

Specifične epidemiološke raziskave

Javno zdravje in epidemiologija

Osnoven namen specifičnih epidemioloških raziskav

- Ugotavljanje pravilne, nepristranske in veljavne razlike med **skupino z dejavnikom tveganja (ali intervencijo)** in njeno **kontrolno skupino**.

Kvalitetne epidemiološke raziskave imajo naslednje funkcije:

- 1. Omogočajo primerjanje določenih spremenljivk (npr. frekvenc bolezni) med:**
 - dvema ali več skupinami v določeni časovni točki,**
 - izjemoma pa v isti skupini pred izpostavljenostjo dejavniku tveganja (ali intervenciji) in po njej.**

Kvalitetne epidemiološke raziskave imajo naslednje funkcije:

2. Omogočajo ocenjevanje kvantitativnih razlik v:

- absolutnih vrednostih (tveganja in stopnje), ali**
- relativnih vrednostih (relativna tveganja in razmerja obetov).**

Kvalitetne epidemiološke raziskave imajo naslednje funkcije:

3. Omogočajo določitev časa pojavljanja dejavnika tveganja in bolezni (učinka dejavnika tveganja) zaradi določitve časovnega (temporalnega) zaporedja.

Kvalitetne epidemiološke raziskave imajo naslednje funkcije:

4. Načrtovane morajo biti tako, da čim bolj zmanjšajo:

- **pristranosti,**
- **naključne napake,**
- **beganja,**
- **sinergizme in modifikacije učinkov,** ki bi lahko **otežkočili interpretacijo zbranih podatkov.**

Epidemiološke raziskave in razvoj hipotez

- V znanosti predstavlja **razvoj hipotez** kritičen korak.
- S hipotezami oblikujemo **napovedi**, ki jih potem testiramo z nadaljnjim raziskovanjem (statističnimi testi).
- Če so rezultati raziskav (testov) konzistentni s hipotezami, hipotez še ne potrdijo, so pa hipoteze bolj verjetne. Če rezultati raziskav (testov) niso konzistentni s hipotezami, potem hipoteze zavrnemo ali modificiramo.

Kriteriji izbire ustreznih tipov epidemioloških raziskav

- Čas, potreben za izvedbo.
- Stroški.
- Dostopnost podatkov.
- Prednosti in pomanjkljivosti različnih vrst epidemioloških raziskav.

Osnovni tipi epidemioloških raziskav

- **Observacijske raziskave za generiranje hipotez:**
 - Prečne raziskave.
 - Prečne ekološke raziskave.
 - Longitudinalne ekološke raziskave.
- **Observacijske raziskave za generiranje in testiranje hipotez:**
 - Kohortne raziskave.
 - Raziskave primer - kontrola.
- **Eksperimentalne raziskave za testiranje hipotez:**
 - Randomizirane kontrolirane klinične raziskave.
 - Randomizirane kontrolirane terenske raziskave.

Observacijske raziskave za generiranje hipotez

- Prečne raziskave.
- Prečne ekološke raziskave.
- Longitudinalne ekološke raziskave.

Prečne raziskave

- Prečne raziskave so raziskave populacije v **točno določeni točki v času**:
 - **Intervjuji.**
 - **Množični presejalni (screening) programi.**

Prečne raziskave – značilnosti (1)

- Izvedba je **hitra** in **enostavna**.
- Določajo:
 - **prevalence** dejavnikov tveganja in
 - **frekvence** prevalenčnih primerov bolezni za točno opredeljeno populacijo.
- Merijo **aktualno** zdravstveno stanje prebivalstva.
- Omogočajo **načrtovanje zmogljivosti** sistema zdravstvenega varstva in določanje prioritete.

Prečne raziskave - značilnosti (2)

- Podatki o **izpostavljenosti dejavniku tveganja** in **prisotnosti bolezni** se zbirajo istočasno.
- **Časovnega zaporedja** vzroka in učinka ni mogoče določiti.

