

# ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ APPLIED MEDICAL RESEARCH

## Μελέτες κούρτης

1. Εισαγωγή
2. Σχεδιασμός
3. Προοπτικές μελέτες κούρτης
4. Αναδρομικές μελέτες κούρτης
5. Πληθυσμός σε κίνδυνο
  - 5.1. Κλειστοί και ανοικτοί πληθυσμοί
  - 5.2. Υπολογισμός περιπτώσεων πάθησης
  - 5.3. Επίπτωση-ποσοστό
  - 5.4. Επίπτωση-πυκνότητα
6. Χρόνος επαγωγής και λανθάνουσα περίοδος
7. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα
8. 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 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 άσχοντα– 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 οι πειραματικές μελέτες δεν είναι εφικτές, τότε πραγματοποιούνται μη πειραματικές μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν τις οιονεί πειραματικές μελέτες, τις μελέτες κούρτης (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 «μάρτυρες» ανάλογα με το αν πάσχουν ή όχι από τη μελετώμενη πάθηση), τις οικο-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(1):111–126  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(1):111–126

Π. Γαλάνης

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

Cohort studies

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Επίπτωση-ποσοστό  
Επίπτωση-πυκνότητα  
Λανθάνουσα περίοδος  
Μελέτες κούρτης  
Χρόνος επαγωγής

Υποβλήθηκε 6.4.2010  
Εγκρίθηκε 13.4.2010

λογικές μελέτες, τις συγχρονικές μελέτες και τις μελέτες αναλογικής θνησιμότητας.

Οι ηθικοί περιορισμοί και το υψηλό κόστος των πειραματικών μελετών σε ανθρώπινους πληθυσμούς καθιστούν πρακτικά ανέφικτη την πραγματοποίησή τους στην αιτιογνωστική επιδημιολογία. Δεν είναι ηθικά επιτρεπτός ο «εξαναγκασμός» ενός ατόμου στην έκθεση σ' έναν πιθανό αιτιολογικό παράγοντα μιας πάθησης, μολονότι συχνά τα ίδια τα άτομα εκτίθενται σε διάφορους επιβαρυντικούς, ενδεχομένως, για την υγεία τους παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα, η ηλικιακή ακτινοβολία, η κατανάλωση οινοπνεύματος κ.ά.

Ο σκοπός της μη πειραματικής έρευνας είναι η προσομοίωση των συνθηκών ενός πειράματος, έτσι ώστε το αποτέλεσμα που θα προκύψει να πλησιάζει όσο το δυνατόν περισσότερο την πραγματικότητα. Στις πειραματικές μελέτες,

\* Ο όρος μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (case-control studies) είναι εσφαλμένος όχι μόνο ως διατύπωση, αλλά κυρίως από άποψη περιεχομένου. 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». 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 νόσο (που και αυτοί ανήκουν σε μία από τις δύο κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή).<sup>1</sup>

ο ερευνητής έχει τη δυνατότητα να καθορίσει την κατανομή των συμμετεχόντων στις δύο (τουλάχιστον) κατηγορίες του προσδιοριστή,\* αυξάνοντας έτσι την εγκυρότητα της μελέτης, κάτι όμως που δεν είναι εφικτό στη μη πειραματική έρευνα. Σημειώνεται πάντως ότι στη μη πειραματική έρευνα ο ερευνητής, ενώ δεν μπορεί να καθορίσει την κατανομή στις κατηγορίες του προσδιοριστή, έχει τη δυνατότητα να επιλέξει τα άτομα που θα συμμετάσχουν σε μια μελέτη.

Στην αιτιογνωστική επιδημιολογία είναι δυνατή η διεξαγωγή μόνο μη πειραματικών μελετών. Συνήθως διεξάγονται μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», ενώ οι μελέτες κοόρτης (*cohort studies*) ή, αλλιώς, μελέτες παρακολούθησης (*follow-up studies*) διεξάγονται σπανιότερα. Οι μελέτες κοόρτης παρουσιάζουν αντιστοιχία με τις πειραματικές, αλλά στις πρώτες ο ερευνητής δεν έχει τη δυνατότητα να καθορίσει την κατανομή των συμμετεχόντων στις κατηγορίες του προσδιοριστή και επιπλέον δεν είναι εφικτή η εφαρμογή της τυχαιοποίησης. Εξάλλου, ο σχεδιασμός μιας μελέτης «ασθενών-μαρτύρων», καθώς και η ανάλυση των δεδομένων και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της, διαφέρουν τελείως από μια μελέτη κοόρτης.

Επισημαίνεται ότι τόσο στις μελέτες κοόρτης όσο και στις κλινικές δοκιμές παρακολουθούνται εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα (άτομα δηλαδή που ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία ή στην κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή), τα οποία στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης δεν είχαν εμφανίσει τη μελετώμενη έκβαση. Η καταλυτική όμως διαφορά των δύο αυτών ειδών μελετών είναι η δυνατότητα τυχαιάς κατανομής των συμμετεχόντων στις μελετώμενες ομάδες εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ατόμων, που υφίσταται μόνο στις κλινικές δοκιμές. Η εφαρμογή της τυχαιοποίησης

στις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται στην προγνωστική επιδημιολογία παρέχει τη δυνατότητα εξουδετέρωσης –θεωρητικά τουλάχιστον– ακόμη και των άγνωστων συγχυτών, κάτι το οποίο δεν είναι εφικτό στις μελέτες κοόρτης που διεξάγονται στην αιτιογνωστική επιδημιολογία.

## 2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

Σε μια μελέτη κοόρτης συμμετέχουν δύο ή περισσότερες ομάδες ατόμων που δεν πάσχουν από μια συγκεκριμένη πάθηση, αλλά διαφέρουν ως προς την κατηγορία (ενδεικτική κατηγορία ή κατηγορία αναφοράς) του προσδιοριστή στην οποία ανήκουν.<sup>3,4</sup> 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) και η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει μη εκτεθειμένα άτομα (κατηγορία αναφοράς του προσδιοριστή). Εκτεθειμένα, για παράδειγμα, 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 (ΕΙΚ. 1). 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 εμφάνισης της πάθησης σε δύο ή περισσότερες μελετώμενες ομάδες.

