

## Βασικές αρχές ανάλυσης των επιδημιολογικών δεδομένων<sup>#</sup>

Π. Γαλάνης,<sup>##</sup>  
Ν. Πετρόγλου,  
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,  
Τμήμα Νοσηλευτικής,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Fundamental principles  
of epidemiological data analysis

*Abstract at the end of the article*

1. Εισαγωγή
2. Μέτρα συχνότητας
  - 2.1. Εμπειρικά μέτρα συχνότητας
  - 2.2. Θεωρητικά μέτρα συχνότητας
3. Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέτρων συχνότητας
  - 3.1. Επίπτωση-ποσοστό, επιπολασμός
  - 3.2. Επίπτωση-πυκνότητα
4. Μέτρα αποτελέσματος
5. Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέτρων αποτελέσματος
  - 5.1. Μελέτες κοορτών: Επίπτωση-ποσοστό, επιπολασμός
  - 5.2. Μελέτες κοορτών: Επίπτωση-πυκνότητα
  - 5.3. Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»
6. Υπολογισμός των τιμών P
  - 6.1. Επίπτωση-ποσοστό
  - 6.2. Επίπτωση-πυκνότητα
  - 6.3. Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»
7. Συμπέρασμα

### Λέξεις ευρετηρίου

Διάστημα εμπιστοσύνης  
Επίπτωση-ποσοστό  
Επίπτωση-πυκνότητα  
Μελέτες ασθενών-μαρτύρων  
Μελέτες κοορτών

*Υποβλήθηκε 3.7.2004*

*Εγκρίθηκε 7.10.2004*

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην παρούσα εργασία περιγράφονται τα στατιστικά «εργαλεία» με τα οποία αναλύονται απλά επιδημιολογικά δεδομένα. Με τον όρο απλά δεδομένα νοούνται τα στοιχειώδη ή αδρά δεδομένα\* (crude data) που μπορούν να εξαχθούν από μια επιδημιολογική μελέτη, δηλαδή τα δεδομένα από μια μελέτη όπου απουσιάζουν οι συγχυτές. Θα αναφερθούν οι μαθηματικοί τύποι που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των «διαστημάτων εμπιστοσύνης» (confidence intervals)\*\* των βασικών επιδημιολογικών μέτρων. Τονίζεται η υπεροχή της εκτίμησης των διαστημάτων εμπιστοσύνης των μέτρων συχνότητας ή αποτελέσματος έναντι του ελέγχου της

στατιστικής σημαντικότητας (statistical significance testing) και της εξαγωγής των τιμών p (p-values), που είναι τα παρατηρούμενα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.<sup>1-11</sup>

Οι μαθηματικοί τύποι που θα εκτεθούν επιτρέπουν την εξαγωγή αποτελεσμάτων μόνο κατά προσέγγιση και ισχύουν μόνο για μελέτες με μεγάλο αριθμό δεδομένων. Αντίθετα, με τις λεγόμενες «ακριβείς μεθόδους» (exact methods) είναι δυνατό να εξαχθούν πιο ακριβείς εκτιμήσεις. Είναι δύσκολο να καθοριστεί ένα ακριβές όριο για τον αριθμό των δεδομένων, πάνω από το οποίο θα μπορούσε να λεχθεί ότι οι κατά προσέγγιση μέθοδοι είναι ικανοποιητικές και κάτω από το οποίο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ακριβείς μέθοδοι. Πράγματι, ακόμη κι όταν ο αριθμός των δεδομένων μιας μελέτης δεν είναι αρκετά μεγάλος, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων σπάνια αλλάζει αν χρησιμοποιηθούν ακριβείς μέθοδοι, αντί των κατά προσέγγιση, για τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης. Ωστόσο, εφόσον επιδιώκεται να διαπιστωθεί αν το διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) περιλαμβάνει τη μηδενική τιμή (null value), μετατρέποντας έτσι το ΔΕ σε στατιστική δοκιμασία, έχει σημασία εάν αλλάξει η τιμή του ορίου, έστω και λίγο, με έναν

\* Δεδομένα (data) ή εμπειρικά δεδομένα (empirical data), με την έννοια ότι υπάρχουν ανεξάρτητα από τη νόσηση, δεν υφίστανται. Αποτελούν ουσιαστικά παρατηρήσεις (observations) νοητικά φορημένες. Αυτό εξάλλου διακρίνει τις παρατηρήσεις από τις εντυπώσεις (impressions).

\*\* Συνώνυμα του διαστήματος εμπιστοσύνης (confidence interval) είναι η εκτίμηση διαστήματος (interval estimate) και το διάστημα αξιοπιστίας (confidence reliability).

<sup>#</sup> Μερική χρηματοδότηση: Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών

<sup>##</sup> Ο Π. Γαλάνης είναι υπότροφος του Ιδρύματος Α.Σ. ΩΝΑΣΗ

άλλο μαθηματικό τύπο και το όριο βρίσκεται κοντά στη μηδενική τιμή. Σε μια τέτοια περίπτωση, έχει σημασία η χρήση των ακριβών μεθόδων αντί των κατά προσέγγιση.<sup>2,7,12,13</sup> Πάντως, το να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην ακριβή θέση του ΔΕ της στατιστικής σημαντικότητας, μπορεί να οδηγήσει σε παραπλανητική και ακατάλληλη ερμηνεία των δεδομένων. Η κατάλληλη ερμηνεία αγνοεί την ακριβή θέση ενός ορίου εμπιστοσύνης και εστιάζεται κυρίως στο εύρος και τη θέση του ΔΕ, οπότε δεν έχει ιδιαίτερη σημασία να χρησιμοποιηθούν ακριβείς μέθοδοι στη θέση των κατά προσέγγιση.

## 2. ΜΕΤΡΑ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

Τα μέτρα συχνότητας (measures of occurrence ή rate measures of occurrence ή measures of disease frequency) για την ποσοτικοποίηση της νοσηρότητας διακρίνονται σε εμπειρικά (παρατηρήσιμα) και θεωρητικά (μη παρατηρήσιμα, αφηρημένα). Η διαίρεση βασίζεται στο είδος του τομέα (domain) ή της τάξης αναφοράς (referent), που στα εμπειρικά μέτρα συχνότητας είναι πληθυσμο-χρόνος ή συνάθροιση προσωπο-στιγμών, ενώ στα θεωρητικά μέτρα συχνότητας είναι μια αφηρημένη κατηγορία.<sup>14,15</sup>

### 2.1. Εμπειρικά μέτρα συχνότητας

Τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας (empirical measures of occurrence) διακρίνονται σε μέτρα επίπτωσης και επιπολασμού.<sup>14,16</sup> Τα εμπειρικά μέτρα επίπτωσης διαιρούνται σε μέτρα επίπτωσης-ποσοστού (incidence-proportion) και σε μέτρα επίπτωσης-πυκνότητας (incidence-density). Κοινό χαρακτηριστικό και των δύο μέτρων είναι ότι οι περιπτώσεις νοσήματος, του οποίου μετράται η συχνότητα, είναι συμβάντα\* (επεισόδια ή μεταβολές στο χρόνο). Η εμφάνιση περιπτώσεων επίπτωσης σ' έναν πληθυσμό προϋποθέτει την παρακολούθησή του στο χρόνο. Ο πληθυσμός, δηλαδή, είναι ένας πληθυσμός υποψηφίων για το συμβάν. Αποτελείται από άτομα, τα οποία λογικά είναι δυνατό να βιώσουν το συμβάν.

*Επίπτωση-ποσοστό:*<sup>14</sup> Είναι το ποσοστό των προσωπο-στιγμών στην αρχή της παρακολούθησης ( $T_0$ =επιστημονικός χρόνος) που εμφάνισε τις περιπτώσεις της νόσου κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου. Οι περιπτώσεις της νόσου, της οποίας μελετάται η συχνότητα, είναι συμβάντα που παρατηρούνται κατά τη διάρ-

\* Με τον όρο συμβάν (event) νοείται μια μεταβολή στο χρόνο (π.χ. η έναρξη ή το πέρας ενός νοσήματος ή ο θάνατος), ενώ με τον όρο κατάσταση (state) νοείται μια ιδιότητα που έχει διάρκεια. Οι περιπτώσεις επίπτωσης (ή νέες περιπτώσεις) είναι συμβάντα και όχι άτομα.<sup>14</sup>

κεια μιας περιόδου παρακολούθησης και ονομάζονται συμβάντα περιόδου (period events). Η επίπτωση-ποσοστό εφαρμόζεται μόνο σε κλειστούς πληθυσμούς\*\* και εφόσον ο αριθμός των συμβάντων περιόδου δεν είναι σχετικά μεγάλος. Αυτό το μέτρο συχνότητας έχει νόημα εφόσον η διάρκεια παρακολούθησης εμπεριέχεται στην έννοια της επίπτωσης-ποσοστού, όπως η βρεφική ή νεογνική νοσηρότητα, αλλιώς θα πρέπει να εκφράζεται με σαφήνεια.