Prečne raziskave - značilnosti (3)

- **Neymanova napaka:** v raziskave se vključujejo predvsem posamezniki z indolentnimi in dalj časa trajajočimi boleznimi. V raziskavah je zato manj bolnikov z resnimi agresivnimi boleznimi, ker ti umrejo še preden je bolezen odkrita, s presejalnimi programi pa se odkrije predvsem bolnike z manj agresivnimi boleznimi.

Prečne raziskave – značilnosti (4)

- Ponavljanje prečnih raziskav lahko pokaže **spremembe dejavnikov tveganja in frekvenc bolezni** v populaciji **tekom časa**, ne pa narave njihove povezanosti.
- S podatki iz takih raziskav se lahko **generira hipoteze**, ni pa mogoče testirati učinkovitosti intervencij.

Prečne raziskave - uporabnost

- Epidemiologija nalezljivih bolezní; kdo je bil okužen in kdaj:
 - akutni serum,
 - konvalescentni serum.

Prečne raziskave – povzetek

- Prednosti:
 - hitre in enostavne,
 - primerne za generiranje hipotez.
- Pomanjkljivosti:
 - ne kažejo na časovno zaporedje dejavnikov tveganja in bolezni,
 - Neymanova napaka,
 - niso primerne za testiranje hipotez.

Prečne ekološke raziskave

- Prečne ekološke raziskave povezujejo **frekvence nekaterih značilnosti** (npr. kajenje) s **frekvencami njihovih posledic** (npr. rak pljuč) v **istem geografskem področju**.

Prečne ekološke raziskave - pomisleki

- S temi raziskavami je možno **generirati hipoteze**, ni pa mogoče prikazati zaključkov o vzročnih povezavah. Ne vemo, ali so ljudje, ki so dobili rak pljuč tudi tisti, ki so kadili (ekološka zmota).

Prečne ekološke raziskave – ekološka zmota (1)

- “V našem kraju je zrak zelo onesnažen in veliko ljudi je zbolelo za rakom pljuč, zato onesnažen zrak povzroča rak pljuč”.

Prečne ekološke raziskave – ekološka zmota (2)

- Ali statistična povezanost dokazuje vzročno povezanost?
- Ali so podatki prilagojeni starosti?
- Ali je bilo ugotovljeno, da se je vzrok pojavil pred učinkom?
- Ali so bile vse druge razlage povezanosti eliminirane?

Prečne ekološke raziskave - povzetek

■ Prednosti:

- hitre in enostavne,
- primerne za generiranje hipotez.

■ Pomanjkljivosti:

- podatki niso povezani s posamezniki, zato ni možno prikazati zaključkov o vzročnih povezavah,
- ekološka zmota,
- niso primerne za testiranje hipotez.

