006), 6,39 (2007), 7,22 (2008), 4,19 (2009), 2,57 (2010), 4,3 (2011)

Θήλειες: 11,7 (2004), 9,49 (2005), 8,12 (2006), 5,85 (2007), 6,79 (2008), 3,15 (2009), 2,68 (2010), 4,26 (2011)

Τα αντίστοιχα διαγράμματα είναι:



Παρατηρούμε πως και τα δύο διαγράμματα έχουν την ίδια μορφή, η οποία φανερώνει μία τάση σταδιακής μείωσης της επίπτωσης από το 2004 στο 2011 και για τα δύο φύλα, σε όλη την Ελλάδα συγκεντρωτικά.

Jewell, N. P. (2004): Statistics for Epidemiology

Rosner, B. (2010): Fundamental of Biostatistics (Seventh Edition)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΑΓΓΛΙΚΗ

Armstrong, B. K., White, E., and Saracci, R. (1994): Principles of exposure measurement in epidemiology. New York: Oxford University Press

Berger, J., and Sellke, T. (1987): Testing a Point Null Hypothesis: The irreconcilability of p-values and evidence. *Journal of the American Statistical Association* 82, 112-139

Breslow, N. E., and Day, N.E. (1980): *Statistical Methods in Cancer Research. 1: The Analysis of Case-control Studies*. Lyon: I.A.R.C

Breslow, N. E., and Day, N.E. (1987): *Statistical Methods in Cancer Research. 2: The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon: I.A.R.C

Clayton, D., and Hills, M. (1993): *Statistical Models in Epidemiology*. New York: Oxford University Press

Fleiss, J. L. (1981): *Statistical Methods for Rates and Proportions (Second Edition)*. New York: John Wiley & Sons

Fleiss, J. L. (1986): *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. New York: Wiley

Green, M. D., Freedman, D. M., and Gordis, L. (2007): *Reference Guide on Epidemiology*. Washington, D.C.: The National Academies Press

Greenland, S., and Thomas, D.C. (1982): On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *American Journal of Epidemiology* 116, 547-553

Jewell, N. R. (1986): On the bias of commonly used measures of association for 2×2 tables. *Biometrics* 42, 351-358

Jewell, N. P. (2005): *Statistics for Epidemiology*. Taylor & Francis e-Library: CRC Press

Kleinbaum, D.G., Kupper, L.L., and Morgenstern, H. (1982): *Epidemiologic Research*. New York: Van Nostrand Reinhold

Langholz, B., and Goldstein, L. (1996): Risk set sampling in epidemiologic cohort studies. *Statistical Science* 11, 35-53

Levy, P.S., and Lemeshow, S. (1999): *Sampling of Populations: Methods and Applications (Third Edition)*. New York: John Wiley & Sons

Merrill, R. M. (2010): *Introduction to Epidemiology (Fifth Edition)*. London: Jones & Bartlett

Mehta, C.R., and Patel, N.R. (1998): Exact inference for categorical data. In encyclopedia of Biostatistics. Editors-in-Chief: Armitage, P., and Colton, T. New York: John Wiley & Sons

Mehta, C.R., Patel, N.R., and Gray, R. (1985): On computing an exact confidence interval for the common odds ratio in several 2×2 contingency tables. *Journal of the American Statistical Association* 80, 969-973

Moore, D.S., and McCabe, G.P. (2002): *Introduction to the Practice of Statistics (Fourth Edition)*. New York: W.H. Freeman & Company

Newman, S.C. (2001): *Biostatistical Methods in Epidemiology*. New York: John Wiley & Sons

Pearl, J. (2000): *Causality*. New York: Cambridge University Press

Rosner, B. (2010): *Fundamental of Biostatistics (Seventh Edition)*. Canada: Brooks/Cole

Rothman, K.J., and Michels, K.B. (1994): The Continuing Unethical Use of Placebo Controls. *New England Journal of Medicine*, 331(16), 394-398

Rothman, K.J., and Greenland, S. (1998): *Modern Epidemiology (Second Edition)*. Philadelphia: Lippincott-Raven

Schapiro, S., Slone, D., Rosenberg, L., et al (1979): Oral Contraceptive Use in Relation to Myocardial Infraction. *Lancet*, 1, 743-747

Schlesselman, J.J. (1982): *Case-control Studies: Design, Conduct, Analysis*. New York: Oxford University Press

Selvin, S. (1996): *Statistical Analysis of Epidemiologic Data (Second Edition)*. New York: Oxford University Press

Wacholder, S., McLaughlin, J.K., Silverman, D.T., and, Mandel, J.S. (1992a): Selection of controls in case-control studies, I. Principles. *American Journal of Epidemiology* 135, 1019-1028

Wacholder, S., McLaughlin, J.K., Silverman, D.T., and, Mandel, J.S. (1992b): Selection of controls in case-control studies, II. Types of Controls. *American Journal of Epidemiology* 135, 1029-1041

Wacholder, S., McLaughlin, J.K., Silverman, D.T., and, Mandel, J.S. (1992c): Selection of controls in case-control studies, III. Design options. *American Journal of Epidemiology* 135, 1042-1051

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Mendel Center for Biomedical Sciences, Κύπρος

Ντάνης, Κ., και Παναγιωτόπουλος, Τ. (2008): Πρόγραμμα εκπαίδευσης στην επιδημιολογική επιτήρηση και διερεύνηση επιδημιών ΕΣΔΥ – ΚΕΕΛΠΝΟ

Ντζούφρας, Ι. (2009): Εισαγωγή στην Βιοστατιστική και την Επιδημιολογία. Αθήνα: Οικονομικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ροβίθης, Μ. (2006): Επιδημιολογία 2

Τζανάκης, Ν.: Μάθημα επιδημιολογίας

<http://www.keelpno.gr/el->

[gr/](http://www.keelpno.gr/el-)επιδημιολογικάστατιστικάδεδομένα/στατιστικάδεδομένα/επιδημιολογικάδεδομ
ένα.aspx