

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### ΟΙ ΡΙΖΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ, ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Είναι δύσκολο να εντοπίσει κανείς τις ρίζες μιας επιστημονικής περιοχής που μόνο πρόσφατα, στις αρχές αυτού του αιώνα, αναγνωρίστηκε ως μία ξεχωριστή επιστημονική περιοχή. Η δυσκολία αυτή είναι ιδιαίτερα μεγάλη αν η περιοχή αυτή είναι υβριδικού χαρακτήρα. Η Βιοστατιστική εστιάζεται στην ανάπτυξη και χρήση στατιστικών μεθόδων για την επίλυση προβλημάτων και την παροχή απαντήσεων σε ερωτήματα που προκύπτουν στην Βιολογία και την Ιατρική. Επομένως, επεκτείνει την στατιστική θεωρία και την προσαρμόζει ώστε συγκεκριμένες μέθοδοι να μπορούν να προσεγγίσουν ερωτήματα σημαντικά στην κοινότητα των επιστημόνων, των γιατρών και των ανθρώπων που διαμορφώνουν πολιτική και που έχουν ενδιαφέρον στην υγεία και στα θέματα υγείας της ανθρώπινης κοινωνίας.

Η Βιοστατιστική είναι προσανατολισμένη στην επίλυση τέτοιων προβλημάτων. Αναφέρεται, ειδικότερα, στις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν στην βιοϊατρική επιστήμη. Αποτελεί έναν πολύ ευρύ τομέα, ο οποίος στην ουσία δεν εξαιρεί καμία περιοχή της στατιστικής μεθοδολογίας. Οι μέθοδοι δηλαδή της Βιοστατιστικής είναι οι μέθοδοι της Στατιστικής. Ο ρόλος του βιοστατιστικού απαιτεί τον εξής ειδικό συνδυασμό: Γνώση ποσοτικών μεθόδων, κατανόηση της μεταβλητότητας

των δεδομένων των επιστημονικών ερευνών, ικανότητα επικοινωνίας και συνεργασίας με εφαρμοσμένους επιστήμονες και γνώση της στατιστικής θεωρίας και των μεθόδων της. Όπως κάθε επιστήμη η οποία συνδέει μία θεωρητική ή βασική επιστημονική περιοχή με ένα φάσμα εφαρμοσμένων επιστημών, έτσι και η επιστήμη της Βιοστατιστικής είναι ευρεία με ασαφή όρια και έχει μεγάλη συνεισφορά στην ανάπτυξη της επιστημονικής έρευνας σε πάρα πολλές περιοχές, όπως Αναλογιστική Στατιστική, Μοντέλα Αύξησης Πληθυσμών (Δημογραφική Στατιστική), Γενετική, Ανάλυση και Σχεδιασμός Πειραμάτων στην Βιοστατιστική – Κλινικές Δοκιμές, Ψυχομετρία, Προληπτική Ιατρική, Επιδημιολογία, Ανάλυση Επιβίωσης.

Η Επιδημιολογία και η Βιοστατιστική αποτελούν το ποσοτικό θεμέλιο της δημόσιας υγείας και της κλινικής έρευνας. Η επιδημιολογία έχει κατά καιρούς ορισθεί με διαφορετικούς τρόπους, αλλά όλοι οι ορισμοί της έχουν ως βασικό στοιχείο την συλλογή και χρήση δεδομένων από πληθυσμούς ή ομάδες ατόμων. Η επιδημιολογία μπορεί να θεωρηθεί ως η επιστήμη που ασχολείται με τον σχεδιασμό ερευνών και μελετών με στόχο την παροχή αμερόληπτων ενδείξεων για τον έλεγχο υποθέσεων με την εφαρμογή μεθόδων για την συλλογή και χρήση δεδομένων από πληθυσμούς ή δείγματά τους. Οι αρχές της επιδημιολογικής έρευνας δεν συνδέονται μονοσήμαντα με την επιδημιολογία και, στην πραγματικότητα, διεισδύουν σε άλλους κλάδους της επιστήμης που ασχολούνται με την ανθρώπινη υγεία: Έρευνα Υπηρεσιών Υγείας, Ψυχολογία, Κοινωνιολογία και Ανθρωπολογία. Ούτε υπάρχει σαφές σημείο διαχωρισμού μεταξύ Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας. Η πιο βασική διάκριση τοποθετεί τις στατιστικές πλευρές του σχεδιασμού της έρευνας και της ανάλυσης των

δεδομένων στην περιοχή της Βιοστατιστικής και τον συνολικό σχεδιασμό και συλλογή των δεδομένων στην Επιδημιολογία, αλλά η διεξαγωγή της σύγχρονης επιδημιολογικής έρευνας απαιτεί ολοκληρωμένες προσπάθειες από βιοστατιστικούς και επιδημιολόγους και συχνά από κλινικούς και βασικούς επιστήμονες. Συγκεκριμένα, στην περιοχή της Επιδημιολογίας τοποθετείται η μελέτη της εμφάνισης μιας ασθένειας. Η εμφάνιση μιας ασθένειας μελετάται σε σχέση με παράγοντες αναφερόμενους στο άτομο, το περιβάλλον του και τον τρόπο ζωής του με σκοπό την διερεύνηση των αιτιών της ασθένειας. Η ερμηνεία μιας επιδημιολογικής μελέτης πρέπει να παίρνει υπόψη της την εγκυρότητα και την ακρίβεια της μελέτης. Η αποτίμηση της εγκυρότητας μιας επιδημιολογικής μελέτης αποτελεί αντικείμενο της μεθοδολογίας της Επιδημιολογίας, ενώ το θέμα της ακρίβειας αποτελεί αντικείμενο της Βιοστατιστικής. Η βιοστατιστική, επίσης, περιλαμβάνει μεθόδους οι οποίες παρέχουν την δυνατότητα στον ερευνητή να λάβει υπόψη του συστηματικά σφάλματα, όπως είναι η επίδραση άλλων παραγόντων, κατά την ανάλυση των στοιχείων καθώς επίσης και μεθόδους μελέτης των αποτελεσμάτων της αλληλοεπίδρασης των *παραγόντων διακινδύνευσης*.

