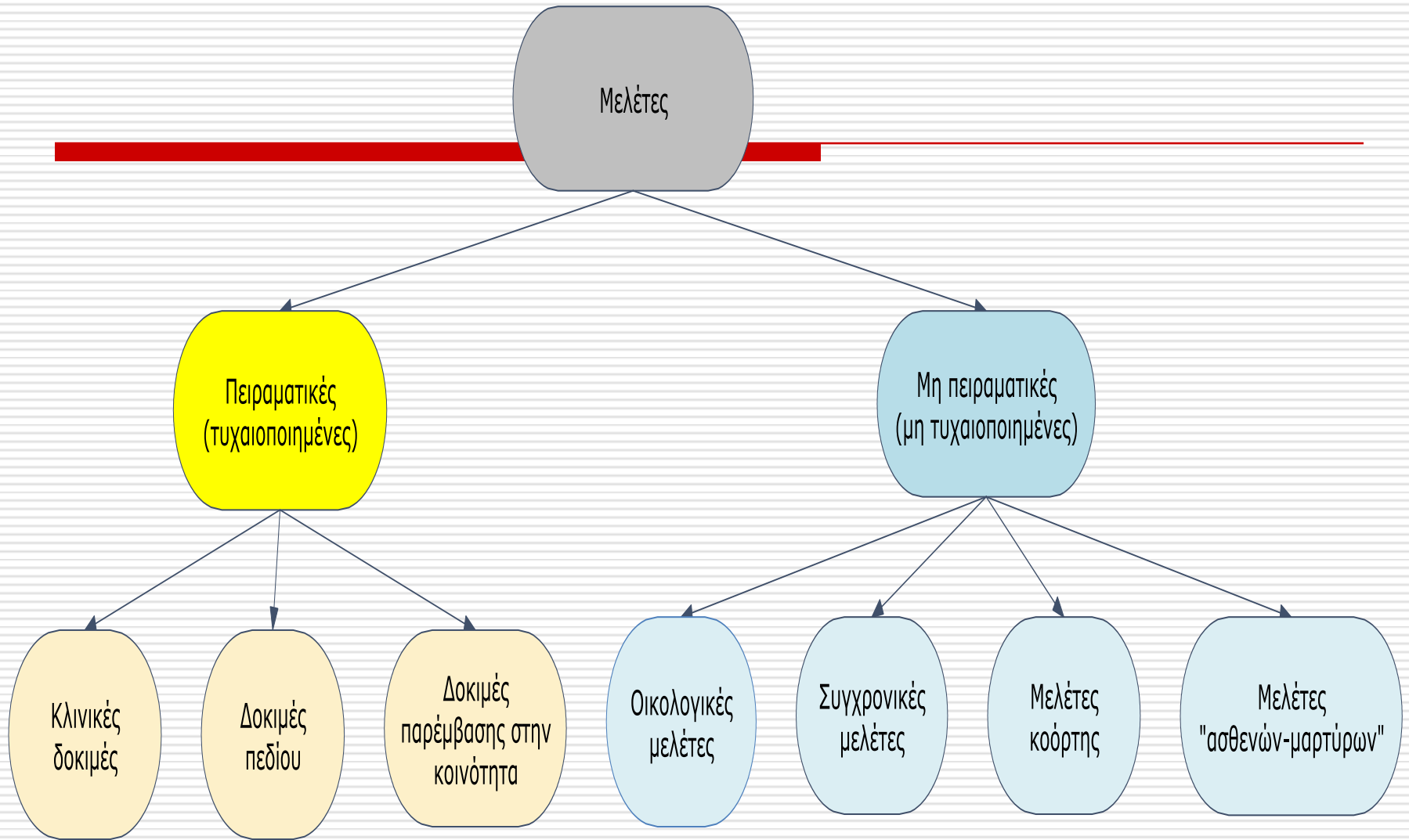

Μελέτες

Πέτρος Γαλάνης, MPH, PhD, Αναπληρωτής Καθηγητής,
Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Είδη μελετών

- ❑ Αιτιογνωστική έρευνα
 - ❑ Διαγνωστική έρευνα
 - ❑ Προγνωστική έρευνα
-



Σχεδιασμός των μελετών

Καθορισμός ερευνητικού
ερωτήματος

Συστηματική βιβλιογραφική
ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Σχεδιασμός πρωτοκόλλου
της μελέτης

Διεξαγωγή της μελέτης

Ανάλυση των δεδομένων

Συζήτηση των
αποτελεσμάτων

Μη πειραματικές μελέτες

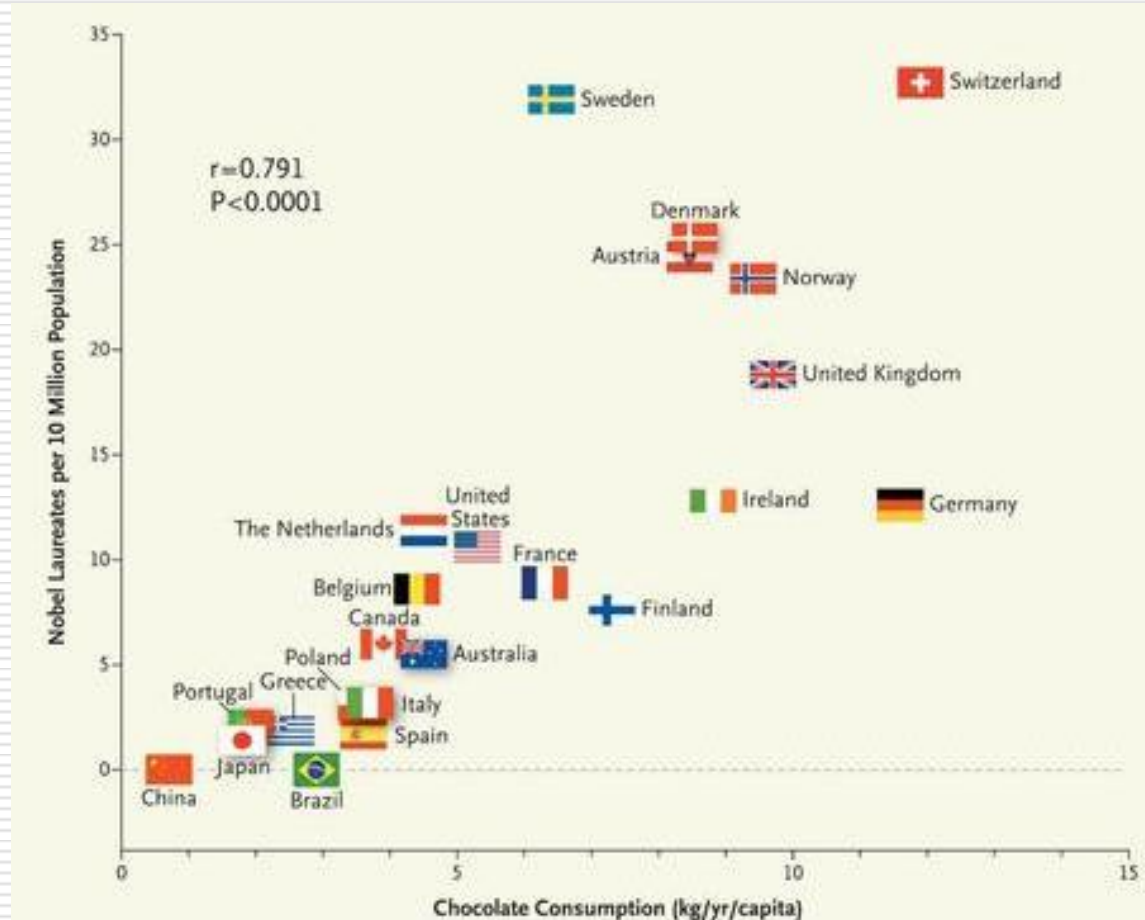
- ❑ Ηθικοί και οικονομικοί παράγοντες περιορίζουν την αιτιογνώστική έρευνα σε μη πειραματικές μελέτες
 - ❑ Ο ερευνητής δεν μπορεί να καθορίσει την κατανομή των συμμετεχόντων στις διάφορες κατηγορίες του προσδιοριστή
 - ❑ Ο ερευνητής έχει τη δυνατότητα να επιλέξει τα άτομα που θα συμμετάσχουν σε μια μελέτη
-

Οιονεί πειραματικές μελέτες

- ❑ Μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης
 - ❑ Εκτιμούν το αποτέλεσμα παρεμβάσεων χωρίς την εφαρμογή της τυχαιοποίησης
 - ❑ Αναζητούν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της μελετώμενης παρέμβασης και της έκβασης
 - ❑ Πραγματοποιούνται μετρήσεις πριν και μετά την εφαρμοζόμενη παρέμβαση
 - ❑ Η επιλογή της συγκριτικής ομάδας δεν γίνεται με τυχαίο τρόπο
 - ❑ Π.χ., διατροφικές παρεμβάσεις, εκπαιδευτικές παρεμβάσεις, αμυγδαλεκτομή, νεφρεκτομή κ.ά.
-

