

# ΒΙΟΜΕΤΡΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ

Θ. Κωνσταντινίδης

Αντικείμενο της βιοστατιστικής μεθοδολογίας στην ιατρική της εργασίας, όπως και σε όλες τις βιοϊατρικές επιστήμες, είναι αφενός η συνοπτική και εύληπτη περιγραφή του υλικού (περιγραφική στατιστική), αφετέρου η διασαφήνιση για το αν οι όποιες επισημάνσεις είναι τυχαίες ή οφείλονται σε κάποιον συστηματικό λόγο (επαγωγική στατιστική). Η διατύπωση πάντως των επιστημονικών υποθέσεων είναι αντικείμενο του βασικού ερευνητή και ασφαλώς δεν είναι μέρος της εφαρμογής βιοστατιστικών τεχνικών. Έτσι, τα όρια της βιοστατιστικής είναι από τη μία μεριά ο υπολογισμός διάφορων *στατιστικών παραμέτρων* (statistics) με στόχο τη συνοπτική παρουσίαση του υλικού και από την άλλη ο έλεγχος υποθέσεων (hypothesis tests) για το αν υφίστανται *στατιστικά* σημαντικές διαφορές (statistical significant differences) μεταξύ διάφορων υποομάδων του υλικού.

## ΔΙΑΡΘΡΩΣΗ ΥΛΙΚΟΥ, ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ

Οι δύο μεγάλες κατηγορίες των βιοστατιστικών μεθόδων ελέγχου υποθέσεων είναι οι *παραμετρικές μέθοδοι* (parametric methods) και οι μη παραμετρικές μέθοδοι (non-parametric methods). Οι παραμετρικές μέθοδοι, όπως student t-test, ANOVA κλπ, είναι εφαρμόσιμες, όταν οι κατανομές

των δειγμάτων ακολουθούν την *κανονική κατανομή* (normal distribution), γνωστή και ως κωδωνοειδούς μορφής κατανομή του Gauss. Όταν τα μεγέθη δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή, τότε προσφέρονται οι μη παραμετρικές μέθοδοι, όπως Wilcoxon rank sum test, Kruskal-Wallis κλπ. Όταν διερευνώνται αναλογίες και όχι μετρήσιμα ποσοτικά χαρακτηριστικά, τότε είναι εφαρμόσιμες στατιστικές μέθοδοι, όπως η δοκιμασία  $\chi^2$  (chi-square test)<sup>1,2</sup>.

Πριν από την εφαρμογή των διάφορων βιοστατιστικών δοκιμασιών, απαραίτητη είναι η προεργασία του υλικού, με την οποία θα διασαφηνιστεί ποια μέθοδος είναι εφαρμόσιμη. Για τα ποσοτικά χαρακτηριστικά, δηλαδή τα μετρήσιμα μεγέθη, γίνεται έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών με τη διαδικασία του ελέγχου *προσαρμογής στην κανονική κατανομή* (normal distribution fitting), οπότε, αν ακολουθείται η κανονική κατανομή, είναι εφαρμόσιμες οι παραμετρικές βιοστατιστικές μέθοδοι, ενώ διαφορετικά οι μη παραμετρικές. Ασφαλώς και είναι εφαρμόσιμες οι μη παραμετρικές μέθοδοι και σε δείγματα που ακολουθούν την κανονική κατανομή. Ωστόσο, τα αποτελέσματα του ελέγχου υποθέσεων με παραμετρικές μεθόδους σε κανονικές κατανομές είναι σαφώς ισχυρότερα.

Για το λόγο αυτό, συχνά *γίνονται μετασχηματι-*

σμοί (transformations) των αρχικών τιμών των διαφόρων βιοϊατρικών μεγεθών, με πιο γνωστό το *λογαριθμικό μετασχηματισμό* (logarithmic transformation), ώστε να γίνει έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών που προκύπτουν στη συνέχεια και, αν είναι δυνατό, να εφαρμοσθούν παραμετρικές μέθοδοι. Οι βιοστατιστικές τεχνικές εφαρμόζονται στην περίπτωση αυτή στις τιμές που προκύπτουν μετά το μετασχηματισμό και τα συμπεράσματα ισχύουν και για τις αυθεντικές τιμές<sup>3</sup>.

Διαφορετικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται, όταν οι συγκρίσεις αφορούν ανεξάρτητα δείγματα (independent samples), όπως οι μετρήσεις μιας εργαστηριακής παραμέτρου σε *εκτεθειμένους* (exposed) και *μη εκτεθειμένους* (unexposed) εργαζόμενους και άλλες, όταν το υλικό είναι διαρθρωμένο σε *παρατηρήσεις κατά ζεύγη* (paired samples), όπως εργαστηριακές μετρήσεις σε εργαζόμενους πριν και μετά την αλλαγή μιας παραγωγικής διαδικασίας. Στη δεύτερη περίπτωση θα ληφθούν υπόψη από τη μέθοδο και οι εντός του ίδιου δείγματος μεταβολές των τιμών της ερευνώμενης παραμέτρου (εργαστηριακή μέτρηση), ενώ στην πρώτη δε νοείται αυτή η διάσταση του προβλήματος.

Επομένως η επιλογή της βιοστατιστικής μεθόδου θα εξαρτηθεί από το αν τα χαρακτηριστικά είναι ποσοτικά ή ποιοτικά, αν το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό ή μεγάλο και από το αν οι παρατηρήσεις είναι ανεξάρτητες μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων ή πρόκειται για παρατηρήσεις κατά ζεύγη. Τα αντίστοιχα ισχύουν και για την περιγραφή του υλικού<sup>4</sup>.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΥΛΙΚΟΥ

Οι συνήθεις παράμετροι που υπολογίζονται για την περιγραφή του υλικού είναι ένα μέτρο της κεντρικής τάσης (τιμή προς την οποία στοχεύουν οι μετρήσεις) και ένα μέτρο της μεταβλητότητας τους (τιμή που αποτιμά το πόσο διασπείρονται οι μετρήσεις γύρω από την κεντρική τάση). Όταν μία βιοϊατρική μεταβλητή ακολουθεί την κανονική κατανομή, οι στατιστικές παράμετροι περιγραφής, που συνήθως υπολογίζονται, είναι η *αριθμητική μέση* τιμή (arithmetic mean) και η *τυπική απόκλιση* (standard deviation). Στην πράξη δεν είναι εφικτό να μετρηθούν όλα τα περιστατικά της

κάθε υποομάδας (λόγου χάρη ο  $FEV_1$  για όλους τους εργαζόμενους που εκτίθενται σε αμίαντο). Γι' αυτό οι μετρήσεις αφορούν πάντα ένα δείγμα (sample) που είναι μέρος του πληθυσμού (population). Επομένως οι υπολογισμοί των στατιστικών παραμέτρων αποτελούν εκτιμητές (estimators) των στατιστικών παραμέτρων του συνόλου του πληθυσμού. Έτσι η μέση τιμή για δείγμα **υπολογίζεται με βάση τον τύπο**

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$$

όπου;  $x_1, x_2, \dots, x_n$  είναι οι τιμές που λαμβάνει η μεταβλητή  $x_i$  στα διάφορα περιστατικά καθώς το  $i$  λαμβάνει τιμές διαδοχικά από 1 έως και  $n$ , ώστε  $n$  είναι ο αριθμός των περιστατικών που μελετήθηκαν.

Η εκτίμηση της τυπικής απόκλισης με βάση τις μετρήσεις ενός δείγματος έχει την αριθμητική **έκφραση**

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

όπου το  $\Sigma$  συμβολίζει το γενικό σύνολο όλων των εκδοχών που μπορεί να εμφανισθούν, όταν το  $i$  λαμβάνει τιμές από 1 έως και  $n$ .

Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση χρησιμοποιούνται, για να περιγραφεί το **που** στοχεύουν οι τιμές (μέτρο κεντρικής τάσης) και πόσο απομακρύνονται από το στόχο τους, δηλαδή **πόσο** διασπείρονται (μέτρο μεταβλητότητας). Είναι όμως επαρκείς για την περιγραφή αυτή, μόνον όταν η κατανομή είναι κανονική. Αντίθετα, αν δεν ακολουθείται η κανονική κατανομή, ως εκτιμητής της κεντρικής τάσης υπολογίζεται η *διάμεση τιμή* (median) που είναι η τιμή από την οποία οι μισές τιμές είναι ανώτερες και οι άλλες μισές κατώτερες (ή αλλιώς, αν το δείγμα ταξινομηθεί προς αύξουσα ή φθίνουσα σειρά, η διάμεση τιμή είναι αυτή που βρίσκεται στη μέση της ταξινόμησης). Αντίστοιχο μέτρο της διασποράς είναι οι τιμές της 5ης και 95ης *εκατοστιαίας θέσης* (5th and 95th percentile), που είναι αυτές για τις οποίες ισχύει ότι το 5% των μετρήσεων είναι ανώτερες και το 95% κατώτερες από αυτές και αντίστροφα<sup>1,3</sup>.