Ο 20ος αιώνας γνώρισε αξιοσημείωτη ανάπτυξη της Επιδημιολογίας και της Βιοστατιστικής που σήμερα αποτελούν απαραίτητα ποσοτικά εργαλεία των επιστημών της δημόσιας υγείας και της ιατρικής. Στα επόμενα, εξετάζονται οι κυριότερες από τις στατιστικές μεθόδους και τεχνικές που αποτελούν τη μεθοδολογική βάση προσέγγισης των προβλημάτων που ανήκουν στην σφαίρα της Βιοστατιστικής και της Επιδημιολογίας.

## ΓΙΑΤΙ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ;

Όπως ελέχθη προηγουμένως, η Βιοστατιστική είναι η μελέτη της Στατιστικής εφαρμοζόμενης στις βιολογικές επιστήμες. Τα βιολογικά εργαστηριακά πειράματα, η ιατρική έρευνα (συμπεριλαμβανομένης και της κλινικής έρευνας), αλλά και η έρευνα των υπηρεσιών υγείας χρησιμοποιούν στατιστικές μεθόδους. Πληθώρα άλλων βιολογικών επιστημονικών περιοχών στηρίζονται επίσης στην Στατιστική μεθοδολογία. Γιατί τότε θα πρέπει κάποιος να μελετήσει Βιοστατιστική αντί για Στατιστική, αφού οι μέθοδοι της τελευταίας έχουν ευρεία εφαρμογή;

Υπάρχουν τρεις λόγοι για τους οποίους θα πρέπει κανείς να εστιάσει την προσοχή του στην Βιοστατιστική.

1. Μερικές στατιστικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται περισσότερο συχνά στην Βιοστατιστική από ότι σε άλλες επιστημονικές περιοχές. Για παράδειγμα, ένα γενικό στατιστικό εγχειρίδιο δεν συζητά την μέθοδο των πινάκων ζωής για την ανάλυση δεδομένων επιβίωσης, τα οποία είναι σημαντικά σε πολλές βιοστατιστικές εφαρμογές.

2. Η προσέγγιση προβλημάτων από τις περιοχές της Βιολογίας, της Ιατρικής και της Φροντίδας Υγείας (Health Care) κεντρίζουν το ενδιαφέρον του ερευνητή, πέρα από την εφαρμογή των κατάλληλων στατιστικών μεθόδων, προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης νέων στατιστικών τεχνικών.

3. Με δεδομένο, ότι η Βιοστατιστική απευθύνεται και στους επαγγελματίες στην περιοχή της Υγείας εξασφαλίζεται η αλληλεπίδραση μεταξύ των επιστημόνων που είναι ειδικευμένοι στην Στατιστική και

αυτών που χρειάζονται την επιστήμη αυτή ως εργαλείο, που είναι στοιχείο απαραίτητο για την επιτυχή στατιστική προσέγγιση των βιοϊατρικών προβλημάτων.

### **ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΕΡΕΥΝΩΝ**

Η εξέταση των μεθόδων και των αρχών της στατιστικής στο πλαίσιο βιοϊατρικών και επιδημιολογικών προβλημάτων αποτελεί μία ακόμη επιβεβαίωση ότι το ενδιαφέρον που η Στατιστική έχει δεν εστιάζεται μόνο στην επιστήμη αυτή καθαυτή αλλά και στο ότι αυτή χρησιμεύει ως εργαλείο στην μελέτη του κόσμου που μας περιβάλλει.

Οι βιοϊατρικές μελέτες και έρευνες μπορούν να προκύψουν κατά πολλούς τρόπους. Μία συγκεκριμένη μελέτη μπορεί να προκύψει από μία σειρά πειραμάτων, κάθε ένα από τα οποία οδηγεί στο επόμενο ως φυσικό επακόλουθο. Το σημείο εκκίνησης της μελέτης μπορεί να είναι η παρατήρηση μιας ενδιαφέρουσας περίπτωσης. Η διατύπωση του προβλήματος που απαιτεί μελέτη είναι έξω από την σφαίρα της στατιστικής. Η στατιστική σκέψη μπορεί να βοηθήσει στο να αποφασισθεί κατά πόσον ένα πείραμα είναι πολύ δαπανηρό ή στο κατά πόσον μία διαφορετική αντιμετώπιση θα ήταν προτιμότερη από αυτήν που αρχικά σχεδιάστηκε. Η ανάγκη της στατιστικής αξιολόγησης των δεδομένων που προέρχονται από μία μελέτη «αναγκάζει» τον ερευνητή να προσδιορίσει με σαφήνεια τον στόχο της μελέτης. Τον «αναγκάζει» να μετασχηματίζει την διαίσθησή του σε ένα αναλυτικό μοντέλο ικανό να οδηγήσει σε δεδομένα που μπορούν να αξιολογηθούν στατιστικά.

Η απάντηση σε οποιαδήποτε επιστημονική ερώτηση μπορεί να δοθεί μέσω πολλών διαφορετικών ερευνών – μελετών. Αυτές καλύπτουν ένα φάσμα ευρύ, από μικρά εργαστηριακά πειράματα μέχρι μεγάλα και δαπανηρά πειράματα που εμπλέκουν ανθρώπους ή και μελέτες στηριζόμενες στην παρατήρηση (observational studies). Σε κάθε περίπτωση, είναι σημαντικό να αφιερωθεί ικανός χρόνος στην μελέτη των διαφορετικών εναλλακτικών προσεγγίσεων. Η πράξη έχει δείξει ότι η αρχική προσέγγιση δεν είναι συνήθως και η καλύτερη εκτός εάν είναι η μοναδική.

Στην εργαστηριακή μελέτη, πολλά διαφορετικά πειράματα μπορεί να δια φωτίσουν μία συγκεκριμένη υπόθεση. Ενίοτε, η μή άρτια εκτέλεση ενός άρτια σχεδιασμένου πειράματος είναι περισσότερο δια φωτιστική από μία επίπονη και εξαιρετική εκτέλεση πειράματος το οποίο, όμως, σχεδιάστηκε χωρίς φαντασία. Ένα από τα γνωρίσματα ενός *καλού επιστήμονα* είναι η αντιμετώπιση σημαντικών προβλημάτων με *έξυπνο* τρόπο.

Η διερεύνηση ενός προβλήματος γίνεται με ποικίλους τρόπους. Η επιλογή της μεθόδου προσέγγισης προϋποθέτει την κατανόηση των ειδών των ερευνών που μπορούν να γίνουν. Η επιλογή του τρόπου με τον οποίο θα σχεδιασθεί η μελέτη πρέπει να βασισθεί σε μία προσεκτική εξέταση των διαφορετικών μορφών μελετών που χρησιμοποιούνται συνήθως στην βιοϊατρική μελέτη.