Οικολογική μελέτη

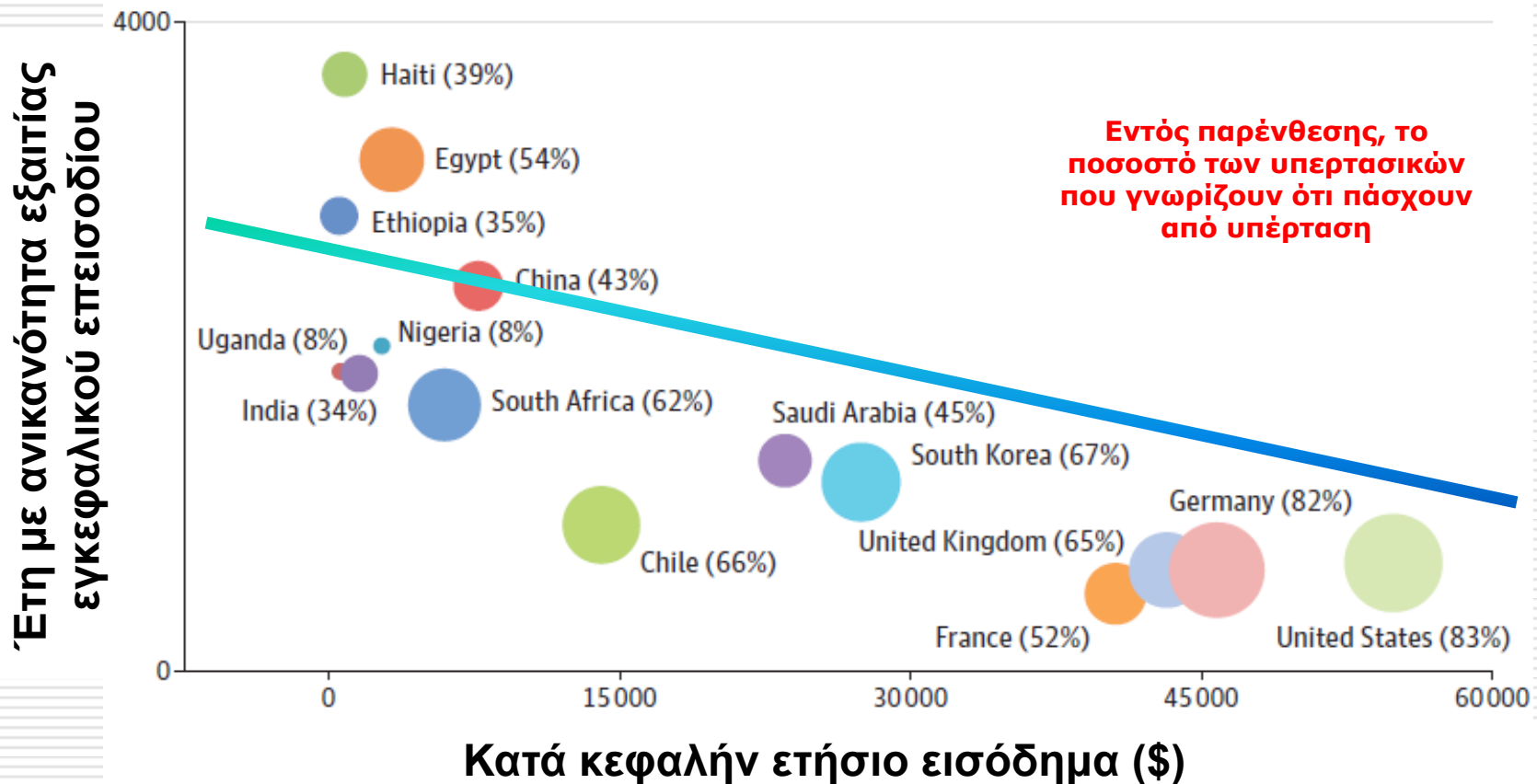
Σχέση μεταξύ κατανάλωσης σοκολάτας και βραβείων Nobel



Messerli F. Chocolate consumption, cognitive function and Nobel Laureates. N Engl J Med 2012, 367:1562-1564.

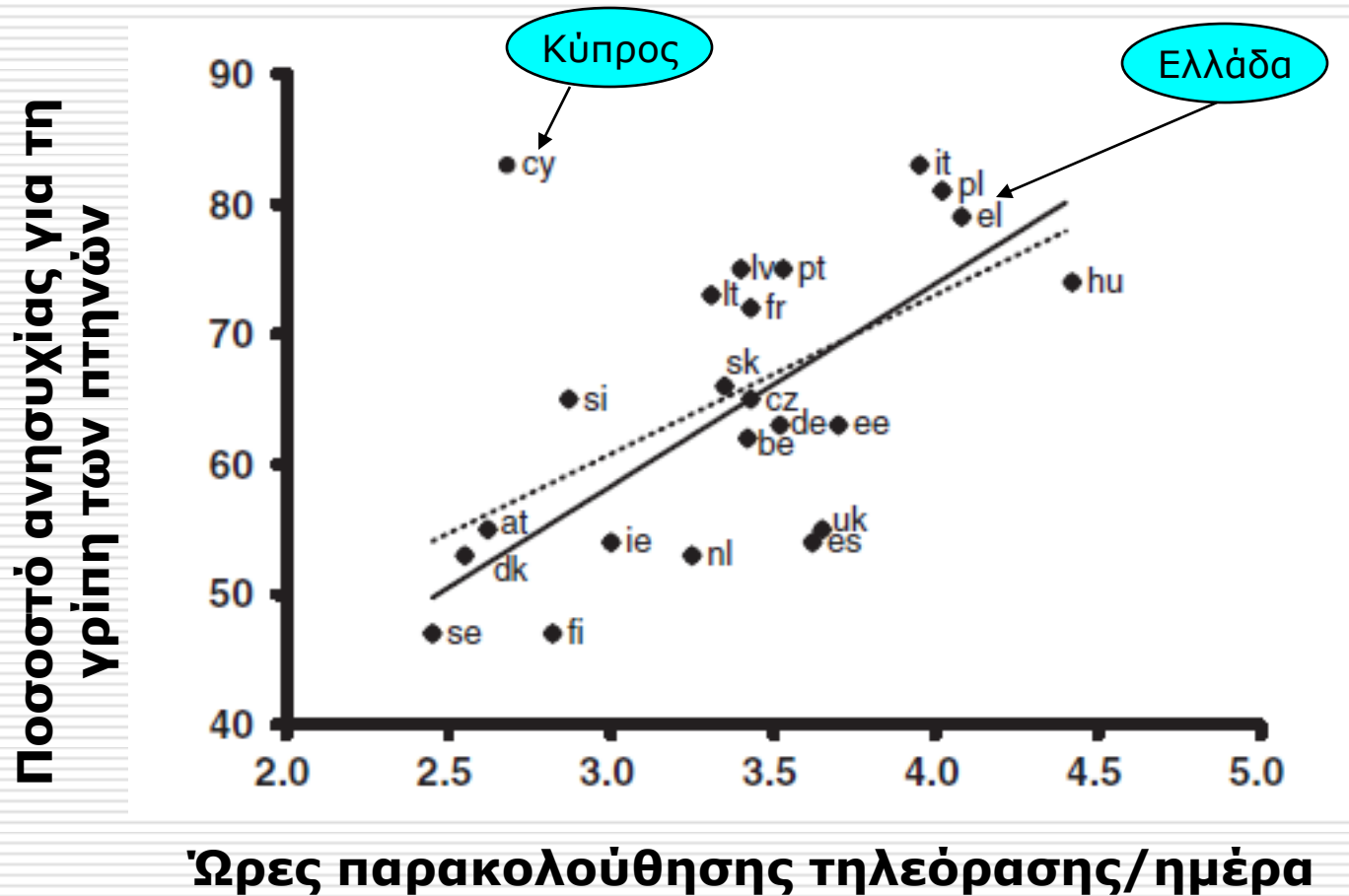
Οικολογική μελέτη

Σχέση μεταξύ κατά κεφαλήν ετήσιου εισοδήματος και ετών με ανικανότητα εξαιτίας εγκεφαλικού επεισοδίου



Οικολογική μελέτη

Σχέση μεταξύ παρακολούθησης τηλεόρασης και
ανησυχίας για τη γρίπη των πτηνών



Bulck J, Custers K. Television exposure is related to fear of avian flu, an ecological study across 23 member states of the European Union. European Journal of Public Health 2009, 19:370-374.

Οικολογική μελέτη

Σχέση μεταξύ παρακολούθησης τηλεόρασης και ανησυχίας για τη γρίπη των πτηνών

- ❑ Οικολογική μελέτη σε 23 χώρες-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης
 - ❑ Εξουδετέρωση συγχυτών: ηλικία, μέγεθος πληθυσμού, οικονομικό επίπεδο, εκπαιδευτικό επίπεδο
 - ❑ Συντελεστής συσχέτισης=0,56. Αύξηση των ωρών παρακολούθησης τηλεόρασης κατά μια ώρα ημερησίως σχετίζονταν με αύξηση του ποσοστού ανησυχίας για τη γρίπη κατά 12,2% (95% ΔΕ=3,9-20,5)
 - ❑ Μη συμπεριλαμβάνοντας την Κύπρο στην ανάλυση Συντελεστής συσχέτισης=0,72. Αύξηση των ωρών παρακολούθησης τηλεόρασης κατά μια ώρα ημερησίως σχετίζονταν με αύξηση του ποσοστού ανησυχίας για τη γρίπη κατά 15,6% (95% ΔΕ=8,6-22,6)
-

Οικολογική μελέτη

Σχέση μεταξύ παρακολούθησης τηλεόρασης και ανησυχίας για τη γρίπη των πτηνών

Χώρα (συμβολισμός)	Ποσοστό ανησυχίας για τη γρίπη	Ώρες παρακολούθησης τηλεόρασης/ημέρα
Αυστρία (at)	55	2,62
Βέλγιο (be)	62	3,42
Κύπρος (cy)	83	2,68
Τσεχία (cz)	65	3,43
Γερμανία (de)	63	3,52
Δανία (dk)	53	2,55
Εσθονία (ee)	63	3,70
Ελλάδα (el)	79	4,08
Ισπανία (es)	54	3,62
Φιλανδία (fi)	47	2,82
Γαλλία (fr)	82	3,43
Ουγγαρία (hu)	74	4,42
Ιρλανδία (ie)	54	3,00
Ιταλία (it)	83	3,95
Λιθουανία (lt)	73	3,32
Λουξεμβούργο (lu)	68	Απούσα τιμή
Λετονία (lv)	75	3,40
Μάλτα (mt)	84	Απούσα τιμή
Ολλανδία (nl)	53	3,25
Πολωνία (pl)	81	4,02
Πορτογαλία (pt)	75	3,53
Σουηδία (se)	47	2,45
Σλοβενία (si)	65	2,87
Σλοβακία (sk)	66	3,35
Ενωμένο Βασίλειο (uk)	55	3,65

Οικολογικές μελέτες

Πλεονεκτήματα

- Γρήγορες, απλές και με μικρό κόστος διεξαγωγής
 - Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση μεγάλων σε μέγεθος πληθυσμών με διαφορετικά χαρακτηριστικά, όπως π.χ. Κινέζων και Αμερικάνων
 - Προσφέρουν ένδειξη για την μετέπειτα διαμόρφωση και διερεύνηση σχέσεων μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων, με τη διεξαγωγή μελετών ασθενών-μαρτύρων ή/και μελετών παρακολούθησης
-

Οικολογικές μελέτες

Πλεονεκτήματα

- ❑ «Οικολογικό σφάλμα». Τα αποτελέσματα των οικολογικών μελετών βασίζονται σε δεδομένα που αφορούν σε επίπεδο πληθυσμού και όχι σε ατομικό επίπεδο
 - ❑ Ελάχιστοι συγχυτές μπορούν να εξουδετερωθούν στις μελέτες αυτές όπως π.χ. η ηλικία και το φύλο
-

Συγχρονικές μελέτες

Μελετώμενος πληθυσμός σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή

Συλλογή δεδομένων αναφορικά με τον προσδιοριστή και την πάθηση τη στιγμή αυτή

Εκτεθειμένοι και
πάσχοντες

Εκτεθειμένοι και
μη πάσχοντες

Μη εκτεθειμένοι
και πάσχοντες

Μη εκτεθειμένοι
και μη
πάσχοντες

Συγχρονικές μελέτες

- ❑ Η πληροφορία αναφορικά με τον προσδιοριστή και την πάθηση αφορά μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή και για τον λόγο αυτόν το μέτρο συχνότητας που υπολογίζεται είναι ο επιπολασμός
 - ❑ Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζεται ο επιπολασμός της πάθησης στα εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα και έπειτα πραγματοποιείται η ανάλογη σύγκριση
 - ❑ Συγκρίνοντας τους δυο αυτούς επιπολασμούς προκύπτει εάν υπάρχει σχέση μεταξύ προσδιοριστή και πάθησης
-