Για παράδειγμα, εάν 10 γυναίκες από τις 100 με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ( $T_0=0$  χρόνος της διάγνωσης) εμφανίσουν πνευμονική εμβολή στη διάρκεια ενός μήνα από το χρόνο διάγνωσης, τότε το προϊόν της διαίρεσης  $10/100=0,10$  αποτελεί την επίπτωση-ποσοστό της πνευμονικής εμβολής. Το 0,10 και όχι το κοινό κλάσμα  $10/100$  φέρεται ως rate.\*\*\* Η τιμή 0,10 έχει νόημα, εφόσον αναφέρεται το χρονικό διάστημα του μήνα για το οποίο ισχύει και αποκτά άλλη σημασία εάν το χρονικό διάστημα είναι μικρότερο ή μεγαλύτερο.

Η επίπτωση-ποσοστό του θανάτου, όταν οι προσωπο-στιγμές στον παρονομαστή αφορούν σε άτομα πάσχοντα από συγκεκριμένο νόσημα, φέρεται με τον ειδικό

\*\* Στην επιδημιολογία, η κοόρτη (cohort) χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον κλειστό πληθυσμό (closed population).<sup>14</sup> Πρόκειται για ένα «κλειστό» σύνολο ατόμων, όπου η ιδιότητα του μέλους καθορίζεται από ένα συμβάν (event) σε μια συγκεκριμένη τοποχρονική περιοχή. Ο χαρακτηρισμός «κλειστός» σημαίνει ότι «απαγορεύεται» η έξοδος των μελών από τον πληθυσμό αυτόν. Η ιδιότητα του μέλους ενός κλειστού πληθυσμού δεν χάνεται ούτε με το θάνατο του μέλους. Παράδειγμα κλειστού πληθυσμού είναι τα άτομα που πέθαναν σε μια συγκεκριμένη περιοχή σ' ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Ανοικτός (open) ή δυναμικός (dynamic) πληθυσμός είναι ο πληθυσμός μιας πόλης ή μιας χώρας, οι νοσηλευόμενοι σ' ένα νοσοκομείο κ.ά.<sup>14</sup> Τα μέλη του ανοικτού πληθυσμού εναλλάσσονται στο χρόνο. Ο ανοικτός πληθυσμός, σε αντίθεση με τον κλειστό, δεν γηράσκει. Η ιδιότητα του μέλους του ανοικτού πληθυσμού προσδιορίζεται από μια κατάσταση (state) και διαρκεί όσο διαρκεί η κατάσταση αυτή. Ένα άτομο είναι μέλος του δυναμικού πληθυσμού της Αθήνας όσο ζει στην Αθήνα και για το χρονικό διάστημα που ζει σ' αυτή. Χάνει, όμως, την ιδιότητα του μέλους, εφόσον απομακρυνθεί από αυτήν, κάτι που δεν ισχύει για τον κλειστό πληθυσμό.<sup>15</sup> Τέλος, τονίζεται ότι τόσο οι κλειστοί όσο και οι ανοικτοί πληθυσμοί κινούνται μέσα στο χρόνο.

\*\*\* Το αρκτικόλεξο R στην αγγλική επιδημιολογική ορολογία αντιστοιχεί στις λέξεις Risk, Ratio και Rate. Η λέξη Risk έχει αποδοθεί με τη λέξη κίνδυνος και η Ratio με τη λέξη λόγος. Και οι δύο αυτές λέξεις έχουν σαφές περιεχόμενο. Αντίθετα, η λέξη Rate δεν έχει αποδοθεί στα ελληνικά και έχει δύο διαφορετικές σημασίες. Η μία σημασία αντιστοιχεί στα μέτρα συχνότητας γενικά (δηλαδή είναι περιεκτικός όρος και περιλαμβάνει την επίπτωση-ποσοστό, την επίπτωση-πυκνότητα, το σημειακό επιπολασμό και τον επιπολασμό περιόδου).<sup>15</sup> Με τη δεύτερη σημασία, Rate είναι μόνο η επίπτωση-πυκνότητα.<sup>3</sup> Η διπλή σημασία της λέξης Rate αφενός και αφετέρου το ίδιο αρχικό γράμμα με τις λέξεις Risk και Ratio έχουν δημιουργήσει και εξακολουθούν να δημιουργούν σύγχυση. Για το λόγο αυτόν, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται τα παρακάτω αγγλικά αρκτικόλεξα για τα τρία εμπειρικά μέτρα συχνότητας: IP: Επίπτωση-ποσοστό, ID: Επίπτωση-πυκνότητα, P: Επιπολασμός.

όρο θνητότητα (case fatality rate). Και στην περίπτωση αυτή το μέτρο συχνότητας στερείται νοήματος, εάν δεν αναφέρεται ο χρόνος, π.χ. διετής ή πενταετής θνητότητα.

**Επίπτωση-πυκνότητα:**<sup>14</sup> Ποσοτικοποιεί την εμφάνιση ενός συμβάντος με τάξη αναφοράς μια πεπερασμένη ποσότητα πληθυσμο-χρόνου. Ο ιδιόμορφος αυτός 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 εμπειρικό αυτό μέτρο συχνότητας είναι ο πληθυσμο-χρόνος, η συχνότητα αφορά μόνο στην εμφάνιση συμβάντων και όχι καταστάσεων.

Η επίπτωση-πυκνότητα δεν είναι καθαρός αριθμός, αλλά αφενός έχει αριθμητική τιμή και αφετέρου μονάδα μέτρησης που είναι το αντίστροφο του χρόνου (π.χ. έτος<sup>-1</sup>). Εάν, π.χ., στη διάρκεια 50 ετών πληθυσμο-χρόνου συμβούν 100 περιπτώσεις ενός νοσήματος, τότε η επίπτωση-πυκνότητα εκφράζεται από το συνδυασμό της αριθμητικής τιμής (αριθμός μονάδων)  $100/5=2$  και της μονάδας μέτρησης  $(1 \text{ έτος})^{-1}$  και άρα, όταν η νοσηρότητα ή η θνησιμότητα εκφράζονται σε επίπτωση-πυκνότητα, θα πρέπει να αναφέρεται όχι μόνο η αριθμητική τιμή, αλλά και η μονάδα μέτρησης. Η έκφραση  $2 (1 \text{ έτος})^{-1}$  είναι ισοδύναμη με την έκφραση  $200 (100 \text{ ετών})^{-1}$ , αφού προκύπτει από την προηγούμενη πολλαπλασιάζοντας τόσο την αριθμητική τιμή 2 όσο και τις μονάδες  $(1 \text{ έτος})^{-1}$  επί 100.<sup>14</sup>

**Σημειακός επιπολασμός:**<sup>14</sup> Όταν η συχνότητα του νοσήματος που μελετάται δεν αφορά σε ενάρξεις του νοσήματος (νέες περιπτώσεις), που αποτελούν σημεία στο χρόνο (συμβάντα), αλλά καταστάσεις που έχουν διάρκεια, τότε το μέτρο συχνότητας ονομάζεται επιπολασμός και είναι ποσοστό που προκύπτει από ένα κοινό κλάσμα, το οποίο αριθμητή έχει τις υπάρχουσες (νέες και παλαιές) περιπτώσεις νοσήματος και παρονομαστή (τάξη αναφοράς) μια σειρά προσωπο-στιγμών. Η βάση μελέτης στην περίπτωση αυτή είναι η τομή ενός πληθυσμού και ο υπολογισμός γίνεται σε μια ορισμένη στιγμή του ημερολογιακού χρόνου. Στον επιπολασμό περιόδου, οι περιπτώσεις επιπολασμού αφορούν σε μια χρονική περίοδο, συνήθως μελλοντική.