**Ορισμός:** *Μελέτη βασιζόμενη στην παρατήρηση (observational study)* ονομάζεται η μελέτη η οποία συλλέγει δεδομένα από μία υπάρχουσα

κατάσταση. Η συλλογή των δεδομένων δεν εμπλέκεται σκόπιμα με την λειτουργία του συστήματος.

Υπάρχουν πολύ λεπτά σημεία σε σχέση με αυτού του τύπου τις μελέτες. Η παρατήρηση ενδέχεται να εισαγάγει μία μεταβολή στην λειτουργία του συστήματος. Για παράδειγμα, αν οι γιατροί γνωρίζουν ότι ο τρόπος που δουλεύουν παρακολουθείται και καταγράφεται για ερευνητικούς σκοπούς, ενδέχεται να ακολουθούν αυστηρότερα τις προδιαγραφές των διαδικασιών που εφαρμόζουν από ό,τι θα έκαναν διαφορετικά. Οι παθολόγοι που κάνουν αυτοψίες σύμφωνα με τις οδηγίες μιας μελέτης ενδέχεται να αναζητούν ένα συγκεκριμένο εύρημα το οποίο συνήθως δεν μελετάται. Η αποστολή ερωτηματολογίων σχετικών με την ιατρική περίθαλψη ενδέχεται να ευαισθητοποιήσει τα άτομα όσο αφορά την ανάγκη για ιατρική περίθαλψη και αυτό στην συνέχεια να οδηγήσει σε μεγαλύτερη ζήτηση για ιατρική περίθαλψη. Ρωτώντας συνεχώς για την υγεία ενός προσώπου μπορεί να προκαλέσει υποχονδρία στο άτομο αυτό. Αυτές οι μεταβολές είναι προφανώς αποτέλεσμα του ότι οι άνθρωποι και τα ζώα δεν είναι άψυχες μηχανές ή παθητικές πειραματικές μονάδες.

**Ορισμός:** *Πείραμα* είναι μία μελέτη κατά την οποία ο ερευνητής σκόπιμα σταθεροποιεί ένα ή περισσότερους παράγοντες σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο (ελέγχει το επίπεδο ορισμένων παραγόντων).

Τα πειράματα είναι εν μέρει ανώτερα από τις μελέτες που στηρίζονται στην παρατήρηση γιατί στις τελευταίες ο ερευνητής ενδέχεται να μην παρατηρήσει μία ή περισσότερες μεταβλητές που είναι εξαιρετικής

σημασίας όσο αφορά την ερμηνεία των παρατηρήσεων. Οι μελέτες που στηρίζονται στην παρατήρηση υπόκεινται πάντα στον κίνδυνο παρερμηνείας όσο αφορά τα αίτια που οδηγούν στα συγκεκριμένα αποτελέσματα. Σε ένα πείραμα, αντίθετα, μέσω της παρατήρησης των μεταβολών που επέρχονται όταν μεταβάλλεται ένας παράγων, η συμπερασματολογία σχετικά με τα αίτια που προκαλούν το εξεταζόμενο φαινόμενο είναι κατά πολύ ισχυρότερη.

**Ορισμός:** *Εργαστηριακό πείραμα* είναι ένα πείραμα το οποίο γίνεται σε ελεγχόμενο περιβάλλον (εργαστήριο).

Είναι προφανές ότι ο όρος εργαστηριακό πείραμα αναφέρεται στην περίπτωση πειραμάτων όπου οι περισσότερες από τις μεταβλητές που μας ενδιαφέρουν είναι στενά ελεγχόμενες, όπως π.χ. η θερμοκρασία, η ποιότητα και ποσότητα του αέρα κ.λ.π. Σε εργαστηριακά πειράματα που γίνονται σε πειραματόζωα ο στόχος (αν και δεν επιτυγχάνεται πάντα) είναι τα πειραματόζωα να έχουν ομοιόμορφη μεταχείριση από κάθε άποψη με εξαίρεση τα επίπεδα των παραγόντων τα οποία ελέγχει ο ερευνητής.

**Ορισμός:** *Συγκριτικό πείραμα* ονομάζεται το πείραμα μέσω του οποίου συγκρίνονται δύο ή περισσότερες τεχνικές, αγωγές ή επίπεδα μιας μεταβλητής.

Στην βιοϊατρική μελέτη υπάρχουν πολλά παραδείγματα συγκριτικών πειραμάτων. Για παράδειγμα, στην διαιτητική είναι συνήθης η σύγκριση πειραματόζωων στα οποία δοκιμάζονται διαφορετικές δίαιτες.



Υπάρχουν πολλά πειράματα στο πλαίσιο των οποίων συγκρίνονται διαφορετικά φάρμακα. Άλλα πειράματα ενδέχεται να συγκρίνουν την επίδραση μιας συγκεκριμένης αγωγής με την μη χορήγηση αγωγής. (Με έναν αυστηρό ορισμό η «μή χορήγηση αγωγής» αποτελεί ένα τύπο αγωγής). Υπάρχουν επίσης *συγκριτικές μελέτες που στηρίζονται στην παρατήρηση (comparative observational studies)*. Σε μία τέτοια μελέτη, για παράδειγμα, ενδέχεται κανείς να παρατηρήσει γυναίκες που χρησιμοποιούν και γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά χάπια και να εξετάσει την εμφάνιση σ' αυτές επιπλοκών, όπως η θρομβοφλεβίτιδα. Οι ίδιες οι γυναίκες, βέβαια, θα απεφάσιζαν εάν θα χρησιμοποιήσουν ή όχι αντισυλληπτικό χάπι. Οι ομάδες των χρηστριών και μή χρηστριών του χαπιού θα διέφεραν ενδεχομένως κατά πολλούς άλλους διαφορετικούς τρόπους. Σε ένα συγκριτικό πείραμα, αντίθετα, θα μπορούσε κάποιος να επιλέξει τυχαία γυναίκες που θα πάρουν αντισυλληπτικά χάπια και ως *ομάδα σύγκρισης* η *ομάδα μαρτύρων (control group)* γυναίκες που χρησιμοποιούν κάποια άλλη αντισυλληπτική μέθοδο.

**Ορισμός:** *Πειραματική ή ερευνητική μονάδα (experimental or study unit)* είναι η πιο μικρή μονάδα πάνω στην οποία εκτελείται το πείραμα ή η μελέτη.