Με την προϋπόθεση ότι ακολουθείται η κανονική κατανομή, προσδιορίζεται το εύρος εντός του οποίου είναι δυνατό να λάβουν τιμές οι δειγματικές εκτιμήσεις της μέσης τιμής ενός πληθυσμού. Συνήθως υπολογίζεται το 95% ως διάστημα εμπιστοσύνης της μέσης τιμής (95% confidence interval of mean)<sup>3,5</sup>, που αναφέρεται στο εύρος τιμών που περιλαμβάνεται μεταξύ των 95% ορίων εμπιστοσύνης της μέσης τιμής (95% confidence limits of mean), η αριθμητική διατύπωση των οποίων είναι

$$\bar{x} \pm z_{\alpha} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

όπου  $z$  είναι ένας συντελεστής που προκύπτει από τους πίνακες πιθανοτήτων της κανονικής κατανομής και για πιθανότητα σφάλματος  $\alpha=0.05$ , λαμβάνει την τιμή  $z=1.96$ , ενώ για πιθανότητα σφάλματος  $\alpha=0.01$  λαμβάνει την τιμή  $z=2.576$ . Η έννοια του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης της μέσης τιμής είναι το εύρος που μπορεί να λάβουν για λόγους τύχης οι μέσες τιμές των διαφόρων δειγμάτων που προέρχονται τυχαία από τον ίδιο πληθυσμό (θεωρείται ότι αποτελούν δειγματικές εκτιμήσεις της μέσης τιμής ενός πληθυσμού). Έτσι, αν το εύρος αυτό που αφορά τη μέση τιμή ενός πληθυσμού δε συναντά διόλου το εύρος της μέσης τιμής ενός άλλου πληθυσμού, τεκμηριώνεται βιοστατιστικά ότι με βεβαιότητα μεγαλύτερη από 95% (ή αλλιώς με πιθανότητα σφάλματος  $p<0.05$ ) υφίσταται διαφορά μεταξύ των δύο μέσων τιμών, η οποία δεν οφείλεται σε λόγους τύχης, αλλά σε συστηματικούς λόγους, που θα πρέπει να προσδιορίσει ο βασικός ερευνητής.

## ΕΛΕΓΧΟΣ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ ΣΕ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Όσα προαναφέρθηκαν αφορούν ουσιαστικά ποσοτικές μεταβλητές (quantitative variables), οι οποίες χωρίζονται σε κατηγορίες με βάση μία άλλη ποιοτική μεταβλητή (qualitative variable). Λόγου χάρη  $FEV_1$  (ποσοτική μεταβλητή) σε εργαζόμενους ή μη (ποιοτική μεταβλητή). Η ποιοτική μεταβλητή, η οποία χωρίζει το δείγμα σε δύο υποομάδες, είναι η παρουσία ή απουσία της έκθεσης σε ένα παράγοντα επιβάρυνσης. Το ερώτημα που τίθεται είναι αν η διαφορά στις μετρήσεις της ποσο-

τικής μεταβλητής μεταξύ των δύο υποομάδων είναι στατιστικά σημαντική ή οι όποιες διαφορές διακρίνονται οφείλονται σε λόγους τύχης. Η εφαρμόσιμη μέθοδος, εφόσον η ποσοτική μεταβλητή ακολουθεί την κανονική κατανομή είναι η δοκιμασία student για ανεξάρτητα δείγματα (student t-test for independent samples).

Σε μία μελέτη παρακολούθησης (follow up study) το ενδιαφέρον θα ήταν να μελετηθούν οι τιμές του  $FEV_1$  στους εργαζόμενους πριν και μετά την εφαρμογή ατομικών μέτρων ασφαλείας. Και πάλι πρόκειται για ποσοτικό χαρακτηριστικό ( $FEV_1$ ). Επίσης και πάλι νοούνται δύο δείγματα (εργαζόμενοι πριν και μετά την εφαρμογή μέτρων ασφαλείας), τα οποία ορίζονται από μία ποιοτική μεταβλητή (παρουσία ή απουσία της εφαρμογής μέτρων ασφαλείας). Όμως δεν νοείται διαχωρισμός ενός δείγματος με βάση την ποιοτική μεταβλητή, διότι οι παρατηρήσεις είναι διαρθρωμένες κατά ζεύγη ή αλλιώς πρόκειται για δύο σχετιζόμενα δείγματα (related samples). Σε κάθε ζεύγος παρατηρήσεων αντιστοιχεί ένα στατιστικό υποκείμενο (ένα άτομο, επομένως ο ίδιος βιολογικός οργανισμός). Η εφαρμόσιμη μέθοδος, εφόσον η ποσοτική μεταβλητή ακολουθεί την κανονική κατανομή, είναι η δοκιμασία student για κατά ζεύγη παρατηρήσεις (student t-test for paired samples).