Στις μελέτες κοόρτης, οι μελετώμενοι πληθυσμοί εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ατόμων είναι συνήθως ανοικτοί, ενώ σπανιότερα είναι κλειστοί. Στην περίπτωση όπου οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι ανοικτοί, τότε υπολογίζονται οι επιπτώσεις-πυκνότητες στα εκτεθειμένα και τα μη εκτεθειμένα άτομα, ενώ στην περίπτωση κατά την οποία οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι κλειστοί μπορεί να υπολογιστούν τόσο οι επιπτώσεις-πυκνότητες όσο και οι επιπτώσεις-ποσοστά.<sup>3,4</sup>

Η μέτρηση της συχνότητας εμφάνισης μιας πάθησης σε έναν κλειστό πληθυσμό γίνεται είτε με την επίπτωση-πυκνότητα είτε με την επίπτωση-ποσοστό. Ο υπολογισμός της επίπτωσης-ποσοστού περιπλέκεται εξαιτίας των ανταγωνιστικών κινδύνων (*competing risks*) που δεν επιτρέπουν στον πληθυσμό σε κίνδυνο να παραμένει σταθερός σε μέγεθος με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, ορισμένα άτομα παύουν να είναι μέλη του πληθυσμού σε κίνδυνο προτού ολοκληρώσουν το προβλεπόμενο, από το πρωτόκολλο

\* Παράγοντας κινδύνου (*risk factor*) ή έκθεση (*exposure*) ή προσδιοριστής (*determinant*), όπως τελικά επικράτησε να λέγεται σήμερα, είναι το χαρακτηριστικό –συγγενές, περιβαλλοντικό ή συμπεριφοράς– 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).<sup>1-3</sup> 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 τυχαίο 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 νόσου 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 νόσου 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 μιας μελέτης κούρτης.

της μελέτης, χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Παρά τη συγκεκριμένη δυσκολία, είναι εφικτή η πραγματοποίηση μελετών κούρτης στις οποίες υπολογίζονται απ’ ευθείας οι επιπτώσεις-ποσοστά. Συνήθως, πρόκειται για μελέτες κούρτης στις οποίες η χρονική περίοδος παρακολούθησης είναι αρκετά μικρή ή οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι είναι πολύ μικροί σε σχέση με τη μελετώμενη πάθηση, οπότε η απόκλιση στην εκτίμηση των επιπτώσεων-ποσοστών είναι σχετικά μικρή. Στις μελέτες αυτές, η επίπτωση-ποσοστό προκύπτει από τη διαίρεση των νέων περιπτώσεων της πάθησης με το συνολικό αριθμό των ατόμων που δεν έπασχαν από τη μελετώμενη πάθηση στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης και ήταν υποψήφια να την εμφανίσουν.

Η επίπτωση-ποσοστό δεν μπορεί να υπολογιστεί απ’ ευθείας σε ανοικτούς πληθυσμούς, καθώς τα μελετώμενα άτομα δεν παρακολουθούνται για το ίδιο χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτόν, όταν η μελέτη κούρτης αφορά σε ανοικτούς πληθυσμούς δεν υπολογίζεται η επίπτωση-ποσοστό, αλλά η επίπτωση-πυκνότητα. Για να υπολογιστεί η επίπτωση-πυκνότητα διαιρείται ο αριθμός των νέων περιπτώσεων πάθησης με το συνολικό πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης όλων των μελετώμενων ατόμων που προκύπτει από το άθροισμα των χρονικών περιόδων παρακολούθησης κάθε ατόμου χωριστά. Με ανάλογο τρόπο μπορεί να υπολογιστεί η επίπτωση-πυκνότητα και σε έναν κλειστό πληθυσμό. Η χρονική περίοδος παρακολούθησης

ενός ατόμου υπολογίζεται σε ημέρες, μήνες ή ακόμη και έτη, ενώ στα τελικά αποτελέσματα ο χρόνος εκφράζεται, συνήθως, σε έτη.

Στον **πίνακα 1** φαίνεται ο τρόπος με τον οποίο περιγράφονται τα δεδομένα μιας μελέτης κούρτης με κλειστούς μελετώμενους πληθυσμούς. Σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, μεταξύ των  $a+c$  εκτεθειμένων ατόμων, τα  $a$  εμφάνισαν τη μελετώμενη πάθηση, ενώ τα  $c$  άτομα δεν την εμφάνισαν. Επομένως, η επίπτωση-ποσοστό της πάθησης μεταξύ των εκτεθειμένων είναι ίση με  $IP_e = \frac{a}{a+c}$ . Στο ίδιο χρονικό διάστημα, μεταξύ των  $b+d$  μη εκτεθειμένων ατόμων, τα  $b$  εμφάνισαν τη μελετώμενη πάθηση, ενώ

**Πίνακας 1.** Απεικόνιση των δεδομένων μιας μελέτης κούρτης, στην οποία οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι κλειστοί.

		Εκτεθειμένα άτομα	
		Ναι (ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή)	Όχι (κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή)
Εμφάνιση πάθησης	Ναι	a	b
	Όχι	c	d
Επίπτωση-ποσοστό		$\frac{a}{a+c}$	$\frac{a}{a+c}$

τα  $d$  άτομα δεν την εμφάνισαν. Επομένως, η επίπτωση-ποσοστό της πάθησης μεταξύ των μη εκτεθειμένων είναι ίση με  $IP_o = \frac{b}{b+d}$ .

Στον **πίνακα 2** φαίνονται τα υποθετικά δεδομένα μιας μελέτης κοόρτης, διάρκειας 5 ετών, για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και στεφανιαίας νόσου. Στη μελέτη αυτή, οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι κλειστοί, οπότε υπολογίζονται οι επιπτώσεις-ποσοστά της στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές και τους μη καπνιστές. Ο συνολικός μελετώμενος πληθυσμός αποτελείται από 1.000 καπνιστές και 2.000 μη καπνιστές, οι οποίοι στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης δεν πάσχουν από στεφανιαία νόσο και οι οποίοι παρακολουθούνται για χρονικό διάστημα 5 ετών. Η επίπτωση-ποσοστό της στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές ισούται με 0,03 (=30/1.000) σε χρονικό διάστημα 5 ετών, ενώ στους μη καπνιστές ισούται με 0,015 (=30/2.000) στο ίδιο χρονικό διάστημα. Επομένως, η επίπτωση-ποσοστό της στεφανιαίας νόσου είναι δύο φορές μεγαλύτερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Στις μελέτες κοόρτης, όπου οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι ανοικτοί, δεν υπολογίζονται επιπτώσεις-ποσοστά, αλλά επιπτώσεις-πυκνότητες (**πίν. 3**). Εάν ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των εκτεθειμένων ατόμων συμβολιστεί

**Πίνακας 2.** Απεικόνιση των δεδομένων μιας υποθετικής μελέτης κοόρτης, διάρκειας 5 ετών, με κλειστούς μελετώμενους πληθυσμούς για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και στεφανιαίας νόσου.