Σε μία κλινική μελέτη, οι πειραματικές μονάδες είναι συνήθως άνθρωποι. (Σε κάποιες άλλες περιπτώσεις ενδέχεται να είναι τα μάτια των ασθενών. Για παράδειγμα, στο ένα μάτι μπορεί να εφαρμόζεται μία θεραπευτική αγωγή και αυτό να συγκρίνεται με το άλλο μάτι, στο οποίο μπορεί να εφαρμόζεται μία άλλη ή και καμία θεραπευτική αγωγή. Σε

πειράματα που γίνονται σε πειραματόζωα, η πειραματική μονάδα είναι συνήθως το πειραματόζωο. Ο καθορισμός των πειραματικών μονάδων είναι απαραίτητος και προφανώς πρέπει να προηγείται του καθορισμού του είδους του δείγματος που πρέπει να ληφθεί και του μεγέθους του.

**Ορισμός:** Ένα πείραμα ονομάζεται *διασταυρωτικό πείραμα (cross over experiment)* αν στην πειραματική μονάδα εφαρμόζονται περισσότερες από μία αγωγές ή αν η πειραματική μονάδα διερευνάται (εξετάζεται) κάτω από περισσότερες της μιας συνθήκες του πειράματος. Οι διαφορετικές αγωγές εφαρμόζονται κατά την διάρκεια μη επικαλυπτομένων χρονικών περιόδων.

Ένα παράδειγμα διασταυρωτικού πειράματος αποτελεί η περίπτωση όπου σε πειραματόζωα χορηγούνται το ένα μετά το άλλο διαφορετικά φάρμακα και καταγράφονται τα επίπεδα ορισμένων προϊόντων μεταβολισμού στο αίμα για κάθε ένα από τα φάρμακα αυτά. Μία από τις μεγαλύτερες ωφέλειες ενός διασταυρωτικού πειράματος είναι ότι η κάθε πειραματική μονάδα αποτελεί *μονάδα σύγκρισης (control, μάρτυρα)* του εαυτού της. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την άρση της μεταβλητότητας από δειγματοληπτική μονάδα σε δειγματοληπτική μονάδα των αποτελεσμάτων της φαρμακευτικής αγωγής ή και των αποτελεσμάτων των υπαρχουσών πειραματικών συνθηκών. Τα σημαντικότερα μειονεκτήματα ενός διασταυρωτικού πειράματος είναι ότι (α) η επίδραση του αποτελέσματος της πρώτης φαρμακευτικής αγωγής ενδέχεται να συνεχίζεται στην περίοδο εφαρμογής της επόμενης φαρμακευτικής αγωγής (carry-over effect), (β) η πειραματική μονάδα ενδέχεται να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου, (γ) η αγωγή που εφαρμόζεται ενδέχεται να εισαγάγει

μόνιμες αλλαγές στην φυσιολογία των ανθρώπων ή των πειραματόζωων που μετέχουν στο πείραμα (δ) αυξάνει η πιθανότητα του ενδεχομένου μείωσης των πειραματικών μονάδων λόγω εγκατάλειψης του πειράματος (dropping out cases). Σε αυτά τα μειονεκτήματα προστίθεται και το ότι στην περίπτωση που το πείραμα διαρκέσει περισσότερο από όσο αρχικά σχεδιάστηκε, μειώνεται ο ενθουσιασμός τόσο του ερευνητή όσο και των μετεχόντων στο πείραμα.

**Ορισμός:** *Κλινική μελέτη (clinical study)* είναι η μελέτη η οποία γίνεται στο πλαίσιο της κλινικής ιατρικής.

Για παράδειγμα, κλινική μελέτη είναι η μελέτη η οποία γίνεται σε οποιαδήποτε μονάδα παρέχει ιατρική περίθαλψη, όπως ένα νοσοκομείο, μία ψυχιατρική κλινική, μία παιδιατρική κλινική, κ.λ.π.

**Ορισμός:** *Όμιλος ή ομάδα μελέτης (κοόρτις, cohort)* είναι μία ομάδα ανθρώπων με σαφώς ορισμένες ιδιότητες και προϋποθέσεις συμμετοχής στην ομάδα αυτή.

Παραδείγματα τέτοιων ομάδων είναι: όλες οι γυναίκες ηλικίας μεταξύ 30 και 35 ετών (σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή) οι οποίες διαμένουν στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας, όλοι οι καπνιστές στην Ελλάδα μετά την 1η Ιανουαρίου 1995, όπου ένα άτομο ορίζεται ως καπνιστής αν κάπνισε 1 ή περισσότερα τσιγάρα κατά τη διάρκεια του έτους που προηγήθηκε, όλοι οι φοιτητές που εισήχθησαν στο Τμήμα Στατιστικής το

ακαδημαϊκό έτος 2000-2001. Συνήθως τα *cohorts* παρακολουθούνται καθόλη την διάρκεια ενός χρονικού διαστήματος.

**Ορισμός:** *Καταληκτικό ή τελικό σημείο (κατάληξη, κατάσταση, endpoint)* ονομάζεται ένα σαφώς ορισμένο ενδεχόμενο (κατάσταση) που συνδέεται με μία πειραματική ή ερευνητική μονάδα.

Ως τέτοιο ενδεχόμενο μπορεί να θεωρηθεί η εμφάνιση μίας συγκεκριμένης ασθένειας ή η πενταετής επιβίωση μετά από μία ριζική μαστεκτομή. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό ενός καταληκτικού σημείου είναι ότι μπορεί να ορισθεί με σαφήνεια και να παρατηρηθεί.

**Ορισμός:** *Προοπτική μελέτη (prospective study)* ονομάζεται μία μελέτη στην οποία μία ομάδα ανθρώπων (ένα cohort ανθρώπων) παρακολουθείται ως προς την εμφάνιση ή μη εμφάνιση συγκεκριμένων καταληκτικών σημείων ή ενδεχομένων ή μετρήσεων (measurements).

