

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ APPLIED MEDICAL RESEARCH

Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»

1. Εισαγωγή
2. Πληθυσμός-πηγή και μελετώμενος πληθυσμός
 - 2.1. Πρωτογενής και δευτερογενής ορισμός του πληθυσμού-πηγή
 - 2.2. Λόγος οιοινεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων
 - 2.3. Επιλογή των ασθενών
 - 2.4. Προέλευση των «μαρτύρων»
 - 2.4.1. «Πληθυσμιακοί μάρτυρες»
 - 2.4.2. «Μάρτυρες» προερχόμενοι από κλήση τυχαίων αριθμών τηλεφωνικού καταλόγου
 - 2.4.3. «Συνοικιακοί μάρτυρες»
 - 2.4.4. «Μάρτυρες» προερχόμενοι από το φιλικό περιβάλλον των ασθενών
 - 2.4.5. «Νοσοκομειακοί μάρτυρες»
 - 2.4.6. «Θανόντες μάρτυρες»
3. Εξομοίωση
4. Συνδυασμός των μελετών «ασθενών-μαρτύρων» με τις μελέτες κοόρτης
 - 4.1. «Φωλιασμένες» μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»
 - 4.2. Μελέτες «ασθενών-κοόρτης»
5. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα
6. Σύνοψη

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν τις ρίζες τους στην έννοια του επιστημονικού πειραματισμού. Όταν τα επιδημιολογικά πειράματα είναι εφικτά, τότε ο σχεδιασμός τους υπαγορεύεται από αρχές που μειώνουν τη μεταβλητότητα από τα εξωγενή χαρακτηριστικά σε σχέση με τα μελετώμενα. Στην Επιδημιολογία, οι πειραματικές μελέτες –ή, αλλιώς, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές– διακρίνονται στις τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης ή, αλλιώς, κλινικές δοκιμές –στις οποίες τα μελετώμενα άτομα είναι πάσχοντα– και στις τυχαιοποιημένες μελέτες προληπτικής παρέμβασης, που περιλαμβάνουν τις δοκιμές πεδίου –στις οποίες η παρέμβαση καθορίζεται σε υγιή μελετώμενα άτομα– και τις δοκιμές παρέμβασης στην κοινότητα (στις οποίες η παρέμβαση καθορίζεται σε υγιείς ομάδες ατόμων και όχι ατομικά). Όταν τα πειράματα δεν είναι εφικτά διεξάγονται μη πειραματικές μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν τις οιοινεί πειραματικές μελέτες, τις μελέτες κοόρτης (στις οποίες τα μελετώμενα άτομα ταξινομούνται σε ομάδες ανάλογα με το αν ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία ή στην κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή), τις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (στις οποίες τα μελετώμενα άτομα διακρίνονται σε ασθενείς και

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(2):240–257
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(2):240–257

Π. Γαλάνης

Εργαστήριο Οργάνωσης και
Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

“Case-control” studies

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Εξομοίωση
Λόγος επιπτώσεων-πυκνοτήτων
Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»
Μελετώμενος πληθυσμός
Πληθυσμός-πηγή

Υποβλήθηκε 13.9.2011

Εγκρίθηκε 20.9.2011

«μάρτυρες», ανάλογα με το αν πάσχουν ή όχι από τη μελετώμενη πάθηση*), τις οικολογικές μελέτες, τις συγχρονικές μελέτες και τις μελέτες αναλογικής θνησιμότητας.

Οι ηθικοί περιορισμοί και το υψηλό κόστος των πειραματικών μελετών σε ανθρώπινους πληθυσμούς καθιστούν πολύ δύσκολη τη διεξαγωγή τους, με αποτέλεσμα η επιδημιολογική έρευνα να επικεντρώνει το ενδιαφέρον της στις μη πειραματικές μελέτες. Δεν είναι ηθικά επιτρεπτός ο «εξαναγκασμός» ενός ατόμου στην έκθεση σ' έναν πιθανό αιτιολογικό παράγοντα μιας πάθησης, αλλά συχνά τα ίδια τα άτομα εκτίθενται σε διάφορους επιβαρυντικούς, ενδεχομένως, για την υγεία τους παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η ηλικιακή ακτινοβολία, η κατανάλωση οιοπνεύματος κ.ά.

Τα κυριότερα είδη μη πειραματικών μελετών είναι οι οιοινεί πειραματικές μελέτες (quasi experimental studies), οι μελέτες κοόρτης (cohort studies) και οι μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (case-control studies). Οι μελέτες κοόρτης παρουσιάζουν αντιστοιχία με τις πειραματικές, αλλά στις πρώτες ο ερευνητής δεν έχει τη δυνατότητα να καθορίσει την κατανομή στις διάφορες κατηγορίες του προσδιοριστή.

* Σημειώνεται ότι με τον όρο «πάθηση» αποδίδεται ο ξένος όρος illness. Οι παθήσεις ταξινομούνται σε νοσήματα (diseases), ελαττώματα ή μειονεκτήματα (defects) και κακώσεις (injuries).

Ο σχεδιασμός μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων», ωστόσο, καθώς και η ανάλυση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της διαφέρουν τελείως από μια μελέτη κοόρτης. Ο όρος μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (case-control studies) είναι εσφαλμένος όχι μόνο ως διατύπωση, αλλά κυρίως και από άποψη περιεχομένου. Σημειώνεται ότι ο όρος “case-referent” studies εισήχθη από τον Olli Miettinen και είναι ετυμολογικά ορθότερος από τον όρο “case-control” studies, λόγω της λαθεμένης χρήσης του όρου «μάρτυρες».¹ Ο όρος μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» είναι εσφαλμένος, καθώς μια ομάδα ασθενών από μια συγκεκριμένη πάθηση –που μπορεί να ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία ή στην κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή– συγκρίνεται με μια ομάδα υγιών ως προς τη μελετώμενη πάθηση (όπου και αυτοί ανήκουν σε μία από τις δύο κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή).

2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ-ΠΗΓΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Σε μια μελέτη κοόρτης συμμετέχουν δύο, ή περισσότερες, ομάδες ατόμων που δεν πάσχουν από μια συγκεκριμένη πάθηση, αλλά διαφέρουν ως προς την κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή,* στην οποία ανήκουν. Η σύγκριση των μελετώμενων ομάδων βασίζεται στη συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης πάθησης. Έτσι, σε μια μελέτη κοόρτης όπου υπάρχουν δύο μελετώμενες ομάδες ατόμων, η μία ομάδα περιλαμβάνει άτομα που είναι εκτεθειμένα στο μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα (ενδεικτική κατηγορία του προσδιοριστή), ενώ η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τα μη εκτεθειμένα άτομα (κατηγορία αναφοράς του προσδιοριστή). Εκτεθειμένα, π.χ., μπορεί να είναι τα άτομα που έχουν ένα συγκεκριμένο γονίδιο ή εκείνα που καπνίζουν ή

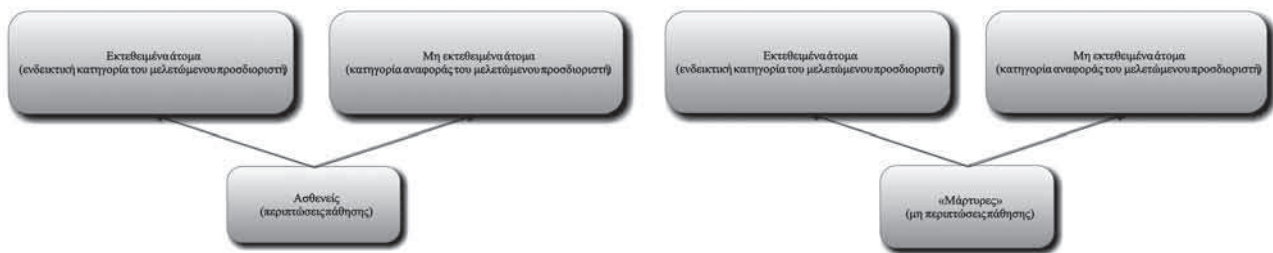
εκείνα που καταναλώνουν οινόπνευμα κ.λπ. Σε μια μελέτη κοόρτης υπάρχουν εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα που παρακολουθούνται για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, στο οποίο μπορεί να εμφανίσουν τη μελετώμενη έκβαση. Ο σκοπός της παρακολούθησης ενός πληθυσμού είναι η μέτρηση της συχνότητας εμφάνισης μιας συγκεκριμένης πάθησης κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, έτσι ώστε να συγκριθούν οι συχνότητες δύο ή περισσότερων μελετώμενων ομάδων.

Το σημαντικότερο μειονέκτημα μιας μελέτης κοόρτης είναι ότι απαιτείται η παρακολούθηση ενός μεγάλου αριθμού ατόμων για μεγάλο χρονικό διάστημα, έτσι ώστε να εμφανιστούν οι απαιτούμενες περιπτώσεις πάθησης για να υπολογιστεί η επίπτωση-ποσοστό ή η επίπτωση-πυκνότητα. Σε πολλές μελέτες, ωστόσο, μόνο ένας μικρός αριθμός των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφανίζουν, τελικά, την πάθηση. Οι μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» αποβλέπουν στην επίτευξη των ίδιων στόχων με μια μελέτη κοόρτης, αλλά αποτελεσματικότερα, χρησιμοποιώντας «δείγματα» –ή καλύτερα υποσύνολα– και όχι ολόκληρους πληθυσμούς. Η διεξαγωγή της κατάλληλης μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» παρέχει την ίδια πληροφορία με την αντίστοιχη μελέτη κοόρτης, απαιτώντας όμως λιγότερο χρόνο και χρήματα.

Στην εικόνα 1 φαίνεται ο σχεδιασμός των μελετών «ασθενών-μαρτύρων». Στις εν λόγω μελέτες, αρχικά καθορίζονται οι ασθενείς και οι «μάρτυρες», καθορίζονται δηλαδή τα άτομα που πάσχουν ή όχι από μια συγκεκριμένη πάθηση, και στη συνέχεια λαμβάνεται η πληροφορία αναφορικά με το αν ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία (εκτεθειμένοι ασθενείς και «μάρτυρες») ή στην κατηγορία αναφοράς (μη εκτεθειμένοι ασθενείς και «μάρτυρες») του μελετώμενου προσδιοριστή. Στις μελέτες κοόρτης, αντίθετα, τα άτομα αρχικά διακρίνονται σε εκτεθειμένα και μη και στη συνέχεια λαμβάνεται η πληροφορία αναφορικά με την εμφάνιση ή όχι της μελετώμενης πάθησης.

Ιδιαίτερη σημασία στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» έχει η κατανόηση του πληθυσμού-πηγή και του μελετώμενου πληθυσμού.²⁻⁵ Ο πληθυσμός-πηγή (source population) ή υποκείμενος πληθυσμός ή γεννήτωρ πληθυσμός αποτελεί την πηγή των συμμετεχόντων σε μια συγκεκριμένη μελέτη. Μια επισκόπηση (survey), για παράδειγμα, με τυχαία επιλογή κατοίκων της Αττικής για τη μέτρηση του επιπολασμού του σακχαρώδους διαβήτη, θα είχε ως υποκείμενο πληθυσμό όλους τους κατοίκους της Αττικής. Ο καθορισμός του υποκείμενου πληθυσμού έχει μεγάλη σημασία, καθώς ισοδυναμεί με τη χάραξη των ορίων των επιτρεπόμενων γενικεύσεων. Έτσι, το γεγονός ότι η αντιμετώπιση της σοβαρής υπέρτασης των νοσηλευόμενων ατόμων έχει ως αποτέλεσμα την πρόληψη ενός σημαντικού ποσοστού των

* Παράγοντας κινδύνου (risk factor) ή έκθεση (exposure) ή προσδιοριστής (determinant), όπως τελικά επικράτησε να λέγεται σήμερα, είναι το χαρακτηριστικό (συγγενές, περιβαλλοντικό ή συμπεριφορικό) των ατόμων από το οποίο εξαρτάται (σχετίζεται ή συναρτάται) η συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης (η οποία στην αιτιογνωστική Επιδημιολογία είναι η εμφάνιση της πάθησης).¹⁻³ Ο προσδιοριστής της συχνότητας εμφάνισης μιας έκβασης περιλαμβάνει δύο κατηγορίες: Την ενδεικτική κατηγορία (index category) και την κατηγορία αναφοράς (reference category). Η επιλογή της κατηγορίας αναφοράς του προσδιοριστή είναι μείζονος σημασίας στο σχεδιασμό της μελέτης. Είναι κρίσιμης σημασίας να γίνει αντιληπτό ότι η κατηγορία αναφοράς δεν είναι συμφυές χαρακτηριστικό του προσδιοριστή, αλλά αποτέλεσμα επιλογής του ερευνητή, άρα συνέπεια του σχεδιασμού της μελέτης. Από την επιλογή της κατηγορίας αναφοράς εξαρτάται η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μιας μελέτης. Προσδιοριστής, π.χ., της συχνότητας εμφάνισης της νεφρικής πάθησης δεν είναι η αρτηριακή υπέρταση, αλλά η αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια κατηγορία και συνήθως η ενδεικτική κατηγορία του προσδιοριστή, στην οποία μελετάται η συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής πάθησης σε σχέση πάντοτε με τη συχνότητα εμφάνισής της στην κατηγορία αναφοράς, στην προκειμένη περίπτωση στην κατηγορία των ατόμων που δεν έχουν αρτηριακή υπέρταση.



Εικόνα 1. Σχεδιασμός των μελετών «ασθενών-μαρτύρων».