		Καπνιστές	
		Ναι	Όχι
Εμφάνιση στεφανιαίας νόσου	Ναι	30	30
	Όχι	970	1.970
Επίπτωση-ποσοστό σε πέντε έτη		0,03 (=30/1.000)	0,015 (=30/2.000)

**Πίνακας 3.** Απεικόνιση των δεδομένων μιας μελέτης κοόρτης, στην οποία οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι ανοικτοί.

	Εκτεθειμένα άτομα	
	Ναι (ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή)	Όχι (κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή)
Περιπτώσεις πάθησης	$a$	$b$
Πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης (ανθρωπο-έτη)	$PT_e$	$PT_o$
Επίπτωση-πυκνότητα (έτη <sup>-1</sup> )	$a/PT_e$	$b/PT_o$

με  $PT_e$  και μέσα στον πληθυσμο-χρόνο αυτό συμβούν  $a$  περιπτώσεις πάθησης, τότε η επίπτωση-πυκνότητα στους εκτεθειμένους ισούται με  $a/PT_e$ . Αντίστοιχα, εάν ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των μη εκτεθειμένων ατόμων συμβολιστεί με  $PT_o$  και μέσα στον πληθυσμο-χρόνο αυτό συμβούν  $b$  περιπτώσεις πάθησης, τότε η επίπτωση-πυκνότητα στους μη εκτεθειμένους ισούται με  $b/PT_o$ .

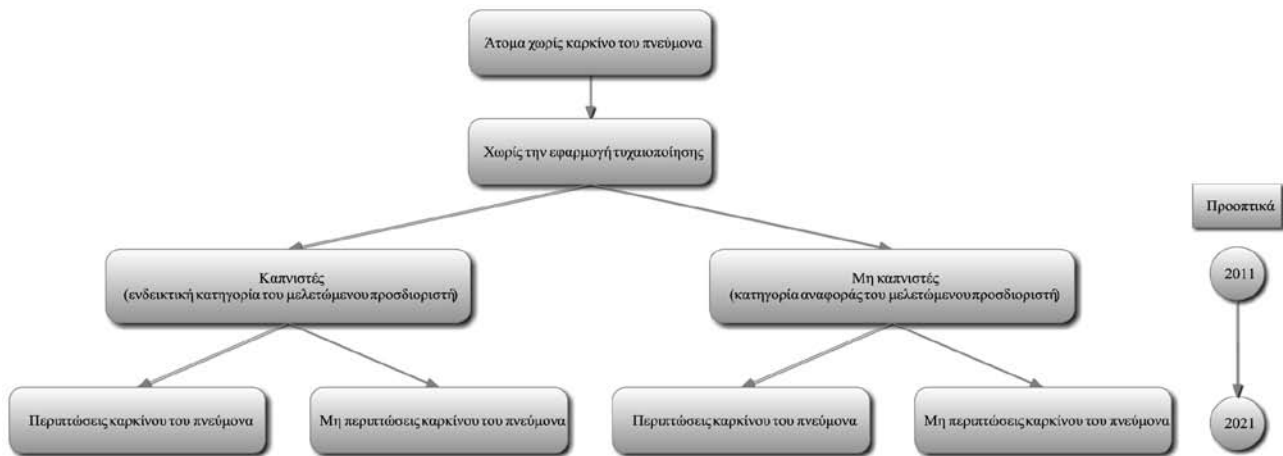
Στον **πίνακα 4** φαίνονται τα υποθετικά δεδομένα μιας μελέτης κοόρτης για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα. Στην εν λόγω μελέτη, οι μελετώμενοι πληθυσμοί είναι ανοικτοί, οπότε υπολογίζονται οι επιπτώσεις-πυκνότητες της στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές και τους μη καπνιστές. Ο συνολικός πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης για τον ανοικτό πληθυσμό των καπνιστών είναι 5.000 ανθρωπο-έτη, ενώ για τον ανοικτό πληθυσμό των μη καπνιστών είναι 20.000 ανθρωπο-έτη. Η επίπτωση-πυκνότητα του καρκίνου του πνεύμονα στους καπνιστές ισούται με 0,01 (έτη)<sup>-1</sup> (=50/5.000), ενώ στους μη καπνιστές ισούται με 0,0025 (έτη)<sup>-1</sup> (=50/20.000). Επομένως, η επίπτωση-πυκνότητα του καρκίνου του πνεύμονα είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές.

### 3. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΟΟΡΤΗΣ

Στις προοπτικές μελέτες κοόρτης (prospective cohort studies), η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή καταγράφεται κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης και επί πλέον ο κίνδυνος εμφάνισης της μελετώμενης πάθησης για τα εκτεθειμένα και τα μη εκτεθειμένα άτομα υφίσταται κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης.<sup>4</sup> Για παράδειγμα, το 2011 αρχίζει μια προοπτική μελέτη κοόρτης για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα (**εικ. 2**). Κατά την έναρξη της μελέτης, το 2011 δηλαδή, καταγράφεται η καπνισματική συνήθεια των συμμετεχόντων, οι οποίοι προφανώς δεν

**Πίνακας 4.** Απεικόνιση των δεδομένων μιας υποθετικής μελέτης κοόρτης με ανοικτούς μελετώμενους πληθυσμούς για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα.

	Καπνιστές	
	Ναι	Όχι
Περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα	50	50
Πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης (ανθρωπο-έτη)	5.000	20.000
Επίπτωση-πυκνότητα (έτη <sup>-1</sup> )	0,01 (=50/5.000)	0,0025 (=50/20.000)



**Εικόνα 2.** Σχεδιασμός μιας προοπτικής μελέτης κοόρτης, διάρκειας 10 ετών (έναρξη το 2011), για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα.

πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα. Είναι σαφές ότι η κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων σε καπνιστές και μη καπνιστές είναι αποτέλεσμα προσωπικής τους επιλογής και όχι αποτέλεσμα εφαρμογής της μεθόδου της τυχαιοποίησης. Η μελέτη διαρκεί 10 έτη και ολοκληρώνεται το 2021, οπότε και καταγράφονται οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα που συνέβησαν κατά τη διάρκεια των 10 ετών της μελέτης.

Το μεγαλύτερο πρόβλημα στις προοπτικές μελέτες κοόρτης αφορά στο γεγονός ότι συνήθως απαιτούνται αρκετά έτη παρακολούθησης, έτσι ώστε να είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται σημαντικά το κόστος διεξαγωγής. Οι αναδρομικές (retrospective) ή, αλλιώς, ιστορικές μελέτες κοόρτης (historical cohort studies) μπορούν να μειώσουν σημαντικά τόσο το χρονικό διάστημα όσο και το κόστος διεξαγωγής, αλλά δεν είναι πάντοτε εφικτή η πραγματοποίησή τους.

Το πλέον χαρακτηριστικό παράδειγμα προοπτικής μελέτης κοόρτης αποτελεί η μελέτη στο Framingham, μιας πόλης στη Μασαχουσέτη των ΗΠΑ. Η μελέτη στο Framingham άρχισε το 1948 και συνεχίζεται έως και σήμερα, με κύριο αντικείμενο τη διερεύνηση των προσδιοριστών της συχνότητας εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου. Μολονότι σήμερα έχει αυξηθεί σημαντικά η γνώση σχετικά με τους προσδιοριστές της συχνότητας εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, το 1948 ελάχιστα ήταν γνωστά στο επιστημονικό αυτό πεδίο και για το λόγο αυτόν η μελέτη στο Framingham αποτελεί μια από τις πλέον σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες. Ο αρχικός μελετώμενος πληθυσμός στη μελέτη στο Framingham αποτελείτο από 5.209 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 30–62 ετών που δεν έπασχαν από καρδιαγγειακή νόσο. Κατά την έναρξη της μελέτης πραγματοποιήθηκαν εκτεταμένες διαγνωστικές δοκιμασίες και καταγράφηκαν

αναλυτικά ιστορικά για όλους τους συμμετέχοντες. Το 1971, δημιουργήθηκε ένας δεύτερος μελετώμενος πληθυσμός, αποτελούμενος από 5.124 άτομα, τα οποία ήταν παιδιά (και σύζυγοί τους) των αρχικών 5.209 συμμετεχόντων. Το 2002, εξ άλλου, δημιουργήθηκε ο τρίτος μελετώμενος πληθυσμός, αποτελούμενος από 4.095 άτομα, τα οποία ήταν εγγόνια των αρχικών 5.209 συμμετεχόντων. Η παρακολούθηση των τριών αυτών μελετώμενων πληθυσμών παρέχει τη δυνατότητα διερεύνησης του ρόλου που διαδραματίζουν και οι γενετικοί προσδιοριστές στη συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου. Από το 1948 και ανά δύο έτη για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη του Framingham καταγράφονται αναλυτικά τα ιατρικά ιστορικά τους και πραγματοποιούνται εκτεταμένες διαγνωστικές δοκιμασίες. Με βάση τα δεδομένα της μελέτης στο Framingham έχουν δημοσιευτεί περίπου 1.200 άρθρα σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, συμβάλλοντας έως και σήμερα αποφασιστικά στην αύξηση των ενδείξεων. Τα τελευταία χρόνια, μάλιστα, το ενδιαφέρον των ερευνητών της μελέτης στο Framingham έχει επεκταθεί στη διερεύνηση των προσδιοριστών και άλλων νοσημάτων, όπως είναι ο διαβήτης, τα νεοπλάσματα, η οστεοπόρωση, η νόσος Alzheimer κ.ά.

#### 4. ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΟΟΡΤΗΣ

Στις αναδρομικές μελέτες κοόρτης, η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή καταγράφεται με βάση τα δεδομένα που προέρχονται από αρχεία και επί πλέον ο κίνδυνος εμφάνισης της μελετώμενης πάθησης για τα εκτεθειμένα και τα μη εκτεθειμένα άτομα υφίσταται πριν από την έναρξη της μελέτης.<sup>4</sup> Για παράδειγμα, το 2011 αρχίζει μια αναδρομική μελέτη κοόρτης για τη διερεύνηση

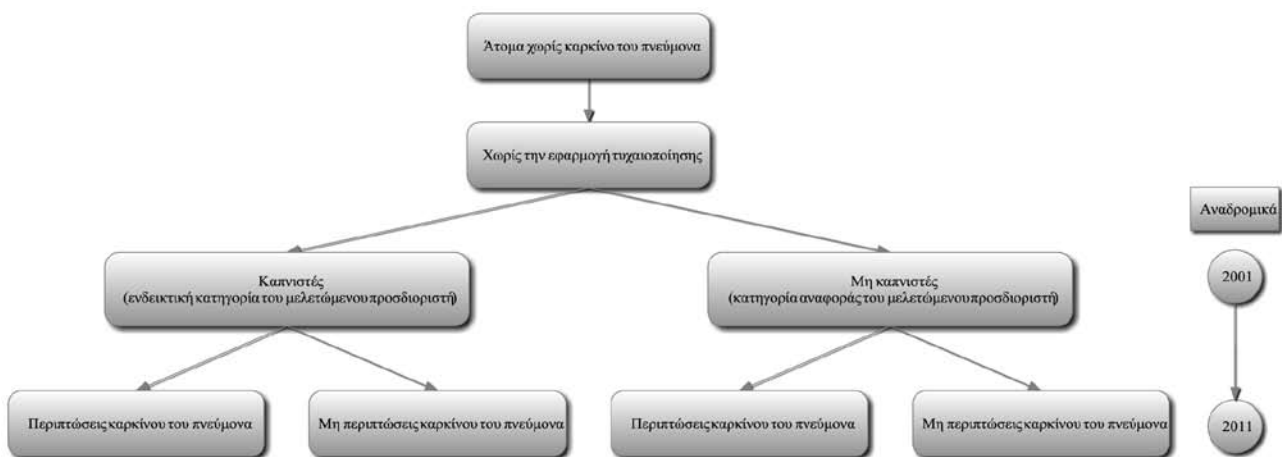
της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα (εικ. 3). Κατά την έναρξη της μελέτης, το 2011 δηλαδή, καταγράφεται η πληροφορία αναφορικά με την έκβαση, καταγράφονται δηλαδή οι περιπτώσεις και οι μη περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα. Έπειτα, στηριζόμενοι σε δεδομένα από αρχεία του παρελθόντος –ή, αλλιώς, σε ιστορικά αρχεία– καταγράφεται η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή, καταγράφονται δηλαδή οι καπνιστές και οι μη καπνιστές οι οποίοι το 2011 είχαν ή όχι καρκίνο του πνεύμονα. Είναι σαφές ότι η κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων σε καπνιστές και μη καπνιστές είναι αποτέλεσμα προσωπικής τους επιλογής και όχι αποτέλεσμα εφαρμογής της μεθόδου της τυχαιοποίησης. Στο παράδειγμα της εικόνας 3, η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή καταγράφηκε με βάση τα διαθέσιμα αρχεία που υπήρχαν το 2001.