Κατά την ανάλυση στοιχείων από μία προοπτική μελέτη η εμφάνιση καταληκτικών σημείων συχνά αναφέρεται σε χαρακτηριστικά του cohort τα οποία μετρώνται κατά την έναρξη της μελέτης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατή η διεξαγωγή μίας προοπτικής μελέτης με βάση υπάρχοντα δεδομένα. Ενδέχεται, δηλαδή, να έχουν συλλεγεί δεδομένα για άλλους σκοπούς, τα οποία επιτρέπουν στον ερευνητή να τα χρησιμοποιήσει και να τα αναλύσει ως μέρος μίας προοπτικής μελέτης. Με άλλα λόγια, υπάρχει ένα καλώς ορισμένο cohort για το οποίο υπάρχουν ήδη καταγεγραμμένες τιμές διαφόρων

χαρακτηριστικών (για κάποιο άλλο σκοπό), οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την συγκεκριμένη μελέτη. Τέτοιες μελέτες ονομάζονται μερικές φορές *ιστορικές προοπτικές μελέτες*.

**Ορισμός:** *Χαρακτηριστικά βάσης (baseline characteristics) ή μεταβλητές βάσεις (baseline variables)* είναι τιμές που συλλέγονται κατά την στιγμή της εισόδου ενός υποκειμένου στην μελέτη.

Ένα μειονέκτημα των προοπτικών μελετών είναι ότι το καταληκτικό σημείο που μας ενδιαφέρει ενδέχεται να εμφανίζεται με χαμηλή συχνότητα. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να παρακολουθείται μεγάλος αριθμός ατόμων ώστε η μελέτη να έχει αρκετά καταληκτικά σημεία για την απαιτούμενη στατιστική ανάλυση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλης μορφής μελέτες.

**Ορισμός:** *Αναδρομική μελέτη (retrospective study)* ονομάζεται η μελέτη στην οποία άτομα τα οποία έχουν ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό ή καταληκτικό σημείο προσδιορίζονται και μελετώνται.

Τα άτομα αυτά συνήθως συγκρίνονται με άλλα άτομα τα οποία δεν έχουν το καταληκτικό σημείο. Οι δύο αυτές ομάδες συγκρίνονται προκειμένου να εξετασθεί κατά πόσο τα άτομα με το συγκεκριμένο καταληκτικό σημείο εμφανίζονται σε μεγαλύτερα ποσοστά να έχουν ένα ή περισσότερους από τους παράγοντες που εικάζονται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καταληκτικών σημείων.

Σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης, αλλά και στις ΗΠΑ, άτομα τα οποία έχουν ορισμένα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά, τα οποία μπορούν να θεωρηθούν ως καταληκτικά σημεία μίας έρευνας, καταχωρίζονται σε ειδικά ληξιαρχεία. Στην Σουηδία, για παράδειγμα, υπάρχει ειδικό ληξιαρχείο διδύμων. Στις ΗΠΑ υπάρχουν ειδικά ληξιαρχεία καρκινοπαθών. Τα ειδικά αυτά ληξιαρχεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αναδρομικές μελέτες, όπως επίσης, και για προοπτικές μελέτες. Ένα ληξιαρχείο καρκινοπαθών, για παράδειγμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αναδρομικά για να μελετήσει την παρουσία ή απουσία δυνατών αιτιωδών παραγόντων καρκίνου σε σύγκριση με κατάλληλους μάρτυρες που επιλέγονται είτε τυχαία από τον ίδιο πληθυσμό είτε με κάποιο μηχανισμό αντιστοίχισης (ταιριάσματος). Εναλλακτικά, ένα αρχείο καρκινοπαθών μπορεί να χρησιμοποιηθεί προοπτικά συγκρίνοντας χρόνους επιβίωσης καρκινοπαθών που υπόκεινται σε διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές.

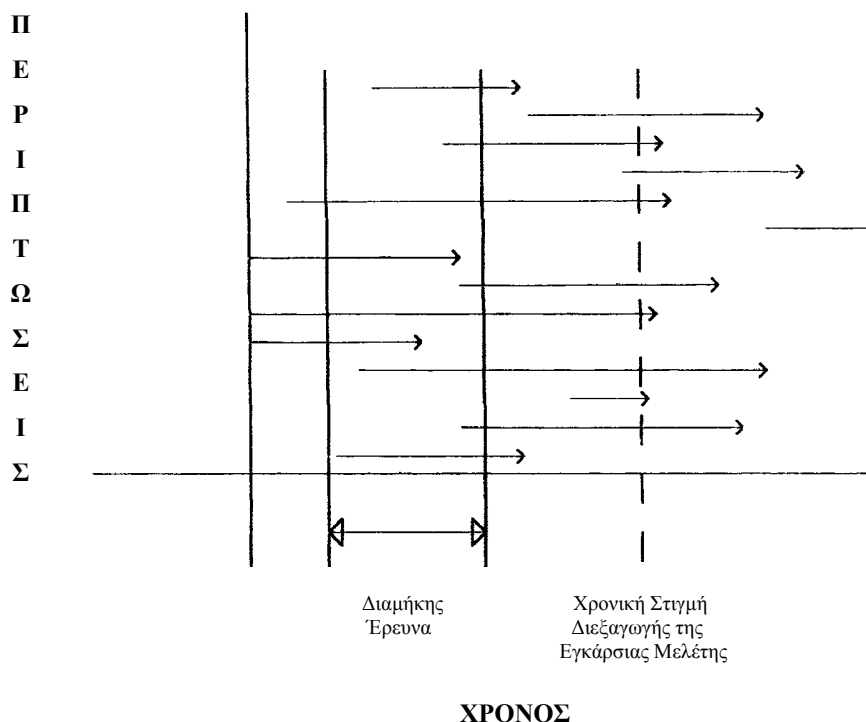
Ένας τρόπος με τον οποίο μπορεί κανείς να αποφύγει τα μεγάλα μεγέθη δειγμάτων που απαιτούνται στις προοπτικές μελέτες είναι η εφαρμογή μελετών γνωστών ως *μελέτες περιπτώσεων και μαρτύρων (case and control studies)*.

**Ορισμός:** Μία *μελέτη περιπτώσεων και μαρτύρων (case-control study)* ονομάζεται η μελέτη στην οποία μετέχουν όλα τα άτομα που αποτελούν περιπτώσεις μίας ασθένειας και τα οποία ικανοποιούν ορισμένα κριτήρια. Επιλέγεται επίσης μία *ομάδα μαρτύρων (ομάδα σύγκρισης, ομάδα ελέγχου, control group)*, για την ομάδα των περιπτώσεων τα στοιχεία της οποίας ονομάζονται *στοιχεία σύγκρισης (μάρτυρες, controls)*. Οι περιπτώσεις και οι μάρτυρες (τα στοιχεία σύγκρισης) συγκρίνονται όσο αφορά διάφορα

χαρακτηριστικά. Τα μέλη της ομάδας σύγκρισης (ομάδας ελέγχου), μπορεί να επιλέγονται ανεξάρτητα των μελών της ομάδας των περιπτώσεων (ανεξάρτητα δείγματα) ή και με τρόπο ώστε οι δύο ομάδες να αποτελούν ζευγαρωτά δείγματα.