## 2.2. Θεωρητικά μέτρα συχνότητας

Σε αντίθεση με τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας, που τάξη αναφοράς ή τομέα έχουν πληθυσμο-χρόνο ή σειρά

προσωπο-στιγμών (serie of person-moments), τα θεωρητικά μέτρα συχνότητας (theoretical measures of occurrence) έχουν ως τάξη αναφοράς ή τομέα μια αφηρημένη κατηγορία, όπως ενήλικες με οπισθοστερνικό συσφικτικό πόνο (στο διαγνωστικό τομέα), ενήλικες χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου (στον αιτιογνωστικό τομέα) και άρρωστοι με έμφραγμα του μυοκαρδίου (στον προγνωστικό τομέα). Η έννοια της κατηγορίας στερείται (είναι απαλλαγμένη) τοπο-χρονικών συντεταγμένων.<sup>14</sup> Το μέγεθος ενός θεωρητικού μέτρου συχνότητας δεν υπολογίζεται, αλλά έχει a priori μια συγκεκριμένη, αλλά άγνωστη τιμή. Η τιμή αυτή εκτιμάται με βάση τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας που διαπιστώνονται σε έναν ορισμένο τομέα. Όταν η θεωρητική επίπτωση-ποσοστό αναφέρεται στη συχνότητα ενός ανεπιθύμητου συμβάντος, τότε παριστάνει τον κίνδυνο (risk) του συμβάντος αυτού για ένα τυχαίο άτομο του τομέα του μέτρου συχνότητας.\* Όπως η πιθανότητα (p), έτσι και το οτζ (odds) μιας πιθανότητας είναι θεωρητικό μέτρο συχνότητας που δεν υπολογίζεται, αλλά εκτιμάται από τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας. Το οτζ μιας πιθανότητας είναι ο λόγος των συμπληρωματικών πιθανοτήτων, οπότε αν η πιθανότητα εμφάνισης ενός νοσήματος συμβολιστεί με p και η πιθανότητα μη εμφάνισης του νοσήματος συμβολιστεί με 1-p, τότε το οτζ της πιθανότητας εμφάνισης του νοσήματος θα είναι  $p/(1-p)$ .

Η μέτρηση της συχνότητας ενός νοσήματος ή του θανάτου σε έναν κλειστό πληθυσμό μπορεί να γίνει με δύο ή, καλύτερα, με τρία μέτρα επίπτωσης. Δηλαδή, την επίπτωση-πυκνότητα, την επίπτωση-ποσοστό και τον κίνδυνο. Η μέτρηση της συχνότητας ενός νοσήματος ή του θανάτου σε έναν ανοικτό πληθυσμό γίνεται με την επίπτωση-πυκνότητα.<sup>14</sup>

## 3. ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

### 3.1. Επίπτωση-ποσοστό, επιπολασμός

Σε έναν πληθυσμό 100 ατόμων, τα 30 προσβάλλονται από τον ιό της γρίπης κατά τη διάρκεια του χειμώ-

\* Συχνά στη βιβλιογραφία τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας παρίστανται με πεζά γράμματα (π.χ. r) και τα θεωρητικά μέτρα με κεφαλαία (π.χ. R). Τονίζεται ότι αντικείμενο της μελέτης είναι το R και όχι το r. Ο κίνδυνος (Risk, R) είναι θεωρητικό (μη παρατηρήσιμο) μέτρο συχνότητας και εκφράζει την πιθανότητα εμφάνισης ενός νοσήματος σε ένα άτομο κατά τη διάρκεια ορισμένου χρονικού διαστήματος και δεν πρέπει να συγχέεται με τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας επίπτωση-ποσοστό ή επιπολασμό (που είναι ποσοστά) και οπωσδήποτε όχι με την επίπτωση-πυκνότητα. Εντούτοις, στα περισσότερα επιδημιολογικά συγγράμματα αλλά και τις επιστημονικές δημοσιεύσεις γίνεται κατάχρηση του όρου κίνδυνος, προκειμένου να σημαίνει οποιοδήποτε εμπειρικό μέτρο συχνότητας και ιδιαίτερα την επίπτωση-ποσοστό.

να. Επομένως, η επίπτωση-ποσοστό (incidence-proportion, IP) είναι 0,3 (30/100). Για τον υπολογισμό του ΔΕ της επίπτωσης-ποσοστού θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα στατιστικό υπόδειγμα. Σ' αυτή την περίπτωση, το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο υπόδειγμα είναι η *διωνυμική κατανομή*. Με *a* συμβολίζεται ο εμπειρικός αριθμός των περιπτώσεων του νοσήματος (cases) και με *N* ο συνολικός αριθμός ατόμων ή, ακριβέστερα, των ανθρωπο-στιγμών (person-moments) στην αρχή της παρακολούθησης που ήταν υποψήφιοι να εμφανίσουν τη νόσο και που αποτελεί τη βάση παρατήρησης (observation base) ή τάξη αναφοράς (referent). Έτσι, η επίπτωση-ποσοστό υπολογίζεται από τον αριθμό των περιπτώσεων του νοσήματος διαιρούμενο με το συνολικό αριθμό των ανθρωπο-στιγμών που ήταν σε κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο σ' ένα ορισμένο χρονικό διάστημα:

Για τον υπολογισμό του ΔΕ της επίπτωσης-ποσοστού χρησιμοποιείται η παρακάτω ισότητα:<sup>2</sup>

$$IP_L, IP_U = IP \pm [Z \times SE(IP)] \quad (1)$$

Με  $IP_L^*$  συμβολίζεται το κατώτερο όριο του ΔΕ, ενώ με  $IP_U^{**}$  το ανώτερο όριο. Για να υπολογιστεί το κατώτερο όριο, η ισότητα (1) μετατρέπεται ως εξής:

$$IP_L = IP - [Z \times SE(IP)] \quad (2)$$

Ενώ για να υπολογιστεί το ανώτερο όριο, η ισότητα (1) έχει ως εξής:

$$IP_U = IP + [Z \times SE(IP)] \quad (3)$$

Με *Z* συμβολίζεται μια σταθερά, η οποία προκύπτει από τη χρησιμοποίηση της τυπικής κανονικής κατανομής και καθορίζει το εύρος του ΔΕ. Εάν η τιμή του *Z* καθοριστεί ως 1,645, τότε προκύπτει το 90% ΔΕ, ενώ εάν η τιμή του *Z* καθοριστεί ως 1,96, τότε προκύπτει το 95% ΔΕ. Με  $SE(IP)$  συμβολίζεται το πιθανό σφάλμα της επίπτωσης-ποσοστού. Το πιθανό σφάλμα είναι ένα μέτρο εκτίμησης της στατιστικής μεταβλητότητας. Χρησιμοποιώντας τη διωνυμική κατανομή, το πιθανό σφάλμα της επίπτωσης-ποσοστού προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:<sup>2</sup>

$$SE(IP) = \sqrt{a(N-a)/N^3} \quad (4)$$

Για τον υπολογισμό του κατώτερου ορίου του 90% ΔΕ, στο παραπάνω παράδειγμα, χρησιμοποιείται η ισότητα (2), οπότε προκύπτουν τα εξής:<sup>2</sup>

$$IP_L = IP - [Z \times SE(IP)] = 0,30 - (1,645 \times \sqrt{(30 \times 70)/100^3}) = 0,22 \quad (5)$$

Για να υπολογιστεί το ανώτερο όριο του 90% ΔΕ χρησιμοποιείται η ισότητα (3), οπότε προκύπτουν τα εξής:

$$IP_U = IP + [Z \times SE(IP)] = 0,30 + (1,645 \times \sqrt{(30 \times 70)/100^3}) = 0,37 \quad (6)$$

Με βάση τις ισότητες (5) και (6), προκύπτει ότι το «90% ΔΕ» της επίπτωσης-ποσοστού είναι 0,22–0,37 και η σημειακή εκτίμηση της επίπτωσης-ποσοστού ίση προς 0,295.

### 3.2. Επίπτωση-πυκνότητα

Θεωρήστε ότι με *a* συμβολίζονται οι περιπτώσεις νοσήματος και με *PT* ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης του συνόλου των ατόμων του πληθυσμού. Ο συμβολισμός μοιάζει με εκείνον που χρησιμοποιήθηκε στην περίπτωση της επίπτωσης-ποσοστού. Ωστόσο, δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί η διωνυμική κατανομή, που περιγράφει δεδομένα επίπτωσης-ποσοστού για την περιγραφή δεδομένων επίπτωσης-πυκνότητας. Στην περίπτωση της επίπτωσης-ποσοστού, ο αριθμός των περιπτώσεων νοσήματος δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να είναι μεγαλύτερος από το συνολικό αριθμό των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο. Στην περίπτωση της επίπτωσης-πυκνότητας, ο παρονομαστής δεν αναφέρεται σε ένα συγκεκριμένο αριθμό ατόμων, αλλά σε χρονικό διάστημα.<sup>14</sup> Η γνώση του πληθυσμο-χρόνου παρακολούθησης (population-time, *PT*) δεν επιτρέπει τον υπολογισμό του αριθμού των ατόμων που συνέβαλαν για να προκύψει ο χρόνος αυτός. Για στατιστικούς λόγους χρησιμοποιείται στην περίπτωση της επίπτωσης-πυκνότητας ένα στατιστικό υπόδειγμα,\* το οποίο επιτρέπει στον αριθμό των περιπτώσεων νοσήματος να λαμβάνει οποιαδήποτε τιμή.\*\* Έτσι, το χρησιμο-