προβλεπόμενων εγκεφαλικών επεισοδίων, δεν προεξοφλεί την ανάλογη επιτυχία ενός προγράμματος ελέγχου της ήπιας υπέρτασης στο γενικό (μη νοσηλευόμενο) πληθυσμό. Για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα ενός τέτοιου προγράμματος, απαιτείται μια μελέτη που να βασίζεται στο γενικό πληθυσμό και να περιλαμβάνει κυρίως άτομα με ήπια (και πολύ συχνά αδιάγνωστη) υπέρταση.^{6,7} Με άλλη διατύπωση, ο πληθυσμός-πηγή είναι ο πληθυσμός από τον οποίο προέρχεται –είτε με επιλογή, είτε με ορισμό– ο μελετώμενος πληθυσμός.⁸

Η πραγματοποίηση της μελέτης γίνεται στο μελετώμενο πληθυσμό (study population), στο σύνολο δηλαδή των ατόμων που παρατηρούνται από τον ερευνητή. Ο μελετώμενος πληθυσμός μπορεί να οριστεί σωστότερα ως ο πληθυσμός, η εμπειρία του οποίου διαμορφώνει τη «βάση μελέτης» (study base). Με το δυσκολομετάφραστο αυτόν όρο νοείται η εμπειρία του μελετώμενου πληθυσμού, όπως αυτός κινείται στο χρόνο. Ουσιαστικά, η «βάση μελέτης» αποτελεί την τάξη αναφοράς (πληθυσμο-χρόνο) του αντικειμένου της μελέτης.¹

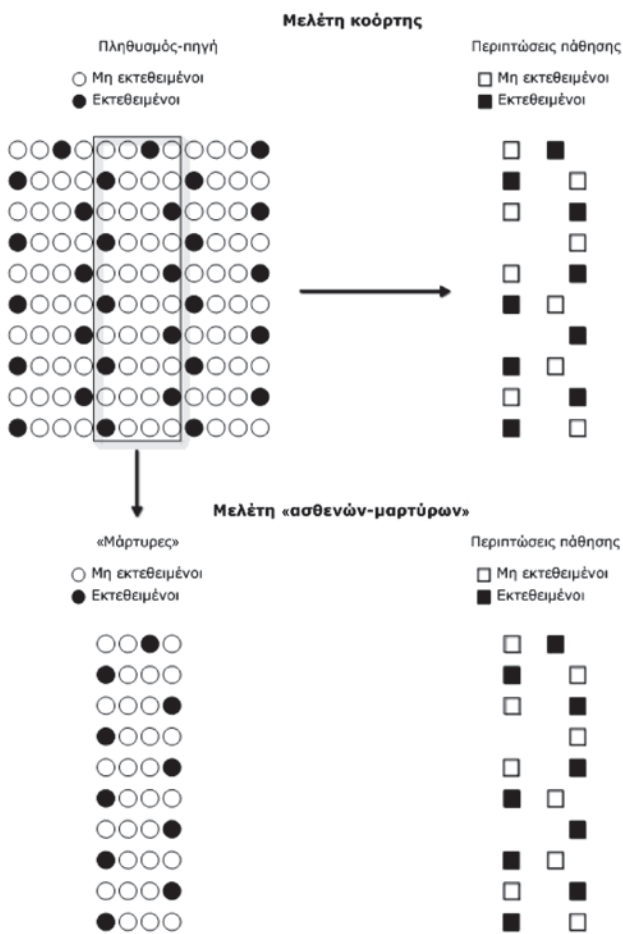
Κατά την παρακολούθηση του πληθυσμού-πηγή αναγνωρίζονται οι περιπτώσεις της πάθησης –που συνιστούν τους αριθμητές των επιπτώσεων-πυκνοτήτων– και επιτελείται «δειγματοληψία» του πληθυσμο-χρόνου (οι προσωπο-στιγμές που προκύπτουν συνιστούν τους οιονεί παρονομαστές* των επιπτώσεων-πυκνοτήτων). Στη συνέχεια, οι αριθμητές και οι παρονομαστές που προέρχονται από την εμπειρία του υποκείμενου πληθυσμού περιορίζονται στις περιπτώσεις (instances) που αντιστοιχούν στη «βάση μελέτης». Οι επιπτώσεις-πυκνότητες (σε εκτεθειμένους και μη) είναι οιονεί μέτρα συχνότητας, αλλά ο λόγος τους (αιτιογνωστικός λόγος) είναι πραγματικός.⁸

Ο πληθυσμός-πηγή σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» αναπαριστά, ουσιαστικά, έναν υποθετικό πληθυσμό

στον οποίο θα διεξαγόταν η αντίστοιχη μελέτη κοόρτης. Ο πληθυσμός-πηγή είναι ο πληθυσμός εκείνος από τον οποίο προκύπτουν οι περιπτώσεις πάθησης που περιλαμβάνονται στη μελέτη «ασθενών-μαρτύρων». Σε μια μελέτη κοόρτης καθορίζονται οι πληθυσμοί των εκτεθειμένων και μη ατόμων και από τους πληθυσμούς αυτούς προκύπτει ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης, όταν υπολογίζεται η επίπτωση-πυκνότητα ή ο αριθμός των ατόμων που δεν έπασχαν από τη μελετώμενη πάθηση στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης και ήταν υποψήφια να την εμφανίσουν όταν υπολογίζεται η επίπτωση-ποσοστό. Έτσι, σε μια μελέτη κοόρτης τα μελετώμενα άτομα χωρίζονται σε εκτεθειμένα και μη και στη συνέχεια παρακολουθούνται οπότε καταγράφονται οι περιπτώσεις πάθησης που συμβαίνουν σε κάθε ομάδα, με σκοπό τον υπολογισμό της επίπτωσης-ποσοστού ή της επίπτωσης-πυκνότητας. Σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», όμως, αναγνωρίζονται πρώτα οι περιπτώσεις πάθησης και στη συνέχεια οι ασθενείς ταξινομούνται σε εκτεθειμένους και μη. Οι παρονομαστές που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της επίπτωσης-ποσοστού ή της επίπτωσης-πυκνότητας προκύπτουν από μια σειρά «μαρτύρων» (series of controls) 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. Σημειώνεται ότι τα «άτομα» στη σειρά των «μαρτύρων» αντιπροσωπεύουν άπειρες προσωπο-στιγμές και θεωρητικά οι «μάρτυρες» εκτιμούν τον πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης των ατόμων του πληθυσμού-πηγή των ασθενών, ώστε η κατανομή του μελετώμενου προσδιοριστή στη σειρά των «μαρτύρων» να είναι ανάλογη της κατανομής του προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή των ασθενών. Έτσι, η έγκυρη επιλογή της σειράς των «μαρτύρων» εξαρτάται από το αν η κατανομή του μελετώμενου προσδιοριστή στη συγκεκριμένη σειρά είναι ανάλογη της κατανομής του προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή.

Στην εικόνα 2 φαίνεται η σχέση μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» και της μελέτης κοόρτης την οποία αντικαθιστά. Αναφορικά με τη μελέτη κοόρτης, ο συνολικός

* Οι παρονομαστές των επιπτώσεων-πυκνοτήτων είναι οιονεί, καθώς προέρχονται από «δειγματοληψία» του πληθυσμο-χρόνου παρακολούθησης του υποκείμενου πληθυσμού, αποτελούν εκτίμηση δηλαδή των πραγματικών παρονομαστών που θα προέκυπταν με πλήρη απογραφή του πληθυσμο-χρόνου.



Εικόνα 2. Η σχέση μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» και της μελέτης κοόρτης, την οποία αντικαθιστά.

πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των 30 εκτεθειμένων ήταν 300 ανθρωπο-έτη, ενώ ο πληθυσμο-χρόνος των 90 μη εκτεθειμένων ήταν 900 ανθρωπο-έτη. Μεταξύ των 30 εκτεθειμένων συνέβησαν 9 περιπτώσεις πάθησης σε 300 ανθρωπο-έτη, οπότε η επίπτωση-πυκνότητα ήταν $9/300=0,03$ (έτη)⁻¹, ενώ μεταξύ των 90 μη εκτεθειμένων συνέβησαν 9 περιπτώσεις πάθησης σε 900 ανθρωπο-έτη, οπότε η επίπτωση-πυκνότητα ήταν $9/900=0,01$ (έτη)⁻¹. Έτσι, στο υποθετικό αυτό παράδειγμα, η επίπτωση-πυκνότητα στα εκτεθειμένα άτομα ήταν 3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα μη εκτεθειμένα.

Τι θα συνέβαινε, όμως, εάν αντί για μια μελέτη κοόρτης διεξαγόταν η αντίστοιχη μελέτη «ασθενών-μαρτύρων»; Σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» δεν μελετάται ολόκληρος ο πληθυσμός-πηγή για την εκτίμηση των παρονομαστών των επιπτώσεων-πυκνότητων, αλλά ένα «δείγμα» του, που αποτελεί τη σειρά των «μαρτύρων». Πρόκειται ουσιαστικά για τη «βάση μελέτης», η οποία αποτελεί την τάξη αναφοράς (πληθυσμο-χρόνο) του αντικειμένου της μελέτης.

Η «βάση μελέτης» αποτελεί την εμπειρία της σειράς των «μαρτύρων», όπως αυτή κινείται στο χρόνο (εάν οι «μαρτυρες» ανήκαν στον πληθυσμό-πηγή της μελέτης κοόρτης και παρακολουθούνταν μέσα σ' αυτόν) και αποτελείται από άπειρες προσωπο-στιγμές. Όσο περισσότερο εγγίζει η κατανομή του μελετώμενου προσδιοριστή στη σειρά των «μαρτύρων» –ή, αλλιώς, στη «βάση μελέτης– στην κατανομή του προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή τόσο περισσότερο πλησιάζει ο λόγος των οιονεί επιπτώσεων-πυκνότητων, ο οποίος υπολογίζεται στη μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», στον πραγματικό λόγο των επιπτώσεων-πυκνότητων που υπολογίζεται στη μελέτη κοόρτης. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα επιλέχθηκαν 40 «μαρτυρες», από τους οποίους οι 10 ήταν εκτεθειμένοι, ανήκαν δηλαδή στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή, η εμπειρία της οποίας αποτελεί τη «βάση μελέτης» (δηλαδή τον πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης). Έτσι, τόσο στη σειρά των «μαρτύρων» όσο και στον πληθυσμό-πηγή, το ποσοστό του πληθυσμο-χρόνου των εκτεθειμένων ήταν 25%. Αυτό βέβαια συνέβη επειδή η σειρά των «μαρτύρων» επιλέχθηκε ανεξάρτητα από τον προσδιοριστή. Όπως προαναφέρθηκε, οι περιπτώσεις πάθησης που περιελήφθησαν στη μελέτη κοόρτης περιλαμβάνονται και στη μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», αποτελώντας έτσι τη σειρά των ασθενών. Με βάση τα δεδομένα της μελέτης «ασθενών-μαρτύρων», η οιονεί επίπτωση-πυκνότητα στους ασθενείς ήταν 3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τους «μαρτυρες». Έτσι, ο λόγος των οιονεί επιπτώσεων-πυκνότητων που προέκυψε από τη μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» ήταν ακριβώς ο ίδιος με τον πραγματικό λόγο των επιπτώσεων-πυκνότητων που προέκυψε από τη μελέτη κοόρτης. Η ακριβής αυτή εκτίμηση που προέκυψε στη μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» οφείλεται στο γεγονός ότι το ποσοστό του πληθυσμο-χρόνου των εκτεθειμένων στη σειρά των «μαρτύρων» και στον πληθυσμό-πηγή ήταν ακριβώς το ίδιο. Μολονότι η περίπτωση αυτή αποτελεί τον ιδανικό σχεδιασμό μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων», στην πράξη είναι αρκετά δύσκολο να επιτευχθεί. Στους πίνακες 1 και 2 φαίνονται τα δεδομένα της μελέτης κοόρτης και της μελέτης «ασθενών-μαρτύρων», αντίστοιχα, που προκύπτουν από τα δεδομένα της εικόνας 2.

2.1. Πρωτογενής και δευτερογενής ορισμός του πληθυσμού-πηγή

Στην αιτιογνωστική Επιδημιολογία υπάρχουν δύο τρόποι ορισμού του υποκείμενου πληθυσμού.^{4,5} Η πρώτη επιλογή είναι ο πρωτογενής ή άμεσος ορισμός του, όπως π.χ. ο πληθυσμός (ανοικτός) μιας συγκεκριμένης πόλης ή γεωγραφικής περιοχής κατά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος. Η έννοια πρωτογενής ορισμός του

Πίνακας 1. Δεδομένα της μελέτης κοόρτης που προέκυψε από τα στοιχεία της εικόνας 2.

	Προσδιοριστής		Σύνολο
	Ενδεικτική κατηγορία	Κατηγορία αναφοράς	
Περιπτώσεις πάθησης	9	9	18
Πληθυσμο-χρόνος (ανθρωπο-έτη)	300	900	1.200
Επίπτωση-πυκνότητα (έτη) ⁻¹	0,03	0,01	0,015
Πραγματικός λόγος επιπτώσεων-πυκνοτήτων		3	

Πίνακας 2. Δεδομένα της μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» που προέκυψαν από τα στοιχεία της εικόνας 2.

	Προσδιοριστής		Σύνολο
	Ενδεικτική κατηγορία	Κατηγορία αναφοράς	
Ασθενείς	9	9	18
«Μάρτυρες»	10	30	40
Λόγος οιοσεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων	$\frac{9 \times 30}{9 \times 10}$	=3	

υποκείμενου πληθυσμού σημαίνει ότι ο ορισμός γίνεται ανεξάρτητα από τη φύση της μελετώμενης πάθησης. Με τον πρωτογενή ορισμό του πληθυσμού-πηγή το σχήμα εξακρίβωσης των περιπτώσεων της πάθησης ορίζεται δευτερογενώς ως το σύνολο των περιπτώσεων που προκύπτουν από την παρακολούθηση του υποκείμενου πληθυσμού. Το πρόβλημα στην περίπτωση αυτή είναι η απογραφή όλων των περιπτώσεων της πάθησης και η κατάλληλη επιλογή του «δείγματος» πληθυσμο-χρόνου.⁸⁻¹¹ Στην περίπτωση του πρωτογενούς ορισμού είναι, συνήθως, εύκολο να καθοριστεί ο πληθυσμός-πηγή (π.χ. όλοι οι κάτοικοι της Αθήνας κατά τη διάρκεια του 2001). Πρωτογενής ορισμός του πληθυσμού-πηγή πραγματοποιείται, συνήθως, στην επιδημιολογία των επαγγελματικών παθήσεων. Στην περίπτωση αυτή διεξάγεται μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» μέσα στον πληθυσμό των εργαζομένων, ο αριθμός των οποίων είναι σαφώς καθορισμένος. Ο λόγος που διεξάγεται μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», ακόμη και όταν ο πληθυσμός-πηγή είναι σαφώς καθορισμένος και μπορεί σχετικά εύκολα να μελετηθεί, είναι ότι η πληροφορία που απαιτείται δεν λαμβάνεται από τα υπάρχοντα αρχεία, ενώ το κόστος λήψης της πληροφορίας για κάθε μελετώμενο άτομο είναι εξαιρετικά υψηλό. Στις μελέτες αυτές, ο πληθυσμός-πηγή καθορίζεται εύκολα, καθώς είναι ο πληθυσμός των εργαζομένων, ενώ η σειρά των «μαρτύρων» μπορεί να επιλεγεί με τυχαία «δειγματοληψία» από τον πληθυσμό-πηγή.