Στην περίπτωση που οι υποομάδες είναι περισσότερες από δύο, το ενδιαφέρον δεν εντοπίζεται σε συγκρίσεις όλων των δυνατών συνδυασμών (όπως συνήθως γίνεται). Ας υποθεθεί ότι η ποσοτική μεταβλητή είναι οι μετρήσεις του  $FEV_1$  σε εργαζόμενους διάφορων θέσεων εργασίας με διαφορετική ποιοτικά έκθεση σε παράγοντες επικινδυνότητας. Το ενδιαφέρον δεν είναι να γίνουν συγκρίσεις όλων των δυνατών συνδυασμών, αλλά να μπορέσει να εφαρμοστεί μία βιοστατιστική μέθοδος με την οποία θα απαντηθεί το ερώτημα: ποικίλλει ή όχι ο  $FEV_1$  σε σχέση με τη θέση εργασίας; Η εφαρμόσιμη μέθοδος είναι η ανάλυση διακύμανσης (analysis of variance - ANOVA) και όχι οι επιμέρους συγκρίσεις μεταξύ των διάφορων χωμάτων με δοκιμασίες ανεξάρτητων δειγμάτων ανά δύο, όπως το student t-test<sup>1,2,5</sup>.

Αν, όμως, στις υποομάδες περιλαμβάνονται τιμές που προκύπτουν από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στα ίδια βιοστατιστικά υποκείμενα (μετρήσεις της  $FEV_1$  σε ένα δείγμα εργαζομένων σε

διάφορες χρονικές φάσεις μετά την εφαρμογή προληπτικών μέτρων), τότε πρόκειται για σχετιζόμενες μεταξύ τους τιμές ανά εργαζόμενο (κατ' αναλογία προς τις κατά ζεύγη παρατηρήσεις). Είναι απαραίτητο επομένως να ληφθεί υπόψη η ενδοατομική μεταβλητότητα (intra-individual variation), άρα η βιοστατιστική μέθοδος που θα προκριθεί θα πρέπει να είναι μιας μορφής ANOVA, ανάλογης της δοκιμασίας student για κατά ζεύγη παρατηρήσεις. Διότι το ενδιαφέρον δεν είναι να συγκριθούν οι υποομάδες σαν να είναι διαφορετικά ανεξάρτητα δείγματα που προέκυψαν από ένα πληθυσμό, αλλά πρόκειται για ένα δείγμα (αποτελούμενο από τα ίδια βιοστατιστικά υποκείμενα) που μελετάται σε διάφορες καταστάσεις, δηλαδή για σχετιζόμενα δείγματα. Η εφαρμόσιμη μέθοδος είναι η ανάλυση μεταβλητότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA for repeated measures). Μία άλλη τεχνική, πάντως, για τον έλεγχο τέτοιου τύπου τιμών είναι ο μετασχηματισμός του συνόλου των σχετιζόμενων τιμών σε μία τιμή, ώστε να είναι εφαρμόσιμη μία δοκιμασία student. Η συνηθέστερα εφαρμοζόμενη τεχνική είναι ο υπολογισμός της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (area under the curve - AUC), που σχηματίζεται από όλες τις σχετιζόμενες τιμές (κατά χρονική φάση) μετά την εφαρμογή της αγωγής. Ωστόσο οι τιμές της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη είναι ένα μέγεθος μη συγκρίσιμο με την αρχική τιμή (πριν από την εφαρμογή πρόληψης). Αντί για τον υπολογισμό αυτόν, επομένως, θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη μία εκδοχή μέσου όρου των τιμών μετά τη θεραπεία, σταθμισμένη ως προς το χρόνο, δηλαδή η σταθμισμένη μέση τιμή (weighted mean). Με τους τρόπους αυτούς επιτυγχάνεται η επαρκής αντικατάσταση του συνόλου των τιμών κατά περιστατικό με μία τιμή. Παραβλέπεται ωστόσο η παράμετρος χρόνος. Διερευνάται επομένως η πιθανή αύξηση ή μείωση της μελετώμενης μεταβλητής με την εφαρμογή της αγωγής, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η χρονική στιγμή της μεταβολής. Οι βιοστατιστικές αυτές τεχνικές είναι χρήσιμες σε μελέτες επαγγελματικής επιδημιολογίας (occupational epidemiology) με τις οποίες διερευνάται η ποσοτική επίδραση επαγγελματικής έκθεσης στην υγεία των εκτιθέμενων εργαζομένων, δηλαδή μελέτες τύπου δόσης - αποτελέσματος (dose-response).