**Ορισμός:** *Διαμήκης μελέτη (longitudinal study)* είναι η μελέτη η οποία συλλέγει πληροφορίες πάνω στις ερευνητικές μονάδες για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. *Εγκάρσια μελέτη (cross-sectional study)* ονομάζεται η μελέτη η οποία συλλέγει δεδομένα πάνω στις ερευνητικές μονάδες σε κάποια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Το σχήμα που ακολουθεί δείχνει τη διαφορά. Η διαμήκης μελέτη μπορεί να συλλέξει πληροφορία για τις 6 νέες περιπτώσεις που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος. Η εγκάρσια μελέτη θα αναγνωρίσει τις 9 διαθέσιμες περιπτώσεις κατά την συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Η εγκάρσια μελέτη θα έχει αναλογικά περισσότερες περιπτώσεις με μακρά διάρκεια.

**Σχηματική παράσταση μιας διαμήκουσ και μιας εγκάρσιας μελέτης των περιπτώσεων μίας ασθένειας**



**Ορισμός:** *Ψευδοαγωγή ή εικονική αγωγή (placebo treatment)* ονομάζεται η αγωγή η οποία σχεδιάζεται, ενδεχομένως, με την χορήγηση μιας αδρανούς ουσίας (ψευδοφαρμάκου, εικονικού φαρμάκου που χορηγείται για λόγους ψυχολογικούς), έτσι ώστε να μοιάζει με την προς σύγκριση αγωγή, αλλά να είναι, στην ουσία, απαλλαγμένη από το ενεργό μέρος της τελευταίας.

**Ορισμός:** Ο όρος *επίδραση της ψευδοαγωγής (placebo effect)* αναφέρεται σε αντιδράσεις των μετεχόντων στην μελέτη που μπορούν να θεωρηθούν



ως αποτέλεσμα της γνώσης τους ότι είναι κάτω από μία αγωγή και όχι αποτέλεσμα μεταβολών που οφείλονται σε φυσικές, φυσιολογικές και χημικές παρενέργειες της αγωγής.

**Ορισμός:** Μία μελέτη ονομάζεται *μονά τυφλή (single blind)* αν τα άτομα που βρίσκονται κάτω από θεραπευτική αγωγή δεν γνωρίζουν ποια αγωγή (συμπεριλαμβανομένης και της εικονικής αγωγής) τους δίνεται. Μία μελέτη ονομάζεται *διπλά τυφλή (double blind)* αν είναι μονά τυφλή και τα άτομα που αξιολογούν τις προκύπτουσες μεταβλητές επίσης δεν γνωρίζουν ποια θεραπευτική αγωγή δίνεται στα άτομα (ασθενείς) που μετέχουν στην μελέτη.

Μία τυπική βιοϊατρική-επιδημιολογική μελέτη απαιτεί την καταμέτρηση των περιπτώσεων μίας ασθένειας ή την επιλογή ασθενών ανάλογα με την κατάσταση της ασθένειάς τους. Απαιτείται, επομένως, ένας ορισμός της έννοιας *ασθένεια* σε κάθε συγκεκριμένο πρόβλημα. Ιδεωδώς, θα έπρεπε να υπάρχει ένας κλινικός ορισμός ο οποίος θα μπορεί να ελεγχθεί με αντικειμενικές ενδείξεις. Συχνά, όμως, αναγκαζόμαστε να βασισθούμε σε λιγότερο σαφή κριτήρια.

Σε πολλές περιπτώσεις, μία σαφής επιλογή είναι να χρησιμοποιήσουμε κάποιο μέτρο της σοβαρότητας μιας ασθένειας, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου από αυτήν. Οι επιδημιολόγοι συχνά επιλέγουν ως διαγνωστικό κριτήριο μιας ασθένειας την *θνησιμότητα (mortality)*, δηλαδή τον αριθμό θανάτων οφειλομένων στην υπό εξέταση ασθένεια, ή την *νοσηρότητα (morbidity)*, δηλαδή τον αριθμό περιπτώσεων ασθενών με την υπό μελέτη ασθένεια.

Θα μπορούσε κανείς να παραστήσει σχηματικά την ιεραρχία της σοβαρότητας μιας ασθένειας, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου λόγω αυτής, με ένα «παγόβουνο» χωρισμένο σε ζώνες και εν μέρει «βυθισμένο» με την κορυφή του να αντιστοιχεί στους θανάτους από την συγκεκριμένη ασθένεια, την βάση του να αντιστοιχεί στις πολύ ελαφρές (και επομένως μη καταγεγραμμένες) περιπτώσεις της ασθένειας και την επιφάνεια της «θάλασσας» να διαχωρίζει τις προσβάσιμες πηγές πληροφόρησης από τις μη προσβάσιμες. Οι διαφορετικές πηγές πληροφόρησης παρίστανται από τις ζώνες του παγόβουνου και προφανώς συνδέονται με την σοβαρότητα της ασθένειας. Στην περίπτωση που απεικονίζεται στο σχήμα που ακολουθεί, τα δεδομένα έχουν προέλθει από πιστοποιητικά θανάτου και από τα αρχεία νοσοκομείων. Περιπτώσεις της ασθένειας που θα μπορούσαν να εντοπισθούν με κάποιους από τους άλλους τρόπους (συνήθως οι ελαφρότερες περιπτώσεις) παραμένουν άγνωστες.

## Σχηματική Παράσταση του Βαθμού Σοβαρότητας Μίας Ασθένειας



Επομένως, η απόφαση σχετικά με το πώς θα ορισθεί η έννοια ασθένεια, εξαρτάται από την πηγή της πληροφόρησης που θα χρησιμοποιηθεί. Είναι προφανές ότι ο αριθμός των περιπτώσεων της ασθένειας θα αυξάνει καθώς προχωρούμε προς τα κάτω στην σχηματική παράσταση του παγόβουνου.