Η δεύτερη επιλογή είναι ο δευτερογενής ορισμός του πληθυσμού-πηγή, το σχήμα δηλαδή εξακρίβωσης των περιπτώσεων της πάθησης ορίζεται *a priori*, όπως π.χ. οι περιπτώσεις πάθησης που εμφανίζονται σε συγκεκριμένο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια συγκεκριμένης χρονικής περιόδου. Πρώτα δηλαδή αναζητούνται οι περιπτώσεις της μελετώμενης πάθησης και έπειτα (δευτερογενώς) ορίζεται ο πληθυσμός από τον οποίο είναι δυνατόν να έχουν προέλθει. Ο υποκείμενος αυτός πληθυσμός (που έχει οριστεί δευτερογενώς) ονομάζεται «καλυπτόμενος πληθυσμός» (catchment population) των περιπτώσεων της πάθησης (που έχουν οριστεί πρωτογενώς). 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 μελέτης.⁸⁻¹²

Στην περίπτωση του δευτερογενούς ορισμού είναι δύσκολο να οριστεί ο πληθυσμός-πηγή. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» επιλέγονται πρωτογενώς 100 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα που νοσηλεύονται στη Mayo Clinic. Οι εν λόγω περιπτώσεις προσέρχονται στη Mayo Clinic από κάθε περιοχή της γης. Η δυσκολία έγκειται στον καθορισμό του συγκεκριμένου πληθυσμού-πηγή από τον οποίο προέρχονται οι 100 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα. Για να επιλυθεί το πρόβλημα αυτό θα πρέπει ο ερευνητής να γνωρίζει ακριβώς ποιοι θα νοσηλεύονταν στη Mayo Clinic σε περίπτωση που εμφάνιζαν καρκίνο του πνεύμονα. Πρακτικά, είναι σχεδόν αδύνατο να καθοριστεί με ακρίβεια ο πληθυσμός αυτός, επειδή πολλά άτομα που ανήκουν σε αυτόν δεν γνωρίζουν αν θα νοσηλευτούν στη Mayo Clinic σε περίπτωση που εμφανίσουν καρκίνο του πνεύμονα. Μπορεί να υποτεθεί, ωστόσο, ένας πληθυσμός-πηγή που καλύπτει ολόκληρη τη γη και αποτελείται από τα άτομα εκείνα που θα μπορούσαν να νοσηλευτούν στη Mayo Clinic εάν εμφάνιζαν καρκίνο του πνεύμονα. Μέσα σε αυτόν τον πληθυσμό-πηγή σχηματίζεται η μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» και προκύπτει η σειρά των «μαρτύρων». Στην πράξη, πάντως, ως «μάρτυρες» χρησιμοποιούνται, συνήθως, ασθενείς που νοσηλεύονται στη Mayo Clinic για οποιαδήποτε μορφή καρκίνου εκτός από καρκίνο του πνεύμονα, αρκεί βέβαια οι άλλες μορφές καρκίνου να μη σχετίζονται με το μελετώμενο προσδιοριστή.

Ένα δεύτερο παράδειγμα αποτελεί μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», στην οποία επιλέγονται πρωτογενώς 200 περιπτώσεις διάρροιας των ταξιδιωτών από ένα νοσοκομείο του Μεξικού κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου. Ο έμμεσα οριζόμενος υποκείμενος πληθυσμός («καλυπτόμενος πληθυσμός») θα ήταν εκείνο το σύνολο των

ατόμων, όπου εάν εμφανιζόταν μια περίπτωση διάρροιας των ταξιδιωτών τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο της μελέτης, αυτή θα νοσηλευόταν στο συγκεκριμένο νοσοκομείο του Μεξικού και θα περιλαμβανόταν στις περιπτώσεις της μελέτης. Έτσι, τμήμα του «καλυπτόμενου πληθυσμού» στην προκειμένη περίπτωση δεν είναι τα αδέρφια ή οι γείτονες των περιπτώσεων πάθησης της μελέτης που δεν ταξίδεψαν τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο στο Μεξικό.¹⁷

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. Ένας καρκινοπαθής, π.χ., που μένει μόνιμα στην επαρχία θα προτιμούσε να νοσηλευτεί στον «Άγιο Σάββα», που θεωρείται πιο εξειδικευμένο νοσοκομείο στην αντιμετώπιση των νεοπλασματικών παθήσεων, παρά σε ένα νοσοκομείο της περιφέρειας.

Σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» που διερευνά τη σχέση μεταξύ καρκίνου του πνεύμονα και καπνισματικής συνήθειας, εάν οι ασθενείς αποτελούνται από νοσηλευόμενους στον «Άγιο Σάββα», τότε η πλέον κατάλληλη σειρά «μαρτύρων» θα αποτελείται από νοσηλευόμενους στον «Άγιο Σάββα» για νεοπλασματικές παθήσεις που δεν σχετίζονται, όμως, αιτιολογικά με την καπνισματική συνήθεια.

Η μη ύπαρξη ενός σαφώς καθορισμένου «καλυπτόμενου πληθυσμού» καθιστά εξαιρετικά δύσκολη, αν όχι αδύνατη, την επιλογή «μαρτύρων» χωρίς την εισαγωγή συστηματικού σφάλματος.

Η κατάσταση “were-would” είναι παροδική. Γι’ αυτό, ο δευτερογενώς οριζόμενος υποκείμενος πληθυσμός είναι εγγενώς ανοικτός, ενώ ο πρωτογενώς οριζόμενος υποκείμενος πληθυσμός μπορεί να είναι είτε ανοικτός είτε κλειστός. Οι δύο παραπάνω τρόποι ορισμού του πληθυσμού-πηγή μπορούν να επεκταθούν, ώστε να χαρακτηρίζουν ανάλογα τόσο το μελετώμενο πληθυσμό όσο και τη «βάση μελέτης».⁸

2.2. Λόγος οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων

Σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», ο συνολικός πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των εκτεθειμένων (ενδεικτική κατηγορία) συμβολίζεται με PT_1 , ενώ ο συνολικός πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των μη εκτεθειμένων (κατηγορία αναφοράς) συμβολίζεται με PT_0 (πίν. 3). Μεταξύ των εκτεθειμένων συμβαίνουν a περιπτώσεις πάθησης, ενώ μεταξύ των μη εκτεθειμένων συμβαίνουν b περιπτώσεις. Η επίπτωση-πυκνότητα* (incidence-density, ID) στους εκτεθειμένους ισούται με $ID_1=a/PT_1$, ενώ στους μη εκτεθειμένους ισούται με $ID_0=b/PT_0$.

Πίνακας 3. Απεικόνιση των δεδομένων μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων».

	Προσδιοριστής	
	Ενδεικτική κατηγορία	Κατηγορία αναφοράς
Περιπτώσεις πάθησης	a	b
Πληθυσμο-χρόνος (ανθρωπο-έτη)	PT_1	PT_0
«Μάρτυρες» (προσωπο-στιγμές)	c	d

Σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», η σειρά των «μαρτύρων» παρέχει μια εκτίμηση του ποσοστού του συνολικού πληθυσμο-χρόνου για τους εκτεθειμένους και μη στον πληθυσμό-πηγή. Θεωρητικά, η σειρά των «μαρτύρων» αντανακλά την κατανομή στις διάφορες κατηγορίες του προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή, προσφέρει δηλαδή μια εκτίμηση του ποσοστού του πληθυσμο-χρόνου στους εκτεθειμένους και μη. Η σειρά των «μαρτύρων» που λαμβάνεται «δειγματοληπτικά» από τον πληθυσμό-πηγή περιλαμβάνει c προσωπο-στιγμές εκτεθειμένων και d προσωπο-στιγμές μη εκτεθειμένων. Η επιλογή της σειράς των «μαρτύρων» έχει ως σκοπό ο λόγος c/d να είναι ίσος με το λόγο PT_1/PT_0 . Αντίστοιχα, σκοπός είναι να ισχύει $c/PT_1=d/PT_0$. Οι λόγοι c/PT_1 και d/PT_0 καλούνται «δειγματοληπτικές» επιπτώσεις-πυκνότητες για την εκτεθειμένη και τη μη εκτεθειμένη σειρά των «μαρτύρων» του πληθυσμού-πηγή.¹³ Οι «δειγματοληπτικές» αυτές επιπτώσεις-πυκνότητες θα πρέπει να είναι ίσες, εφ’ όσον η «δειγματοληψία» των «μαρτύρων» έχει πραγματοποιηθεί ανεξάρτητα από την κατανομή στις διάφορες κατηγορίες του προσδιοριστή. Εάν επιτευχθεί αυτό, τότε ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνοτήτων στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους, σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», είναι ίσος με:

* Η επίπτωση-πυκνότητα^{2-4,13-16} είναι ένα μέτρο συχνότητας που ποσοτικοποιεί την εμφάνιση ενός συμβάντος, με τάξη αναφοράς μια πεπερασμένη ποσότητα πληθυσμο-χρόνου (population-time). Ο ιδιόμορφος αυτός χρόνος, δηλαδή ο πληθυσμο-χρόνος –που δεν είναι ημερολογιακός ή ηλικιακός– προκύπτει κατά την κίνηση ενός πληθυσμού (ανοικτού ή κλειστού) στον ημερολογιακό χρόνο και συνίσταται από άπειρο αριθμό προσωπο-στιγμών. Αποτελεί το άθροισμα των χρονικών περιόδων παρακολούθησης των μελών του πληθυσμού. Με δεδομένο ότι τάξη αναφοράς στο συγκεκριμένο μέτρο συχνότητας είναι ο πληθυσμο-χρόνος, η συχνότητα αφορά μόνο στην εμφάνιση συμβάντων και όχι καταστάσεων. Η επίπτωση-πυκνότητα δεν είναι καθαρός αριθμός, αλλά έχει αφ’ ενός μια αριθμητική τιμή και αφ’ ετέρου μονάδα μέτρησης που είναι το αντίστροφο του χρόνου [π.χ. (έτη)⁻¹]. Εάν, π.χ., στη διάρκεια 50 ετών πληθυσμο-χρόνου συμβούν 100 περιπτώσεις μιας πάθησης, τότε η επίπτωση-πυκνότητα εκφράζεται από το συνδυασμό της αριθμητικής τιμής (αριθμός μονάδων) $100/50=2$ και της μονάδας μέτρησης $(1 \text{ έτος})^{-1}$ και άρα, όταν η νοσηρότητα ή η θνησιμότητα εκφράζονται σε επίπτωση-πυκνότητα, πρέπει να αναφέρεται όχι μόνο η αριθμητική τιμή αλλά και η μονάδα μέτρησης. Η έκφραση $2 \times (1 \text{ έτος})^{-1}$ είναι ισοδύναμη με την έκφραση $200 \times (100 \text{ έτη})^{-1}$, καθώς προκύπτει από την προηγούμενη, πολλαπλασιάζοντας τόσο την αριθμητική τιμή 2 όσο και τις μονάδες $(1 \text{ έτος})^{-1}$ επί 100.

$$\frac{ID_1}{ID_0} = \frac{\frac{a}{PT_1}}{\frac{b}{PT_0}} = \frac{a \times PT_0}{b \times PT_1} \quad (1)$$

Επειδή, όμως, ισχύει $c/d = PT_1/PT_0$, η ισότητα 1 γίνεται ως εξής:

$$\frac{ID_1}{ID_0} = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (2)$$

Το πηλίκο των διαγώνιων γινομένων καλείται λόγος των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων (quasi incidence-densities ratio) και αποτελεί πολύ καλή εκτίμηση του πραγματικού λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων. Υπολογίζοντας το λόγο των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» επιτυγχάνεται μια έγκυρη εκτίμηση του πραγματικού λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων σε έναν πληθυσμό-πηγή χωρίς να χρειάζεται να ληφθούν πληροφορίες για όλα τα άτομα του πληθυσμού-πηγή.

Μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», βέβαια, προσφέρει μικρότερη στατιστική ακρίβεια στην εκτίμηση του πραγματικού λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων από μια μελέτη κοόρτης όπου οι μελετώμενοι πληθυσμοί παρακολουθούνται προοδευτικά στο χρόνο για την εύρεση των περιπτώσεων της μελετώμενης πάθησης. Και αυτό, επειδή η «δειγματοληψία» των «μαρτύρων» από τον πληθυσμό-πηγή μπορεί να οδηγήσει σε μη έγκυρη εκτίμηση της κατανομής στις κατηγορίες του προσδιοριστή, με αποτέλεσμα και η εκτίμηση του λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων που προκύπτει μέσω μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» να μην είναι έγκυρη. Επί πλέον, κάθε φορά που πραγματοποιείται «δειγματοληψία», αναμένεται απώλεια στην ακρίβεια, η οποία μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των «μαρτύρων» για κάθε περίπτωση πάθησης. Το μειονέκτημα αυτό, ωστόσο, των μελετών «ασθενών-μαρτύρων» αντισταθμίζεται από το γεγονός ότι κοστίζουν λιγότερο τόσο σε χρήματα όσο και σε χρόνο, καθώς δεν απαιτείται η λήψη πληροφοριών για όλα τα μέλη του πληθυσμού-πηγή. Το γεγονός αυτό επιτρέπει στους ερευνητές να αυξήσουν το μέγεθος του πληθυσμού-πηγή, περιλαμβάνοντας έτσι περισσότερες περιπτώσεις πάθησης και επιτυγχάνοντας με τον τρόπο αυτόν καλύτερη συνολική στατιστική εκτίμηση του πραγματικού λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων.

Στον πίνακα 4 φαίνονται τα υποθετικά δεδομένα μιας μελέτης κοόρτης που διερευνά τη σχέση μεταξύ της καπνισματικής συνήθειας και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Στον πίνακα 5 φαίνονται τα υποθετικά δεδομένα μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» που προέκυψαν από τα δεδομένα του πίνακα 4. Το αντικείμενο της μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» που φαίνεται στον πίνακα

Πίνακας 4. Υποθετικά δεδομένα μιας μελέτης κοόρτης που διερευνά τη σχέση μεταξύ της καπνισματικής συνήθειας και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.

	Κάπνισμα		
	Ναι	Όχι	Σύνολο
Περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα	15	5	20
Πληθυσμο-χρόνος (ανθρωπο-έτη)	7.500	5.000	12.500
«Μάρτυρες» (προσωπο-στιγμές)	120	80	200
Επίπτωση-πυκνότητα (περιπτώσεις/10.000 ανθρωπο-έτη)	20	10	16
Πραγματικός λόγος επιπτώσεων-πυκνοτήτων	2		

Πίνακας 5. Υποθετικά δεδομένα μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» που προέκυψαν από τα στοιχεία του πίνακα 4.

	Κάπνισμα		
	Ναι	Όχι	Σύνολο
Περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα	15	5	20
«Μάρτυρες» (προσωπο-στιγμές)	120	80	200
Λόγος οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων	$\frac{15 \times 80}{5 \times 120} = 2$		

5 είναι ίδιο με εκείνο της μελέτης κοόρτης που φαίνεται στον πίνακα 4.