Συγχρονικές μελέτες Πλεονεκτήματα

- ❑ Γρήγορες, απλές και με μικρό κόστος διεξαγωγής
 - ❑ Εκτιμάται ο επιπολασμός
 - ❑ Χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση του επιπολασμού σε διαφορετικούς πληθυσμούς
 - ❑ Επανάληψη της ίδιας συγχρονικής μελέτης με το πέρασμα του χρόνου δίνει τη δυνατότητα μέτρησης της μεταβολής του επιπολασμού
 - ❑ Προσφέρουν ένδειξη για την μετέπειτα διαμόρφωση και διερεύνηση σχέσεων μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων, με τη διεξαγωγή μελετών ασθενών-μαρτύρων ή/και μελετών παρακολούθησης
-

Συγχρονικές μελέτες

Μειονεκτήματα

- ❑ Δεν υπολογίζεται η επίπτωση
 - ❑ Δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί εάν η έκθεση στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή προηγείται ή όχι της εμφάνισης της πάθησης
 - ❑ Μεγαλύτερο συστηματικό σφάλμα σε σχέση με τις μελέτες κοόρτης και τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, με αποτέλεσμα την εξαγωγή συμπερασμάτων με μικρότερη εγκυρότητα
-

Συγχρονικές μελέτες

		Προσδιοριστής		Σύνολο
		Ενδεικτική κατηγορία (εκτεθειμένα άτομα)	Κατηγορία αναφοράς (μη εκτεθειμένα άτομα)	
Πάσχοντες	Ναι	a	b	a+b
	Όχι	c	d	c+d
	Σύνολο	a+c	b+d	a+c+b+d

$$P(\Pi^+/E^+) = \frac{a}{a+c}$$

$$P(\Pi^+/E^-) = \frac{b}{b+d}$$

STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology STROBE

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses

	Item No	Recommendation
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(c) Explain how missing data were addressed
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(e) Describe any sensitivity analyses

	Item No	Recommendation
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study-e.g. numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done-e.g. analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

* Give information separately for exposed and unexposed groups

Μελέτες παρακολούθησης ή, αλλιώς, μελέτες κοόρτης

- ❑ Το κλασικότερο παράδειγμα αποτελεί η μελέτη που πραγματοποίησε ο John Snow για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης νερού και της συχνότητας εμφάνισης της χολέρας (Λονδίνο, 1854)
 - ❑ Αναδρομική μελέτη παρακολούθησης, καθώς τα δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά από τα διαθέσιμα αρχεία
-

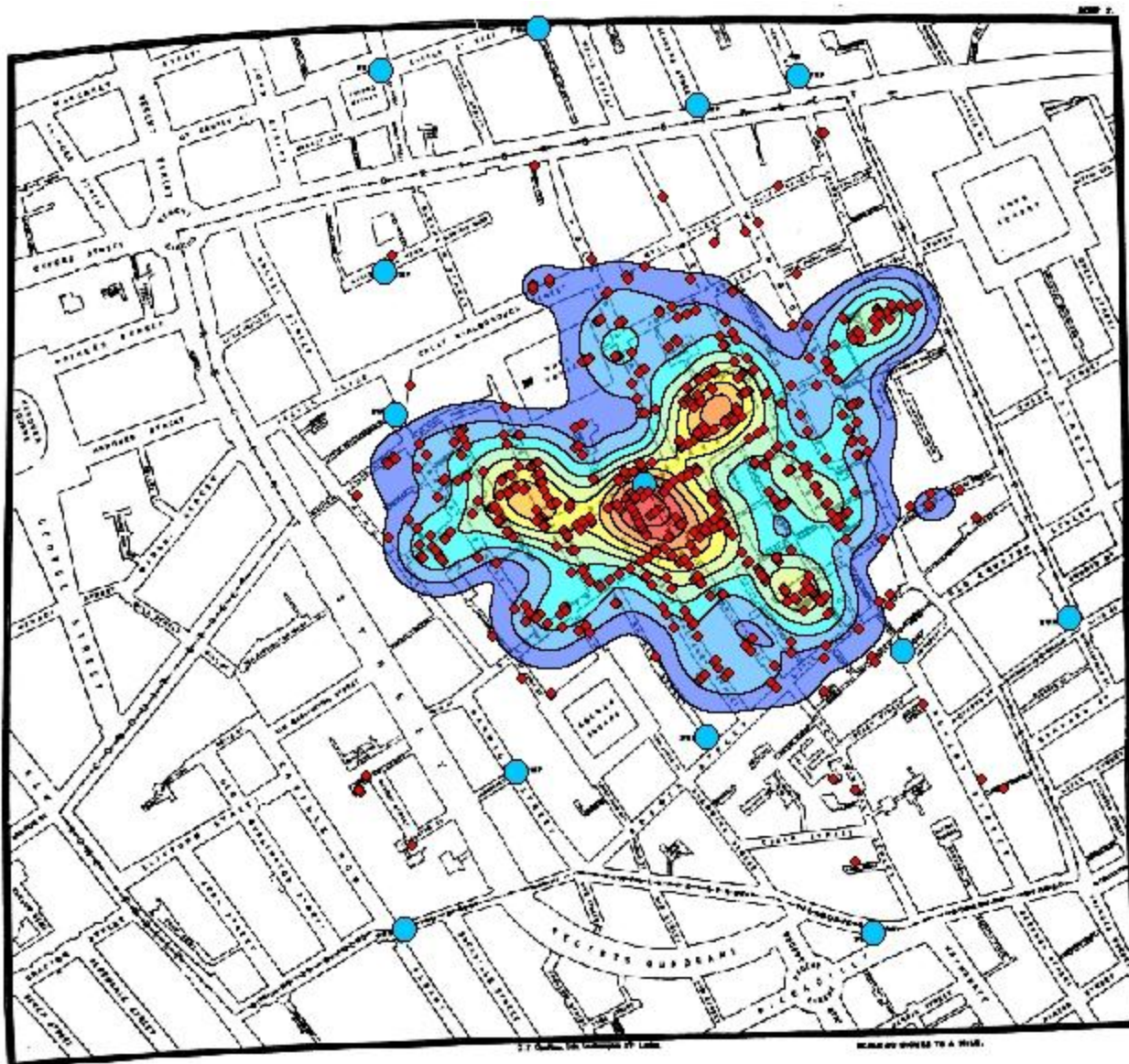
John Snow

- ❑ Το 1854, στο Λονδίνο, υπήρχαν διάφορες εταιρείες ύδρευσης που χορηγούσαν νερό στους κατοίκους του
 - ❑ Ο Snow μελέτησε τη συχνότητα εμφάνισης του θανάτου εξαιτίας της χολέρας στους κατοίκους που λάμβαναν νερό από δύο μεγάλες εταιρείες
 - ❑ Η μια εταιρεία (Southwark & Vauxhall Company) λάμβανε νερό από τις περιοχές του Τάμεση που ήταν περισσότερο μολυσμένες με τις ακαθαρσίες των υπονόμων, ενώ η άλλη εταιρεία (Lambeth Company) λάμβανε νερό από τις πιο καθαρές περιοχές του Τάμεση
-

John Snow

- ❑ Οι πελάτες των δύο εταιρειών δεν κατανεμήθηκαν τυχαία στις δύο μελετώμενες ομάδες, αλλά επέλεξαν την εταιρεία ύδρευσης από την οποία λάμβαναν νερό
 - ❑ Έτσι, δεν πραγματοποιήθηκε τυχαία κατανομή των συμμετεχόντων στις διάφορες κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή σε αντίθεση με ότι συμβαίνει σε ένα πραγματικό πείραμα
-

Ο χάρτης που σχεδίασε ο Snow για τη διασπορά των περιπτώσεων χολέρας



John Snow

	Εταιρεία ύδρευσης	
	Southwark & Vauxhall	Lambeth
Θάνατοι λόγω χολέρας σε ένα έτος	4.093	461
Αριθμός υγιών στην αρχή της μελέτης	266.516	173.748
Επίπτωση-ποσοστό θανάτου λόγω χολέρας σε ένα έτος	0,0154	0,0027

$$\text{Λόγος επιπτώσεων} - \text{ποσοστών} = \frac{0,0154}{0,0027} = 5,7$$

John Snow

- ❑ Ο Snow πίστευε ότι η χολέρα διασπείρεται μέσω της κατανάλωσης μολυσμένου νερού, ενώ οι υπόλοιποι επιστήμονες πίστευαν ότι μεταδίδεται αερογενώς
 - ❑ Έπειτα από τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης του, οι υπεύθυνοι αποφάσισαν να διακόψουν την παροχή νερού από τη βρύση στην Broad Street, γύρω από την οποία σημειώθηκαν οι περισσότεροι θάνατοι λόγω χολέρας, με αποτέλεσμα οι θάνατοι να μειωθούν κατακόρυφα και άμεσα
-

John Snow

- ❑ 30 χρόνια αργότερα, το 1883, επιβεβαιώθηκε η θεωρία του Snow, όταν ο Robert Koch απομόνωσε το δονάκιο της χολέρας, το οποίο μεταδίδεται μέσω μολυσμένου νερού και όχι από άτομο σε άτομο
- ❑ 164 χρόνια αργότερα, σύμφωνα με τον WHO, το 78% των κατοίκων στις χώρες του Τρίτου Κόσμου δεν έχουν τη δυνατότητα κατανάλωσης πόσιμου νερού και το 85% ζει σε περιοχές με ανεπαρκές αποχετευτικό σύστημα



Άτομα χωρίς την μελετώμενη πάθηση

```
graph TD; A[Άτομα χωρίς την μελετώμενη πάθηση] --> B[Χωρίς την εφαρμογή τυχαιοποίησης]; B --> C[Εκτεθειμένοι]; B --> D[Μη εκτεθειμένοι]; C --> E[Πάσχοντες]; C --> F[Μη πάσχοντες]; D --> G[Πάσχοντες]; D --> H[Μη πάσχοντες];
```

Χωρίς την εφαρμογή τυχαιοποίησης

Εκτεθειμένοι

Μη
εκτεθειμένοι

Πάσχοντες

Μη πάσχοντες

Πάσχοντες

Μη πάσχοντες

Μελέτες παρακολούθησης

- ❑ Παρακολουθούνται στον χρόνο δύο ή περισσότερες ομάδες υγιών ατόμων που διαφέρουν ως προς την έκθεσή τους στον πιθανό αιτιολογικό παράγοντα (προσδιοριστή)
 - ❑ Υπολογίζονται και συγκρίνονται τα μέτρα συχνότητας σε καθεμιά από τις μελετώμενες ομάδες (εκτεθειμένη και μη)
-