Για όλες τις εκδοχές βιοστατιστικών μεθόδων, που προαναφέρθηκαν, συζητήθηκαν οι τεχνικές που εφαρμόζονται, όταν στα μελετώμενα δείγματα προσαρμόζεται επαρκώς η κανονική κατανομή. Αν δεν ακολουθείται η κανονική κατανομή, υπάρχουν αντίστοιχες μέθοδοι μη παραμετρικές. Η δοκιμασία student για ανεξάρτητα δείγματα έχει αντίστοιχες μη παραμετρικές μεθόδους, τη Mann -Whitney U - Wilcoxon rank sum W, την Kolmogorov - Smirnov για δύο ανεξάρτητα δείγματα και τη Wald - Wolfowitz runs, ενώ η κατά ζεύγη δοκιμασία student έχει αντίστοιχη μη παραμετρική τη δοκιμασία Wilcoxon matched - pairs signed - ranks. Για περισσότερα των δύο ανεξάρτητα δείγματα αντίστοιχη της παραμετρικής ANOVA είναι η μη παραμετρική Kruskal-Wallis one-way ANOVA. Επιπλέον, για περισσότερα των δύο σχετιζόμενα δείγματα οι εφαρμόσιμες μη παραμετρικές δοκιμασίες είναι η Friedman two-way Anova, η δοκιμασία Cochran Q, καθώς και ο μη παραμετρικός συντελεστής Kendall coefficient of concordance<sup>3,5</sup>.

## ΕΛΕΓΧΟΣ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ ΣΕ ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά και πάλι ισχύει ο διαχωρισμός σε ανεξάρτητα δείγματα είτε δείγματα στα οποία οι παρατηρήσεις είναι διαρθρωμένες κατά ζεύγη. Έλεγχος κατανομών δε γίνεται, αφού οι δοκιμασίες είναι μόνο μη παραμετρικές. Αυτό που διερευνάται με τις δοκιμασίες τις εφαρμόσιμες σε ποιοτικά χαρακτηριστικά είναι αν διατηρούνται οι αναλογίες ίσες ως προς την παρουσία ή απουσία ενός δεύτερου ποιοτικού χαρακτηριστικού<sup>6,7</sup>.

*Παράδειγμα: Γυναίκες που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού (πρώτο ποιοτικό χαρακτηριστικό: παρουσία ή απουσία του νοσήματος) ταξινομούνται σε δύο ομάδες με βάση το αν ήταν εργαζόμενες ή όχι (δευτερο ποιοτικό χαρακτηριστικό: παρουσία ή απουσία επαγγελματικής έκθεσης).*

	+	-	
+	a	b	a + b
-	c	d	c + d
	a + c	b + d	



Στους ήδη καταστρομένους πίνακες είναι γνωστές οι παρατηρούμενες συχνότητες (observed frequencies) a, b, c, d και επομένως η αναλογία γυναικών που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού και ήταν εργαζόμενες, δηλαδή το μέγεθος  $a/(a+b)$ , καθώς και η αναλογία στις μη εργαζόμενες, δηλαδή η σχέση  $c/(c+d)$ . Ανάλογα θα ήταν τα όποια συμπεράσματα, αν αντί των αναλογιών που προαναφέρθηκαν, υπολογιστούν οι αριθμητικές σχέσεις νοσουσών προς υγιείς στις εκτιθέμενες που είναι ίσο με  $a/b$  και τις μη εκτιθέμενες, δηλαδή το μέγεθος  $c/d$ . Το ερώτημα που τίθεται είναι αν οι δύο αναλογίες διαφέρουν στατιστικά σημαντικά και σε ποιο επίπεδο σημαντικότητας. Δηλαδή, αν τα δύο χαρακτηριστικά είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους ή η παρουσία του ενός ωθεί στην εμφάνιση του άλλου. Η προεργασία που γίνεται αφορά στον υπολογισμό των αναμενόμενων συχνοτήτων (expected frequencies), οπότε ανάλογα με το μέγεθός τους θα γίνει επιλογή είτε της απλής  $\chi^2$  είτε της  $\chi^2$  με τη διόρθωση συνεχείας κατά Yates (Yates' continuity correction) είτε της μεθόδου ακρίβειας του Fisher για μικρά δείγματα (Fisher's exact method for small samples).