Longitudinalne ekološke raziskave

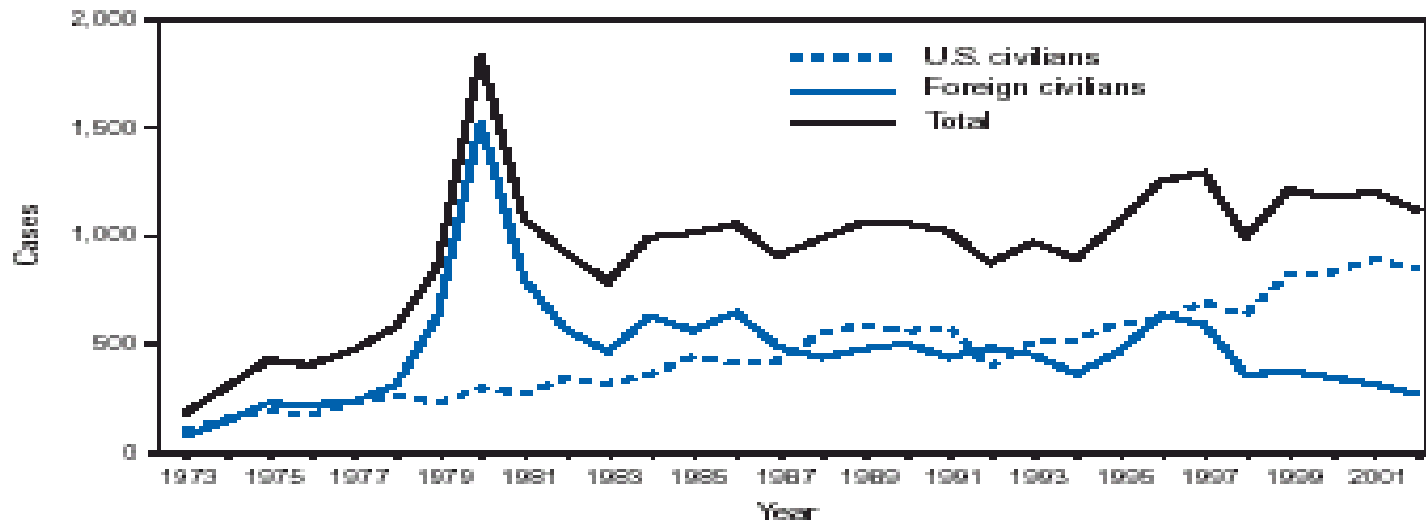
- Longitudinalne ekološke raziskave z uporabo **stalnega opazovanja** ali **pogostih prečnih raziskav** omogočajo **oceno trendov stopenj bolezni** preko daljšega časa v točno opredeljeni populaciji.

Longitudinalne ekološke raziskave - značilnosti

- Omogočajo primerjavo trendov sprememb v stopnjah bolezni s spremembami v družbi:
 - vojne,
 - priseljevanje,
 - uvedba novih cepiv in zdravil.

Incidenčne stopnje malarije (ZDA, 1973 – 2002)

FIGURE 1. Number of malaria cases among U.S. and foreign civilians — United States,* 1973–2002†



* Includes Puerto Rico, Guam, and the U.S. Virgin Islands.

† The substantial increase in the number of cases reported for 1980 primarily reflects cases diagnosed among immigrants from Southeast Asia.

Observacijske raziskave za generiranje in testiranje hipotez

- Kohortne raziskave.
- Raziskave primer - kontrola.

Kohortne raziskave – definicija kohorte

- **Kohorta je jasno opredeljena skupina oseb s skupno statistično značilnostjo.**

Kohortne raziskave – izbor udeležencev

- V kohortnih raziskavah se najprej oblikuje eno ali več **kohort** s specifično **izbiro oseb**, ki **so** ali pa **niso** bile **izpostavljene** enemu ali več **dejavnikom tveganja**,
- Posamezne udeležence v raziskavi se lahko izbere z **naključnim izborom** vzorca populacije.

Kohortne raziskave - izvedba

- Po predvideni popolnitvi kohort se pri posameznikih v njih dolgoročno ugotavlja, če:
 - so zboleli za **boleznimi**, ki so predmet zanimanja, in če
 - **dejavniki tveganja**, določeni ali izmerjeni na začetku raziskave, **napovedujejo** te **bolezni**.

Kohortne raziskave - razdelitev

- **Prospektivne** kohortne raziskave.
- **Retrospektivne** kohortne raziskave.

Prospektivne kohortne raziskave

Sedanji čas

Izbira udeležencev in
zbiranje podatkov
o dejavnikih tveganja



Prihodnost

Zbiranje podatkov
o izidih

Retrospektivne kohortne raziskave

Preteklost

Izbira udeležencev in
zbiranje podatkov
o dejavnikih tveganja



Sedanji čas

Zbiranje podatkov
o izidih

Prospektivne kohortne raziskave

- V **prospektivni kohortni raziskavi** se udeležence raziskave v kohortah izbere v **sedanjosti**. Istočasno se zbere in uredi njihove podatke, enake podatke pa se potem zbira **preko daljšega časovnega obdobja**.

Prospektivne kohortne raziskave – prednosti (1)

- Raziskovalci lahko med potekom raziskave **natančno nadzirajo zbiranje podatkov** o udeležencih in dejavnikih tveganja, ter **dogodke, učinke in izide natančno preučijo** in pravilno **razvrstijo**.