\* Με δεδομένη τη μη ακρίβεια της μελέτης, η χρησιμοποίηση των εμπειρικών μέτρων συχνότητας (*r*) ή των εμπειρικών μέτρων αποτελέσματος (*q*) για την εκτίμηση των αντίστοιχων θεωρητικών μέτρων [των παραμέτρων (*R*) ή (*Q*)] απαιτεί ένα στατιστικό μοντέλο (υπόδειγμα):  
 - Που συνδέει το εμπειρικό με το θεωρητικό μέτρο συχνότητας ή αποτελέσματος και που συνιστά μια γέφυρα μεταξύ αυτών.  
 Το υπόδειγμα ορίζει τη «δευματοληπτική» κατανομή των εμπειρικών μέτρων:  
 - Κατά το μέτρο που εξαρτάται από το *R* ή το *Q*  
 - Για κάθε δυνατή τιμή του *R* ή του *Q*.  
 Στην πραγματικότητα, δεν ορίζεται ένα υπόδειγμα αλλά μια ολόκληρη σειρά από υποδείγματα, καθένα από τα οποία είναι ειδικό για μια συγκεκριμένη τιμή του *R*.

\*\* Με δεδομένα πληθυσμο-χρόνου, οι αριθμητές θεωρούνται τυχαίες μεταβλητές Poisson και οι παρονομαστές σταθερές, μη υποκείμενες σε μεταβλητότητα.

\* L: Low limit: Κατώτερο όριο

\*\* U: Upper limit: Ανώτερο όριο

ποιούμενο στατιστικό υπόδειγμα είναι η κατανομή Poisson. Η επίπτωση-πυκνότητα υπολογίζεται ως και το πιθανό της σφάλμα ως εξής:<sup>2</sup>

$$SE(ID) = \sqrt{a/PT^2} \quad (7)$$

Για τον υπολογισμό του ΔΕ χρησιμοποιείται η παρακάτω ισότητα:

$$ID_L, ID_U = ID \pm [Z \times SE(ID)] \quad (8)$$

Εάν π.χ. συμβούν 9 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα σε 100.000 ανθρωπο-έτη παρακολούθησης, η επίπτωση-πυκνότητα είναι 9/100.000 ανθρωπο-έτη, δηλαδή 9 περιπτώσεις νοσήματος σε 100.000 ανθρωπο-έτη ή, ορθότερα,  $ID=0,00009$  (έτος)<sup>-1</sup>. Το κατώτερο όριο του 90% ΔΕ για την επίπτωση-πυκνότητα ισούται με:

$$ID_L = ID - [Z \times SE(ID)]$$

$$ID_L = 9/100.000(\text{ανθρωπο-έτη}) \cdot [1,645 \times \sqrt{9/(100.000\text{ανθρωπο-έτη})^2}] \quad (9)$$

$$ID_L = 4,065/100.000 \text{ ανθρωπο-έτη}$$

Το ανώτερο όριο του 90% ΔΕ ισούται με:

$$ID_U = ID + [Z \times SE(ID)]$$

$$ID_U = 9/100.000(\text{ανθρωπο-έτη}) + [1,645 \times \sqrt{9/(100.000 \text{ ανθρωπο-έτη})^2}] \quad (10)$$

$$ID_U = 13,935/100.000 \text{ ανθρωπο-έτη}$$

#### 4. ΜΕΤΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Τα κυριότερα εμπειρικά μέτρα αποτελέσματος είναι τα εξής:<sup>2,3,14</sup>

- Η διαφορά των μέτρων συχνότητας
- Ο λόγος των μέτρων συχνότητας
- Τα παράγωγα μέτρα αποτελέσματος
- Ο λόγος των οπζ
- Ο συντελεστής της λογιστικής παλινδρόμησης (β).

Η διαφορά των μέτρων συχνότητας (rate difference) υπολογίζεται από τη σχέση  $ID_e-ID_o$ ,\* όταν πρόκειται για

διαφορά επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ή  $IP_e-IP_o$ ,\*\* όταν πρόκειται για διαφορά επιπτώσεων-ποσοστών, ή  $R_e-R_o$ ,\* όταν πρόκειται για διαφορά κινδύνων.<sup>2,3,14</sup> Εκφράζει το μέρος της συχνότητας του νοσήματος στους εκτεθειμένους που οφείλεται στην έκθεσή τους στον παράγοντα που μελετάται. Η διαφορά των μέτρων συχνότητας θεωρείται απόλυτο μέτρο αποτελέσματος (absolute effect measure), καθώς μετράει το απόλυτο αποτέλεσμα της έκθεσης.

Ο λόγος των μέτρων συχνότητας (rate ratio) υπολογίζεται από τη σχέση  $ID_e/ID_o$ , όταν πρόκειται για λόγο επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ή  $IP_e/IP_o$ , όταν πρόκειται για λόγο επιπτώσεων-ποσοστών. Ο λόγος αυτός εκφράζει πόσες φορές μεγαλύτερη είναι η συχνότητα του νοσήματος στους εκτεθειμένους σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους. Είναι καθαρός αριθμός και λαμβάνει τιμές από 0 έως  $+\infty$ .

Τα παράγωγα μέτρα αποτελέσματος είναι τα εξής:<sup>2,3</sup>

- I. Σχετική περίσσεια των μέτρων συχνότητας (relative excess rate)
- II. Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους (attributable fraction in exposed)
- III. Αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό (population attributable fraction).

Η σχετική περίσσεια των μέτρων συχνότητας υπολογίζεται από τη σχέση  $(ID_e-ID_o)/ID_o$ , όταν πρόκειται για σχετική περίσσεια επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ή  $(IP_e-IP_o)/IP_o$ , όταν πρόκειται για σχετική περίσσεια επιπτώσεων-ποσοστών, ή  $(R_e-R_o)/R_o$ , όταν πρόκειται για σχετική περίσσεια κινδύνων.<sup>2,3</sup> Εκφράζει πόσο επί % είναι μεγαλύτερη η συχνότητα του νοσήματος στους εκτεθειμένους σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους. Θεωρείται σχετικό μέτρο αποτελέσματος (relative effect measure), καθώς μετράει το σχετικό αποτέλεσμα της έκθεσης. Για την καλύτερη κατανόηση της σχετικής περισσειας, θεωρήστε ένα άτομο που επιθυμεί να διαπιστώσει την απόδοση μιας επένδυσής του σε μια ορισμένη χρονική περίοδο. Υποθέστε ότι αρχικά επένδυσε 100 ευρώ και μετά την πάροδο ενός έτους η αρχική του επένδυση έφτασε τα 120 ευρώ. Η διαφορά  $120-100=20$  ευρώ αντιπροσωπεύει την απόλυτη απόδοση της επένδυσης και αποτελεί ουσιαστικά το απόλυτο μέτρο για τον έλεγχο της απόδοσης. Η σχετική απόδοση της επένδυσης προκύπτει αν διαιρεθεί η απόλυτη αύξηση με την αρχική επένδυση, δηλαδή  $(120-100)/100=20/100=0,20$  ή 20%.\*\*

\*  $ID_e$ =Incidence density of exposed=Επίπτωση-πυκνότητα στους εκτεθειμένους,  $ID_o$ =Incidence density of non-exposed=Επίπτωση-πυκνότητα στους μη εκτεθειμένους.

\*\*  $IP_e$ =Incidence proportion of exposed=Επίπτωση-ποσοστό στους εκτεθειμένους,  $IP_o$ =Incidence proportion of non-exposed=Επίπτωση-ποσοστό στους μη εκτεθειμένους.

\*  $R_e$ =Risk of exposed=Κίνδυνος στους εκτεθειμένους,  $R_o$ =Risk of non-exposed=Κίνδυνος στους μη εκτεθειμένους.

\*\* Το 20% προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό και τη διαίρεση του 20 με το 100.