Παράλληλα με την ανάγκη ορισμού της έννοιας της ασθένειας, είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός του τρόπου με τον οποίο μετρώνται τα περιστατικά της. Αυτή η ανάγκη οδηγεί στους εξής δύο ορισμούς:

**Ορισμός:** *Εμφάνιση νέων περιστατικών μίας ασθένειας (incidence)* ονομάζεται ο αριθμός των νέων περιπτώσεων της ασθένειας μέσα σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

**Ορισμός:** *Επικράτηση ή κρατούσα κατάσταση (prevalence)* ονομάζεται ο αριθμός των περιπτώσεων της ασθένειας (νοσούντων) που υπάρχουν σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

Η επικράτηση ή κρατούσα κατάσταση είναι ένα μέτρο νοσηρότητας, ενώ η εμφάνιση νέων περιστατικών αποτελεί μέτρο τόσο της νοσηρότητας όσο και της θνησιμότητας.

Οι αριθμοί των νέων περιστατικών και των υπαρχουσών περιπτώσεων της ασθένειας για την ίδια ασθένεια μέσα στον ίδιο πληθυσμό συχνά διαφέρουν κατά πολύ.

Η επικράτηση, βέβαια, εξαρτάται από τον αριθμό των νέων περιστατικών, εξαρτάται, όμως, και από την διάρκεια της ασθένειας. Μία χρόνια ασθένεια, η οποία σπανίως θεραπεύεται, θα οδηγεί σε μεγαλύτερη τιμή της επικράτησης (prevalence) από ό,τι της εμφάνισης νέων περιστατικών (incidence), ενώ μία ασθένεια η οποία οδηγεί στον θάνατο αμέσως μετά την διάγνωσή της ενδέχεται να συνεπάγεται συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών (incidence) μεγαλύτερη από την τιμή της επικράτησης (prevalence). Αν η συχνότητα νέων περιστατικών,  $I$  (incidence) και η μέση διάρκεια της ασθένειας  $D$  είναι σταθερές ως προς τον χρόνο, τότε

$$P = ID,$$

όπου  $P$  συμβολίζει την επικράτηση (prevalence).

Στην πράξη, η υπόθεση ότι οι τιμές των I και D είναι σταθερές δεν ικανοποιείται πάντα. Για πολλές ασθένειες, η συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών δεν είναι στατική κατά την διάρκεια διαδοχικών ετών. Αν η συχνότητα αυτή μειώνεται λόγω, ίσως, προληπτικών μέτρων που ελήφθησαν μετά από μία επιδημιολογική έρευνα, μπορεί τελικά να παρατηρηθεί ένας πολύ μικρός ετήσιος αριθμός νέων περιστατικών σε ένα πληθυσμό όπου η επικράτηση της ασθένειας είναι σε υψηλά επίπεδα (κυρίως μεταξύ ατόμων μεγάλης ηλικίας). Στο αποτέλεσμα αυτό, βέβαια, ενδέχεται να συντελούν και άλλοι παράγοντες που εξαρτώνται από την φύση των προληπτικών μέτρων, όπως π.χ. στην περίπτωση που αυτά επίσης στοχεύουν στο να αυξήσουν την πιθανότητα επιβίωσης των ήδη ασθενούντων. (Στην περίπτωση αυτή η μέση διάρκεια της ασθένειας επίσης μεταβάλλεται).

Συνήθως, η συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών και η επικράτηση μετρώνται σε σχετική κλίμακα, δηλαδή, οι αριθμοί των νέων περιστατικών και των υπαρχουσών περιπτώσεων υπολογίζονται σε σχέση με το μέγεθος του υπό μελέτη πληθυσμού, συνήθως, κατά τον μέσο του συγκεκριμένου έτους. Τότε, έχουμε τους εξής ορισμούς για ένα συγκεκριμένο πληθυσμό και ένα συγκεκριμένο έτος :

$$\text{Ρυθμός επικράτησης στον μέσο του έτους} = \frac{\text{αριθμός ατόμων με την ασθένεια στον μέσο του έτους}}{\text{μέγεθος πληθυσμού στον μέσο του έτους}}$$

$$\text{Ρυθμός νέων περιστατικών στο συγκεκριμένο έτος} = \frac{\text{αριθμός νέων περιστατικών της ασθένειας στο συγκεκριμένο έτος}}{\text{μέγεθος πληθυσμού στον μέσο του έτους}}$$

### **ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ**

Συχνά, στο πλαίσιο βιοϊατρικών και επιδημιολογικών προβλημάτων εξετάζεται η σχέση (association) μεταξύ ενός *διχοτομικού παράγοντα διακινδύνευσης (dichotomous risk factor)* και ενός μετρήσιμου αποτελέσματος (ενδεχομένου) ή καταληκτικού σημείου (endpoint) που μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε, όπως η ανάπτυξη μίας συγκεκριμένης ασθένειας ή ο θάνατος που οφείλεται σε μία ασθένεια. Ειδική προσοχή δίνεται συχνά στην μελέτη της συσχέτισης μεταξύ ενός διχοτομικού παράγοντα διακινδύνευσης και μιας διχοτομικής κατάστασης ασθένειας ή καταληκτικού σημείου (dichotomous disease or dichotomous endpoint).

Ας θεωρήσουμε ένα διχοτομικό παράγοντα διακινδύνευσης και μία διχοτομική κατάσταση ασθένειας. Προκειμένου να διερευνηθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αυτών είναι σημαντικό να προσδιορίσουμε την μορφή του δειγματοληπτικού σχεδιασμού που απαιτείται από την μελέτη. Από τους ορισμούς της προηγούμενης ενότητας, είναι προφανές ότι τρία είναι τα βασικά δειγματοληπτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στις επιδημιολογικές μελέτες: Προοπτικά (prospective), αναδρομικά (retrospective) και εγκάρσια (cross sectional).