Μία περιγραφική εκδοχή συγκρίσεων στους τετράπτυχους πίνακες (four-fold tables), που προαναφέρθηκαν, είναι ο υπολογισμός ενός μέτρου που να δείχνει την παρουσία του νοσήματος (πρώτο ποιοτικό χαρακτηριστικό) συγκριτικά με την έκθεση (δεύτερο ποιοτικό χαρακτηριστικό). Το μέτρο αυτό είναι η αναλογία επικινδυνότητας (risk ratio), που για μεν τις πληθυσμιακές μελέτες (population based studies) είναι ο σχετικός κίνδυνος (relative risk - RR), για δε τις δειγματικές εκτιμήσεις σε μελέτες περιστατικών - μαρτύρων (case-control studies) είναι η εκτιμώμενη αναλογία επικινδυνότητας (odds ratio - OR).

Η αριθμητική διατύπωση του σχετικού κινδύνου (RR) φαίνεται στην παρακάτω **εξίσωση**:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

όπου τα σύμβολα a, b, c, d αντιστοιχούν στα τέσσερα κελιά του τετράπτυχου πίνακα και είναι: a οι εκτιθέμενοι νοσούντες, b οι εκτιθέμενοι υγιείς,

c οι μη εκτιθέμενοι νοσούντες και τέλος d όσοι ούτε εκτέθηκαν ούτε νόσησαν.

Η αντίστοιχη δειγματική εκτίμηση της αναλογίας επικινδυνότητας (OR) ορίζεται από τη σχέση

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{cb}$$

και είναι εμφανές ότι όσο το δείγμα μεγαλώνει (τείνει να πάρει το μέγεθος του πληθυσμού) και επειδή αυτού του τύπου η μεθοδολογία εφαρμόζεται για τη μελέτη σπάνιων νοσημάτων, τόσο το μέγεθος  $a+b$  πλησιάζει προς την τιμή του b και αντίστοιχα το μέγεθος  $c+d$  προς την τιμή του d. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η αναλογία OR αποτελεί μία εκτίμηση του RR. Ωστόσο, επειδή, όπως προαναφέρθηκε, κάθε περιγραφική προσέγγιση μπορεί να φανεί χρήσιμη και στην επαγωγική βιοστατιστική, με τη χρήση των ορίων εμπιστοσύνης, είναι δυνατό να υπολογισθεί το διάστημα εμπιστοσύνης του OR και άρα να τεκμηριωθεί και βιοστατιστικά, αν υφίσταται στατιστικά σημαντική διαφορά στις δύο αναλογίες, δηλαδή μεταξύ όσων εργαζόμενων υφίστανται την επαγγελματική έκθεση, παράγοντα κινδύνου, και όσων δεν εκτίθενται στον παράγοντα αυτόν.

Κατά ζεύγη διάρθρωση των δεδομένων είναι δυνατό να ισχύει και για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά. Σε ένα δείγμα εργαζομένων ελέγχθηκε η παρουσία ή η απουσία ενός νοσήματος (πρώτο ποιοτικό χαρακτηριστικό: παρουσία-απουσία νοσήματος) με τη χρήση δύο εργαστηριακών τεχνικών (δεύτερο ποιοτικό χαρακτηριστικό: τεχνική A - τεχνική B). Τα στατιστικά υποκείμενα που ελέγχθηκαν είναι τα ίδια και στις δύο περιπτώσεις, επομένως πρόκειται για παρατηρήσεις κατά ζεύγη. Αυτό που ελέγχεται βιοστατιστικά είναι η συμφωνία ή ασυμφωνία των δύο εργαστηριακών τεχνικών. Η προκρινόμενη μέθοδος είναι μία εφαρμογή της δοκιμασίας  $\chi^2$  για κατά ζεύγη παρατηρήσεις, που είναι η δοκιμασία McNemar (McNemar test). Βιοστατιστικά, είναι δυνατό να υπολογιστεί επίσης ο συντελεστής K κατά Cohen (Cohen's kappa coefficient), με τον οποίο επίσης ελέγχεται η συμφωνία ή ασυμφωνία των δύο μεθόδων.