Στον πίνακα 4, ο πραγματικός λόγος των επιπτώσεων-πυκνοτήτων των εκτεθειμένων σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους ισούται με $20/10=2$. Εάν αντί της μελέτης που φαίνεται στον πίνακα 4 διενεργηθεί η αντίστοιχη μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» στην οποία αναγνωρίζονται και οι 20 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα, ενώ η σειρά των «μαρτύρων» αποτελείται από 200 προσωπο-στιγμές, τότε τα δεδομένα απεικονίζονται σύμφωνα με τον πίνακα 5. Ιδανικά, η σειρά των «μαρτύρων» πρέπει να ληφθεί «δειγματοληπτικά» από τον πληθυσμο-χρόνο του πληθυσμού-πηγή, με τέτοιον τρόπο ώστε η κατανομή στις κατηγορίες του προσδιοριστή στους «μάρτυρες» να αντανακλά την κατανομή στις κατηγορίες του προσδιοριστή στον πληθυσμο-χρόνο των εκτεθειμένων και μη στον πληθυσμό-πηγή. Ο συνολικός πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης για όλα τα μέλη, εκτεθειμένα και μη, του πληθυσμού-πηγή είναι 12.500 ανθρωπο-έτη. Τα 7.500 (60%) ανθρωπο-έτη αφορούν στα εκτεθειμένα άτομα, ενώ τα 5.000 (40%) ανθρωπο-έτη αφορούν στα μη εκτεθειμένα. Εάν η «δειγματοληψία» των «μαρτύρων» είναι ανεξάρτητη από την κατανομή στις κατηγορίες του προσδιοριστή, τότε το 60% (120 προσωπο-στιγμές) των «μαρτύρων» πρέπει να ανήκει στα εκτεθειμένα άτομα και το 40% (80 προσωπο-στιγμές) να ανήκει στα μη εκτεθειμένα, όπως φαίνεται και

στον πίνακα 4.* Είναι δύσκολο, βέβαια, να επιτευχθεί κάτι τέτοιο, αλλά ο λόγος των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων που υπολογίζεται σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» αποτελεί πολύ καλή εκτίμηση του πραγματικού λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων. Είναι λογικό να υπάρχει διαφορά στις δύο σχετικές τιμές, καθώς η σειρά των «μαρτύρων» αποτελεί «δείγμα» του πληθυσμού-πηγή και επομένως αναμένεται διαφορά στην κατανομή του προσδιοριστή στη σειρά των «μαρτύρων» και στον πληθυσμό-πηγή. Στον πίνακα 5, ο λόγος των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων ισούται με $\frac{15 \times 80}{5 \times 120} = 2$. Η τιμή αυτή ταυτίζεται με τον πραγματικό λόγο των επιπτώσεων-πυκνοτήτων που υπολογίζεται στον πίνακα 4 ($20/10=2$). Πρόκειται για ιδανική κατάσταση, γεγονός που οφείλεται στο ότι η κατανομή του προσδιοριστή στη σειρά των «μαρτύρων» είναι ίδια με την κατανομή του προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή. Πιο συγκεκριμένα, το 60% του συνολικού πληθυσμο-χρόνου (7.500 ανθρωπο-έτη) του πληθυσμού-πηγή αφορά στα εκτεθειμένα άτομα, ενώ και το 60% της σειράς των «μαρτύρων» (120 προσωπο-στιγμές) αφορά στα εκτεθειμένα άτομα. Σημειώνεται ότι όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά στην κατανομή του προσδιοριστή στη σειρά των «μαρτύρων» και στον πληθυσμό-πηγή τόσο μεγαλύτερη είναι και η διαφορά ανάμεσα στο λόγο των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων (που υπολογίζεται σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων») και τον πραγματικό λόγο των επιπτώσεων-πυκνοτήτων (που υπολογίζεται σε μια μελέτη κοόρτης).

Κατά την παρακολούθηση του πληθυσμού-πηγή αναγνωρίζονται οι περιπτώσεις της πάθησης (που συνιστούν τους πραγματικούς αριθμητές των επιπτώσεων-πυκνοτήτων) και επιτελείται «δειγματοληψία» του πληθυσμο-χρόνου (οι προσωπο-στιγμές που προκύπτουν συνιστούν τους οιονεί παρονομαστές των επιπτώσεων-πυκνοτήτων). Οι παρονομαστές των επιπτώσεων-πυκνοτήτων είναι οιονεί, επειδή προέρχονται από «δειγματοληψία» του πληθυσμο-χρόνου παρακολούθησης του πληθυσμού-πηγή, αποτελούν δηλαδή εκτίμηση των πραγματικών παρονομαστών που θα

* Για την καλύτερη κατανόηση του παραδείγματος μπορεί να υποθεθεί η ύπαρξη μιας πόλης στην οποία παρακολουθούνται 12.500 άτομα για ένα έτος. Τα 7.500 άτομα είναι καπνιστές, ενώ τα 2.500 δεν είναι. Στον υποθετικό αυτόν πληθυσμό, ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των εκτεθειμένων είναι 7.500 ανθρωπο-έτη, ενώ ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των μη εκτεθειμένων είναι 5.000 ανθρωπο-έτη. Στο μοναδικό νοσοκομείο της πόλης διαπιστώνονται οι 20 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα, από τις οποίες οι 15 αφορούν σε καπνιστές. Εάν διεξαχθεί μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», τότε εξακριβώνεται και η σειρά των «μαρτύρων», η οποία αποτελείται από 200 άτομα (ή ορθότερα 200 προσωπο-στιγμές), τα οποία νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο της πόλης για οποιαδήποτε πάθηση (εκτός από καρκίνο του πνεύμονα) που δεν σχετιζόταν με την καπνισματική συνήθεια. Τα 120 άτομα (προσωπο-στιγμές) που ανήκουν στη σειρά των «μαρτύρων» είναι καπνιστές, ενώ τα 80 δεν είναι.

προέκυπταν με πλήρη απογραφή του πληθυσμο-χρόνου. Οι επιπτώσεις-πυκνότητες (σε εκτεθειμένους και μη) που υπολογίζονται στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» είναι οιονεί μέτρα συχνότητας, αλλά ο οιονεί λόγος τους αποτελεί πολύ καλή εκτίμηση του πραγματικού λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων που θα υπολογιζόταν σε μια μελέτη κοόρτης.

Εκτός από τον υπολογισμό της τιμής 2 που αποτελεί τη σημειακή εκτιμήτρια του λόγου των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ιδιαίτερη σημασία έχει και ο υπολογισμός του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% ΔΕ) για το λόγο αυτόν, που πραγματοποιείται με την παρακάτω ισότητα:³

$$95\% \text{ ΔΕ} = (\text{Λόγος οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων}) \exp$$

$$\left[\pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]$$

Για τα δεδομένα του πίνακα 5, το 95% ΔΕ του λόγου των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων είναι ίσο με 1,2–3,4. Έτσι, τα δεδομένα της μελέτης αυτής υποδηλώνουν ότι υπάρχει θετική σχέση μεταξύ της καπνισματικής συνήθειας και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Εάν το 95% ΔΕ περιλαμβάνει την τιμή 1, τότε η σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης δεν είναι στατιστικά σημαντική, σύμφωνα με τα δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης.

2.3. Επιλογή των ασθενών

Όταν η «βάση μελέτης» —άρα και ο υποκείμενος πληθυσμός— ορίζεται πρωτογενώς, προτού δηλαδή οριστούν οι περιπτώσεις πάθησης (ασθενείς), τότε η απογραφή των ασθενών και η «δειγματοληψία» της «βάσης μελέτης» αποτελούν τις διαδικασίες που πρέπει να εφαρμοστούν. Η πιθανότητα ελλιπούς απογραφής των ασθενών αποτελεί ένα δυνητικό πρόβλημα. Αντίθετα, όταν η «βάση μελέτης» ορίζεται δευτερογενώς, τότε η επιλογή των ασθενών είναι εξ ορισμού έγκυρη, ενώ η επιλογή των «μαρτύρων» δημιουργεί πολλές δυσκολίες. Η έγκυρη επιλογή των ασθενών και των «μαρτύρων» καθορίζεται κατά κύριο λόγο από την αρχή ότι οι ασθενείς και οι «μάρτυρες» πρέπει να αντιπροσωπεύουν την εμπειρία του ίδιου υποκείμενου πληθυσμού, της ίδιας δηλαδή «βάσης μελέτης». Παραδείγματος χάρη, εάν οι ασθενείς είναι νοσοκομειακά νοσηλεύόμενες περιπτώσεις, οι «μάρτυρες» θα πρέπει να είναι άτομα που θα νοσηλεύονταν στο ίδιο νοσοκομείο, εάν εμφάνιζαν τη μελετώμενη πάθηση.¹¹

Η επιλογή των ασθενών παρουσιάζει λιγότερες δυσκολίες από την επιλογή των «μαρτύρων». Το ζήτημα της επιλογής των ασθενών διακρίνεται (α) στο θεωρητικό ορισμό των περιπτώσεων της μελετώμενης πάθησης και (β) στην αναγνώριση των εν λόγω περιπτώσεων στην πράξη.⁴

2.4. Προέλευση των «μαρτύρων»

Οι κυριότερες πηγές από τις οποίες προέρχονται οι «μάρτυρες» είναι (α) ο «γενικός πληθυσμός», (β) η κλήση τυχαίων αριθμών τηλεφωνικού καταλόγου, (γ) οι γείτονες των ασθενών, (δ) οι φίλοι των ασθενών, (ε) τα αρχεία των νοσοκομείων ή των άλλων υπηρεσιών υγείας και (στ) τα ληξιαρχικά αρχεία καταγραφής θανάτων.^{4,13,14,17}

2.4.1. «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 μόνον όταν ο περιγεγραμμένος πληθυσμός είναι πλήρως αρχαιοθετημένος. Η τυχαία επιλογή των «πληθυσμιακών μαρτύρων» (population controls) αποτελεί την πλέον επιθυμητή πηγή προέλευσης των «μαρτύρων».^{17,19,25}

Η τυχαία «δειγματοληψία» των «μαρτύρων» δεν συνεπάγεται απαραίτητα ότι κάθε άτομο έχει την ίδια πιθανότητα να επιλεγεί ως μάρτυρας.¹³ Η πιθανότητα ενός ατόμου να επιλεγεί ως «μάρτυρας» εξαρτάται από το χρόνο που βρίσκεται σε κίνδυνο. Σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», π.χ., που αφορά σε μια επαγγελματική ομάδα, η πιθανότητα των εργαζομένων να επιλεγούν ως «μάρτυρες» εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που εργάζονται.

Η τυχαία επιλογή των «πληθυσμιακών μαρτύρων» από τον πληθυσμό-πηγή των ασθενών είναι η ιδεατή πηγή προέλευσης των «μαρτύρων», αλλά δεν είναι πάντα δυνατή η πλήρης αναγνώριση (και η αρχαιοθέτηση) του πληθυσμού-πηγή. Στη συγκεκριμένη περίπτωση χρησιμοποιούνται άλλες πηγές για την επιλογή των «μαρτύρων».¹⁸

2.4.2. «Μάρτυρες» προερχόμενοι από κλήση τυχαίων αριθμών τηλεφωνικού καταλόγου. Οι «μάρτυρες» συχνά επιλέγονται τυχαία από εκλογικούς, φορολογικούς και τηλεφωνικούς καταλόγους, με την προϋπόθεση βέβαια ότι η κάλυψη του πληθυσμού στους καταλόγους είναι πλήρης ή σχεδόν πλήρης. Τη δεκαετία του 1980 χρησιμοποιήθηκε στις ΗΠΑ η μέθοδος της κλήσης τυχαίων αριθμών τηλεφωνικού καταλόγου (random digit dialing) για την τυχαία επιλογή των «μαρτύρων». Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την εύκολη και οικονομική προσέγγιση όλων των νοικοκυριών, ακόμη και σε απομακρυσμένες περιοχές, με την προϋπόθεση ότι όλα ή σχεδόν όλα τα νοικοκυριά έχουν τηλέφωνο, αλλά παρουσιάζει και ορισμένα σημαντικά μειονεκτήματα. Κατ' αρχήν, η πιθανότητα επαφής με κάθε υποψήφιο «μάρτυρα» δεν είναι η ίδια, γιατί τα νοικοκυριά διαφέρουν ως προς

τον αριθμό των μελών τους, καθώς και ως προς το χρόνο κατά τον οποίο κάθε μέλος είναι στο σπίτι. Επί πλέον, είναι δύσκολο να διαχωριστούν οι αριθμοί των τηλεφώνων των οικιών από τους αριθμούς των εργασιών, με αποτέλεσμα τη δυσκολία στην εκτίμηση της μη απάντησης. Άλλα προβλήματα αποτελούν η χρήση αυτόματων τηλεφωνητών και τα νοικοκυριά με περισσότερες από μία τηλεφωνικές γραμμές. Συμπερασματικά, η μέθοδος αυτή δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, γιατί —μεταξύ των άλλων— τείνει να υπερεκπροσωπεί νοικοκυριά με περισσότερες από μία τηλεφωνικές γραμμές.^{13,18–20}

2.4.3. «Συνοικιακοί μάρτυρες». Εάν ο πληθυσμός-πηγή των ασθενών δεν είναι δυνατόν να αναγνωριστεί, 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. Έτσι, μετά την εύρεση ενός ασθενούς, ένας ή περισσότεροι «μάρτυρες» («συνοικιακοί μάρτυρες», neighborhood controls) που διαμένουν στην ίδια συνοικία με το συγκεκριμένο ασθενή εισάγονται στη μελέτη.^{13,18}

Οι «συνοικιακοί μάρτυρες» χρησιμοποιούνται για την εξουδετέρωση δυνητικών συγχυτών, όπως η ηλικία, η κοινωνική τάξη και το εκπαιδευτικό επίπεδο, χωρίς όμως ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα, επειδή οι σύγχρονες γειτονιές παρουσιάζουν μεταβλητότητα ως προς τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Η χρήση «συνοικιακών μαρτύρων» μπορεί να αποτελεί καλή εκτίμηση της χρήσης «πληθυσμιακών μαρτύρων». Εν τούτοις, οι γείτονες των ασθενών που επιλέγονται ως «μάρτυρες» μπορεί να μην είναι μέλη του υποκείμενου πληθυσμού των ασθενών. Εάν οι ασθενείς, π.χ., προέρχονται από ένα συγκεκριμένο νοσοκομείο, οι συνοικιακοί «μάρτυρες» μπορεί να περιλαμβάνουν άτομα που δεν θα νοσηλεύονταν στο ίδιο νοσοκομείο εάν εμφάνιζαν τη μελετώμενη πάθηση.¹⁸

Επίσης, εάν η νοσηλεία των «μαρτύρων» στο νοσοκομείο, από το οποίο προέρχονται οι ασθενείς, σχετίζεται με το μελετώμενο προσδιοριστή, τότε η χρήση «συνοικιακών μαρτύρων» εισάγει συστηματικό σφάλμα. Αν υποθεθεί, για παράδειγμα, ότι ασθενείς με καρκίνο του λάρυγγα νοσηλεύονται σε νοσοκομείο βετεράνων πολέμου, οι ασθενείς αυτοί διαφέρουν από τους γείτονές τους σε πολλά χαρακτηριστικά, όπως στην κατανομή του φύλου. Οι νοσηλευόμενοι σε νοσοκομεία βετεράνων είναι κυρίως άνδρες, ενώ ένα τυχαίο «δείγμα» των γειτόνων τους θα αποτελείται από το ίδιο ποσοστό περίπου ανδρών και γυναικών. Εάν εξεταζόταν η σχέση μεταξύ κατανάλωσης οινοπνεύματος

και συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του λάρυγγα, τότε η χρήση «συνοικιακών μαρτύρων» θα εισήγαγε σφάλμα, γιατί οι άνδρες έχουν την τάση να καταναλώνουν περισσότερο οινόπνευμα από τις γυναίκες. Συμπερασματικά, η καταλληλότητα της χρήσης «συνοικιακών μαρτύρων» εξαρτάται από τη φύση των μελετώμενων προσδιοριστών.¹⁸

2.4.4. «Μάρτυρες» προερχόμενοι από το φιλικό περιβάλλον των ασθενών. Η επιλογή «μαρτύρων» από το φιλικό περιβάλλον των ασθενών (friends controls), καθώς και η χρήση «συνοικιακών μαρτύρων», αποτελεί σχεδιασμό που χρησιμοποιεί την ατομική εξομοίωση. Εκτός από τα σφάλματα που εισάγει η εξομοίωση (π.χ. υπερεξομοίωση, αυξημένο κόστος, αποκλεισμός περιπτώσεων από τη μελέτη), η χρήση «μαρτύρων» από το φιλικό περιβάλλον των ασθενών παρουσιάζει και άλλα προβλήματα. Οι ασθενείς κατονομάζουν φίλους τους, οι οποίοι στη συνέχεια επιλέγονται ως «μάρτυρες». Έτσι, είναι λογικό οι ασθενείς να κατονομάζουν επιλεκτικά άτομα με τα οποία μοιράζονται ορισμένες συνήθειες, όπως τη φυσική άσκηση, την κατανάλωση οινόπνευματος, την κακή διατροφή κ.ά. Εάν οι εν λόγω συνήθειες σχετίζονται με το μελετώμενο προσδιοριστή ή τη μελετώμενη έκβαση, τότε εισάγεται συστηματικό σφάλμα.¹⁸

Ένα δεύτερο πρόβλημα της χρήσης «μαρτύρων» από το φιλικό περιβάλλον των ασθενών αποτελεί η πλήρης εξάρτηση των ερευνητών από τους ασθενείς, οι οποίοι κατονομάζουν τους φίλους τους. Επί πλέον, κοινωνικά άτομα επιλέγονται ως «μάρτυρες» συχνότερα, γιατί δηλώνονται ως φίλοι ταυτόχρονα από πολλούς ασθενείς. Τα δίκτυα, δηλαδή, των φίλων δεν είναι αμοιβαία αποκλειόμενα, με αποτέλεσμα οι συνήθειες που σχετίζονται με την κοινωνικότητα να υπερεκπροσωπούνται μεταξύ των «μαρτύρων». Εάν οι συνήθειες αυτές σχετίζονται με το μελετώμενο προσδιοριστή, τότε εισάγεται συστηματικό σφάλμα. Συμπερασματικά, η χρήση «μαρτύρων» από το φιλικό περιβάλλον των ασθενών, καθώς και των «συνοικιακών μαρτύρων», εξαρτάται από τη μελετώμενη ερευνητική υπόθεση.¹⁸

2.4.5. «Νοσοκομειακοί μάρτυρες». Εάν η σειρά των ασθενών συγκροτείται από άτομα που νοσηλεύτηκαν σε ένα ή περισσότερα νοσηλευτικά ιδρύματα μιας περιοχής κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου, η επίδραση παραγόντων επιλογής (selection factors) (π.χ. πρόλευση από ορισμένες περιοχές, εθνικότητα κ.ά.) είναι σχεδόν αναπόφευκτη και για το λόγο αυτόν ένα αντιπροσωπευτικό «δείγμα» του γενικού πληθυσμού («πληθυσμιακοί μάρτυρες») δεν αποτελεί συνήθως την καταλληλότερη σειρά «μαρτύρων».¹⁷ Στις περιπτώσεις αυτές κρίνεται προτιμότερο να επιλεγούν ως «μάρτυρες» άτομα που νοσηλεύονται στα ίδια νοσοκομεία με τους ασθενείς, αλλά για παθήσεις που δεν σχετίζονται με το μελετώμενο προσδιοριστή («νοσο-

κομειακοί μάρτυρες», hospital controls). Υπάρχει βέβαια η δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν «συνοικιακοί μάρτυρες» ή «μάρτυρες» από το φιλικό περιβάλλον των ασθενών, αλλά αυτό ενδείκνυται κυρίως όταν η μελετώμενη πάθηση είναι οξεία ή και καλής πρόγνωσης. Ασθενείς με οξείες, καλής πρόγνωσης παθήσεις νοσηλεύονται συνήθως σε πλησιέστερα νοσοκομεία ως προς την περιοχή διαμονής τους. Ως αποτέλεσμα, ο υποκείμενος πληθυσμός των ασθενών αυτών προσεγγίζεται ικανοποιητικά από το σύνολο των κατοίκων της γειτονιάς των ασθενών. Αντίθετα, ασθενείς με χρόνιες, σοβαρές παθήσεις (π.χ. καρκίνους) νοσηλεύονται –ανάλογα με τις αντιλήψεις τους για την υγεία και την οικονομική τους κατάσταση– σε εξειδικευμένα κέντρα της χώρας τους ή του εξωτερικού. Στην περίπτωση αυτή, οι «συνοικιακοί μάρτυρες» δεν αντιπροσωπεύουν συνήθως τον υποκείμενο πληθυσμό των ασθενών, επειδή μάλλον δεν θα νοσηλεύονταν στα ίδια νοσοκομεία με τους ασθενείς εάν εμφάνιζαν τη μελετώμενη πάθηση.

Γενικά, η χρήση «νοσοκομειακών μαρτύρων» προτιμάται σήμερα, αρκεί να ισχύουν οι εξής προϋποθέσεις: (α) Οι «μάρτυρες» να προέρχονται από το ίδιο αρχείο (π.χ. αρχείο ενός νοσοκομείου) που προέρχονται και οι ασθενείς, (β) η πάθηση ή οι παθήσεις των «μαρτύρων» να μη σχετίζονται με το μελετώμενο προσδιοριστή και (γ) η πάθηση ή οι παθήσεις των «μαρτύρων» να ομοιάζουν με τη μελετώμενη πάθηση αναφορικά με τους παράγοντες επιλογής των ατόμων για νοσηλεία στο συγκεκριμένο νοσοκομείο.¹ Αν υποθεθεί, π.χ., ότι ως ασθενείς επιλέγονται νοσηλευόμενοι για καρκίνο του πνεύμονα στη Mayo Clinic των ΗΠΑ, ως «μάρτυρες» δεν πρέπει να επιλεγούν περιπτώσεις επιπεφυκίτιδας, γιατί στην περίπτωση αυτή είναι απίθανο ασθενείς και «μάρτυρες» να προέρχονται από τον ίδιο υποκείμενο πληθυσμό.

Η αναζήτηση «μαρτύρων» που πάσχουν από παθήσεις που δεν σχετίζονται με το μελετώμενο προσδιοριστή αναγκάζει τους ερευνητές στην απόρριψη πολλών παθήσεων. Εν τούτοις, δεν ενδείκνυται ο περιορισμός των κριτηρίων επιλογής των «μαρτύρων» σε μια διαγνωστική κατηγορία. Η χρήση «μαρτύρων» με περισσότερες από μία παθήσεις –ορισμένοι ερευνητές¹³ διαφωνούν με τη σχετική στρατηγική– παρουσιάζει το πλεονέκτημα της αραίωσης κάποιου πιθανού συστηματικού σφάλματος, το οποίο ενδεχομένως να προκύψει από τη χρήση μιας διαγνωστικής κατηγορίας που λανθασμένα θεωρήθηκε ότι δεν σχετίζεται με το μελετώμενο προσδιοριστή. Επίσης, η απόρριψη ορισμένων διαγνωστικών κατηγοριών των «μαρτύρων» έχει νόημα μόνο εάν αυτές αποτελούν την παρούσα αιτία της νοσηλείας των «μαρτύρων».^{13,18}

Όπως προαναφέρθηκε, οι παθήσεις των «νοσοκομειακών μαρτύρων» δεν πρέπει να σχετίζονται με το μελετώμενο

προσδιοριστή, καθώς στην περίπτωση αυτή εισάγεται συστηματικό σφάλμα στη μελέτη. Για παράδειγμα, εάν διερευνάται η σχέση μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και ως ασθενείς επιλεγούν νοσοκομειακοί ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, ενώ ως «μάρτυρες» επιλεγούν νοσοκομειακοί ασθενείς με εμφύσημα, τότε εισάγεται συστηματικό σφάλμα στη μελέτη, καθώς η καπνισματική συνήθεια αποτελεί προσδιοριστή της συχνότητας εμφάνισης του εμφυσημάτος. Έτσι, η κατανομή του μελετώμενου προσδιοριστή, δηλαδή της καπνισματικής συνήθειας, στους «νοσοκομειακούς μάρτυρες» με εμφύσημα δεν αντικατοπτρίζει την αντίστοιχη κατανομή στον πληθυσμό-πηγή. Πιο συγκεκριμένα, η συχνότητα του καπνίσματος στους ασθενείς με εμφύσημα είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τον πληθυσμό-πηγή, με αποτέλεσμα η μελέτη αυτή να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, που είναι λανθασμένο εξ αιτίας της λανθασμένης επιλογής των «μαρτύρων». Στην εν λόγω μελέτη, δεν θα πρέπει να συμπεριληφθούν ως «μάρτυρες» άτομα με παθήσεις που σχετίζονται με την καπνισματική συνήθεια, όπως η στεφανιαία νόσος, ο καρκίνος του παγκρέατος, το εμφύσημα κ.ά. Ορισμένοι πάντως θεωρούν ότι αν αποκλειστούν από την ομάδα των «μαρτύρων» όλες αυτές οι διαγνωστικές κατηγορίες, τότε είναι αρκετά πιθανό να προκύψει και πάλι συστηματικό σφάλμα, με τη συχνότητα του καπνίσματος τη φορά αυτή στην ομάδα των «μαρτύρων» να είναι μικρότερη από εκείνη στον πληθυσμό-πηγή. Την πλέον αξιόπιστη επιλογή αποτελεί το γεγονός, στη μελέτη να συμπεριληφθούν «μάρτυρες» από διάφορες διαγνωστικές κατηγορίες, αλλά η ανάλυση των δεδομένων να πραγματοποιηθεί χωριστά για κάθε διαγνωστική κατηγορία.

2.4.6. «Θανόντες μάρτυρες». Οι θανόντες δεν αποτελούν μέλη του υποκείμενου πληθυσμού των ασθενών, καθώς ο θάνατος αποκλείει την εμφάνιση της πάθησης. Το κύριο επιχείρημα για τη χρήση «θανόντων μαρτύρων» (dead controls) έγκειται στο γεγονός ότι όταν επιλέγονται ασθενείς από αρχεία καταγραφής θανάτων, τότε η επιλογή «θανόντων μαρτύρων» αυξάνει τη συγκρισιμότητά τους.²¹ Ωστόσο, οι «θανόντες μάρτυρες» δεν αντιπροσωπεύουν την κατανομή στις διάφορες κατηγορίες του προσδιοριστή στον υποκείμενο πληθυσμό των ασθενών, εάν ο μελετώμενος προσδιοριστής προκαλεί ή προλαμβάνει το θάνατο σε ένα σημαντικό αριθμό ατόμων. Επίσης, εάν απαιτούνται συνεντεύξεις και κάποιοι ασθενείς είναι νεκροί, τότε η λήψη της πληροφορίας επιτυγχάνεται από συγγενείς ή φίλους των ασθενών. Για να διασφαλιστεί η συγκρισιμότητα της πληροφορίας, χωρίς να χρησιμοποιηθούν «θανόντες μάρτυρες», η πληροφορία μπορεί να ληφθεί από συγγενείς ή φίλους ορισμένων ζωντανών «μαρτύρων» που έχουν εξομοιωθεί

με τους νεκρούς ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όμως, η χρήση «θανόντων μαρτύρων» κρίνεται λογική για λόγους ευκολίας, όπως π.χ. σε μελέτες που βασίζονται πλήρως σε σειρές θανάτων.^{13,18}

Το σημαντικότερο ερώτημα που τίθεται στην επιλογή των «θανόντων μαρτύρων» είναι πώς μπορούν να επιλεγούν ως «μάρτυρες» άτομα που δεν αποτελούν μέλη του πληθυσμού-πηγή. Η επιλογή αυτή είναι έγκυρη, εφόσον η σειρά των «θανόντων μαρτύρων» μπορεί να παρέχει την ίδια κατανομή του προσδιοριστή με μια σειρά «μαρτύρων» που προέρχονται «δειγματοληπτικά» απ' ευθείας από τον πληθυσμό-πηγή. Σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», π.χ., που διερευνά τη σχέση μεταξύ της ομάδας αίματος και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ως «μάρτυρες» οι αδελφοί των γυναικών που αποτελούν τις περιπτώσεις καρκίνου του μαστού; Οι αδελφοί αυτοί δεν αποτελούν, βέβαια, μέλη του πληθυσμού-πηγή. Η κατανομή, ωστόσο, της ομάδας αίματος στη σειρά των αδελφών θα είναι παρόμοια με εκείνη των γυναικών στον πληθυσμό-πηγή, καθώς η ομάδα αίματος δεν σχετίζεται με το φύλο. Αντίστοιχα, αν η κατανομή στον προσδιοριστή σε μια σειρά «θανόντων μαρτύρων» είναι παρόμοια με την κατανομή στον προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή, τότε δικαιολογείται η επιλογή «θανόντων μαρτύρων».

3. ΕΞΟΜΟΙΩΣΗ

Η σύγχυση αποτελεί σημαντικό συστηματικό σφάλμα στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» και για το λόγο αυτόν απαιτείται ο έλεγχος και η εξουδετέρωσή της. Η εξουδετέρωση των συγχυτών* σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε κατά το σχεδιασμό της μελέτης (με εξομοίωση ή περιοριστική μέθοδο) είτε στη φάση της ανάλυσης** των δεδομένων (με προτυποποι-

* Οι εξωγενείς προσδιοριστές (extraneous determinants) καλούνται δυνητικοί συγχυτές (potential confounders), όταν σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης. Όταν οι εξωγενείς αυτοί προσδιοριστές ανισοκατανέμονται στις κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή, τότε καλούνται πραγματικοί συγχυτές (actual confounders).¹ Οι συγχυτές^{3,4,22-25} μπορούν, εφόσον διαπιστωθούν, να εξουδετερωθούν (ή να ελεγχθούν) κατά την ανάλυση των δεδομένων, κάτι που δεν μπορεί να επιτευχθεί στα συστηματικά σφάλματα επιλογής ή πληροφορίας.