## Σύγκριση Προοπτικών και Αναδρομικών Μελετών

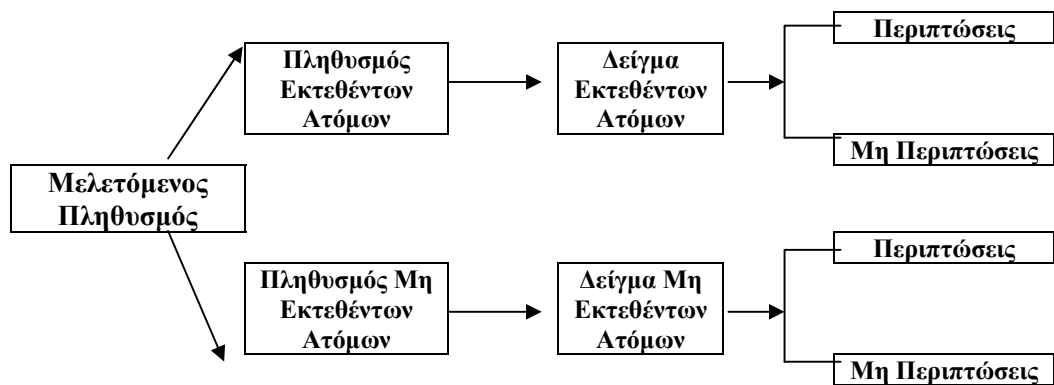
Οι προοπτικές και αναδρομικές μελέτες μπορούν να θεωρηθούν ως διαφορετικές μέθοδοι δειγματοληψίας από τον υπό μελέτη πληθυσμό ατόμων στον οποίο θέλουμε να εφαρμόσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης. Στις προοπτικές μελέτες, οι οποίες επίσης ονομάζονται cohort studies επικεντρωνόμαστε σε ομάδες παραγόντων κινδύνου και παίρνουμε δείγματα εκτεθέντων και μη εκτεθέντων στον κίνδυνο ατόμων. Στις αναδρομικές μελέτες, αντίθετα, οι οποίες είναι γνωστές και ως μελέτες περιπτώσεων και μαρτύρων, εστιάζομαστε σε ομάδες ενδεχομένων αποτελεσμάτων και παίρνουμε δείγματα περιπτώσεων και μη περιπτώσεων. Για παράδειγμα, ας θεωρήσουμε τον παρακάτω πίνακα, ο οποίος δίνει την κατανομή του αριθμού των ατόμων ενός πληθυσμού ως προς τον κίνδυνο έκθεσης και την κατάσταση της ασθένειας.

Ένας  $2 \times 2$  πίνακας ταξινόμησης των μελών ενός πληθυσμού σε μία επιδημιολογική μελέτη

		Κίνδυνος Έκθεσης		Σύνολο
		Εκτεθέντα άτομα	Μη εκτεθέντα άτομα	
Κατάσταση ασθένειας	Περιπτώσεις	A	B	A+B
	Μη περιπτώσεις (controls)	C	D	C+D
	Σύνολο	A+C	B+D	A+B+C+D

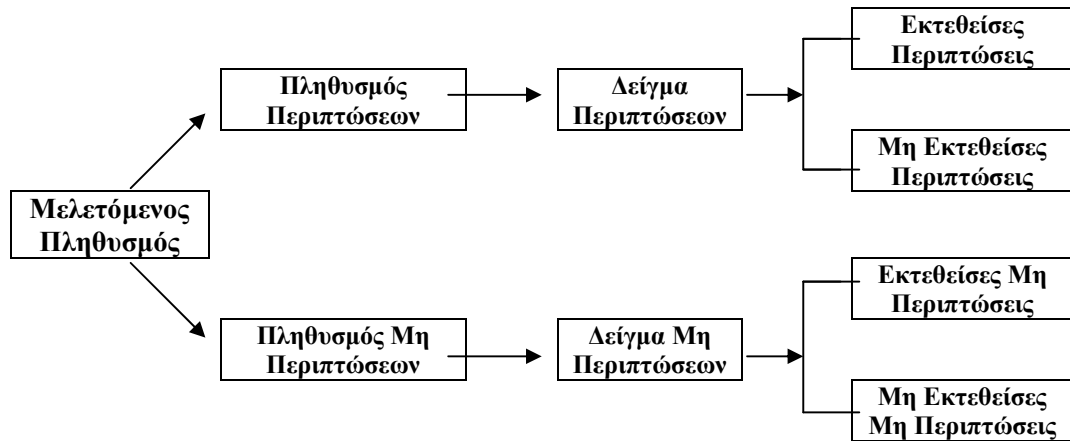
Σε μία προοπτική μελέτη θα παίρναμε δείγματα από την εκτεθείσα ομάδα, (A+C) και την μη εκτεθείσα ομάδα, (B+D). Σε μία αναδρομική μελέτη θα παίρναμε δείγματα από την ομάδα που περιέχει περιπτώσεις, (A+B) και την ομάδα χωρίς περιπτώσεις, (C+D). Τα δειγματοληπτικά σχήματα των προοπτικών και αναδρομικών μελετών απεικονίζονται στα σχήματα που ακολουθούν.

### Σχηματική Παράσταση Προοπτικής Μελέτης





### Σχηματική Παράσταση Αναδρομικής Μελέτης



### Σύγκριση Εγκάρσιων και Διαμήκων Μελετών

Η κύρια διαφορά μεταξύ των δειγματοληπτικών σχημάτων που απαιτούνται για τις προοπτικές και αναδρομικές μελέτες έγκειται στην επιλογή του συγκεκριμένου χαρακτηριστικού επί τη βάση του οποίου γίνεται η επιλογή των ατόμων που θα περιληφθούν στην μελέτη. Για τις προοπτικές μελέτες, αυτό χαρακτηριστικό ενδέχεται να είναι ένα αιτιώδες προηγούμενο (etiologic antecedent) μιας ασθένειας (ο παράγοντας διακινδύνευσης, risk factor), και για τις αναδρομικές μελέτες είναι η κατάσταση της ασθένειας. Ορισμένες φορές, γίνεται μία μελέτη στην οποία τα άτομα επιλέγονται χωρίς αναφορά στον παράγοντα διακινδύνευσης ή στην ασθένεια. Μία μελέτη η οποία επιλέγει ένα δείγμα από τον υπό μελέτη πληθυσμό και ταξινομεί εκ

των υστέρων τα άτομα ανάλογα με τον παράγοντα διακινδύνευσης και την κατάσταση της ασθένειας είναι γνωστή ως εγκάρσια μελέτη. Σύμφωνα με τον συμβολισμό του παραπάνω πίνακα, σε μία εγκάρσια μελέτη, ένα δείγμα θα ελαμβάνετο από ολόκληρο τον πληθυσμό  $A+B+C+D$ . Το δειγματοληπτικό σχήμα μιας τέτοιου είδους έρευνας, παρίσταται σχηματικά στο σχήμα που ακολουθεί.

### Σχηματική Παράσταση Εγκάρσιας Μελέτης