Μελέτες παρακολούθησης

- Η επιλογή των μελετώμενων πληθυσμών βασίζεται:
 1. Στην έκθεση σε σπάνιους προσδιοριστές (π.χ., ακτινοβολία για ιατρικούς λόγους, επαγγελματικοί προσδιοριστές, ιονίζουσα ακτινοβολία λόγω πυρηνικών ατυχημάτων κ.ά.)
 2. Σε ομάδες ατόμων που είναι ευκολότερη η παρακολούθηση και η συλλογή δεδομένων
 - Εξαιρετικά ιατρικά αρχεία (ασφαλιστικοί φορείς, εργαζόμενοι στη βιομηχανία)
 - Συγκεκριμένες επαγγελματικές ομάδες (ιατροί, νοσηλεύτες)
 - Έγκυες γυναίκες
 - Γεωγραφικά καθορισμένοι πληθυσμοί
 - Πλέον, στο γενικό πληθυσμό
-

Μελέτες παρακολούθησης

- Διαφέρουν από τις πειραματικές μελέτες στο ότι ο ερευνητής δεν μπορεί να καθορίσει με τυχαίο τρόπο την κατανομή των συμμετεχόντων στις κατηγορίες του προσδιοριστή, κάτι που εξαρτάται αποκλειστικά από τους συμμετέχοντες
 - Π.χ., η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης νερού και της συχνότητας εμφάνισης της χολέρας (John Snow)
-

Μελέτες παρακολούθησης

- Μέτρα συχνότητας:
 1. Επίπτωση-ποσοστό (μόνο σε κλειστούς πληθυσμούς)
 2. Επίπτωση-πυκνότητα (κλειστούς και ανοιχτούς πληθυσμούς)
 - Μπορούν να υπολογιστούν ξεχωριστά τα μέτρα συχνότητας στις συγκρινόμενες ομάδες
 - Μπορούν να υπολογιστούν όλα τα μέτρα σχέσης
-

Μελέτες παρακολούθησης

- ❑ Σε ελάχιστες μόνο περιπτώσεις οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι κλειστοί
 - ❑ Σχεδόν πάντα, οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι ανοιχτοί, οπότε υπολογίζεται η επίπτωση-πυκνότητα σε εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους
-

Μελέτες παρακολούθησης

Κλειστοί πληθυσμοί

		Εκτεθειμένα άτομα	
		Ναι (ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή)	Όχι (κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή)
Εμφάνιση πάθησης	Ναι	a	b
	Όχι	c	d
Επίπτωση-ποσοστό		$a/a+c$	$b/b+d$

Μελέτες παρακολούθησης

Κλειστοί πληθυσμοί

		Καπνιστές	
		Ναι	Όχι
Εμφάνιση στεφανιαίας νόσου	Ναι	30	30
	Όχι	970	1970
Επίπτωση-ποσοστό σε πέντε έτη		0,03	0,015

↑
(= 30/1000)

↑
(= 30/2000)

Μελέτες παρακολούθησης

Ανοιχτοί πληθυσμοί

	Εκτεθειμένα άτομα	
	Ναι (ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή)	Όχι (κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή)
Περιπτώσεις πάθησης	a	b
Πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης (ανθρωπο-έτη)	PT_e	PT_o
Επίπτωση-πυκνότητα (έτη ⁻¹)	a/PT_e	b/PT_o

Μελέτες παρακολούθησης

Ανοιχτοί πληθυσμοί

	Καπνιστές	
	Ναι	Όχι
Περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα	50	50
Πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης (ανθρωπο-έτη)	5000	20.000
Επίπτωση-πυκνότητα (έτη ⁻¹)	0,01	0,0025


(= 50/5000)


(= 50/20.000)

Μελέτη παρακολούθησης του Framingham

- ❑ Ξεκίνησε το 1948 στην πόλη Framingham, 18 μίλια δυτικά της Βοστώνης, στις ΗΠΑ
 - ❑ Διερεύνηση των προσδιοριστών της καρδιαγγειακής νόσου σε υγιείς εθελοντές
 - ❑ Το Framingham, το 1948, είχε περίπου 28.000 κατοίκους, που αρχικά απευθύνονταν στους τοπικούς ιατρούς και στα 2 νοσοκομεία της πόλης
 - ❑ Ο πληθυσμός του Framingham ήταν περίπου σταθερός
 - ❑ 5.209 υγιείς εθελοντές ηλικίας 30-62 ετών αποτέλεσαν τον αρχικό μελετώμενο πληθυσμό
-

Μελέτη παρακολούθησης του Framingham

- ❑ Για το χρονικό διάστημα 1948-2010, οι συμμετέχοντες κάτοικοι του Framingham έδιναν συνεντεύξεις και υποβάλλονταν στις απαιτούμενες εξετάσεις κάθε 2 έτη
 - ❑ Οι συνεντεύξεις περιλάμβαναν πληροφορίες αναφορικά με το ιατρικό ιστορικό, την καπνιστική συνήθεια, την κατανάλωση οινοπνεύματος, τη φυσική δραστηριότητα, τη διατροφή και το άγχος
 - ❑ Οι εξετάσεις περιλάμβαναν πληροφορίες αναφορικά με το βάρος, το ύψος, την αρτηριακή πίεση, τις ζωτικές ενδείξεις, τα επίπεδα χοληστερίνης και σακχάρου, την οστεϊκή πυκνότητα και γενετικά χαρακτηριστικά (DNA)
-

Μελέτη παρακολούθησης του Framingham

- ❑ Με την πάροδο του χρόνου, ο μελετώμενος πληθυσμός αποτελούνταν από τους αρχικούς 5.209 κατοίκους, τα παιδιά τους και τα εγγόνια τους
 - ❑ Με τον τρόπο αυτόν, οι ερευνητές μπόρεσαν να διερευνήσουν και τον ρόλο των γενετικών χαρακτηριστικών
 - ❑ Η μελέτη του Framingham διερεύνησε τους προσδιοριστές της καρδιαγγειακής νόσου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, του διαβήτη, της νόσου Alzheimer και διαφόρων νεοπλασματικών παθήσεων
-

Μελέτη παρακολούθησης

- ❑ 120.000 νοσηλεύτριες παρακολουθούνται στις ΗΠΑ από το 1976 έως και σήμερα
 - ❑ Αντικείμενο της μελέτης: αρχικά, η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της λήψης αντισυλληπτικών δισκίων και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Έπειτα, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διατροφικών συνηθειών και διαφόρων παθήσεων
-

Πληθυσμός σε κίνδυνο

- ❑ Ο πληθυσμός σε κίνδυνο μπορεί να είναι είτε ανοιχτός είτε κλειστός
 - ❑ Όλα τα μέλη του μελετώμενου πληθυσμού θα πρέπει να βρίσκονται σε κίνδυνο για την εμφάνιση της μελετώμενης πάθησης
 - ❑ Απαραίτητη προϋπόθεση για έναν πληθυσμό σε κίνδυνο είναι κάθε μέλος του να μην πάσχει από τη μελετώμενη πάθηση στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης
 - ❑ Εάν η μελετώμενη έκβαση είναι η εμφάνιση ιλαράς, τότε είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν στον πληθυσμό σε κίνδυνο τα άτομα που έχουν εμβολιαστεί για ιλαρά;
-

Πληθυσμός σε κίνδυνο

- ❑ Σε μια μελέτη που διερευνά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν και άντρες στον πληθυσμό σε κίνδυνο;
 - ❑ Εκβάσεις που μπορούν να συμβούν μόνο μια φορά, όπως π.χ. ο θάνατος, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η σχιζοφρένεια κ.ά.
 - ❑ Εκβάσεις που μπορούν να συμβούν περισσότερες από μια φορές, όπως π.χ. η γρίπη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά.
-

Η πληροφορία για τον προσδιοριστή και τους συγχυτές προέρχεται από

- ❑ Ιατρικά αρχεία
 - ❑ Τους συμμετέχοντες ή τους συγγενείς τους με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων
 - ❑ Εργαστηριακές εξετάσεις
 - ❑ Μετρήσεις στο περιβάλλον
-

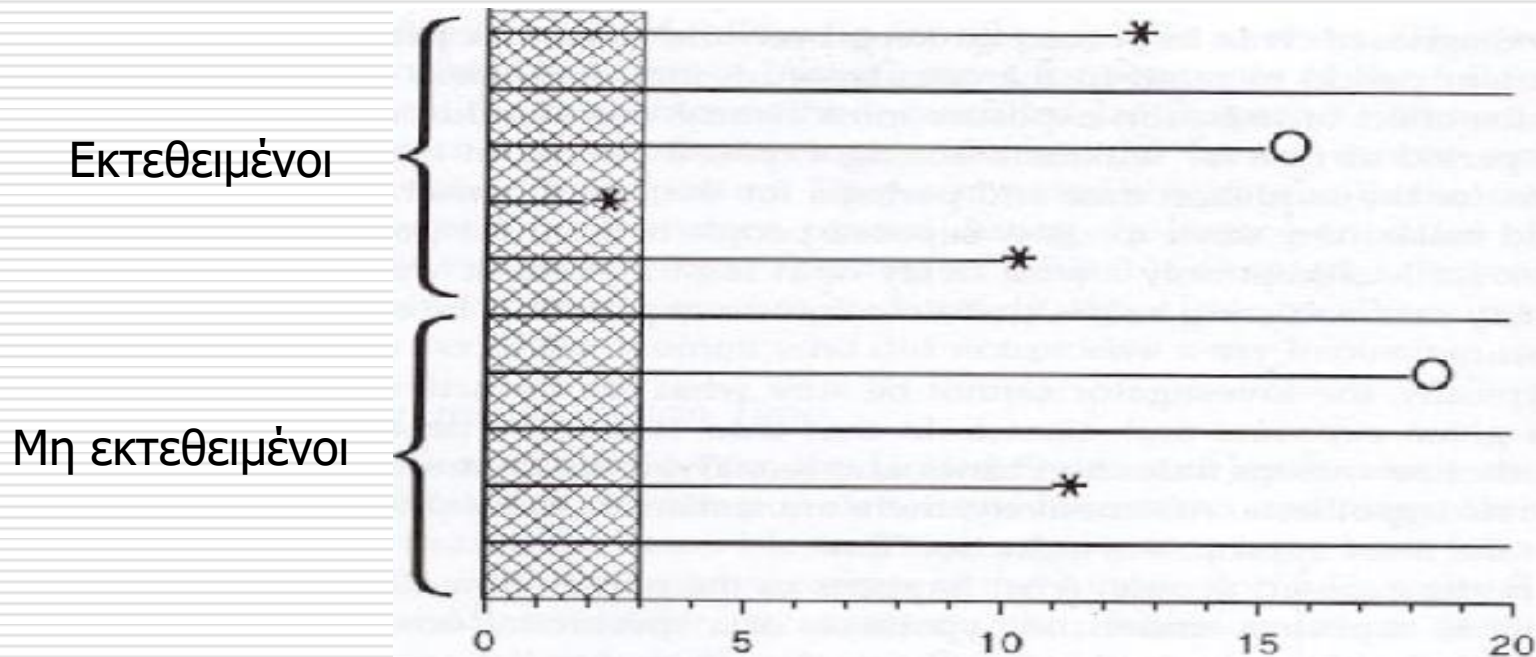
Χρόνος επαγωγής (induction time)