Επομένως, η σχετική απόδοση της αρχικής επένδυσης των 100 ευρώ ήταν 20%. Θεωρήστε τώρα μια δεύτερη επένδυση, στην οποία ένα άτομο επενδύει αρχικά 1000 ευρώ και που μετά από ένα έτος γίνονται 1150. Η απόλυτη αύξηση τώρα είναι 150 ευρώ, πολύ μεγαλύτερη δηλαδή από τα 20 ευρώ της πρώτης επένδυσης. Επομένως, με βάση τις απόλυτες αυξήσεις, κάποιος θα μπορούσε να ισχυριστεί ότι η δεύτερη επένδυση είναι περισσότερο αποδοτική από την πρώτη. Ωστόσο, το συμπέρασμα αυτό είναι λανθασμένο, καθώς εξάγεται από τις απόλυτες αποδόσεις και όχι από τις σχετικές. Στη δεύτερη επένδυση, η σχετική απόδοση είναι  $(1150-1000)/1000=150/1000=0,15$  ή 15%. Επομένως, η σχετική απόδοση της δεύτερης επένδυσης (15%) είναι μικρότερη από τη σχετική απόδοση της πρώτης επένδυσης (20%), οπότε η πρώτη επένδυση είναι σαφώς αποδοτικότερη από τη δεύτερη.

Το αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους εκφράζει το ποσοστό (%) της συχνότητας του νοσήματος στους εκτεθειμένους που οφείλεται στην έκθεσή τους στο μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα.<sup>2,3</sup> Εάν η διαφορά  $R_e-R_o$  διαιρεθεί με  $R_o$ , τότε προκύπτει ένα νέο μέτρο αποτελέσματος που καλείται αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους  $[(R_e-R_o)/R_o]$ .\*

Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους =  $(R_e-R_o)/R_o$

Το αποδοτέο κλάσμα σε ολόκληρο τον πληθυσμό (που αποτελείται από εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους) εκφράζει το ποσοστό της συχνότητας του νοσήματος στο σύνολο του πληθυσμού που οφείλεται στην έκθεση στο μελετώμενο παράγοντα.<sup>2,3</sup> Το αποδοτέο κλάσμα στο σύνολο του πληθυσμού προκύπτει από την ισότητα:

$$\text{Αποδοτέο κλάσμα στον πληθυσμό} = \frac{\text{Αποδοτέο κλάσμα στους εκτεθειμένους} \times f}{1}$$

Με  $f$  συμβολίζεται το ποσοστό των περιπτώσεων του νοσήματος στο σύνολο του πληθυσμού που είναι εκτεθειμένοι στο μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα. Απλούστερα,  $f$  είναι το ποσοστό των πασχόντων του συνολικού πληθυσμού που είναι εκτεθειμένοι.

Το  $otz$  μιας πιθανότητας ( $p$ ) είναι ο λόγος των συμπληρωματικών πιθανοτήτων  $[p/(1-p)]$ .

Ο λόγος των  $otz$  (odds ratio) υπολογίζεται από τη σχέση « $otz$  στους εκτεθειμένους/ $otz$  στους μη εκτεθειμένους», οπότε χρησιμοποιείται η παρακάτω ισότητα:

$$\text{Odds ratio (OR)} = \frac{\frac{Pe}{(1-Pe)}}{\frac{Po}{(1-Po)}}$$

Τέλος, ο συντελεστής της λογιστικής παλινδρόμησης ( $\beta$ ) εκφράζει πόσες φορές είναι συχνότερο το  $otz$  του νοσήματος στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους.<sup>14</sup>

## 5. ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Οι αιτιακές μελέτες (αιτιογνωστικές, προγνωστικές), που μετρούν το αποτέλεσμα (effect) μιας «έκθεσης» (exposure), συνίστανται στη σύγκριση δύο (εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων) ή και περισσότερων πληθυσμών. Στις μελέτες με κλειστούς πληθυσμούς ή μελέτες κοορτών (cohort studies), όταν όλα τα άτομα παρακολουθούνται για το ίδιο χρονικό διάστημα, λαμβάνονται εκτιμήσεις του αποτελέσματος από τη σύγκριση των επιπτώσεων-ποσοστών. Όταν τα άτομα παρακολουθούνται για διαφορετικό χρονικό διάστημα, λαμβάνονται εκτιμήσεις του αποτελέσματος από τη σύγκριση των επιπτώσεων-πυκνοτήτων (incidence density). Οι μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (case-control studies)\* ποικίλλουν ανάλογα με τον τρόπο δειγματοληψίας των «μαρτύρων». Ως επί το πλείστον, η ανάλυση των μελετών «ασθενών-μαρτύρων» βασίζεται σε ένα στατιστικό υπόδειγμα, το οποίο περιγράφει τη στατιστική συμπεριφορά του λόγου των  $otz$ .<sup>2,3</sup> Τα δεδομένα επιπολασμού (prevalence), που υπολογίζονται στις μελέτες επιτήρησης (survey studies)\*\* ή στις συγχρονικές μελέτες (cross-sectional studies),\*\*\* αναλύονται όπως οι επιπτώσεις-ποσοστά, γιατί και ο επιπολασμός είναι ποσοστό. Παρομοίως, οι θνητότητες, που περιγράφονται ορθότερα ως «κίνδυνος θανάτου» μεταξύ των νοσούντων, αναλύονται όπως οι επιπτώσεις-ποσοστά.

### 5.1. Μελέτες κοορτών: Επίπτωση-ποσοστό, επιπολασμός

Υποθέστε μια μελέτη κοόρτης (cohort study) μιας διχοτόμου έκθεσης με τις δύο κατηγορίες των εκτεθειμέ-

\* Υπάρχει αρκετή σύγχυση στην επιδημιολογία αναφορικά με την έννοια του αποδοτέου κλάσματος στους εκτεθειμένους. Κατά καιρούς έχει αποδοθεί με διάφορους όρους, όπως αιτιολογικό κλάσμα (etiologic fraction), εκατοστιαίος αποδοτέος κίνδυνος (attributable risk percent) και αποδοτέος κίνδυνος (attributable risk).<sup>2,3,17,18</sup> Ο όρος αποδοτέο κλάσμα εισήχθη το 1979, από τους Ouellet et al.<sup>2,19,20</sup>

\* Οι μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» αποδίδονται καλύτερα με τον όρο «case-referent studies» απ' ό,τι με τον όρο «case-control studies».<sup>15</sup>

\*\* Survey study: Μελέτη περιγραφική και συγκεκριμένη σε τόπο και χρόνο. Αποδίδεται με τον όρο «επιτήρηση». Ο πληθυσμός σε μια τέτοια μελέτη ονομάζεται πληθυσμός-στόχος (target population).<sup>2</sup>

\*\*\* Cross sectional study: Συγχρονική μελέτη, της οποίας η «βάση μελέτης» (study base) είναι μια τομή του πληθυσμού (population-cross section).<sup>2</sup>

νων (exposed) και μη εκτεθειμένων (unexposed). Εάν όλα τα άτομα παρακολουθηθούν για το ίδιο χρονικό διάστημα και δεν υπάρχουν σημαντικοί ανταγωνιστικοί κίνδυνοι (competing risks) ή συγχυτές (confounders), τα βασικά δεδομένα θα μπορούσαν να παρουσιαστούν ως εξής:<sup>2</sup>

	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι
Περιπτώσεις νοσήματος	a	b
Άτομα σε κίνδυνο	N <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>

Με αυτή τη διάταξη είναι πολύ εύκολο να εκτιμηθεί τόσο η διαφορά των επιπτώσεων-ποσοστών (incidence proportion difference, IPD), όσο και ο λόγος των επιπτώσεων-ποσοστών (incidence proportion ratio, IPR):

$$IPD = \frac{a}{N_1} - \frac{b}{N_0} \quad (11)$$

$$IPR = \frac{a}{N_1} / \frac{b}{N_0} \quad (12)$$

Για να υπολογιστούν τα διαστήματα εμπιστοσύνης της διαφοράς και του λόγου των επιπτώσεων-ποσοστών, απαιτούνται οι τύποι για τον υπολογισμό του πιθανού σφάλματος της διαφοράς των επιπτώσεων-ποσοστών (IPD) και του πιθανού σφάλματος του νεπέριου λογάριθμου του λόγου των επιπτώσεων-ποσοστών (IPR):

$$SE(IPD) = \sqrt{\frac{a(N_1 - a)}{N_1^3} + \frac{b(N_0 - b)}{N_0^3}} \quad (13)$$

$$SE[\ln(IPR)] = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{N_1} + \frac{1}{b} - \frac{1}{N_0}} \quad (14)$$

Το 90% ΔΕ για τη διαφορά των επιπτώσεων-ποσοστών προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$IPD_L, IPD_U = IPD \pm [1,645 \times SE(IPD)] \quad (15)$$

Το 90% ΔΕ για το νεπέριο λογάριθμο του λόγου των επιπτώσεων-ποσοστών προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$\ln(IPR_L), \ln(IPR_U) = \ln(IPR) \pm [1,645 \times SE \ln(IPR)] \quad (16)$$