Prospektivne kohortne raziskave – prednosti (2)

- Ocene tveganj so resnična (absolutna) tveganja za preučevane skupine.
- Raziskovalci lahko preučujejo različne bolezni, ki se med raziskavo pojavijo, tudi tiste, na katere na začetku niso pomislili.

Prospektivne kohortne raziskave - pomanjkljivosti

- Raziskovalci lahko preučujejo samo tiste **dejavnike tveganja**, ki so bili **določeni** in **izmerjeni** na **začetku raziskave**.
- **Visoki stroški.**
- Prospektivne kohortne raziskave običajno **trajajo zelo dolgo.**

Prospektivne kohortne raziskave – Framinghamska študija

- Framinghamska študija o srčnih boleznih:
 - začetek 1950, nadaljuje se še danes,
 - približno 5000 udeležencev,
 - že med raziskavo udeleženci razdeljeni v skupine z **nizkim, intermediarnim in visokim tveganjem** za pojav srčne bolezni v 8 letih.

Framinghamska študija - tveganje srčne bolezni v 8 letih (moški, 45 let) (1978)

<u>Nizko tveganje:</u>	<u>Tveganje</u>	<u>RR</u>
– vsi naštetih dejavniki:	2,2%	
■ nekadilec		
■ brez glukozne intolerance		
■ brez hipertrofije L prekata		
■ nizek sistoličen tlak (< 105 mm Hg)		
■ nizek holesterol (< 4,8 mmol/l)		

Framinghamska študija - tveganje srčne bolezni v 8 letih (moški, 45 let) (1978)

<u>Intermediarno tveganje:</u>	<u>Tveganje</u>	<u>RR</u>
– eden od naštetih dejavnikov:		
■ kadilec	3,8%	1,7
■ glukozna intoleranca	3,9%	1,8
■ hipertrofija L prekata	6,0%	2,7
■ huda hipertenzija (> 195 mm Hg)	8,4%	3,8
■ visok holesterol (> 8,7 mmol/l)	8,5%	3,8

Framinghamska študija - tveganje srčne bolezni v 8 letih (moški, 45 let) (1978)

- Visoko tveganje:
 - vsi dejavniki, naštetih pri intermediarnem tveganju.
- Tveganje: 77,8%.
- RR: 35,4.

Retrospektivne kohortne raziskave

- Tveganju izpostavljeno skupino se **oblikuje** in definira na podlagi **podatkov iz preteklosti** (npr. Hirošima, 1945).
- Udeležence raziskave se preko zapisov spremlja stalno. Ugotovi se, do kakšnih izidov je pri njih prišlo (rak, smrt).
- **Manjši stroški.**
- **Krajše trajanje.**

Kohortne raziskave – povzetek (1)

■ Prednosti:

- **retrospektivna** ali **prospektivna** izvedba,
- omogočajo pridobivanje **resničnih (absolutnih) mer tveganja**,
- omogočajo **preučevanje velikega števila različnih izidov (bolezni)**,
- omogočajo **preučevanje redkih dejavnikov tveganja**.

Kohortne raziskave – povzetek (2)

- Pomanjkljivosti:
 - **visoki stroški** in **dolgotrajna izvedba** (še posebej prospektivne),
 - omogočajo preučevanje samo **tistih dejavnikov tveganja**, ki so opredeljeni in izmerjeni **na začetku raziskave**,
 - uporabne samo za preučevanje **običajnih bolezni**,
 - **pomanjkljiv follow – up** (izpad udeležencev).

Raziskave primer - kontrola

- Udeležence raziskave se razdeli v skupine na podlagi **izida** (**imajo** ali pa **nimajo bolezni**, ki raziskovalce zanima), te skupine pa se med seboj primerja glede na **frekvenco izpostavljenosti** možnim dejavnikom tveganja.