** Ο όρος ανάλυση δεδομένων περιλαμβάνει (α) τα περιγραφικά στατιστικά μέτρα (descriptive statistics) που συνοψίζουν τα δεδομένα και (β) τα διαλογισμικά στατιστικά μέτρα (inferential statistics) που χρησιμοποιούνται στα στατιστικά υποδείγματα, ή μοντέλα, για την εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με τα αντικείμενα μιας μελέτης, που είναι ουσιαστικά η παράμετρος η οποία ενδιαφέρει τους ερευνητές. Σημειώνεται ότι ο όρος «ανάλυση δεδομένων» είναι εσφαλμένος εννοιολογικά, καθώς οι παρατηρήσεις δεν είναι δεδομένα και η επεξεργασία των παρατηρήσεων είναι σύνθεση και όχι ανάλυση. Στην ουσία, η ανάλυση των δεδομένων είναι το σύνολο της μαρτυρίας ή της ένδειξης (evidence), την οποία χρησιμοποιεί η εμπειρική έρευνα για τον έλεγχο της υπόθεσης.

ηση, διαστρωμάτωση ή πολυμεταβλητή ανάλυση).^{2,3,22,23} Μολονότι η μέθοδος της εξομοίωσης εφαρμόζεται ευρύτατα για την εξουδετέρωση της σύγχυσης στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», τονίζεται ότι δεν συμβάλλει, όπως παλαιότερα πιστευόταν, στην εγκυρότητά τους παρά μόνο στην εγκυρότητα των προγνωστικών μελετών, όπου χρησιμοποιούνται κλειστοί πληθυσμοί. Ωστόσο, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν ορισμένες βασικές αρχές της μεθόδου της εξομοίωσης έστω κι αν σήμερα παρουσιάζει περιορισμένη εφαρμογή στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων».

Με την εξομοίωση, η σειρά των «ασθενών» γίνεται παρόμοια με τη σειρά των «μαρτύρων» όσον αφορά στους συγχυτές που πρόκειται να εξουδετερωθούν με την εν λόγω μέθοδο. Οι συγχυτές που εξομοιώνονται κατά την επιλογή των «μαρτύρων» δεν αποτελούν πλέον αντικείμενο αιτιολογικής διερεύνησης, καθώς επιτυγχάνεται αυτόματη εξίσωση της συχνότητας του συγχυτή μεταξύ ασθενών και «μαρτύρων». Για το λόγο αυτόν, η εξομοίωση αφορά μόνο σε συγχυτές που έχουν μελετηθεί αρκετά στο παρελθόν, ώστε να έχει διευκρινιστεί η ενδεχόμενη αιτιολογική τους σχέση με τη μελετώμενη πάθηση.¹⁷ Τέτοιοι συγχυτές είναι συνήθως η ηλικία και το φύλο (και σπανιότερα η κοινωνικοοικονομική κατάσταση) και γι' αυτό η εξομοίωση περιορίζεται, κατά κανόνα, στα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

Η εξομοίωση κατά την επιλογή των «μαρτύρων» γίνεται είτε σε ομάδες (αναλογική εξομοίωση, frequency matching) είτε ατομικά (ατομική εξομοίωση, individual matching). Για να εφαρμοστεί η μέθοδος της αναλογικής εξομοίωσης, πρέπει να έχει ολοκληρωθεί η συγκρότηση της σειράς των ασθενών και να είναι γνωστή η κατανομή τους ως προς τους δυνητικούς συγχυτές. Έτσι, αν διερευνάται η σχέση μεταξύ του θηλασμού και της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες και συγχυτής είναι ο αριθμός των κυήσεων, πρέπει να ολοκληρωθεί η συγκρότηση της σειράς των καρκινοπαθών του μαστού για να προσδιοριστεί η κατανομή τους ως προς τον αριθμό των κυήσεων. Η επιλογή των «μαρτύρων» γίνεται στη συνέχεια με τρόπο ώστε η κατανομή τους ως προς τους δυνητικούς συγχυτές να είναι όμοια με την αντίστοιχη κατανομή των ασθενών. Επί πλέον, εάν ο μελετώμενος προσδιοριστής είναι η καπνισματική συνήθεια και το 70% στην ομάδα των καπνιστών είναι άνδρες, ενώ το 30% είναι γυναίκες, τότε η συλλογή των μη καπνιστών πρέπει να πραγματοποιηθεί με τέτοιο τρόπο ώστε οι αναλογίες ανδρών και γυναικών στην ομάδα των μη καπνιστών να είναι περίπου ίδιες με την ομάδα των καπνιστών. Η ανάγκη ολοκλήρωσης της συλλογής των ασθενών προτού αρχίσει η συλλογή των «μαρτύρων» περιορίζει σημαντικά τη χρησιμότητα της αναλογικής εξομοίωσης.¹⁷

Η ατομική εξομοίωση πλεονεκτεί έναντι της αναλογικής,

κυρίως στο γεγονός ότι η διαμόρφωση της συγκριτικής σειράς των «μαρτύρων» δεν προϋποθέτει την ολοκλήρωση της συλλογής των ασθενών.¹⁷ Στην ατομική εξομοίωση, αρχικά αναγνωρίζεται μια περίπτωση πάθησης και έπειτα επιλέγονται από τον πληθυσμό-πηγή ορισμένοι «μάρτυρες» (συνήθως επιλέγονται 1–4 «μάρτυρες» για κάθε ασθενή) που έχουν τα ίδια χαρακτηριστικά με την αντίστοιχη περίπτωση πάθησης ως προς τους διάφορους συγχυτές.^{17,26} Σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», π.χ., που διερευνά τη σχέση μεταξύ της καπνισματικής συνήθειας και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα αναγνωρίζεται μια περίπτωση πάθησης που συμβαίνει σε έναν άνδρα, ηλικίας 40 ετών, ο οποίος ανήκει στη λευκή φυλή. Εάν ο σκοπός της εξομοίωσης είναι η εξουδετέρωση της σύγχυσης που οφείλεται στο φύλο, στην ηλικία και στη φυλή, τότε η συγκεκριμένη περίπτωση πρέπει να εξομοιωθεί με άνδρες παρόμοιας ηλικίας, οι οποίοι ανήκουν στη λευκή φυλή και νοσηλεύτηκαν στο ίδιο νοσηλευτικό ίδρυμα με τον ασθενή για άλλες μορφές καρκίνου, εκτός από καρκίνο του πνεύμονα, αρκεί αυτές οι άλλες μορφές καρκίνου να μη σχετίζονται αιτιολογικά με το μελετώμενο προσδιοριστή, που είναι η καπνισματική συνήθεια.

Η ατομική εξομοίωση είναι χρήσιμη όταν η σειρά των «ασθενών» αποτελείται από άτομα που νοσηλεύτηκαν σε διαφορετικά νοσηλευτικά ιδρύματα, επειδή οι άγνωστοι συγχυτές είναι δύσκολο να εξουδετερωθούν με άλλον τρόπο.¹⁷ Στις περιπτώσεις αυτές, επιλέγονται συνήθως ως «μάρτυρες» επισκέπτες ή γείτονες των ασθενών ή άλλοι ασθενείς των ίδιων νοσηλευτικών ιδρυμάτων, με αποτέλεσμα μια «αυτόματη» ατομική εξομοίωση των άγνωστων συγχυτών. Επί πλέον, η μέθοδος της εξομοίωσης είναι χρήσιμη όταν η μελετώμενη πάθηση είναι εξαιρετικά σπάνια, οπότε υπάρχει μικρός αριθμός περιπτώσεων και μεγάλος αριθμός «μαρτύρων».¹⁷ Η εξομοίωση μπορεί να αυξήσει τη στατιστική αποτελεσματικότητα της σύγκρισης που διενεργείται σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», επιτυγχάνοντας έτσι ένα συγκεκριμένο επίπεδο στατιστικής ισχύος με μικρότερο μέγεθος «δείγματος». Η κατάλληλη στατιστική ανάλυση των δεδομένων εξ άλλου επιβεβαιώνει ότι η σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης δεν επηρεάζεται από τη συγχυτική δράση των χαρακτηριστικών για τα οποία έχει εφαρμοστεί η μέθοδος της εξομοίωσης.

Τα παραπάνω πλεονεκτήματα της εξομοίωσης, ωστόσο, αντισταθμίζονται από ορισμένα μειονεκτήματα, όπως είναι η αύξηση του κόστους και του χρόνου διεξαγωγής μιας μελέτης.²⁶ Επί πλέον, ορισμένοι ασθενείς ή «μάρτυρες» ενδέχεται να αποκλειστούν από μια μελέτη επειδή δεν είναι δυνατή η εξομοίωσή τους με τα κατάλληλα άτομα. Οι συγχυτές, εξ άλλου, που εξομοιώνονται κατά την επιλογή των «μαρτύρων» δεν μπορούν πλέον να αποτελέσουν αντι-

κείμενο αιτιολογικής διερεύνησης, καθώς με την εξομοίωση εξισώνεται υποχρεωτικά η συχνότητα του αντίστοιχου συγχυτή μεταξύ ασθενών και «μαρτύρων».

Όταν ο συγχυτής είναι ποιοτικό χαρακτηριστικό (π.χ. φύλο, ομάδα αίματος, οικογενειακή κατάσταση κ.ά.), τότε η εξομοίωση γίνεται με ακρίβεια και η εξουδετέρωση της σύγχυσης είναι πλήρης. Αν όμως ο συγχυτής είναι ποσοτικό χαρακτηριστικό με μεγάλο εύρος τιμών (π.χ. ηλικία, αρτηριακή πίεση κ.ά.), τότε η εξομοίωση γίνεται σε ορισμένα όρια (π.χ. οι «μάρτυρες» πρέπει να έχουν την ηλικία των ασθενών ± 5 έτη), γιατί η ακριβής εξομοίωση είναι πρακτικά πολύ δύσκολη.^{17,26} Σε ορισμένες περιπτώσεις, μάλιστα (για λόγους στατιστικής διευκόλυνσης), οι τιμές ενός ποσοτικού χαρακτηριστικού ταξινομούνται σε κατηγορίες (π.χ. ηλικία 0–10 έτη, 11–20 έτη, 21–30 έτη κ.λπ.). Όσο μεγαλύτερο είναι όμως το εύρος των επί μέρους κατηγοριών τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα πλήρους εξουδετέρωσης της συγχυτικής δράσης του ποσοτικού χαρακτηριστικού.

Η πλήρης εξομοίωση ασθενών και «μαρτύρων» καθιστά την κατανομή των συγχυτών στους ασθενείς ίδια με την κατανομή των συγχυτών στους «μάρτυρες». Έτσι, όταν η εξομοίωση αφορά σε αρκετούς συγχυτές, οι «μάρτυρες» γίνονται «όμοιοι» με τους ασθενείς και όσον αφορά στην κατανομή του μελετώμενου προσδιοριστή, καθώς ο προσδιοριστής και οι συγχυτές συσχετίζονται ισχυρά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην αποδεικνύεται σχέση μεταξύ του προσδιοριστή και της συχνότητας εμφάνισης της μελετώμενης πάθησης, ακόμη κι αν αυτή πραγματικά υπάρχει. Το φαινόμενο ονομάζεται «υπερεξομοίωση» (overmatching) και επηρεάζει κατά κύριο λόγο τα υπολογιζόμενα μέτρα σχέσης, χωρίς όμως να επηρεάζει την εγκυρότητα της μελέτης. Η υπερεξομοίωση εμφανίζεται, επίσης, όταν εξομοιώνονται ασθενείς και «μάρτυρες» ως προς χαρακτηριστικά, τα οποία στην πραγματικότητα δεν είναι συγχυτές.^{27–29}

Αναφορικά με τη σύγχυση, συστήνεται η εξουδετέρωση ορισμένων συγχυτών (όχι περισσότερο από 3 ή 4) κατά την επιλογή των «μαρτύρων» με την εφαρμογή της εξομοίωσης ή σπανιότερα και της περιοριστικής μεθόδου. Οι συγχυτές αυτοί –π.χ. ηλικία, φύλο και σπανιότερα κοινωνικοοικονομική κατάσταση– πρέπει να είναι γνωστό ότι συσχετίζονται ισχυρά με τη μελετώμενη πάθηση. Η εξουδετέρωση 3–4 συγχυτών κατά την επιλογή των «μαρτύρων» σε συνδυασμό με την εξουδετέρωση όλων των υπολοίπων –περιλαμβανομένων, αν είναι αναγκαίο, και εκείνων– που εξουδετερώθηκαν στη φάση της επιλογής των μαρτύρων κατά την ανάλυση των δεδομένων –με διαστρωματική ή πολυμεταβλητή ανάλυση– αποτελεί την καλύτερη δυνατή επιλογή για την εξουδετέρωση της σύγχυσης στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων». Σημειώνεται ότι η εξομοίωση δεν

εξασφαλίζει με βεβαιότητα την πλήρη εξουδετέρωση των συγχυτών για τους οποίους εφαρμόστηκε, ιδιαίτερα όταν οι συγχυτές είναι ποσοτικά χαρακτηριστικά. Και στην περίπτωση αυτή, όμως, η σύγχυση που ενδεχομένως υφίσταται είναι δυνατόν να εξουδετερωθεί μέσω της διαστρωματικής ή της πολυμεταβλητής ανάλυσης. Είναι σαφές ότι η εξουδετέρωση των συγχυτών κατά την ανάλυση των δεδομένων προϋποθέτει τη μέτρησή τους κατά τη διενέργεια της μελέτης. Παραδείγματος χάρη, εάν σε μια μελέτη δεν έχει συλλεχθεί η πληροφορία αναφορικά με την ηλικία των συμμετεχόντων, τότε δεν είναι δυνατόν να εξουδετερωθεί η πιθανή συγχυτική δράση της ηλικίας μέσω της διαστρωματικής ή της πολυμεταβλητής ανάλυσης.²⁸

Όταν η ατομική εξομοίωση γίνεται με σταθερό πηλίκο 1:1 (κάθε ασθενής εξομοιώνεται μ' ένα «μάρτυρα»), τότε η στατιστική ανάλυση των δεδομένων είναι σχετικά απλή διαδικασία. Στον πίνακα 6, κάθε κελί δεν αντιπροσωπεύει άτομα, αλλά ζεύγη ατόμων και, πιο συγκεκριμένα, εξομοιωμένα ζεύγη «ασθενών-μαρτύρων». Έτσι, κάθε ζεύγος «ασθενών-μαρτύρων» μπορεί να ταξινομηθεί σε έναν από τους παρακάτω τέσσερις συνδυασμούς:

- Α: Εκτεθειμένοι ασθενείς, εξομοιωμένοι με εκτεθειμένους «μάρτυρες»
- Β: Εκτεθειμένοι ασθενείς, εξομοιωμένοι με μη εκτεθειμένους «μάρτυρες»
- Γ: Μη εκτεθειμένοι ασθενείς, εξομοιωμένοι με εκτεθειμένους «μάρτυρες»
- Δ: Μη εκτεθειμένοι ασθενείς, εξομοιωμένοι με μη εκτεθειμένους «μάρτυρες».