Το 90% ΔΕ για το λόγο των επιπτώσεων-ποσοστών προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$IPR_L, IPR_U = e^{\ln(IPR) \pm [1,645 \times SE \ln(IPR)]} \quad (17)$$

Για την καλύτερη κατανόηση των παραπάνω, θεωρήστε τα δεδομένα του πίνακα 1, στον οποίο περιγράφονται οι περιπτώσεις υποτροπών καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφένη και υποβάλλονται ταυτόχρονα σε ακτινοθεραπεία και σε γυναίκες που λαμβάνουν μόνο ταμοξιφένη.<sup>21</sup> Από τα δεδομένα του

**Πίνακας 1.** Υποτροπές του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφένη και υποβάλλονται ταυτόχρονα σε ακτινοθεραπεία και σε γυναίκες που λαμβάνουν μόνο ταμοξιφένη.<sup>21</sup>

	Ταμοξιφένη και ακτινοθεραπεία	Μόνο ταμοξιφένη	
Γυναίκες με υποτροπή	321	411	732
Γυναίκες χωρίς υποτροπή	365	278	643
Σύνολο	686	689	1375

πίνακα 1 προκύπτει ότι η επίπτωση-ποσοστό της υποτροπής είναι  $321/686=0,47$  για την ομάδα των γυναικών που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με ταμοξιφένη και ακτινοθεραπεία και  $411/689=0,60$  για την ομάδα των γυναικών που λαμβάνουν μόνο ταμοξιφένη. Η διαφορά των επιπτώσεων-ποσοστών είναι  $0,47-0,60=-0,13$ , με το αρνητικό πρόσημο να υποδηλώνει ότι η ομάδα που υποβάλλεται ταυτόχρονα σε θεραπεία με ταμοξιφένη και ακτινοθεραπεία παρουσιάζει μικρότερη επίπτωση-ποσοστό. Για τον υπολογισμό του 90% ΔΕ της διαφοράς των επιπτώσεων-ποσοστών, χρησιμοποιούνται οι παρακάτω ισότητες, που προκύπτουν από το συνδυασμό των ισοτήτων (13) και (15):

$$IPD_L = -0,13 - 1,645 \times \sqrt{\frac{321 \times 365}{686^3} + \frac{411 \times 278}{689^3}}$$

$$= -0,13 - 1,645 \times 0,027 = -0,17$$

$$IPD_U = -0,13 + 1,645 \times \sqrt{\frac{321 \times 365}{686^3} + \frac{411 \times 278}{689^3}}$$

$$= -0,13 + 1,645 \times 0,027 = -0,08$$

Έτσι, τα 90% όρια εμπιστοσύνης που προκύπτουν είναι -0,17 και -0,08.\*

Με βάση τα δεδομένα του πίνακα 1, μπορούν, επίσης, να υπολογιστούν ο λόγος των επιπτώσεων-ποσοστών και το ΔΕ αυτού. Ο λόγος των επιπτώσεων-ποσοστών είναι  $(321/686)/(411/689)=0,78$ , που σημαίνει ότι η συχνότητα υποτροπής στην ομάδα που λαμβάνει τη συνδυασμένη θεραπεία είναι κατά 22% μικρότερη (1-0,78) σε σχέση με τη συχνότητα υποτροπής στην ομάδα που λαμβάνει μόνο ταμοξιφένη. Το κατώτερο όριο του 90% ΔΕ του λόγου των επιπτώσεων-ποσοστών υπολογίζεται,

\* Το διάστημα εμπιστοσύνης είναι το εύρος τιμών γύρω από μια σημειακή εκτίμηση, που δείχνει το βαθμό στατιστικής ακρίβειας της εκτίμησης. Το επίπεδο εμπιστοσύνης λαμβάνεται αυθαίρετα, αλλά, για κάθε επίπεδο εμπιστοσύνης, το εύρος του διαστήματος εκφράζει την ακρίβεια της μέτρησης. Ένα ευρύτερο διάστημα υποδηλώνει μικρότερη ακρίβεια, ενώ ένα στενότερο διάστημα υποδηλώνει μεγαλύτερη ακρίβεια. Το ανώτερο και το κατώτερο όριο του διαστήματος είναι τα όρια εμπιστοσύνης.<sup>2</sup>

έπειτα από το συνδυασμό των ισοτήτων (14) και (17), ως εξής:

$$IPR_L = e^{\ln(0,78) - 1,645 \times \sqrt{\frac{1}{325} - \frac{1}{586} + \frac{1}{411} - \frac{1}{689}}}$$

$$= e^{-0,24 - 1,645 \times 0,051} = e^{-0,327} = 0,72$$

Αντικαθιστώντας το αρνητικό πρόσημο μπροστά από τη σταθερά  $z=1,645$  με το θετικό πρόσημο, προκύπτει η τιμή 0,85 για το ανώτερο όριο. Έτσι, το 90% ΔΕ, για τιμή του λόγου των επιπτώσεων-ποσοστών ίση με 0,78, είναι 0,72-0,85. Με άλλα λόγια, το 90% ΔΕ για το όφελος από τη συνδυασμένη θεραπεία κυμαίνεται από 15-28%. Είναι σύνηθες, για την περιγραφή της μικρότερης συχνότητας να μετατρέπεται ο λόγος των επιπτώσεων-ποσοστών σε σχετική μείωση, αφαιρώντας την τιμή του από τη μονάδα. Έτσι, μια τιμή κατώτερου ορίου του λόγου ίση με 0,72 σημαίνει ότι η συχνότητα είναι μικρότερη κατά 28%, γιατί  $1-0,72=0,28$ , ή 28%. Αυτά τα ποσοστά δείχνουν τη συχνότητα υποτροπής που έχει μετρηθεί σε σχέση με τη συχνότητα υποτροπής στις γυναίκες που παίρνουν μόνο ταμοξιφένη: Το κατώτερο όριο 28% αναφέρεται σε συχνότητα που είναι κατά 28% μικρότερη από τη συχνότητα υποτροπής στις γυναίκες που λαμβάνουν μόνο ταμοξιφένη.

5.2. Μελέτες κοορτών: Επίπτωση-πυκνότητα

Στις μελέτες κοορτών όπου υπολογίζονται επιπτώσεις-πυκνότητες, τα δεδομένα παρουσιάζονται ως εξής:<sup>2</sup>

	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι
Περιπτώσεις νοσήματος	a	b
Πληθυσμο-χρόνος ατόμων σε κίνδυνο	PT <sub>1</sub>	PT <sub>0</sub>

Η επίπτωση-πυκνότητα για τους εκτεθειμένους είναι  $a/PT_1$  και για τους μη εκτεθειμένους  $b/PT_0$ . Για τον υπολογισμό του ΔΕ της διαφοράς των επιπτώσεων-πυκνοτήτων (incidence density difference, IDD),  $(a/PT_1) - (b/PT_0)$ , και του λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων (incidence density ratio, IDR),  $(a/PT_1)/(b/PT_0)$ , χρησιμοποιούνται οι παρακάτω ισότητες για τον υπολογισμό του πιθανού σφάλματος της διαφοράς των επιπτώσεων-πυκνοτήτων και του πιθανού σφάλματος του νεπέριου λογάριθμου του λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων:<sup>2</sup>

$$SE(IDD) = \sqrt{\frac{a}{PT_1^2} + \frac{b}{PT_0^2}} \tag{18}$$

$$SE[\ln(IDR)] = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b}} \tag{19}$$

**Πίνακας 2.** Επίπτωση-πυκνότητα του καρκίνου μεταξύ ενός πληθυσμού τυφλών και ενός πληθυσμού ατόμων που παρουσίαζαν σοβαρή οπτική ανεπάρκεια αλλά δεν ήταν τυφλά.<sup>22</sup>

	Τύφλωση	Σοβαρή οπτική ανεπάρκεια αλλά όχι τύφλωση
Περιπτώσεις καρκίνου	136	1709
Ανθρωπο-έτη	22.050	127.650

Για την καλύτερη κατανόηση των παραπάνω, θεωρήστε τα δεδομένα του πίνακα 2, στον οποίο φαίνονται τα δεδομένα μιας μελέτης των Feychting et al, για τη σύγκριση της συχνότητας του καρκίνου μεταξύ τυφλών ατόμων και ατόμων που δεν ήταν τυφλά αλλά παρουσίαζαν σοβαρό οπτικό ελάττωμα.<sup>22</sup> Η υπόθεση της μελέτης ήταν ότι τα υψηλά επίπεδα μελατονίνης στο αίμα προστατεύουν από τον καρκίνο. Η παραγωγή μελατονίνης είναι μεγαλύτερη στα τυφλά άτομα, γιατί στα άτομα που δεν είναι τυφλά η οπτική ανίχνευση του φωτός καταστέλλει την παραγωγή μελατονίνης μέσω της επίφυσης.