Επισημαίνεται ότι ο σχεδιασμός των προοπτικών και των αναδρομικών μελετών κούρτης είναι ο ίδιος, καθώς και στις δύο περιπτώσεις συγκρίνονται οι συχνότητες εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης σε εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα. Η διαφορά τους έγκειται ουσιαστικά στον ημερολογιακό χρόνο, καθώς στις προοπτικές μελέτες κούρτης η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή καταγράφεται κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης και οι συμμετέχοντες παρακολουθούνται στη συνέχεια στο χρόνο, οπότε καταγράφονται οι νέες περιπτώσεις έκβασης, ενώ στις αναδρομικές μελέτες κούρτης η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή καταγράφεται με βάση δεδομένα που προέρχονται από ιστορικά αρχεία ενώ η

πληροφορία που αφορά στην εμφάνιση ή όχι της έκβασης καταγράφεται κατά την έναρξη της μελέτης.

Οι αναδρομικές μελέτες κούρτης στηρίζονται σε ήδη υπάρχοντα αρχεία, οπότε οι πληροφορίες αναφορικά με τους διάφορους προσδιοριστές μπορεί να είναι ελλειπείς ή μη διαθέσιμες. Ουσιαστικά, τα δεδομένα που ήδη υπάρχουν στα αρχεία είναι εκείνα που καθορίζουν τις ερευνητικές υποθέσεις που ελέγχονται στις αναδρομικές μελέτες κούρτης. Εν τούτοις, η πραγματοποίηση μιας αναδρομικής μελέτης κούρτης αντί της αντίστοιχης προοπτικής συνήθως μειώνει σημαντικά τόσο το κόστος όσο και το χρόνο που απαιτείται για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Το κλασικότερο παράδειγμα αναδρομικής μελέτης κούρτης διεξήχθη από τον John Snow στο Λονδίνο, το 1854, για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης μολυσμένου νερού και της συχνότητας θανάτου εξαιτίας της χολέρας. Σημειώνεται ότι η αναδρομική αυτή μελέτη κούρτης του Snow είναι γνωστή και ως *φυσικό πείραμα (natural experiment)*, καθώς στις περιπτώσεις όπου ο πειραματισμός δεν είναι εφικτός, τότε οι ιδανικές συνθήκες διεξαγωγής μιας μελέτης είναι εκείνες στις οποίες η ίδια η φύση συμβάλλει στη δημιουργία των συνθηκών που θα επιτυγχάνονταν με τη διεξαγωγή ενός πειράματος.<sup>4</sup> Το 1850, στο Λονδίνο, υπήρχαν διάφορες εταιρείες ύδρευσης που χορηγούσαν νερό στους κατοίκους του. Ο Snow υπολόγισε τη συχνότητα θανάτου εξαιτίας της χολέρας στους κατοίκους εκείνους που ελάμβαναν νερό από δύο μεγάλες εταιρείες. Η μια εταιρεία (Southwark & Vauxhall Company) ελάμβανε νερό από τις περιοχές του Τάμεση που ήταν περισσότερο μολυσμένες με τις ακαθαρσίες των υπονόμων, ενώ η άλλη εταιρεία (Lambeth Company) ελάμβανε νερό από τις πιο καθαρές περιοχές του Τάμεση. Αρχικά, ο



**Εικόνα 3.** Σχεδιασμός μιας αναδρομικής μελέτης κούρτης με έναρξη το 2011 για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και καρκίνου του πνεύμονα.

Snow κατέγραψε τις περιπτώσεις θανάτου εξ αιτίας της χολέρας στις πρώτες 4 εβδομάδες της επιδημίας κατά τη διάρκεια του 1853. Κατόπιν, με βάση τα ιστορικά αρχεία, διαπίστωσε ότι η Southwark & Vauxhall Company χορήγησε νερό σε 40.046 σπίτια από 01.01.1853–31.12.1853, ενώ η Lambeth Company, στο ίδιο χρονικό διάστημα, χορήγησε νερό σε 26.107 σπίτια. Στα σπίτια που χορηγούσε νερό η Southwark & Vauxhall Company συνέβησαν 286 θάνατοι εξ αιτίας της χολέρας, στις πρώτες 4 εβδομάδες της επιδημίας, ενώ στα σπίτια που χορηγούσε νερό η Lambeth Company συνέβησαν 14 θάνατοι λόγω της χολέρας στο ίδιο χρονικό διάστημα. Οι θάνατοι εξ αιτίας της χολέρας στα σπίτια που χορηγούσε νερό η Southwark & Vauxhall Company ήταν 71 ανά 10.000 σπίτια, ενώ, αντίστοιχα, για τη Lambeth Company ο αριθμός αυτός ήταν 5 ανά 10.000 σπίτια. Έτσι, η συχνότητα θανάτου εξαιτίας της χολέρας ήταν 14 φορές μεγαλύτερη, τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, μεταξύ των ατόμων που κατανάλωναν το περισσότερο μολυσμένο νερό της Southwark & Vauxhall Company σε σχέση με εκείνα που κατανάλωναν το πιο καθαρό νερό της Lambeth Company.