- Μετά από μια συγκεκριμένη έκθεση, η εμφάνιση της πάθησης δεν μπορεί να αποδοθεί στην έκθεση αυτή παρά μόνο αν παρέλθει ο χρόνος επαγωγής
 - Ο χρόνος επαγωγής είναι το χρονικό διάστημα που απαιτείται, μετά την έκθεση στην ενδεικτική κατηγορία του προσδιοριστή, για να συμπληρωθεί ο αιτιολογικός μηχανισμός (επαρκής αιτία) πρόκλησης της πάθησης με τη δράση και των υπόλοιπων συμπληρωματικών συνιστωσών αιτιών
-

Χρόνος επαγωγής

- Δεν είναι βέβαιος ο χρόνος επαγωγής μεταξύ της ενδεικτικής κατηγορίας ενός συγκεκριμένου προσδιοριστή και μιας συγκεκριμένης πάθησης
 - Οι ερευνητές, συνήθως, είναι αναγκασμένοι να υποθέτουν διάφορους χρόνους επαγωγής και να αναλύουν τα δεδομένα για κάθε υπόθεση ξεχωριστά. Εναλλακτικά, υπάρχουν στατιστικές μέθοδοι που εκτιμούν τον πλέον κατάλληλο χρόνο επαγωγής
-

Μελέτες παρακολούθησης



Δεδομένα μιας υποθετικής μελέτης παρακολούθησης διάρκειας 20 ετών για 5 εκτεθειμένα και 5 μη εκτεθειμένα άτομα σε ιονίζουσα ακτινοβολία λόγω έκρηξης ατομικής βόμβας

*: περιπτώσεις πάθησης, O: αδυναμίες παρακολούθησης

Μελέτες παρακολούθησης

- ❑ Πληθυσμο-χρόνος εκτεθειμένων=59 έτη
 - ❑ Πληθυσμο-χρόνος μη εκτεθειμένων=89 έτη
 - ❑ $ID_e = 3/59 = 0,05 \text{ (έτη)}^{-1}$
 - ❑ $ID_o = 1/89 = 0,01 \text{ (έτη)}^{-1}$
 - ❑ Οι παραπάνω υπολογισμοί των επιπτώσεων-πυκνοτήτων πραγματοποιήθηκαν χωρίς να ληφθεί υπόψη ο χρόνος επαγωγής που απαιτείται για να θεωρηθεί η ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή ως συνιστώσα αιτία πρόκλησης της μελετώμενης πάθησης
-

Μελέτες παρακολούθησης

- Εάν ληφθεί υπόψη ο χρόνος επαγωγής (=3 έτη), τότε ο συνολικός πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης της ομάδας των εκτεθειμένων ήταν 45 έτη (9, 17, 12, 0 και 7 έτη για κάθε εκτεθειμένο ξεχωριστά), ενώ οι περιπτώσεις πάθησης ήταν πλέον 2
 - $ID_e = 2/45 = 0,04 \text{ (έτη)}^{-1}$
-

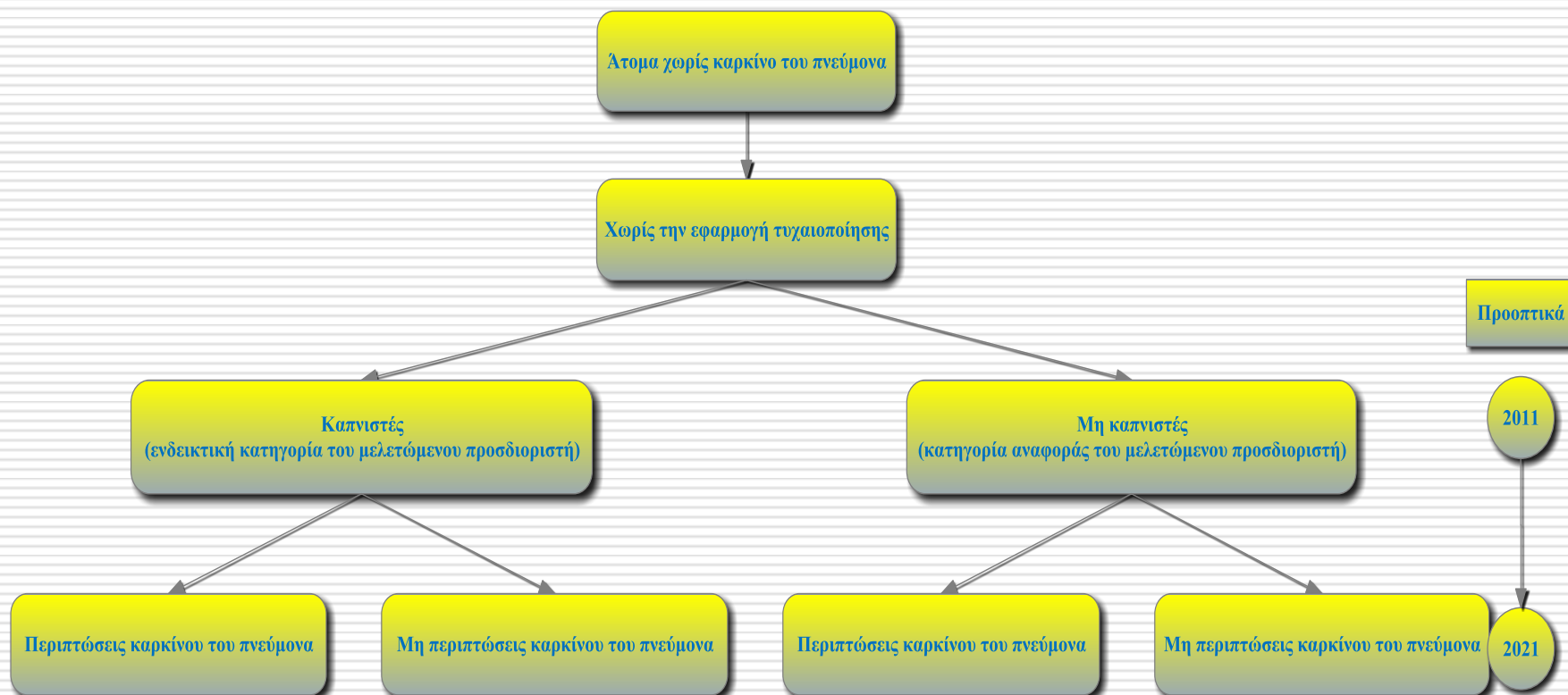
Μελέτες παρακολούθησης

- Είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν τα πρώτα 3 έτη της περιόδου παρακολούθησης των 5 εκτεθειμένων ατόμων στον συνολικό πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης των μη εκτεθειμένων ατόμων, επειδή σύμφωνα με την υπόθεση της μελέτης η εμπειρία αυτή (των 3 ετών) δεν σχετίζεται με την ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή
 - Ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των μη εκτεθειμένων ατόμων θα ήταν μεγαλύτερος κατά 14 έτη, ενώ οι περιπτώσεις πάθησης θα ήταν πλέον 2
 - $ID_0 = 2/103 = 0,02 \text{ (έτη)}^{-1}$
-

Προοπτικές μελέτες παρακολούθησης

- ❑ Η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή καταγράφεται κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης
 - ❑ Ο κίνδυνος εμφάνισης της μελετώμενης πάθησης για τα εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα υφίσταται κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης
-

Σχεδιασμός μιας προοπτικής μελέτης κοόρτης διάρκειας 10 ετών (έναρξη το 2011) για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα



Προοπτικές μελέτες παρακολούθησης

- ❑ Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα
 - ❑ Κατά την έναρξη της μελέτης, το 2011 δηλαδή, καταγράφεται η καπνιστική συνήθεια των συμμετεχόντων, οι οποίοι προφανώς δεν πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα
 - ❑ Είναι σαφές πως η κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων σε καπνιστές κα μη καπνιστές είναι αποτέλεσμα προσωπικής τους επιλογής και όχι αποτέλεσμα εφαρμογής της μεθόδου της τυχαιοποίησης
 - ❑ Η μελέτη διαρκεί 10 έτη και ολοκληρώνεται το 2021, οπότε και καταγράφονται οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα που συνέβησαν κατά τη διάρκεια των 10 ετών της μελέτης
-

Προοπτικές μελέτες παρακολούθησης

- ❑ Το μεγαλύτερο πρόβλημα είναι το γεγονός ότι συνήθως απαιτούνται αρκετά έτη παρακολούθησης, έτσι ώστε να είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται σημαντικά το κόστος διεξαγωγής
 - ❑ Οι αναδρομικές ή, αλλιώς, ιστορικές μελέτες παρακολούθησης μπορούν να μειώσουν σημαντικά τόσο το χρονικό διάστημα όσο και το κόστος διεξαγωγής, αλλά δεν είναι πάντοτε εφικτή η πραγματοποίησή τους
-