Από τα δεδομένα του πίνακα 2 προκύπτει ότι η συχνότητα του καρκίνου είναι 136/22.050 ανθρωπο-έτη=6,2/1000 ανθρωπο-έτη για την ομάδα των τυφλών ατόμων και 1709/127.650 ανθρωπο-έτη=13,4/1000 ανθρωπο-έτη για την ομάδα των ατόμων με σοβαρή οπτική ανεπάρκεια αλλά όχι τύφλωση. Η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνοτήτων ισούται με  $(6,2-13,4)/1000$  ανθρωπο-έτη=-7,2/1000 ανθρωπο-έτη. Το αρνητικό πρόσημο υποδηλώνει ότι η συχνότητα είναι μικρότερη στην ομάδα των ατόμων με τύφλωση, δηλαδή στην ομάδα των «εκτεθειμένων». Το 90% ΔΕ για τη διαφορά των επιπτώσεων-πυκνοτήτων προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$IDD_L, IDD_U = IDD \pm [1,645 \times SE(IDD)] \tag{20}$$

Για τον υπολογισμό των ορίων του 90% ΔΕ της διαφοράς των επιπτώσεων-πυκνοτήτων χρησιμοποιούνται οι ισότητες (18) και (20), οπότε προκύπτουν τα εξής:

$$IDD_L = \frac{-7,2}{1000 \text{ ανθρωπο-έτη}} - 1,645 \times \sqrt{\frac{136}{22.050^2} + \frac{1709}{127.650^2}}$$

$$= \frac{-8,2}{1000 \text{ ανθρωπο-έτη}}$$

$$IDD_U = \frac{-7,2}{1000 \text{ ανθρωπο-έτη}} + 1,645 \times \sqrt{\frac{136}{22.050^2} + \frac{1709}{127.650^2}}$$

$$= \frac{-6,2}{1000 \text{ ανθρωπο-έτη}}$$



Έτσι, τα 90% όρια εμπιστοσύνης που προκύπτουν από τον παραπάνω υπολογισμό είναι  $-8,2/1000$  ανθρωπο-έτη και  $-6,2/1000$  ανθρωπο-έτη.

Ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνοτήτων για τα δεδομένα του πίνακα 2 είναι  $(136/22.050)/(1709/127.650)=0,46$ , που δείχνει ότι η συχνότητα του καρκίνου στην ομάδα των τυφλών είναι μικρότερη εκείνης της συγκριτικής ομάδας. Το 90% ΔΕ για το λόγο των επιπτώσεων-πυκνοτήτων προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$IDR_L, IDR_U = e^{\ln(IDR) \pm [1,645 \times SE \ln(IDR)]} \quad (21)$$

Το κατώτερο όριο του 90% ΔΕ για το λόγο των επιπτώσεων-πυκνοτήτων προκύπτει από το συνδυασμό των ισότητων (19) και (21):

$$IDR_L = e^{\ln(0,46) - 1,645 \times \sqrt{\frac{1}{136} + \frac{1}{1079}}} \\ = e^{-0,775 - 1,645 \times 0,089} = e^{-0,922} = 0,40$$

Ο αντίστοιχος υπολογισμός για το ανώτερο όριο δίνει  $IDR_U=0,53$ . Έτσι, το 90% ΔΕ για τιμή του λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων ίση με 0,46 είναι 0,40-0,53.

### 5.3. Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»

Τα δεδομένα μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων» παρουσιάζονται ως εξής:

	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι
Ασθενείς	a	b
«Μάρτυρες»	c	d

Το κύριο μέτρο αποτελέσματος που μπορεί να εκτιμηθεί από τα παραπάνω δεδομένα είναι ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ο οποίος στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» εκτιμάται από το λόγο των οτις (odds ratio, OR),  $ad/bc$ .<sup>\*</sup> Μια προσέγγιση του 90% ΔΕ του λόγου των οτις προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:<sup>2,3,14</sup>

$$OR_L, OR_U = e^{\ln(OR) \pm [1,645 \times SE \ln(OR)]} \quad (22)$$

Το πιθανό σφάλμα του νεπέριου λογάριθμου του λόγου των οτις προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$SE[\ln(OR)] = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (23)$$

<sup>\*</sup> Η έκφραση λόγος των οτις (OR) για το λόγο  $\frac{a/c}{b/d}$  είναι εσφαλμένη και παραπλανητική, γιατί ο πίνακας δεν είναι τετράπτυχος, δηλαδή τα a και c ή τα b και d δεν αθροίζονται. Οι λόγοι  $a/c$  και  $b/d$  είναι πάντοτε επιπτώσεις-πυκνότητες (quasi-rate).

**Πίνακας 3.** Σχέση συχνότητας πρόσφατης λήψης αμφεταμινών και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) σε γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών.<sup>23</sup>

	Λήψη αμφεταμινών	Όχι λήψη αμφεταμινών
Περιπτώσεις ΑΕΕ	10	337
«Μάρτυρες»	5	1016

Στον πίνακα 3 φαίνονται τα δεδομένα από μια μελέτη των Petitti et al, όσον αφορά στη λήψη αμφεταμινών και την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε νεαρές γυναίκες.<sup>23</sup> Με βάση τα δεδομένα του πίνακα 3 υπολογίζεται το OR, που είναι ίσο με  $[(10) \times (1016)] / [(5) \times (337)] = 6$ . Το κατώτερο όριο του 90% ΔΕ υπολογίζεται κατά προσέγγιση από το συνδυασμό των ισότητων (22) και (23):

$$OR_L = e^{\ln(6,0) - 1,645 \times \sqrt{\frac{1}{10} + \frac{1}{337} + \frac{1}{5} + \frac{1}{1016}}} \\ = e^{1,797 - 1,645 \times 0,051} = e^{1,797 - 0,907} = e^{0,890} = 2,4$$

Αντικαθιστώντας το αρνητικό πρόσημο μπροστά από τη σταθερά  $z=1,645$  με το θετικό πρόσημο, προκύπτει  $OR_U=14,9$ . Η σημειακή εκτίμηση 6,0 για το λόγο των οτις είναι ο γεωμετρικός μέσος μεταξύ του κατώτερου και του ανώτερου ορίου του ΔΕ. Αυτή η σχέση εφαρμόζεται οποτεδήποτε προσδιορίζονται τα ΔΕ σε λογαριθμική κλίμακα, πράγμα που συμβαίνει όταν υπολογίζονται κατά προσέγγιση τα ΔΕ για λόγους των μέτρων συχνότητας. Τα όρια τίθενται συμμετρικά γύρω από τη σημειακή εκτίμηση πάνω στη λογαριθμική κλίμακα, αλλά το ανώτερο όριο εμφανίζεται σε μεγαλύτερη απόσταση από τη σημειακή εκτίμηση στην απολογαριθμισμένη κλίμακα. Αυτή η ασυμμετρία είναι ιδιαίτερα εμφανής στο συγκεκριμένο παράδειγμα, γιατί η τιμή του OR είναι μεγάλη.

## 6. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ P

Στη συνέχεια, παρατίθενται οι βασικοί τύποι από τους οποίους μπορούν να ληφθούν οι παραδοσιακές τιμές p για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης, δηλαδή της υπόθεσης ότι η έκθεση δεν σχετίζεται με το νόσημα.

### 6.1. Επίπτωση-ποσοστό

Για την επίπτωση-ποσοστό, χρησιμοποιείται η ακόλουθη επέκταση του συμβολισμού που χρησιμοποιήθηκε παραπάνω.<sup>2</sup>

	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι	Σύνολο
Ασθενείς	a	b	M <sub>1</sub>
«Μάρτυρες»	c	d	M <sub>0</sub>
Άτομα σε κίνδυνο	N <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	T

Η τιμή p για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης, σύμφωνα με την οποία η έκθεση δεν σχετίζεται με το νόσημα, λαμβάνεται από την παρακάτω ισότητα για το χ:

$$\chi = \frac{a - \frac{N_1 M_1}{T}}{\sqrt{\frac{N_1 N_0 M_1 M_0}{T^2 (T-1)}}} \quad (24)$$

Για τα δεδομένα του πίνακα 1, η τιμή του χ που προκύπτει από την ισότητα 24 είναι η εξής:

$$\chi = \frac{321 - \frac{686 \times 732}{1375}}{\sqrt{\frac{686 \times 689 \times 732 \times 643}{1375^2 \times 1374}}} = \frac{321 - 365,20}{\sqrt{85,64}} = -4,78$$

Η τιμή p που αντιστοιχεί στην τιμή του χ λαμβάνεται από τους πίνακες της τυπικής κανονικής κατανομής. Για τιμή του χ ίση με -4,78 (το μείον υποδηλώνει απλά ότι ο κίνδυνος στην ομάδα των εκτεθειμένων ήταν μικρότερος από τον κίνδυνο στην ομάδα των μη εκτεθειμένων), η τιμή p είναι πολύ μικρή (περίπου 0,0000009).