Επιπλέον, ο Snow εκτίμησε τον αριθμό των ατόμων που κατανάλωναν νερό από τις δύο αυτές εταιρείες, γεγονός που του επέτρεψε να υπολογίσει την επίπτωση-ποσοστό του θανάτου λόγω χολέρας κατά τη διάρκεια της επιδημικής έκρηξης του 1854 (πίν. 5).<sup>4</sup> Ο συνολικός μελετώμενος πληθυσμός ήταν 440.264 άτομα και των δύο φύλων, κάθε ηλικίας, κάθε επαγγελματικής ομάδας και κάθε οικονομικής κατάστασης. Τα 266.516 άτομα ελάμβαναν νερό από τη Southwark & Vauxhall Company, ενώ τα 173.748 άτομα ελάμβαναν νερό από τη Lambeth Company. Μεταξύ εκείνων που ελάμβαναν νερό από τη Southwark & Vauxhall Company συνέβησαν 4.093 θάνατοι κατά τη διάρκεια της επιδημικής έκρηξης του 1854, ενώ μεταξύ εκείνων που ελάμβαναν νερό από τη Lambeth Company συνέβησαν 461 θάνατοι στο ίδιο χρονικό διάστημα. Η επίπτωση-ποσοστό

**Πίνακας 5.** Επίπτωση-ποσοστό του θανάτου λόγω χολέρας σε κατοίκους του Λονδίνου που ελάμβαναν νερό είτε από τη Southwark & Vauxhall Company είτε από τη Lambeth Company, κατά τη διάρκεια της επιδημικής έκρηξης του 1854.

	Εταιρεία ύδρευσης	
	Southwark & Vauxhall	Lambeth
Θάνατοι λόγω χολέρας κατά τη διάρκεια της επιδημικής έκρηξης	4.093	461
Αριθμός προσωπο-στιγμών στην αρχή της επιδημικής έκρηξης	266.516	173.748
Επίπτωση-ποσοστό θανάτου λόγω χολέρας	0,0154	0,0027

του θανάτου λόγω χολέρας σε εκείνους που κατανάλωναν το περισσότερο μολυσμένο νερό της Southwark & Vauxhall Company ήταν 5,7 φορές (=0,0154/0,0027) μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνους που κατανάλωναν το πιο καθαρό νερό της Lambeth Company.

Ο Snow πραγματοποίησε την αναδρομική αυτή μελέτη κοόρτης σε συγκεκριμένες γειτονίες του Λονδίνου, στις οποίες τα σπίτια ελάμβαναν νερό είτε από τη Southwark & Vauxhall Company είτε από τη Lambeth Company, έτσι ώστε η κατανομή των κατοίκων ως προς τους σημαντικότερους πιθανούς συγχυτές\* (ηλικία, φύλο, οικονομική και επαγγελματική κατάσταση) να μη διαφέρει. Η μόνη ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στις δύο μελετώμενες ομάδες ήταν η εταιρεία ύδρευσης από την οποία ελάμβαναν νερό. Αυτό υποδηλώνει και την ευφύια του Snow, καθώς αν μελετούσε κατοίκους από ανομοιογενείς γειτονίες του Λονδίνου, ενδεχομένως οι γειτονίες αυτές να διέφεραν μεταξύ τους σε πολλά χαρακτηριστικά (συγχυτές), εκτός της εταιρείας ύδρευσης. Η αδυναμία πάντως εφαρμογής της μεθόδου της τυχαιοποίησης στη μελέτη κοόρτης του Snow –όπως βέβαια και σε όλες τις μελέτες κοόρτης στην αιτιογνωστική επιδημιολογία– αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης συγχυτών. Εν τούτοις, σε μια εποχή με πενιχρά διαθέσιμα μέσα, ο Snow κατόρθωσε να πραγματοποιήσει, ουσιαστικά, την πρώτη επιδημιολογική μελέτη και μάλιστα με σχετικά μικρό σφάλμα.

## 5. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ

Στην αναδρομική μελέτη κοόρτης του Snow καθορίστηκαν δύο μελετώμενες ομάδες ανάλογα με την εταιρεία ύδρευσης από την οποία ελάμβαναν νερό τα μελετώμενα άτομα. Είναι σαφές ότι κάθε άτομο και στις δύο μελετώμενες ομάδες ήταν σε κίνδυνο να προσβληθεί από το δονάκιο της χολέρας. Ο Snow υπολόγισε τη συχνότητα θανάτου εξαιτίας της χολέρας και στις δύο ομάδες και μετά πραγματοποίησε την απαιτούμενη σύγκριση για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Τα μέλη ενός πληθυσμού που παρακολουθούνται στο χρόνο αναφέρονται, συχνά, ως πληθυσμός σε κίνδυνο (population at risk). Ο όρος αυτός υποδηλώνει ότι όλα τα μέλη του μελετώμενου πληθυσμού θα πρέπει να βρίσκονται

\* Οι εξωγενείς προσδιοριστές (extraneous determinants) καλούνται δυνητικοί συγχυτές (potential confounders), καθώς σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης. Όταν οι συγκεκριμένοι εξωγενείς προσδιοριστές ανισοκατανέμονται στις κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή, τότε καλούνται πραγματικοί συγχυτές (actual confounders).<sup>1</sup> Οι συγχυτές<sup>3-10</sup> είναι συστηματικά σφάλματα που μπορούν, εφόσον διαπιστωθούν, να εξουδετερωθούν (ή ελεγχθούν) κατά την ανάλυση των δεδομένων, κάτι που δεν μπορεί να γίνει στα συστηματικά σφάλματα επιλογής ή πληροφορίας.

σε κίνδυνο για την εμφάνιση της μελετώμενης έκβασης.\* Έτσι, ο καθορισμός των ατόμων που αποτελούν τον πληθυσμό σε κίνδυνο εξαρτάται από τη μελετώμενη έκβαση.