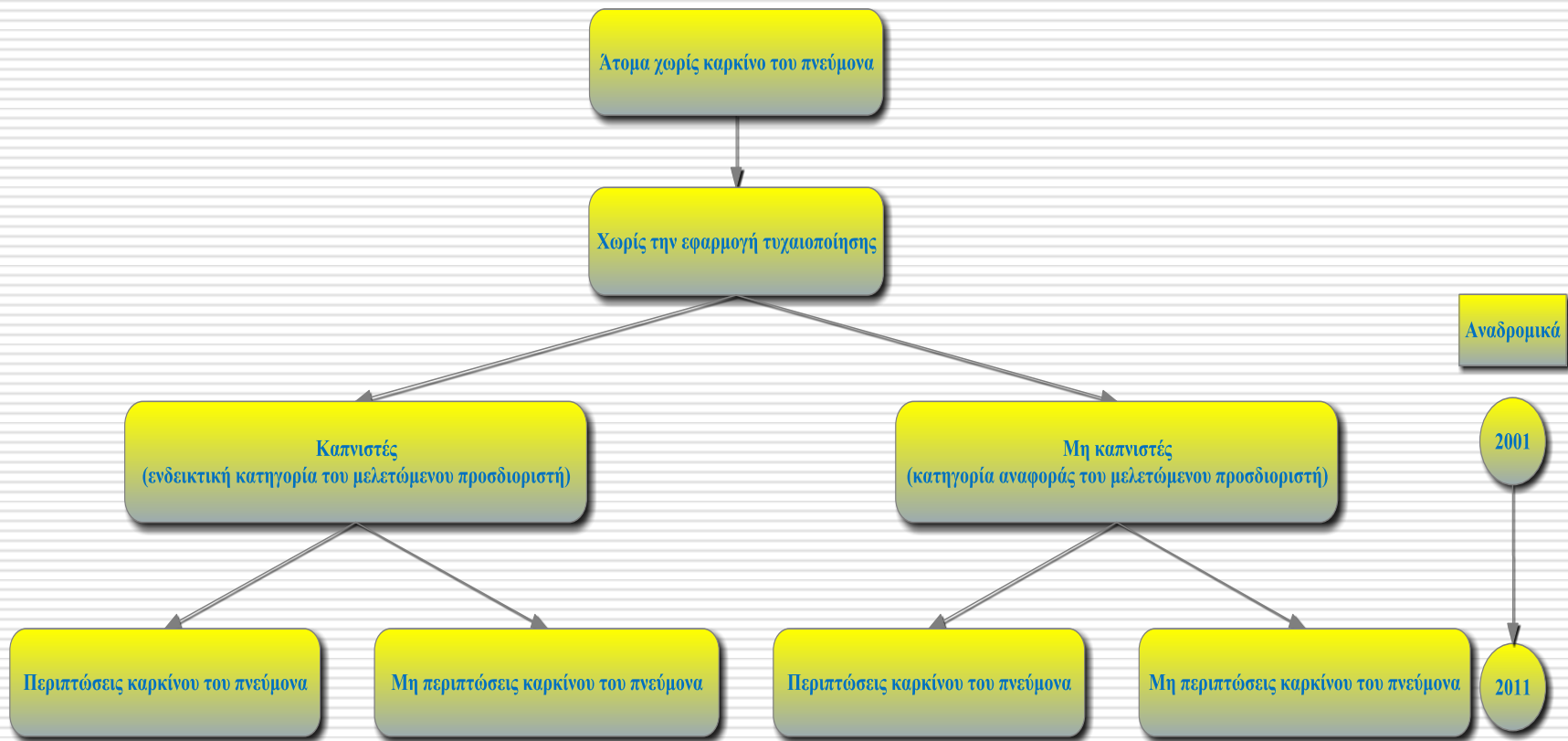
Προοπτικές μελέτες παρακολούθησης

- ❑ Το πλέον χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη στο Framingham, μιας πόλης στη Μασαχουσέτη των ΗΠΑ
 - ❑ Η μελέτη στο Framingham ξεκίνησε το 1948 και συνεχίζεται μέχρι και σήμερα, με κύριο αντικείμενο τη διερεύνηση των προσδιοριστών της συχνότητας εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου
 - ❑ Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών της μελέτης στο Framingham έχει επεκταθεί στη διερεύνηση των προσδιοριστών και άλλων παθήσεων, όπως ο διαβήτης, τα νεοπλάσματα, η οστεοπόρωση, η νόσος Alzheimer κ.ά.
-

Αναδρομικές μελέτες παρακολούθησης

- Η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή καταγράφεται με βάση δεδομένα που προέρχονται από αρχεία
 - Ο κίνδυνος εμφάνισης της μελετώμενης πάθησης για τα εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα υφίσταται πριν από την έναρξη της μελέτης
-

Σχεδιασμός μιας αναδρομικής μελέτης κοόρτης με έναρξη το 2011 για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα



Αναδρομικές μελέτες παρακολούθησης

- Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα
 - Κατά την έναρξη της μελέτης, το 2011 δηλαδή, καταγράφεται η πληροφορία αναφορικά με την έκβαση, καταγράφονται δηλαδή οι περιπτώσεις και οι μη περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα
 - Έπειτα, στηριζόμενοι σε δεδομένα από αρχεία του παρελθόντος (ή, αλλιώς, σε ιστορικά αρχεία) καταγράφεται η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή, καταγράφονται δηλαδή οι καπνιστές και οι μη καπνιστές που το 2011 είχαν ή όχι καρκίνο του πνεύμονα
 - Είναι σαφές πως η κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων σε καπνιστές και μη καπνιστές είναι αποτέλεσμα προσωπικής τους επιλογής και όχι αποτέλεσμα εφαρμογής της μεθόδου της τυχαιοποίησης
-

Αναδρομικές μελέτες παρακολούθησης

- ❑ Στηρίζονται σε ήδη υπάρχοντα αρχεία, οπότε οι πληροφορίες αναφορικά με τους διάφορους προσδιοριστές μπορεί να είναι ελλιπείς ή μη διαθέσιμες
 - ❑ Ουσιαστικά, τα δεδομένα που ήδη υπάρχουν στα αρχεία είναι εκείνα που καθορίζουν τις ερευνητικές υποθέσεις που ελέγχονται στις αναδρομικές μελέτες παρακολούθησης
 - ❑ Εντούτοις, η πραγματοποίηση μιας αναδρομικής μελέτης παρακολούθησης αντί της αντίστοιχης προοπτικής συνήθως μειώνει σημαντικά τόσο το κόστος όσο και τον χρόνο που απαιτείται για την εξαγωγή συμπερασμάτων
-

Μελέτες παρακολούθησης

Πλεονεκτήματα

- ❑ Απευθείας υπολογισμός των μέτρων συχνότητας σε εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα
 - ❑ Λεπτομερής και έγκυρη καταγραφή της πληροφορίας αναφορικά με τους προσδιοριστές και τις εκβάσεις
 - ❑ Μελέτη περισσότερων του ενός προσδιοριστών
 - ❑ Μελέτη περισσότερων της μιας εκβάσεων
 - ❑ Μελέτη σπάνιων προσδιοριστών
 - ❑ Οι πλέον κατάλληλες μη πειραματικές μελέτες για τη διαπίστωση αιτιολογικών σχέσεων
-

Μελέτες παρακολούθησης

Μειονεκτήματα

- ❑ Υψηλό κόστος
 - ❑ Μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων
 - ❑ Μεγαλύτερο χρονικό διάστημα διεξαγωγής σε σχέση με τις αντίστοιχες μελέτες ασθενών-μαρτύρων
 - ❑ Απώλειες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των συμμετεχόντων
 - ❑ Πρακτικά ανέφικτη η μελέτη παθήσεων με μεγάλο χρόνο επαγωγής
 - ❑ Πρακτικά ανέφικτη η μελέτη σπάνιων παθήσεων
-

STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology STROBE

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses

	Item No	Recommendation
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

	Item No	Recommendation
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study-e.g. numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done-e.g. analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
-------------	----	--

Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
-------------	----	--

Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
----------------	----	--

Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
------------------	----	---

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---

* Give information separately for exposed and unexposed groups

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- ❑ Η πρώτη MAM δημοσιεύθηκε το 1920 και αφορούσε τη σχέση καπνιστικής συνήθειας και επιθηλιώματος των χειλιών (μορφή καρκίνου του δέρματος)
 - ❑ Το 1950, δημοσιεύθηκαν οι πρώτες 4 μελέτες αναφορικά με τη σχέση καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα
 - ❑ Το 1951, ο Jerome Cornfield εκτίμησε τον λόγο των επιπτώσεων-πυκνοτήτων στις MAM
 - ❑ Τα τελευταία 50 χρόνια αποτελούν το κυρίαρχο είδος αιτιογνωστικών μελετών
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- ❑ Οι Βρετανοί Sir Richard Doll (1912-2005) και Sir Austin Bradford Hill (1897-1991) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα, έπειτα από την εντυπωσιακή αύξηση των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στην Αγγλία και την Ουαλία μετά τον 1^ο Παγκόσμιο Πόλεμο (μεταξύ 1920 και 1950, η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα αυξήθηκε κατά 20 φορές)
 - ❑ Το 1952, πραγματοποίησαν μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων με 1357 ασθενείς και 1357 «μάρτυρες» σε 20 νοσοκομεία στο Λονδίνο
 - ❑ Διαπίστωσαν ότι η αυξημένη κατανάλωση τσιγάρων σχετιζόνταν με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα
 - ❑ Το 1952 ξεκίνησαν μια μελέτη κοόρτης, προσκαλώντας 59.600 ιατρούς (άντρες και γυναίκες) του Βρετανικού Ιατρικού Συλλόγου
 - ❑ Διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα σχετιζόνταν με τον καρκίνο του πνεύμονα, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και τα καρδιαγγειακά νοσήματα
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- Επιλέγεται μια ομάδα ατόμων που πάσχουν από μια συγκεκριμένη πάθηση (ασθενείς). Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να είναι εκτεθειμένοι ή όχι στον μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα (προσδιοριστή)
 - Έπειτα, επιλέγεται μια ομάδα ατόμων που δεν πάσχουν από τη μελετώμενη πάθηση («μάρτυρες»). Οι «μάρτυρες» αυτοί μπορεί να είναι εκτεθειμένοι ή όχι στον μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα (προσδιοριστή)
-