Η περιγραφική προσέγγιση του τετράπτυχου πίνακα, που αντιστοιχεί στις δύο ελεγχόμενες μεθόδους, οδηγεί στον υπολογισμό της ευαισθησίας και ειδικότητας της μιας μεθόδου. Θεωρείται ότι η άλλη είναι η μέθοδος αναφοράς ή αλλιώς η ιδανική διαγνωστική μέθοδος (gold standard). Έτσι τα κελιά a και c αφορούν τους πάσχοντες και τα κελιά b και d τους υγιείς, σύμφωνα με το κριτήριο αναφοράς, ενώ τα κελιά a και b αναφέρονται στο θετικό του διαγνωστικού κριτηρίου και, τέλος, τα κελιά c και d στο αρνητικό. Επομένως, τα περιστατικά κατανέμονται στις τέσσερις ομάδες ως εξής: a που είναι τα αληθώς θετικά (true positive), b τα ψευδώς θετικά (false positive), c τα ψευδώς αρνητικά (false negative) και d τα αληθώς αρνητικά (true negative). Η ευαισθησία (sensitivity) της μιας μεθόδου συγκριτικά με την άλλη ορίζεται με βάση τη σχέση  $a/(a+c)$ , ενώ η ειδικότητα (specificity) είναι ίση με το μέγεθος  $d/(b+d)$ . Εκφράζονται και οι δύο σε εκατοστιαίες αναλογίες. Επίσης υπολογίζεται η διαγνωστική αξία (predictive value) της μιας μεθόδου συγκριτικά με της άλλης, που ορίζεται ως θετική διαγνωστική αξία (positive predictive value), όταν αποτιμάται η θετικότητα της σε εκατοστιαία αναλογία  $a/(a+b)$  και αρνητική διαγνωστική αξία (negative predictive value), που ορίζεται από τη σχέση  $c/(c+d)$ , εκφρασμένη και πάλι σε εκατοστιαία αναλογία.

## ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ

Η επαγωγική στατιστική διερευνά επίσης για δύο ή περισσότερες μεταβλητές αν νοείται συσχέτιση (correlation) μεταξύ των μεγεθών τους. Τα χαρακτηριστικά ύψος και βάρος για μία συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, διατασσόμενα κατά ζεύγη, δείχνουν ότι χαμηλές τιμές του ενός ακολουθούνται από χαμηλές τιμές του άλλου. Το ίδιο ισχύει και για τις υψηλές τιμές. Το ένα χαρακτηριστικό, λοιπόν, εξαρτάται από το άλλο. Ο τρόπος με τον οποίο μία μεταβλητή παραλλάσσει υπό την επίδραση μιας άλλης ονομάζεται στατιστική εξάρτηση (regression). Και πάλι νοούνται παραμετρικοί και μη παραμετρικοί συντελεστές συσχέτισης (correlation coefficient), μετά τον υπολογισμό των οποίων θα διασαφηνιστεί αν είναι στατιστικά σημαντικοί ή όχι. Ποια όμως είναι η ανεξάρτητη με-

ταβλητή από την οποία εξαρτάται η άλλη, είναι ζήτημα που ο βασικός ερευνητής θα απαντήσει με βάση τις επιστημονικές παρατηρήσεις. Για δύο μεταβλητές οι υπολογιζόμενοι συντελεστές είναι: ο Pearson's correlation coefficient, ο Kendal's tau-b correlation coefficient και ο Spearman's correlation coefficient<sup>5</sup>.

Όταν τα μελετώμενα χαρακτηριστικά είναι περισσότερα από δύο, και άρα διερευνάται η ταυτόχρονη συσχέτιση πολλών μεταβλητών, η εφαρμοζόμενη μέθοδος είναι η πολλαπλή συσχέτιση και πολλαπλή εξάρτηση (multiple regression), η οποία τελικά θα δώσει πιθανώς μία εξίσωση που θα ορίζει πώς μία εξαρτημένη μεταβλητή (dependent variable) εξαρτάται από ανεξάρτητες παραμέτρους (independent variables).