Απαραίτητη προϋπόθεση για έναν πληθυσμό σε κίνδυνο είναι κάθε μέλος του να μην πάσχει από τη μελετώμενη πάθηση στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης. Και αυτό γιατί, στις περισσότερες περιπτώσεις, ένα άτομο που πάσχει από μια πάθηση δεν είναι δυνατόν να επανεμφανίσει τη συγκεκριμένη πάθηση. Έτσι, ένας διαβητικός δεν μπορεί να επανεμφανίσει διαβήτη, καθώς και ένας σχιζοφρενής δεν μπορεί να επανεμφανίσει σχιζοφρένεια. Επί πλέον, για να είναι ένα άτομο μέλος ενός πληθυσμού σε κίνδυνο πρέπει να είναι ζωντανό στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης, καθώς εκείνοι που έχουν πεθάνει προφανώς δεν είναι σε κίνδυνο να εμφανίσουν την πάθηση. Το να είναι ένα άτομο ζωντανό και να μην πάσχει από τη μελετώμενη πάθηση αποτελούν τις δύο βασικές προϋποθέσεις για να είναι μέλος ενός πληθυσμού σε κίνδυνο. Όμως, υπάρχουν και άλλες περισσότερο σύνθετες προϋποθέσεις. Εάν, π.χ. η μελετώμενη έκβαση είναι η εμφάνιση ιλαράς, τότε στον πληθυσμό σε κίνδυνο μπορούν να συμπεριληφθούν τα άτομα που έχουν εμβολιαστεί για ιλαρά; Εάν τα εμβολιασμένα άτομα έχουν πλήρη ανοσία, τότε δεν βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν ιλαρά. Δεν είναι γνωστά όμως τα άτομα στα οποία το εμβόλιο προσφέρει πλήρη ανοσοπροφύλαξη, οπότε δεν είναι γνωστά και τα εμβολιασμένα άτομα που είναι σε κίνδυνο να εμφανίσουν ιλαρά. Σε μια μελέτη, εξ άλλου, που διερευνά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν και άνδρες στον πληθυσμό σε κίνδυνο; Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, αλλά η συχνότητα στους άνδρες είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με τις γυναίκες. Ένας τρόπος να λυθεί το πρόβλημα αυτό είναι να θεωρηθεί ο καρκίνος του μαστού ως ξεχωριστή πάθηση στους άνδρες και στις γυναίκες, οπότε διεξάγονται δύο διαφορετικές μελέτες. Στην περίπτωση αυτή, εάν μελετάται ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες, τότε οι άνδρες αποκλείονται από τον πληθυσμό σε κίνδυνο.

Ορισμένες εκβάσεις συμβαίνουν μόνο μία φορά σε ένα άτομο, ενώ ορισμένες άλλες μπορεί να επανεμφανιστούν. Ο θάνατος αποτελεί το απλούστερο παράδειγμα έκβασης που μπορεί να συμβεί μόνο μία φορά σε ένα άτομο. Ένα άτομο, εξ άλλου, μπορεί να εμφανίσει μόνο μία φορά διαβήτη, σκλήρυνση κατά πλάκας, ανεμοβλογιά κ.ά. Μια πάθηση μπορεί να συμβεί μόνο μία φορά εφόσον είναι μη ιάσιμη ή εφόσον η ίασή της προσφέρει πλήρη ανοσοπροφύλαξη

\* Στην αιτιογνωστική επιδημιολογία, έκβαση αποτελεί η εμφάνιση μιας πάθησης, ενώ στην προγνωστική επιδημιολογία, έκβαση αποτελεί η ίαση, ο θάνατος ή η εμφάνιση καταλοίπων έπειτα από την εγκατάσταση μιας πάθησης.

για την υπόλοιπη ζωή. Εάν μια πάθηση συμβαίνει μόνο μία φορά, τότε κάθε άτομο που εμφανίζει την πάθηση αυτή δεν βρίσκεται πλέον σε κίνδυνο να την εμφανίσει ξανά, οπότε παύει να είναι μέλος του πληθυσμού σε κίνδυνο. Επίσης, ένα άτομο που πεθαίνει κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, από οποιαδήποτε αιτία, δεν αποτελεί, πλέον, μέλος του πληθυσμού σε κίνδυνο. Τα μέλη ενός πληθυσμού σε κίνδυνο πρέπει να είναι άτομα που ενδέχεται να εμφανίσουν τη μελετώμενη πάθηση σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Είναι πιθανό, όμως, ένα άτομο που έχει ιαθεί από μια συγκεκριμένη πάθηση να προσβληθεί ξανά από την πάθηση αυτή, όπως π.χ. μπορεί να συμβεί με μια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Στην περίπτωση αυτή, το άτομο δεν ανήκει στον πληθυσμό σε κίνδυνο όταν έχει προσβληθεί από τη λοίμωξη, αλλά ανήκει και πάλι στον πληθυσμό αυτό μετά την ίαση της λοίμωξης. Έτσι, το να είναι ένα άτομο μέλος ενός πληθυσμού σε κίνδυνο αποτελεί μια δυναμική διαδικασία. Τα άτομα μπορούν να αποτελούν ή όχι μέλη ενός πληθυσμού σε κίνδυνο ανάλογα με την κατάσταση της υγείας τους και ορισμένα άλλα πιθανά κριτήρια επιλογής, όπως είναι π.χ. η ηλικία, η γεωγραφική περιοχή διαμονής κ.ά.

### 5.1. Κλειστοί και ανοικτοί πληθυσμοί

Κλειστός (closed) ή σταθερός (fixed) ή στατικός (static) πληθυσμός ή *κοόρτη* (cohort) είναι ένα «κλειστό» σύνολο ατόμων, όπου η ιδιότητα του μέλους καθορίζεται από ένα *συμβάν* (event) σε μια συγκεκριμένη τοποχρονική περιοχή.<sup>2-4,11-13</sup> 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. Η κοόρτη των στρατεύσιμων του 1900 στην Αθήνα εξακολουθεί να κινείται στο χρόνο. Το ίδιο ισχύει και για τον κλειστό πληθυσμό των διδασκόντων, π.χ., το 1930 του Πανεπιστημίου της Αθήνας. Τα κριτήρια του μέλους του κλειστού πληθυσμού εκπληρώνονται σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο (χρόνος μηδέν,  $T_0$ ), που μπορεί να είναι χρονολογικά διαφορετικό στα μέλη του πληθυσμού.<sup>1,2</sup> Παραδείγματα κλειστών πληθυσμών είναι (α) τα παιδιά εγκύων που εντάχθηκαν σε μια συγκεκριμένη μελέτη, (β) οι στρατεύσιμοι μιας γεωγραφικής περιοχής σε ένα ημερολογιακό έτος, (γ) τα άτομα που πέθαναν σε μια συγκεκριμένη περιοχή σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και (δ) τα άτομα που εξετάστηκαν για διαγνωστικούς δείκτες ή παράγοντες κινδύνου (προσδιοριστές) για στεφανιαία νόσο σε ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα διαλογής. Χρόνος μηδέν ( $T_0$ ) των κλειστών πληθυσμών που προαναφέρθηκαν είναι ο χρόνος γέννησης, στρατεύσης, θανάτου ή διαλογής. Τυπικότερο παράδειγμα κλειστών πληθυσμών είναι οι δύο σειρές πασχόντων που προκύπτουν



μετά την τυχαιοποίηση ( $T_0$ ) και που υποβάλλονται στις δύο συγκρινόμενες θεραπευτικές αγωγές (κλινικές δοκιμές).