Raziskave primer kontrola - značilnosti

- **Resničnega tveganja** pri raziskavah primer kontrola **ni mogoče določiti**, ker podatkov o osnovni populaciji ni na voljo.
- Omogočajo določitev **razmerja obetov** (ocena relativnega tveganja končnega izida).
- Izbor kontrol se prilagodi značilnostim primerov (spol, starost, rasa, izobrazba, okolje, itd ...)

Raziskave primer kontrola – eozinofilija mialgija sindrom (EMS)

- Eozinofilija mialgija sindrom –
definicija primera:
 - eozinofilni granulociti $> 1000/\mu\text{mol}$,
 - generalizirana mialgija, ki onemogoča normalne življenjske aktivnosti,
 - izključitev vseh ostalih stanj s podobnimi simptomi in znaki (rak, okužbe, itd ...).

Sindrom - definicija

- Znaki, ki se skupaj pojavljajo pri kaki bolezni (Slovenski medicinski slovar, 2002).

EMS: vir L - triptofana, ki so ga uporabljali primeri in kontrole (1990)

	<u>Primeri</u>	<u>Kontrole</u>
<u>Showa Denka</u>	45	18
<u>Ostali</u>	1	23
Total	46	41

$$\text{Izračun razmerja obetov (OR)} = \frac{45 \times 23}{18 \times 1} = 57,5$$

Raziskave primer kontrola – povzetek (1)

- Prednosti:
 - **hitre in enostavne,**
 - omogočajo preučevanje **velikega števila dejavnikov tveganja,**
 - uporabne za preučevanje **redkih bolezni.**

Raziskave primer kontrola – povzetek (2)

- Pomanjkljivosti:
 - možno je pridobiti samo **relativne mere tveganja**,
 - **spominska pristranost**,
 - **izbor kontrol** lahko zelo **težak**,
 - **časovno zaporedje** je lahko **nejasno**,
 - omogočajo preučevanje samo **enega izida**.

Eksperimentalne raziskave za testiranje hipotez

- Randomizirane kontrolirane klinične raziskave.
- Randomizirane kontrolirane terenske raziskave.

Randomizacija

- **Random** (angl.): naključje.
- **Randomizacija** je proces razporejanja primerov, oz. posameznikov, v kontrolno ali eksperimentalno skupino na osnovi naključne izbire.

Randomizirane kontrolirane klinične raziskave (1)

- **Intervencijska (eksperimentalna) skupina** prejme **eksperimentalno terapijo**.
- **Kontrolna skupina** prejme ne – eksperimentalno terapijo, ki je lahko **placebo** ali pa že **preizkušena terapija v standardni rabi**.

Randomizirane kontrolirane klinične raziskave (2)

- Obveščeni pristanek.
- Slepe raziskave.
- Dvojno slepe raziskave.

Randomizirane kontrolirane klinične raziskave - značilnosti

- Do skrajnosti lahko **zmanjšajo pristranost**.
- Težave z morebitnimi **spremembami terapije** in **izpad udeležencev** iz raziskav.
- **Etični problemi** (kirurški posegi, zelo učinkovita eksperimentalna terapija, itd ...).

Randomizirane kontrolirane terenske raziskave

- Namesto eksperimentalne terapije se v teh raziskavah preučuje **različne načine preprečevanja** nastanka ali razvoja bolezni.
- Udeležence se naključno razvrsti v skupino, ki prejme **preventivno intervencijo** (npr. cepivo), ter v skupino, ki dobi **placebo** (npr. fiziološka raztopina).

Eksperimentalne raziskave za testiranje hipotez – povzetek (1)

- Prednosti:

- “zlati standard” pri preučevanju zdravstvenih intervencij (klinične in terenske raziskave),
- omogočajo dober nadzor in kontrolo nad izvedbo.

Eksperimentalne raziskave za testiranje hipotez – povzetek (2)

- **Pomanjkljivosti:**
 - **visoki stroški in dolgotrajna izvedba,**
 - **spremembe v terapiji in izpad,**
 - **notranja in zunanja veljavnost,**
 - **etični problemi.**