Τα ζεύγη Α και Δ καλούνται «συμφωνούντα ζεύγη», καθώς η κατανομή στις κατηγορίες του προσδιοριστή είναι ίδια τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους «μάρτυρες», ενώ τα ζεύγη Β και Γ καλούνται «διαφωνούντα ζεύγη», καθώς η κατανομή στις κατηγορίες του προσδιοριστή είναι διαφορετική αφ' ενός στους ασθενείς και αφ' ετέρου στους «μάρτυρες».

Σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», στην οποία η ατομική εξομοίωση έχει πραγματοποιηθεί με σταθερό πηλίκο 1:1, ο λόγος των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων ισούται με Β/Γ και εκφράζει τον αριθμό των φορών που

Πίνακας 6. Δεδομένα μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων», όπου κάθε ασθενής έχει εξομοιωθεί μ' ένα «μάρτυρα».

	Εκτεθειμένοι «μάρτυρες»	Μη εκτεθειμένοι «μάρτυρες»
Εκτεθειμένοι ασθενείς	Α	Β
Μη εκτεθειμένοι ασθενείς	Γ	Δ

είναι συχνότερη η έκθεση στους ασθενείς σε σχέση με τους «μάρτυρες».

Στον πίνακα 7 φαίνονται τα δεδομένα μιας υποθετικής μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» με εξομοίωση, που διερευνά τη σχέση μεταξύ της λήψης ή όχι ασπιρίνης και της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου Reye σε παιδιά με ίωση. Στην εν λόγω μελέτη πραγματοποιήθηκε ατομική εξομοίωση με σταθερό πηλίκιο 1:1, οπότε κάθε παιδί με σύνδρομο Reye εξομοιώθηκε με ένα παιδί που είχε ίωση αλλά δεν εμφάνισε σύνδρομο Reye. Ο λόγος των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων ήταν ίσος με 57/5=11,4, που σημαίνει ότι τα παιδιά με σύνδρομο Reye έλαβαν 11,4 φορές συχνότερα ασπιρίνη για την αντιμετώπιση ιώσεων σε σχέση με τα παιδιά χωρίς σύνδρομο Reye.

Εκτός από τον υπολογισμό της τιμής 11,4 που αποτελεί τη σημειακή εκτιμήτρια του λόγου των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ιδιαίτερη σημασία έχει και ο υπολογισμός του 95% ΔΕ για το λόγο αυτόν, που πραγματοποιείται με την παρακάτω ισότητα:

$$95\% \text{ ΔΕ} = (\text{Λόγος οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων}) \times \left[\pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{B} + \frac{1}{Γ}} \right]$$

Για τα δεδομένα του πίνακα 7, το 95% ΔΕ του λόγου των οιονεί επιπτώσεων-πυκνοτήτων είναι ίσο με 4,6–28,3. Έτσι, τα δεδομένα της σχετικής μελέτης δηλώνουν ότι υπάρχει ισχυρή έως πολύ ισχυρή επιβαρυντική σχέση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου Reye και της λήψης ασπιρίνης. Το 95% ΔΕ περιλαμβάνει την τιμή 1, οπότε η σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης δεν είναι στατιστικά σημαντική σύμφωνα με τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης.

Σημειώνεται ότι η επιλογή 2–4 «μαρτύρων» για κάθε ασθενή (με σταθερό αριθμό «μαρτύρων» για κάθε ασθενή) απαιτεί πιο πολύπλοκη στατιστική ανάλυση, ενώ η επιλογή >4 «μαρτύρων» για κάθε ασθενή δεν αυξάνει επί πλέον τη στατιστική ισχύ (statistical power) του διεξαγόμενου ελέγχου. Τέλος, η ανάλυση των δεδομένων σε μια μελέτη «ασθενών-

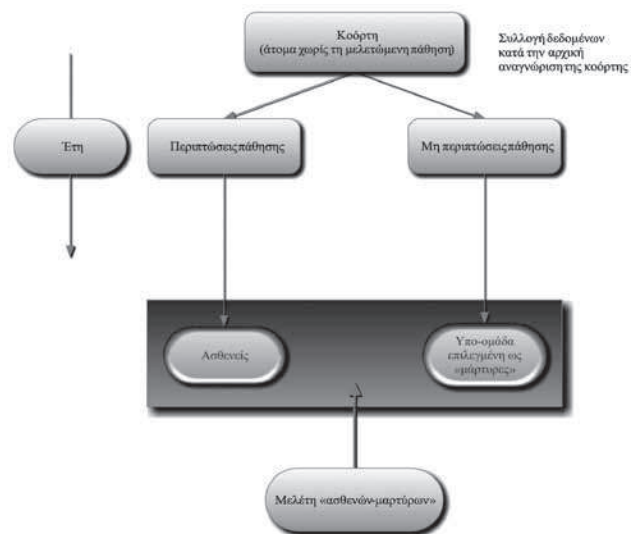
Πίνακας 7. Δεδομένα μιας υποθετικής μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» με εξομοίωση, που διερευνά τη σχέση μεταξύ της λήψης ή όχι ασπιρίνης και της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου Reye σε παιδιά με ίωση.

	Εκτεθειμένοι «μάρτυρες»	Μη εκτεθειμένοι «μάρτυρες»	Σύνολο
Εκτεθειμένοι ασθενείς	132	57	189
Μη εκτεθειμένοι ασθενείς	5	6	11
Σύνολο	137	63	200

μαρτύρων» όπου εφαρμόζεται η μέθοδος της εξομοίωσης διενεργείται με το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης «υπό συνθήκη» (conditional logistic regression).

4. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ «ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ» ΜΕ ΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΟΟΡΤΗΣ

Ο συνδυασμός των μελετών «ασθενών-μαρτύρων» με τις μελέτες κοόρτης έχει οδηγήσει στη δημιουργία μελετών, στις οποίες οι ερευνητές εκμεταλλεύονται τα πλεονεκτήματα των δύο πρώτων ειδών και περιορίζουν σημαντικά τα σφάλματα. Ουσιαστικά, πρόκειται για μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», οι οποίες πραγματοποιούνται «μέσα» σε μελέτες κοόρτης. Στην εικόνα 3 φαίνεται ο σχεδιασμός των συγκεκριμένων μελετών. Αρχικά, αναγνωρίζεται μια κοόρτη ατόμων χωρίς τη μελετώμενη πάθηση, τα οποία στη συνέχεια παρακολουθούνται στο χρόνο για την εμφάνιση ή όχι της πάθησης. Κατά την αρχική αναγνώριση της κοόρτης, συλλέγεται η απαραίτητη πληροφορία με βάση ιατρικά ιστορικά, συνεντεύξεις, εργαστηριακές εξετάσεις κ.ά. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 3, τελικά, πραγματοποιείται μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» στην οποία ασθενείς είναι όλα τα άτομα που εμφάνισαν τη μελετώμενη πάθηση κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, ενώ «μάρτυρες» είναι ορισμένα μόνο από τα άτομα, μια υποομάδα δηλαδή που δεν εμφάνισαν τη μελετώμενη πάθηση κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου παρακολούθησης. Στην περίπτωση αυτή, δηλαδή, δεν χρησιμοποιούνται ως «μάρτυρες» όλα τα άτομα της αρχικής κοόρτης τα οποία δεν εμφάνισαν τη μελετώμενη πάθηση, αλλά μόνο μια υποομάδα των συγκεκριμένων ατόμων. Εάν, για παράδειγμα, η αρχική



Εικόνα 3. Σχεδιασμών των μελετών που προκύπτουν από το συνδυασμό των μελετών «ασθενών-μαρτύρων» με τις μελέτες κοόρτης.

κοόρτη αποτελείται από 5.000 άτομα και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης συνέβησαν 50 περιπτώσεις της μελετώμενης πάθησης, τότε ως «μάρτυρες» θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν 50 άτομα της αρχικής κοόρτης, τα οποία μετά από την ολοκλήρωση της μελέτης δεν είχαν εμφανίσει τη μελετώμενη πάθηση. Είναι σαφές ότι οι «μάρτυρες» θα μπορούσαν να είναι >50, αλλά σε καμία περίπτωση δεν θα χρησιμοποιούνταν ως «μάρτυρες» όλα τα άτομα της αρχικής κοόρτης που δεν εμφάνισαν τη μελετώμενη πάθηση, δηλαδή 4.950 άτομα. Πραγματοποιώντας μελέτες που προκύπτουν από το συνδυασμό των μελετών «ασθενών-μαρτύρων» με τις μελέτες κοόρτης, περιορίζεται σημαντικά το συστηματικό σφάλμα των αντίστοιχων μελετών «ασθενών-μαρτύρων» και το κόστος διεξαγωγής των αντίστοιχων μελετών κοόρτης.

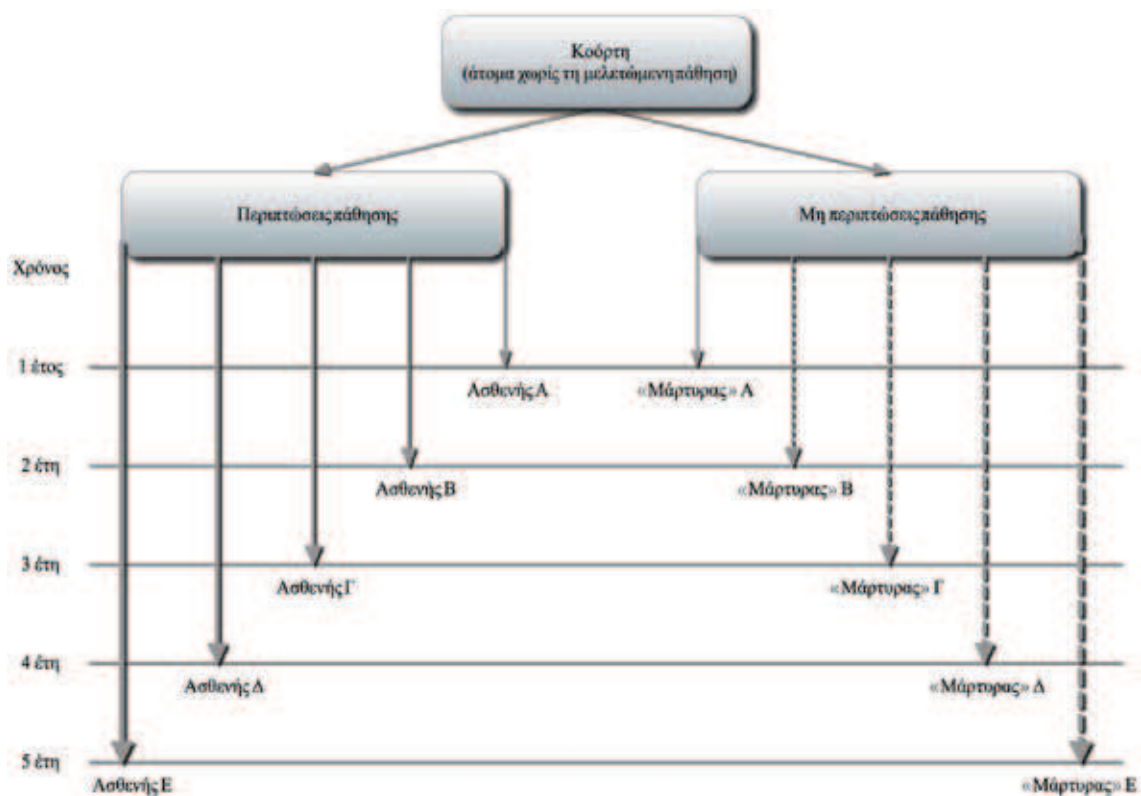
Οι μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», οι οποίες πραγματοποιούνται «μέσα» σε μελέτες κοόρτης, διακρίνονται στις «φωλιασμένες» μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (nested "case-control" studies) και στις μελέτες «ασθενών-κοόρτης» (case-cohort studies).

4.1. «Φωλιασμένες» μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»

Στην εικόνα 4 φαίνεται ο σχεδιασμός των «φωλιασμένων» μελετών «ασθενών-μαρτύρων». Στις μελέτες αυτές,

οι «μάρτυρες» συνιστούν ένα «δείγμα» ατόμων, τα οποία βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης της πάθησης κάθε φορά που αναγνωρίζεται μία περίπτωση πάθησης, κάθε φορά δηλαδή που αναγνωρίζεται ένας ασθενής. Ένα άτομο που επιλέγεται σε κάποια χρονική στιγμή ως «μάρτυρας» ενδέχεται να αποτελέσει στη συνέχεια μια περίπτωση πάθησης. Αναλυτικότερα, αρχικά αναγνωρίζεται μια κοόρτη ατόμων χωρίς τη μελετώμενη πάθηση, τα οποία στη συνέχεια παρακολουθούνται για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα και καταγράφονται οι περιπτώσεις πάθησης και οι αντίστοιχοι «μάρτυρες».

Στην εικόνα 4 φαίνεται ένα υποθετικό παράδειγμα μιας «φωλιασμένης» μελέτης «ασθενών-μαρτύρων», που διαρκεί 5 έτη και συμβαίνουν 5 περιπτώσεις πάθησης. Η περίπτωση ή, αλλιώς, ο ασθενής Α συμβαίνει μετά από το 1ο έτος της παρακολούθησης, ο ασθενής Β μετά το 2ο έτος, ο ασθενής Γ μετά το 3ο έτος, ο ασθενής Δ μετά το 4ο έτος και ο ασθενής Ε μετά από το 5ο έτος. Τη χρονική στιγμή που αναγνωρίζεται μια νέα περίπτωση πάθησης, επιλέγεται και ο αντίστοιχος «μάρτυρας» μεταξύ εκείνων των ατόμων της αρχικής κοόρτης που δεν έχουν εμφανίσει ακόμη την πάθηση. Τα βέλη με τις συνεχείς γραμμές στην αριστερή πλευρά της εικόνας 4 απεικονίζουν την εμφάνιση των νέων περιπτώσεων της πάθησης στο χρόνο, ενώ



Εικόνα 4. Σχεδιασμός των «φωλιασμένων» μελετών «ασθενών-μαρτύρων».