**Εκτεθειμέ
νοι**

Ασθενείς

**Μη
εκτεθειμέ
νοι**

**Εκτεθειμέ
νοι**

Μάρτυρες

**Μη
εκτεθειμέ
νοι**

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- ❑ Πληθυσμός-πηγή: ο πληθυσμός από τον οποίο προέρχεται (είτε με επιλογή, είτε με ορισμό) ο μελετώμενος πληθυσμός
 - ❑ Πληθυσμός-πηγή: αναπαριστά, ουσιαστικά, έναν υποθετικό πληθυσμό στον οποίο θα πραγματοποιούνταν η αντίστοιχη μελέτη παρακολούθησης
 - ❑ Πληθυσμός-πηγή: ο πληθυσμός από τον οποίο προκύπτουν οι περιπτώσεις πάθησης που συμπεριλαμβάνονται στη ΜΑΜ
 - ❑ Μελετώμενος πληθυσμός: το σύνολο των ατόμων που συμμετέχουν στη ΜΑΜ
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- Αναγνωρίζονται πρώτα οι περιπτώσεις πάθησης (ή, αλλιώς, ασθενείς) και στη συνέχεια οι περιπτώσεις αυτές ταξινομούνται σε εκτεθειμένες και μη. Έπειτα (δευτερογενώς) ορίζεται ο πληθυσμός από τον οποίο είναι δυνατόν να έχουν προέλθει οι περιπτώσεις αυτές
 - Αυτός ο πληθυσμός-πηγή (που έχει οριστεί δευτερογενώς) ονομάζεται «καλυπτόμενος πληθυσμός» (catchment population) των περιπτώσεων της πάθησης (που έχουν οριστεί πρωτογενώς)
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- Ο «καλυπτόμενος πληθυσμός» ορίζεται από μια κατάσταση που φέρεται με τον ξενικό όρο “were-would”. Ο «καλυπτόμενος πληθυσμός» είναι το σύνολο των ατόμων που έχουν την ιδιότητα ότι **εάν** συμβεί σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή μια περίπτωση πάθησης, **τότε** αυτή θα εξακριβωθεί και θα συμπεριληφθεί στο σύνολο των περιπτώσεων πάθησης της ΜΑΜ
 - Μέσα σ’ αυτόν τον πληθυσμό-πηγή σχηματίζεται η ΜΑΜ και προκύπτει η σειρά των «μαρτύρων»
 - Οι «μάρτυρες» πρέπει να ανήκουν στον «καλυπτόμενο πληθυσμό»
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- Είναι εξαιρετικά σημαντικό να καθοριστεί επακριβώς ο «καλυπτόμενος πληθυσμός», καθώς οι ασθενείς επιλέγουν κλινικές ανάλογα με τη γεωγραφική τους θέση και τη φήμη που έχουν για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων παθήσεων
 - Π.χ., ένας καρκινοπαθής που διαμένει μόνιμα στην επαρχία θα προτιμούσε να νοσηλευτεί στο νοσοκομείο «Άγιος Σάββας» που θεωρείται πιο εξειδικευμένο στην αντιμετώπιση των νεοπλασματικών παθήσεων σε σχέση με τα νοσοκομεία της επαρχίας
 - Η μη ύπαρξη ενός σαφώς καθορισμένου «καλυπτόμενου πληθυσμού» καθιστά εξαιρετικά δύσκολη, ακόμη και αδύνατη, την επιλογή «μαρτύρων» χωρίς την εισαγωγή συστηματικού σφάλματος
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- ❑ ΜΑΜ που διερευνά τη σχέση μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα
 - ❑ Οι ασθενείς αποτελούνται από νοσηλευόμενους (μόνιμους κατοίκους της Κοζάνης) στο νοσοκομείο της Κοζάνης
 - ❑ Η πλέον κατάλληλη σειρά «μαρτύρων» θα αποτελείται από νοσηλευόμενους στο νοσοκομείο της Κοζάνης για παθήσεις που δεν σχετίζονται, όμως, αιτιολογικά με την καπνιστική συνήθεια. Αποκλείονται δηλαδή από «μάρτυρες», ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου κ.ο.κ.
 - ❑ Π.χ., οι «μάρτυρες» μπορούν να είναι ασθενείς με ορθοπαιδικά προβλήματα ή ασθενείς που προσέρχονται στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου με κλινική εικόνα γρίπης
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- ❑ Οι παρονομαστές που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του λόγου των επιπτώσεων-πυκνότητων προκύπτουν από μια σειρά «μαρτύρων» που λαμβάνεται «δειγματοληπτικά» από ολόκληρο τον πληθυσμό-πηγή από τον οποίο προκύπτουν οι περιπτώσεις πάθησης. Στη συνέχεια, τα «άτομα» στη σειρά των «μαρτύρων» ταξινομούνται σε εκτεθειμένα και μη
 - ❑ Τα «άτομα» στη σειρά των «μαρτύρων» αντιπροσωπεύουν άπειρες προσωπο-στιγμές, αποτελώντας έτσι πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης και όχι πραγματικά άτομα
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- ❑ Θεωρητικά οι «μάρτυρες» αντανakλούν τον πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης των ατόμων του πληθυσμού-πηγή των ασθενών
 - ❑ Η έγκυρη επιλογή της σειράς των «μαρτύρων» καθορίζεται από το βαθμό στον οποίο η κατανομή του μελετώμενου προσδιοριστή στη σειρά των «μαρτύρων» είναι παρόμοια με την κατανομή του προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή
-

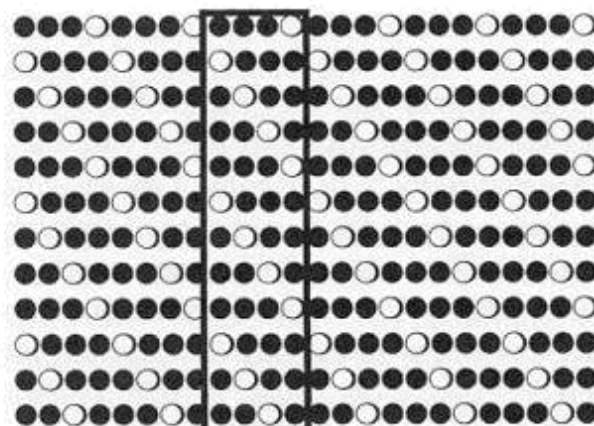
Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

- ❑ Οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι πάντοτε ανοιχτοί
 - ❑ Τα μέτρα συχνότητας δεν μπορούν να υπολογιστούν ξεχωριστά στους εκτεθειμένους και τους μη εκτεθειμένους
 - ❑ Μπορεί να υπολογιστεί μόνο ο λόγος των μέτρων συχνότητας στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους
 - ❑ Συνήθως, υπολογίζεται ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνότητων που αποτελεί πολύ καλή εκτίμηση του λόγου των πραγματικών επιπτώσεων-πυκνότητων (που θα προέκυπτε από την αντίστοιχη μελέτη παρακολούθησης)
 - ❑ Σπανιότερα υπολογίζεται ο λόγος των πραγματικών επιπτώσεων-πυκνότητων και ο λόγος των πραγματικών επιπτώσεων-ποσοστών
-

ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

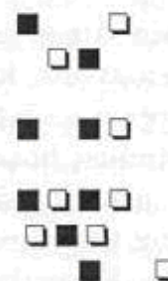
Πληθυσμός-πηγή

- = εκτεθειμένοι
- = μη εκτεθειμένοι



Περιπτώσεις πάθησης

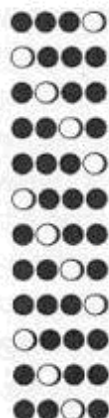
- = εκτεθειμένοι
- = μη εκτεθειμένοι



ΜΕΛΕΤΗ "ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ"

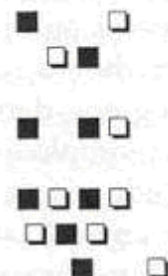
"Μάρτυρες"

- = εκτεθειμένοι
- = μη εκτεθειμένοι



Περιπτώσεις πάθησης

- = εκτεθειμένοι
- = μη εκτεθειμένοι



Μελέτη παρακολούθησης

- Πληθυσμο-χρόνος καπνιστών = 1000 ανθρωπο-έτη
 $ID_e = 8/1000 = 0,008 \text{ (έτη)}^{-1}$
 - Πληθυσμο-χρόνος μη καπνιστών = 3000 ανθρωπο-έτη
 $ID_0 = 8/3000 = 0,0026 \text{ (έτη)}^{-1}$
 - Πραγματικός λόγος επιπτώσεων-
πυκνοτήτων = $ID_e / ID_0 = 0,008 / 0,0026 = 3$
 - Η κατανομή της ενδεικτικής κατηγορίας του
προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή είναι
 $1000/4000 = 0,25$ ή, αλλιώς, το 25% του συνολικού
πληθυσμο-χρόνου αφορά τους εκτεθειμένους
(καπνιστές)
-

Μελέτη παρακολούθησης

	Καπνιστές	Μη καπνιστές	
Περιπτώσεις	8	8	16 περιπτώσεις
Πληθυσμο-χρόνος	1000	3000	4000 ανθρωπο-έτη
Επίπτωση-πυκνότητα	8/1000	8/3000	

$$\text{Λόγος επιπτώσεων} - \text{πυκνότητων} = \frac{\frac{8}{1000}}{\frac{8}{3000}} = 3$$

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων

	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι	
Ασθενείς	α	β	α+β περιπτώσεις
«Μάρτυρες»	γ	δ	γ+δ ανθρωπο-έτη

$$\text{Λόγος επιπτώσεων} - \text{πυκνοτήτων} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων

Στην περίπτωση που η ΜΑΜ μπορεί και καταγράφει τον πληθυσμο-χρόνο για ολόκληρο τον πληθυσμό-πηγή

	Καπνιστές	Μη καπνιστές	
Ασθενείς	8	8	16 περιπτώσεις
«Μάρτυρες»	1000	3000	4000 ανθρωπο-έτη

$$\text{Λόγος επιπτώσεων} - \text{πυκνοτήτων} = \frac{8 \times 3000}{8 \times 1000} = 3$$

Το 25% (1000/4000) του πληθυσμο-χρόνου των «μαρτύρων» ανήκει στους καπνιστές, όπως ακριβώς και στη μελέτη παρακολούθησης. Για αυτό δεν υπάρχει διαφορά στους λόγους των επιπτώσεων-πυκνοτήτων

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων

Στην περίπτωση που η ΜΑΜ μπορεί και καταγράφει τον πληθυσμο-χρόνο ενός δείγματος από τον πληθυσμό-πηγή

	Καπνιστές	Μη καπνιστές	
Ασθενείς	8	8	16 περιπτώσεις
«Μάρτυρες»	12	36	48 ανθρωπο-έτη

$$\text{Λόγος επιπτώσεων} - \text{πυκνότητων} = \frac{8 \times 36}{8 \times 12} = 3$$

Το 25% (12/48) του πληθυσμο-χρόνου των «μαρτύρων» ανήκει στους καπνιστές, όπως ακριβώς και στη μελέτη παρακολούθησης. Για αυτό δεν υπάρχει διαφορά στους λόγους των επιπτώσεων-πυκνότητων

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων

Στην περίπτωση που η ΜΑΜ μπορεί και καταγράφει τον πληθυσμο-χρόνο ενός δείγματος από τον πληθυσμό-πηγή

	Καπνιστές	Μη καπνιστές	
Ασθενείς	8	8	16 περιπτώσεις
«Μάρτυρες»	24	24	48 ανθρωπο-έτη

$$\text{Λόγος επιπτώσεων} - \text{πυκνότητων} = \frac{8 \times 24}{8 \times 24} = 1$$

Το 50% (24/48) του πληθυσμο-χρόνου των «μαρτύρων» ανήκει στους καπνιστές, ενώ στη μελέτη παρακολούθησης το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 25%. Γι' αυτό υπάρχει μεγάλη διαφορά στους λόγους των επιπτώσεων-πυκνοτήτων

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων

	K ⁺	K ⁻	Σύνολο
Ασθενείς (περιπτώσεις πάθησης)	41	15	56
«Μάρτυρες» (σειρά προσωπο-στιγμών ή πληθυσμο-χρόνος)	298	202	500
	339	217	

Υπολογίζεται ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνοτήτων (πρακτικά υπολογίζεται από το πηλίκο των διαγωνίων γινομένων) που αποτελεί πολύ καλή εκτίμηση του λόγου των πραγματικών επιπτώσεων-πυκνοτήτων

$$\text{Λόγος επιπτώσεων} - \text{πυκνοτήτων} = \frac{41 \times 202}{15 \times 298} = 1,85$$

Προέλευση των «μαρτύρων»

1. Ο «γενικός πληθυσμός» ή πληθυσμιακοί «μάρτυρες»
 2. Η κλήση τυχαίων αριθμών τηλεφωνικού καταλόγου
 3. Οι γείτονες των ασθενών ή συνοικιακοί «μάρτυρες»
 4. Οι φίλοι των ασθενών
 5. Τα αρχεία των νοσοκομείων ή άλλων υπηρεσιών υγείας ή νοσοκομειακοί «μάρτυρες»
 6. Τα ληξιαρχικά αρχεία καταγραφής θανάτων
-