**Παράδειγμα:** Σε νεογέννητα εργαζόμενων γυναικών σε αγροτικές απασχολήσεις βρέθηκε ότι τα επίπεδα του C4 ήταν υψηλότερα στις γυναίκες που είχαν εργασθεί περισσότερα χρόνια. Επισημάνθηκε, ταυτόχρονα, ότι η αύξηση της συγκέντρωσης του C4 σχετιζόταν με την ηλικία της μητέρας. Όσο μεγαλύτερη ήταν όμως η ηλικία της μητέρας, τόσο μεγαλύτερος ήταν και ο αριθμός του τόκου της (γένεση κνήματος). Επομένως οι τρεις μεταβλητές, δηλαδή η ηλικία μητέρας, τα έτη απασχόλησης και ο αριθμός τόκου, συμμεταβάλλονται (όταν αυξάνει ο ένας αυξάνουν και οι άλλοι). Με την εφαρμογή της μεθόδου της πολλαπλής συσχέτισης θα φανεί ποιοι παράγοντες δρουν ανεξαρτήτως (independently correlated factors) στην εμφάνιση υψηλών επιπέδων C<sub>4</sub> και ποιοί εμπεριέχονται εντός των άλλων μεταβλητών.

Αντίστοιχες μέθοδοι πολλαπλής συσχέτισης, με πλέον γνωστή τη λογιστική συσχέτιση (logistic regression), αφορούν την περίπτωση που η εξαρτημένη μεταβλητή είναι ποιοτικό μέγεθος του τύπου: παρουσία ασθένειας - απουσία ασθένειας και ερευνάται η συσχέτιση του νοσήματος με ανεξαρτήτως δρώντες παράγοντες. Στο παράδειγμα που προαναφέρθηκε, πιθανώς στις εργαζόμενες ο καρκίνος του μαστού να ήταν συχνότερος συγκριτικά με τις μη εργαζόμενες. Η πρόχειρη ερμηνεία του ζητήματος, με τη θεώρηση μόνου παράγοντα επικινδυνότητας την επαγγελματική έκθεση, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η εργασία αποτελεί κίνδυνο για την ανάπτυξη του συγκεκριμένου νοσήματος. Οι εργαζόμενες, όμως, κατά πάσα πιθανό-

τητα δε θήλασαν τα παιδιά τους, λόγω των επαγγελματικών τους υποχρεώσεων. Ο θηλασμός, που ήταν συχνότερος και μεγαλύτερης διάρκειας για τις μη εργαζόμενες, ασκεί προστατευτική δράση (protective effect) στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται ότι συµμεταβάλλονται µε την παρουσία - απουσία επαγγελματικής έκθεσης. Είναι, εποµένως, απαραίτητο να διασαφηνισθεί αν η εργασία και ο θηλασµός είναι ανεξαρτήτως δρώσες παράµετροι στην εμφάνιση του νοσήµατος ή εµπλέκονται µεταξύ τους και η µία δρα στην άλλη ως συγχυτικός ή εµπλεκόµενος παράγοντας (confounding factor). Όποτε είναι σκόπιµο να ελεγχθεί τι ισχύει για τις υποοµάδες των εργαζόµενων γυναικών που θήλασαν ή όχι, καθώς επίσης και για τις αντίστοιχες οµάδες των µη εργαζόµενων γυναικών. Η µέθοδος που µπορεί να χρησιµοποιηθεί είναι µία τεχνική προτύπωσης (standardization procedure) του ενός παράγοντα ως προς τον άλλον. Όταν, όµως, οι παράγοντες είναι περισσότεροι (οι εργαζόµενες έχουν τεκνοποιήσει σε µεγαλύτερη ηλικία και πιθανώς σε αυτές το κάπνισµα να είναι συχνότερο από ό,τι στις µη εργαζόµενες γυναίκες κλπ), είναι απαραίτητο στους υπολογισµούς του εκτιµώµενου σχετικού κινδύνου να εφαρµοστεί διόρθωση ως προς (adjusted for) τους υπόλοιπους συµµελετώµενους παράγοντες. Οι υπολογισµοί

αυτοί γίνονται µε τη βοήθεια τεχνικών πολλαπλής λογιστικής συσχέτισης, ώστε να διασαφηνισθεί ποιοί είναι οι ανεξαρτήτως δρώντες παράγοντες<sup>3</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987.
2. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hill. London 1992.
3. Daly LE, Bourke GJ, McGilvray J. Interpretation and uses of medical statistics, 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991.
4. Hennekens CH, Buring JE. Selection of an Appropriate Test of Statistical Significance. Appendix in Epidemiology in Medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1987.
5. Rockette HE. Occupational Biostatistics. Chap. In: Rom WN ed., Environmental and Occupational Medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1989, pp 35-41.
6. Steenland K. Case studies in Occupational Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1993.
7. Wegman DH, Eisen EA. Epidemiology. In: Levy BS, Wegman DH eds., Occupational Health. Recognizing and preventing work-related disease, 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Little, Brown and Company, 1988, pp 55-73.