τα βέλη με τις διακεκομμένες γραμμές στη δεξιά πλευρά της εικόνας απεικονίζουν τους αντίστοιχους «μάρτυρες». Οι «μάρτυρες» δεν έπασχαν από τη μελετώμενη πάθηση, αλλά ήταν σε κίνδυνο να την εμφανίσουν έως τη στιγμή που την εμφάνισαν οι αντίστοιχοι ασθενείς. Για παράδειγμα, ο «μάρτυρας» Α επιλέγεται αμέσως μετά από την αναγνώριση του ασθενούς Α, μετά δηλαδή από το 1ο έτος παρακολούθησης, και μέχρι εκείνη τη στιγμή δεν είχε εμφανίσει τη μελετώμενη πάθηση, αλλά ήταν υποψήφιος να την εμφανίσει. Στη συνέχεια, ο «μάρτυρας» Α εξακολουθεί να βρίσκεται σε κίνδυνο να εμφανίσει την πάθηση και να συμπεριληφθεί μετέπειτα και στους ασθενείς της μελέτης. Στο τέλος της πενταετούς διάρκειας της μελέτης έχουν αναγνωρισθεί 5 περιπτώσεις πάθησης και τις αντίστοιχες χρονικές στιγμές έχουν επιλεγεί 5 «μάρτυρες».

οι «μάρτυρες» επιλέγονται με τυχαίο τρόπο από την αρχική κοόρτη των ατόμων χωρίς τη μελετώμενη πάθηση και μετά από την αναγνώριση όλων των ασθενών της μελέτης, ενώ στις δεύτερες κάθε φορά που αναγνωρίζεται ένας ασθενής, την ίδια χρονική στιγμή επιλέγεται και ένας «μάρτυρας» από την αρχική κοόρτη. Έτσι, στις φωλιασμένες μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» ουσιαστικά οι ασθενείς εξομοιώνονται με τους «μάρτυρες» αναφορικά με τον ημερολογιακό χρόνο και τη διάρκεια της παρακολούθησης, γεγονός που δεν συμβαίνει στις μελέτες «ασθενών-κοόρτης». Σημειώνεται ότι στην ίδια μελέτη «ασθενών-κοόρτης» είναι δυνατόν να μελετηθούν διαφορετικές παθήσεις, με την αναγνώριση διαφορετικών σειρών ασθενών, χρησιμοποιώντας την ίδια σειρά «μαρτύρων».

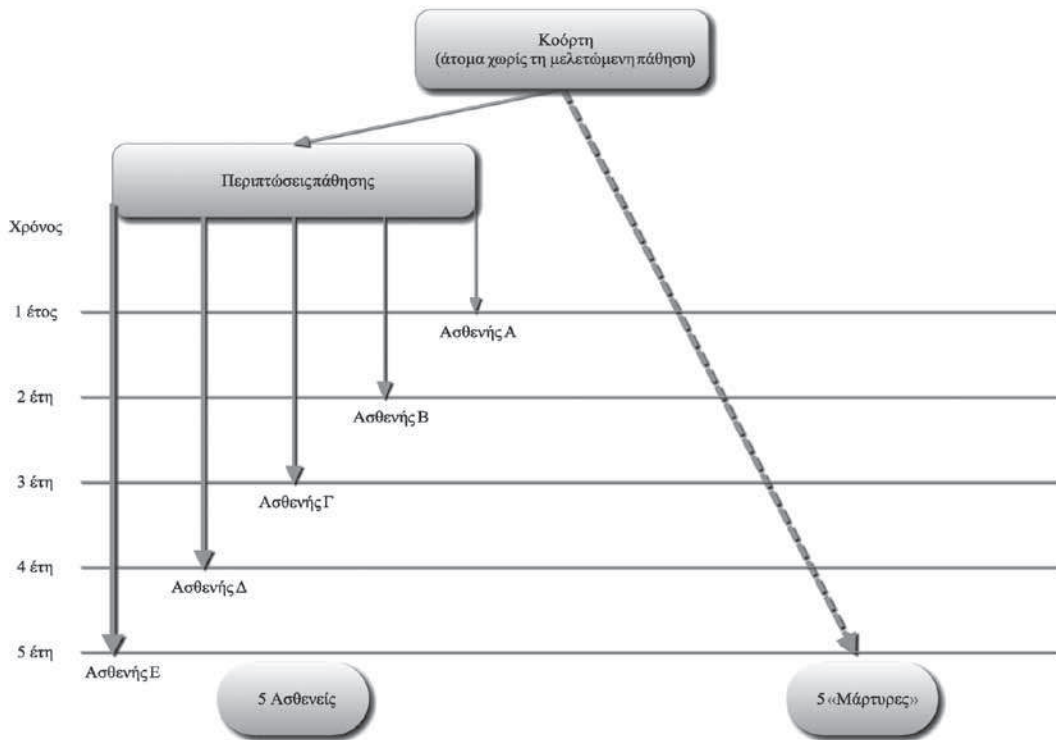
4.2. Μελέτες «ασθενών-κοόρτης»

Στην εικόνα 5 φαίνεται ο σχεδιασμός μιας υποθετικής μελέτης «ασθενών-κοόρτης» διάρκειας 5 ετών, στην οποία οι 5 περιπτώσεις της μελετώμενης πάθησης (ασθενείς) αναγνωρίζονται την ίδια χρονική στιγμή με τις 5 περιπτώσεις της «φωλιασμένης» μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» της εικόνας 4. Η διαφορά ανάμεσα στις μελέτες «ασθενών-κοόρτης» και στις «φωλιασμένες» μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» έγκειται στον τρόπο επιλογής των «μαρτύρων», καθώς στις πρώτες

5. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα των μελετών «ασθενών-μαρτύρων» είναι τα εξής:

- Κατάλληλες για τη μελέτη σπάνιων παθήσεων
- Κατάλληλες για τη μελέτη παθήσεων με μεγάλο χρόνο επαγωγής
- Μικρότερο κόστος σε σχέση με τις αντίστοιχες μελέτες κοόρτης
- Μικρότερο χρονικό διάστημα διεξαγωγής σε σχέση με τις αντίστοιχες μελέτες κοόρτης και κατ' επέκταση



Εικόνα 5. Σχεδιασμός των μελετών «ασθενών-κοόρτης».

ταχύτερα αποτελέσματα

- Συνήθως, απαιτείται μικρότερος αριθμός συμμετεχόντων σε σχέση με τις υπόλοιπες μη πειραματικές επιδημιολογικές μελέτες
- Είναι δυνατή η ταυτόχρονη μελέτη διαφόρων προσδιοριστών
- Σχετικά απλές στην εκπόνησή τους.

Τα σημαντικότερα μειονεκτήματα των μελετών «ασθενών-μαρτύρων» είναι τα εξής:

- Δεν είναι δυνατός ο απ' ευθείας 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
- Δεν είναι δυνατή η μελέτη σπάνιων προσδιοριστών
- Δυσκολίες στην επιλογή της κατάλληλης σειράς «μαρτύρων»
- Υστερούν έναντι των αντίστοιχων μελετών κοόρτης στη διαπίστωση αιτιολογικών σχέσεων
- Η πληροφορία αναφορικά με τους συγγυτές καθορίζεται από τα διαθέσιμα αρχεία και το βαθμό έγκυρης ανάκλησης των συμμετεχόντων.

6. ΣΥΝΟΨΗ

Τα τελευταία χρόνια αυξάνονται συνεχώς οι μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», καθώς παρέχουν την πληροφορία που θα προέκυπτε από τις αντίστοιχες μελέτες κοόρτης, αλλά ταχύτερα και με μικρότερο κόστος. Ο σχεδιασμός μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων», όπως επίσης η ανάλυση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της, διαφέρουν τελείως από μια μελέτη κοόρτης.

Στις μελέτες κοόρτης με δύο μελετώμενες ομάδες ατόμων, η μια ομάδα περιλαμβάνει τα εκτεθειμένα άτομα (ενδεικτική κατηγορία του προσδιοριστή), ενώ η δεύτερη

ομάδα περιλαμβάνει τα μη εκτεθειμένα άτομα (κατηγορία αναφοράς του προσδιοριστή). Στην περίπτωση αυτή, τα μελετώμενα άτομα παρακολουθούνται για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα στο οποίο μπορεί να εμφανίσουν ή όχι τη μελετώμενη πάθηση. Στη συνέχεια, μετράται η συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης πάθησης κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, έτσι ώστε να συγκριθούν οι συχνότητες μεταξύ εκτεθειμένων και μη.

Οι μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» αποβλέπουν στην επίτευξη των ίδιων στόχων με τις μελέτες κοόρτης, αλλά αποτελεσματικότερα, χρησιμοποιώντας «δείγματα» –ή, καλύτερα, υποσύνολα– και όχι ολόκληρους πληθυσμούς. Στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», αρχικά καθορίζονται οι ασθενείς και οι «μάρτυρες», καθορίζονται δηλαδή τα άτομα που πάσχουν ή όχι από μια συγκεκριμένη πάθηση, και στη συνέχεια λαμβάνεται η πληροφορία αναφορικά με το αν ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία ή στην κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή. Δυστυχώς, στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» δεν είναι δυνατός ο απ' ευθείας υπολογισμός των μέτρων συχνότητας σε εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα, παρά μόνο ο υπολογισμός του λόγου των μέτρων συχνότητας. Στις μελέτες αυτές υπολογίζεται ο λόγος των οίωνει επιπτώσεων-πυκνοτήτων, που αποτελεί έγκυρη εκτίμηση του λόγου των πραγματικών επιπτώσεων-πυκνοτήτων, χωρίς όμως να χρειάζεται να ληφθεί πληροφορία για κάθε άτομο του πληθυσμού-πηγή.

Τόσο οι μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» όσο και οι μελέτες κοόρτης αποτελούν μη πειραματικές μελέτες που χρησιμοποιούνται στην αιτιογνωστική Επιδημιολογία και χαρακτηρίζονται από σημαντικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Τα τελευταία χρόνια, ο συνδυασμός των δύο αυτών ειδών μελετών έχει οδηγήσει στη δημιουργία των «φωλιασμένων» μελετών «ασθενών-μαρτύρων» και των μελετών «ασθενών-κοόρτης», που χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη εγκυρότητα και μικρότερο συστηματικό σφάλμα.

ABSTRACT

“Case-control” studies

P. GALANIS

Center for Health Services Management and Evaluation, Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(2):240–257

Epidemiological studies include experimental and non experimental studies. Experimental studies include clinical trials, field trials and community intervention trials, while non experimental studies include quasi experimental studies, follow-up studies (in which subjects are selected with reference to their determinant status), “case-control” stud-

ies (in which subjects are selected in reference to their illness status), cross-sectional studies and ecological studies. The “case-control” study aims at achieving the same goals as a follow-up study but more efficiently, using “sampling”. Properly carried out, “case-control” studies provide information that mirrors what could be learned from a follow-up study, usually at considerably less cost and time. In “case-control” studies, the source population is the population that gives rise to the cases included in the study. The control series should be sampled from the person-time of the source population so that the determinant distribution of the controls sampled mirrors the determinant distribution of the person-time in the source population. There are a number of options in “case-control” studies for selecting a control series: (a) Population controls, (b) random-digit dialing, (c) neighborhood controls, (d) friends controls, (e) hospital- or clinic-based controls and (f) dead people, among others. In a “case-control” study, one can calculate the quasi incidence-densities ratio which is a valid estimation of the real incidence-densities ratio in a population without having to obtain individual information on every person in the source population.

Key words: “Case-control” studies, Incidence-densities ratio, Matching, Source population, Study population

Βιβλιογραφία

1. MIETTINEN OS. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley & Sons, Inc, New York, 1985
2. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Εγχειρίδιο Επιδημιολογίας*. Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2010
3. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Κλινική και Επιδημιολογική Έρευνα. Βασικές έννοιες*. Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2012
4. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΖΑΧΟΣ Ι, ΤΣΙΛΙΔΗΣ Κ. *Επιδημιολογία Ι*. Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2004
5. ΤΣΙΛΙΔΗΣ Κ. *Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»*. Αιτιογνωστικές μεταπειραματικές μελέτες με δευτερογενή ορισμό του υποκείμενου πληθυσμού. Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής, Αθήνα, 2003
6. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΚΑΛΑΠΟΘΑΚΗ Β, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Ε. *Προληπτική Ιατρική και δημόσια υγεία*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2000
7. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Επιδημιολογία. Αρχές, μέθοδοι, εφαρμογές*. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 1982
8. MIETTINEN OS. *Course notes on meta-epidemiology. From epidemiology to applied research*. Erasmus Summer Programme, Rotterdam, The Netherlands, 1994:31–41
9. MIETTINEN OS. Etiologic research. Needed revisions of concepts and principles. *Scand J Work Environ Health* 1999, 25:484–490
10. MIETTINEN OS. *Advanced study design*. Erasmus Summer Programme, Rotterdam, The Netherlands, 1993:11–45
11. MIETTINEN OS. The “case-control” study: Valid selection of subjects. *J Chronic Dis* 1985, 38:543–548
12. MIETTINEN OS. *Epidemiologic research: Concepts*. Erasmus Summer Programme, Rotterdam, The Netherlands, 1999:1–16
13. ROTHMAN KJ. *Epidemiology. An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002
14. ROTHMAN KJ, GREENLAND S, LASH T. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008
15. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Στατιστικά μοντέλα για την ανάλυση των επιδημιολογικών δεδομένων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2006, 23:404–417
16. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Μέτρα συχνότητας των νοσημάτων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:178–191
17. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Γενική και κλινική Επιδημιολογία. Εγχειρίδιο Επιδημιολογίας και αρχών κλινικής έρευνας*. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 2002
18. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott & Raven, Philadelphia, 1998
19. LASKY T, STOLLEY PD. Selection of cases and controls. *Epidemiol Rev* 1994, 16:6–17
20. WACHOLDER S, SILVERMAN DT, McLAUGHLIN JK, MANDEL JS. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol* 1992, 135:1029–1041
21. HOWE GR. Using dead controls to adjust for confounders in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1991, 134:689–690
22. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαστρωματική ανάλυση δεδομένων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 21:378–384
23. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και σύγχυση στην εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:170–177
24. ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ, ΛΑΜΠΡΟΥ Α, ΜΕΛΛΟΥ Κ. *Επιδημιολογία ΙΙ*. Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2005
25. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Στατιστική αλληλεπίδραση και τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 21:137–147
26. REENBERG RS, DANIELS SR, FLANDERS DW, ELEY WJ, BORING JR. *Medical epidemiology*. Prentice-Hall International, London, 1993
27. WACHOLDER S, McLAUGHLIN JK, SILVERMAN DT, MANDEL JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992, 135:1019–1028
28. WACHOLDER S, SILVERMAN DT, McLAUGHLIN JK, MANDEL JS. Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol* 1992, 135:1042–1050
29. SØRENSEN HT, GILLMAN MW. Matching in case-control studies. *Br Med J* 1995, 310:329–330

Corresponding author:

P. Galanis, 14 Dikis street, GR-157 73 Athens, Greece
e-mail: pegalan@nurs.uoa.gr