Πληθυσμιακοί «μάρτυρες»

- ❑ Αν η σειρά των ασθενών περιλαμβάνει όλα τα άτομα ενός περιγεγραμμένου πληθυσμού (π.χ. μιας πόλης, ενός στρατοπέδου, ενός σχολείου) που εμφάνισαν τη μελετώμενη πάθηση σε μια ορισμένη χρονική περίοδο, τότε η σειρά των «μαρτύρων» πρέπει να αποτελεί αντιπροσωπευτικό «δείγμα» των ατόμων του παραπάνω πληθυσμού που δεν έχουν εμφανίσει τη μελετώμενη πάθηση
 - ❑ Η τυχαία επιλογή των «μαρτύρων» είναι εφικτή μόνο όταν ο περιγεγραμμένος πληθυσμός είναι πλήρως αρχειοθετημένος
 - ❑ Η τυχαία επιλογή των «πληθυσμιακών μαρτύρων» (population controls) αποτελεί την πλέον επιθυμητή πηγή προέλευσης των «μαρτύρων», αλλά είναι αρκετά δύσκολη η πλήρης αναγνώριση (και η αρχειοθέτηση) του πληθυσμού-πηγή
 - ❑ Η ιδανικότερη αλλά και η δυσκολότερη επιλογή «μαρτύρων»
-

«Μάρτυρες» προερχόμενοι από κλήση τυχαίων αριθμών τηλεφωνικού καταλόγου

- ❑ Τυχαία επιλογή από εκλογικούς, φορολογικούς και τηλεφωνικούς καταλόγους με την προϋπόθεση βεβαίως ότι η κάλυψη του πληθυσμού στους καταλόγους είναι πλήρης ή σχεδόν πλήρης
 - ❑ Εύκολη και οικονομική προσέγγιση όλων των νοικοκυριών, ακόμα και σε απομακρυσμένες περιοχές, με την προϋπόθεση ότι όλα ή σχεδόν όλα τα νοικοκυριά έχουν τηλέφωνο
 - ❑ Η πιθανότητα επαφής με κάθε υποψήφιο «μάρτυρα» δεν είναι η ίδια, διότι τα νοικοκυριά διαφέρουν ως προς τον αριθμό των μελών τους, όπως και ως προς τον χρόνο που κάθε μέλος είναι στο σπίτι
 - ❑ Άλλα προβλήματα αποτελούν η χρήση αυτόματων τηλεφωνητών, τα νοικοκυριά με παραπάνω από μία τηλεφωνικές γραμμές και η δυσκολία διαχωρισμού των τηλεφώνων των σπιτιών από αυτά των εργασιών
-

Συνοικιακοί «μάρτυρες»

- Εάν ο πληθυσμός-πηγή των ασθενών δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί, τότε οι «μάρτυρες» μπορούν να προέλθουν από τυχαία «δειγματοληψία» κατοικιών στη γειτονιά που διαμένουν οι ασθενείς
 - Συνήθως, όμως, αρχεία των κατοικιών κάθε συνοικίας δεν είναι διαθέσιμα, οπότε για λόγους ευκολίας επιλέγονται «μάρτυρες» με ατομική εξομοίωση ως προς τη γειτονιά μόνιμης κατοικίας των ασθενών
 - Οι ερευνητές αναγνωρίζουν το σπίτι ενός ασθενή ως σημείο εκκίνησης και προχωρούν προς μια συγκεκριμένη κατεύθυνση και έπειτα από έναν συγκεκριμένο αριθμό σπιτιών διερευνούν ένα σπίτι με υποψήφιο «μάρτυρα»
-

Συνοικιακοί «μάρτυρες»

- ❑ Οι «συνοικιακοί μάρτυρες» χρησιμοποιούνται για την εξουδετέρωση δυνητικών συγχυτών, όπως η ηλικία, η κοινωνική τάξη και το εκπαιδευτικό επίπεδο, χωρίς όμως ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα, καθώς οι σύγχρονες γειτονιές παρουσιάζουν μεταβλητότητα ως προς τα χαρακτηριστικά αυτά
 - ❑ Η χρήση «συνοικιακών μαρτύρων» μπορεί να αποτελεί καλή εκτίμηση της χρήσης «πληθυσμιακών μαρτύρων»
 - ❑ Στις ανεπτυγμένες χώρες, λόγω των αυξανόμενων προβλημάτων ασφαλείας, οι «συνοικιακοί μάρτυρες» δεν αποτελούν πλέον ιδιαίτερα προσφιλή μέθοδο, καθώς αρκετά άτομα δεν επιτρέπουν την είσοδο των ερευνητών στο σπίτι τους
-

Φίλοι των ασθενών ως «μάρτυρες»

- ❑ Ο ασθενής ερωτάται για το όνομα του καλύτερου του φίλου, ο οποίος εμφανίζει αυξημένη πιθανότητα συμμετοχής στην μελέτη γνωρίζοντας ότι συμμετέχει σε αυτήν και ο φίλος του
 - ❑ Οι «μάρτυρες» προσομοιάζουν αρκετά με τους ασθενείς αναφορικά με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά
 - ❑ Σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται ως «μάρτυρες» οι γυναίκες ή τα αδέρφια των ασθενών
-

Νοσοκομειακοί «μάρτυρες»

- Επιλέγονται ως «μάρτυρες» άτομα που νοσηλεύονται στα ίδια νοσοκομεία με τους ασθενείς, αλλά για παθήσεις που δεν σχετίζονται με τον μελετώμενο προσδιοριστή
 - Συνήθως, χρησιμοποιούνται σε χρόνιες και σοβαρές παθήσεις (π.χ. καρκίνους), στις οποίες οι ασθενείς νοσηλεύονται
-

Νοσοκομειακοί «μάρτυρες»

- Σήμερα, προτιμάται η χρήση των «μαρτύρων» αυτών αρκεί:
 1. Οι «μάρτυρες» να προέρχονται από το ίδιο αρχείο (π.χ. αρχείο ενός νοσοκομείου) που προέρχονται και οι ασθενείς
 2. Η πάθηση ή οι παθήσεις των «μαρτύρων» να μην σχετίζονται με τον μελετώμενο προσδιοριστή και
 3. Η πάθηση ή οι παθήσεις των «μαρτύρων» να μοιάζουν με τη μελετώμενη πάθηση ως προς τους παράγοντες επιλογής των ατόμων για νοσηλεία στο συγκεκριμένο νοσοκομείο. Π.χ., εάν ως ασθενείς επιλέγονται νοσηλευόμενοι για καρκίνο του πνεύμονα στη Mayo Clinic των ΗΠΑ, τότε ως «μάρτυρες» δεν πρέπει να επιλεγούν περιπτώσεις επιπεφυκίτιδας στην ίδια κλινική, διότι είναι αδύνατο στην περίπτωση αυτή ασθενείς και «μάρτυρες» να προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό-πηγή
-

Πολλαπλοί μάρτυρες με την ίδια προέλευση

- ❑ Χρησιμοποιούνται για να αυξηθεί η στατιστική ισχύς της μελέτης και επομένως να μειωθεί το τυχαίο σφάλμα
 - ❑ Ιδανικά, επιλέγονται 4 μάρτυρες για έναν ασθενή
 - ❑ Αυξάνονται οι μάρτυρες γιατί σε αρκετές περιπτώσεις είναι πρακτικά αδύνατον να αυξηθούν οι ασθενείς, καθώς η συχνότητα εμφάνισης των νοσημάτων είναι αρκετά μικρή
-

Πολλαπλοί μάρτυρες με διαφορετική προέλευση

- ❑ Χρησιμοποιούνται για την καλύτερη εκτίμηση του συστηματικού σφάλματος επιλογής των μαρτύρων, καθώς οι ερευνητές δεν είναι δυνατόν να είναι βέβαιοι για τη σωστή επιλογή των μαρτύρων
 - ❑ Για παράδειγμα, σε μια μελέτη επιλέγονται και νοσοκομειακοί μάρτυρες και «συνοικιακοί μάρτυρες». Εάν τα αποτελέσματα είναι παρόμοια, τότε αυξάνεται η εγκυρότητα της μελέτης, ενώ εάν τα αποτελέσματα είναι διαφορετικά, τότε διερευνώνται οι πιθανές αιτίες
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

Πλεονεκτήματα

- ❑ Κατάλληλες για τη μελέτη σπάνιων παθήσεων
 - ❑ Κατάλληλες για τη μελέτη παθήσεων με μεγάλο χρόνο επαγωγής
 - ❑ Μικρότερο κόστος σε σχέση με τις αντίστοιχες μελέτες παρακολούθησης
 - ❑ Μικρότερο χρονικό διάστημα διεξαγωγής σε σχέση με τις αντίστοιχες μελέτες παρακολούθησης και κατ' επέκταση γρηγορότερα αποτελέσματα
 - ❑ Συνήθως απαιτείται μικρότερος αριθμός συμμετεχόντων σε σχέση με τις υπόλοιπες μη πειραματικές μελέτες
 - ❑ Είναι δυνατή η ταυτόχρονη μελέτη διαφόρων προσδιοριστών
 - ❑ Σχετικά απλές στην πραγματοποίησή τους
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

Μειονεκτήματα

- ❑ Δεν είναι δυνατός ο απευθείας υπολογισμός των μέτρων συχνότητας σε εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα
 - ❑ Συστηματικό σφάλμα ανάκλησης όταν η πληροφορία για τους προσδιοριστές στηρίζεται στη συνέντευξη των συμμετεχόντων
 - ❑ Συστηματικό σφάλμα επιλογής των ασθενών
 - ❑ Δυσκολίες στην επιλογή της κατάλληλης σειράς «μαρτύρων»
 - ❑ Υστερούν έναντι των αντίστοιχων μελετών παρακολούθησης στη διαπίστωση αιτιολογικών σχέσεων
 - ❑ Η πληροφορία αναφορικά με τους συγχυτές καθορίζεται από τα διαθέσιμα αρχεία και τον βαθμό έγκυρης ανάκλησης των συμμετεχόντων
-

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

Μελέτες παρακολούθησης

- ❑ ΜΑΜ: μεγαλύτερη πιθανότητα συστηματικού σφάλματος εξαιτίας της ύπαρξης συγχυτών
 - ❑ ΜΠ: αποτελεσματικότερες στην εξουδετέρωση των συγχυτών
 - ❑ ΜΑΜ: καταλληλότερες για τη μελέτη σπανίων παθήσεων ή παθήσεων με μεγάλο χρόνο επαγωγής
 - ❑ ΜΑΜ: μικρότερο κόστος, μεγαλύτερη ευκολία σχεδιασμού και διεξαγωγής
-

STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology STROBE

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses

	Item No	Recommendation
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls (b) For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed (e) Describe any sensitivity analyses

	Item No	Recommendation
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study-e.g. numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done-e.g. analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

* Give information separately for cases and controls