### 6.2. Επίπτωση-πυκνότητα

Στην περίπτωση της επίπτωσης-πυκνότητας, χρησιμοποιείται ο ακόλουθος συμβολισμός:

	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι	Σύνολο
Ασθενείς	a	b	M
Πληθυσμο-χρόνος	PT <sub>1</sub>	PT <sub>0</sub>	T

Για τον υπολογισμό του χ χρησιμοποιείται ο ακόλουθος τύπος:<sup>2</sup>

$$\chi = \frac{a - \frac{PT_1 M}{T}}{\sqrt{M \frac{PT_1}{T} \frac{PT_0}{T}}} \quad (25)$$

Εφαρμόζοντας την ισότητα (25) για τα δεδομένα του πίνακα 2, προκύπτει η ακόλουθη τιμή του χ:

$$\chi = \frac{136 - \frac{22.050 \times 1845}{149.700}}{\sqrt{1845 \times \frac{22.050}{149.700} \times \frac{127.650}{149.700}}} = \frac{136 - 271,76}{\sqrt{231,73}} = -8,92$$

Η απόλυτη τιμή του χ είναι τόσο μεγάλη, ώστε η τιμή του p δεν μπορεί να υπολογιστεί εύκολα. Η τιμή p που αντιστοιχεί στην τιμή του χ ίση με -8,92 είναι πολύ μικρότερη από 10<sup>-20</sup>, που σημαίνει ότι τα αποτελέσματα δεν μπορούν εύκολα να αποδοθούν στην τύχη.

### 6.3. Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»

Για τις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» εφαρμόζεται η ισότητα (24), οπότε για τα δεδομένα του πίνακα 3 προκύπτουν τα εξής:

$$\chi = \frac{10 - \frac{15 \times 347}{1368}}{\sqrt{\frac{15 \times 1353 \times 347 \times 1021}{1368^2 \times 1367}}} = \frac{10 - 3,80}{\sqrt{2,81}} = -3,70$$

Το αποτέλεσμα αυτό αντιστοιχεί σε μια τιμή p ίση με 0,00022.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η πιθανότητα η «αληθινή» τιμή ενός μέτρου συχνότητας ή ενός μέτρου αποτελέσματος να βρίσκεται σ' ένα συγκεκριμένο σημείο μέσα στο ΔΕ δεν είναι η ίδια σε όλο το διάστημα: Η πιθανότητα της θέσης του σημείου μειώνεται σταδιακά προς τα άκρα του διαστήματος.<sup>1</sup> Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει ξαφνική μείωση της πιθανότητας στα όρια ενός ΔΕ. Για το λόγο αυτό, δεν είναι συνετό να δίνεται πολύ μεγάλη προσοχή στην ακριβή θέση των ορίων του ΔΕ. Επιπλέον, δεν θα έπρεπε να θεωρηθεί σημαντικό το εάν μια συγκεκριμένη τιμή περιλαμβάνεται ή όχι μέσα στο ΔΕ. Περιστασιακά, κρίνεται ουσιαστικό -για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων- να καθοριστεί εάν το ΔΕ περιλαμβάνει ή αποκλείει τη μηδενική τιμή, που αντιστοιχεί σε μη συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και νόσου. Η τιμή αυτή είναι η μονάδα για το λόγο των μέτρων συχνότητας και το μηδέν για τη διαφορά των μέτρων συχνότητας. Η ερμηνεία αυτή είναι ισοδύναμη με τη διεξαγωγή ενός ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της υπόθεσης ότι δεν υπάρχει σχέση. Επειδή οι έλεγχοι σημαντικότητας προσφέρουν λιγότερες πληροφορίες από τα ΔΕ και συχνά παρερμηνεύονται, συστήνεται η χρήση των ΔΕ στη θέση των ελέγχων σημαντικότητας για την εκτίμηση της ακρίβειας στις επιδημιολογικές μελέτες. Επιπλέον, αποθαρρύνεται η χρήση των ΔΕ απλώς για τον καθορισμό του εάν η τιμή της μη συσχέτισης περιλαμβάνεται στο ΔΕ, δηλαδή τη χρήση του ΔΕ ως υποκατάστατου του ελέγχου σημαντικότητας.

## ABSTRACT

**Fundamental principles of epidemiological data analysis**

P. GALANIS, N. PETROGLOU, L. SPAROS

*Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(2):146–156*

This paper provides the statistical tools for analyzing simple epidemiological data. The term simple data refers to the most elementary data that can be obtained from an epidemiological study, such as crude data from a study with no confounding factors. Because the emphasis is on estimation, as opposed to statistical significance testing, the paper concentrates on formulas for obtaining confidence intervals for basic epidemiologic measures, although formulas which derive p values are also included. The formulas presented here give only approximate results and are valid only for data with sufficiently large numbers. When emphasis is placed on whether a confidence interval contains the null value (thereby converting the confidence interval into a statistical test), it may appear to matter if the limit changes its value slightly with a different formula and the limit is near the null value, a situation equivalent to being on the borderline of statistical significance. Placing emphasis on the exact location of a confidence interval, that is, placing emphasis on statistical significance, is an appropriate but potentially misleading way to interpret data. The precise location of a confidence limit can be ignored, and instead, the general width and location of an interval considered.

**Key words:** Case-control studies, Cohort studies, Confidence interval, Incidence density, Incidence-proportion

**Βιβλιογραφία**

- AHLBOM A, NORELL S. *Εισαγωγή στη σύγχρονη επιδημιολογία* (ελληνική μετάφραση). Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1992:69–70, 76–81, 123–133
- ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002:9–13, 28–55, 130–143
- ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998:7–14, 47–55, 58
- ARMITAGE P. *Statistical methods in medical research*. Blackwell Scientific Publ, Oxford, 1971
- COLTON T. *Statistics in medicine*. Little, Brown & Co, London, 1974
- PAGANO M, GAUVREAU K. *Αρχές Βιοστατιστικής* (ελληνική μετάφραση). Εκδόσεις «ΕΛΛΗΝ», Αθήνα, 2000:218–220
- POOLE C. Beyond the confidence interval. *Am J Public Health* 1987, 77:195–199
- GARDNER MJ, ALTMAN DG. Confidence intervals rather than P values: Estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J* 1986, 292:746–750
- FLEISS JL. Confidence intervals vs significance tests: Quantitative interpretation (letter). *Am J Public Health* 1986, 76:587
- COX DR. The role of significance tests. *Scand J Statist* 1977, 4:49–70
- GOODMAN SN. P values, hypothesis tests and likelihood: Implications for epidemiology of a neglected historical debate. *Am J Epidemiol* 1993, 137:485–496
- ROTHMAN KJ. A show of confidence (editorial). *N Engl J Med* 1978, 299:1362–1363
- WALKER AM. Reporting results of epidemiologic studies. *Am J Public Health* 1986, 76:556–558
- ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μετα-επιδημιολογία*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:18, 28–32, 35, 37–43, 45–48, 49–51
- MIETTINEN OS. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley & Sons, New York, 1985:5–10
- MACMAHON B, TRICHOPOULOS D. *Epidemiology. Principles and methods*. 2nd ed. Little, Brown & Co, London, 1996:43–64
- COLE P, MACMAHON B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc Med* 1971, 25:242–244
- WALTER SD. The estimation and interpretation of attributable risk in health research. *Biometrics* 1976, 32:829–849
- QUELLET B, ROEMEDER J, LANCE J. Premature mortality attributable to smoking and hazardous drinking in Canada. *Am J Epidemiol* 1979, 109:451–463
- DEUBNER DC, WILKINSON WE, HELMS MS, TYROLER HA, HAMES CG. Logistic model estimation of death attributable to risk factors for cardiovascular disease in Evans County, Georgia. *Am J Epidemiol* 1980, 112:135–143
- OVERGAARD M, JENSEN MB, OVERGAARD J, HANSEN PS, ROSE C, ANDERSON M. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999, 353:1641–1648
- FEYCHTING M, OSTERLUND B, AHLBOM A. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology* 1998, 9:490–494
- PETITTI DB, SIDNEY S, QUESEN BERRY C, BERNSTEIN A. Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology* 1998, 9:596–600

*Corresponding author:*

P. Galanis, 123 Papadiamadopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: pgalanis@nurs.uoa.gr