Ανοικτός (open) ή δυναμικός (dynamic) πληθυσμός είναι ο πληθυσμός μιας πόλης ή χώρας, οι νοσηλευόμενοι σε ένα νοσοκομείο, τα μέλη μιας ασφαλιστικής εταιρείας κ.ά.<sup>1-4,11-13</sup> Τα μέλη του ανοικτού πληθυσμού εναλλάσσονται στο χρόνο. Η ιδιότητα αυτή δικαιολογεί και το χαρακτηρισμό του ως ανοικτού. Ο ανοικτός πληθυσμός, σε αντίθεση με τον κλειστό, δεν γηράσκει. Η μέση ηλικία π.χ. των νοσηλευόμενων στον «Ευαγγελισμό» ή των κατοίκων της Αθήνας παραμένει διαχρονικά σταθερή, παρά τη συχνή ανανέωση των μελών τους. Το ίδιο ισχύει και για άλλα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, όπως είναι η κατανομή κατά φύλο. Εκείνο όμως που βαθύτερα χαρακτηρίζει τον ανοικτό πληθυσμό και αποτελεί το κύριο στοιχείο του ορισμού του, είναι ότι η ιδιότητα του μέλους προσδιορίζεται από μια κατάσταση (*state*)\* και διαρκεί όσο διαρκεί η συγκεκριμένη κατάσταση.<sup>1,2</sup> Ένα άτομο είναι μέλος του ανοικτού πληθυσμού της Αθήνας όσο ζει στην Αθήνα και για το χρονικό διάστημα που ζει σε αυτή. Χάνει όμως την ιδιότητα του μέλους εφ' όσον απομακρυνθεί από αυτή, κάτι που δεν ισχύει στους κλειστούς πληθυσμούς. Ένας ιδιαίτερος τύπος ανοικτού πληθυσμού είναι ο ανοικτός πληθυσμός σε δυναμική ισορροπία (*steady state*). Πρόκειται για τον πληθυσμό όπου τα εισερχόμενα άτομα –με τις γεννήσεις ή την παλιννόστηση– ισούνται με τα εξερχόμενα (με το θάνατο ή τη μετανάστευση).

Στον ανοικτό πληθυσμό, όπως άλλωστε και στον κλειστό, επιτρέπεται η είσοδος νέων μελών κατά τη διάρκεια της κίνησης των πληθυσμών στο χρόνο. Σε αντίθεση με τον κλειστό, όπου απαγορεύεται η έξοδος, στον ανοικτό πληθυσμό τα μέλη εναλλάσσονται, αφού εξ ορισμού επιτρέπεται η έξοδος από αυτόν (δυναμικός πληθυσμός).

Η μέτρηση της συχνότητας εμφάνισης μιας έκβασης σε ανοικτούς πληθυσμούς γίνεται με την *επίπτωση-πυκνότητα* (*incidence-density*), ενώ σε κλειστούς πληθυσμούς γίνεται με την *επίπτωση-πυκνότητα* και την *επίπτωση-ποσοστό* (*incidence-proportion*).<sup>2-4,14-16</sup>

## 5.2. Υπολογισμός περιπτώσεων πάθησης

Ο πληθυσμός σε κίνδυνο μπορεί να είναι είτε κλειστός είτε ανοικτός. Στις μελέτες κούρτης, τα μέτρα συχνότητας που συνήθως υπολογίζονται είναι η επίπτωση-πυκνότητα

και η επίπτωση-ποσοστό και σπανιότερα ο επιπολασμός. Η επίπτωση-πυκνότητα υπολογίζεται τόσο σε κλειστούς όσο και σε ανοικτούς πληθυσμούς, ενώ η επίπτωση-ποσοστό μόνο σε κλειστούς πληθυσμούς. Για να υπολογιστούν αυτά τα μέτρα συχνότητας είναι αναγκαίος ο υπολογισμός των περιπτώσεων πάθησης που συμβαίνουν στο μελετώμενο πληθυσμό. Ορισμένες φορές, ωστόσο, μερικές περιπτώσεις πάθησης δεν λαμβάνονται υπ' όψη στον υπολογισμό των μέτρων συχνότητας.

Αναλυτικότερα, ένας λόγος για να αποκλειστεί μια περίπτωση πάθησης είναι το γεγονός ότι δεν αποτελεί την πρώτη εμφάνιση της πάθησης, αλλά αποτελεί επανεμφάνιση της πάθησης στο ίδιο άτομο. Μια γυναίκα, για παράδειγμα, εμφανίζει καρκίνο στον ένα μαστό και αργότερα εμφανίζει καρκίνο και στο άλλο. Σε πολλές μελέτες, η δεύτερη περίπτωση καρκίνου του μαστού δεν υπολογίζεται ως νέα περίπτωση πάθησης, μολονότι όλες οι βιολογικές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι πρόκειται περισσότερο για ξεχωριστό καρκίνο και λιγότερο για εξάπλωση του πρώτου καρκίνου του μαστού. Παρομοίως, σε πολλές μελέτες που διερευνούν την εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου λαμβάνεται υπ' όψη μόνο το πρώτο έμφραγμα και αποκλείονται τα επακόλουθα. Η πρώτη εμφάνιση μιας πάθησης πρέπει να διαχωρίζεται από τις επακόλουθες εμφανίσεις για δύο λόγους. Κυρίως γιατί η επανεμφάνιση μιας πάθησης μπορεί να οφείλεται σε διαφορετική επαρκή αιτία από εκείνη που προκάλεσε την πρώτη εμφάνιση και επί πλέον επειδή μπορεί να είναι δύσκολη η διάκριση ανάμεσα στην πρώτη εμφάνιση μιας πάθησης και στην επανεμφάνισή της. Εάν το αντικείμενο της μελέτης αφορά μόνο στην πρώτη εμφάνιση μιας πάθησης, τότε αποκλείονται όλες οι μετέπειτα πιθανές επανεμφάνισεις. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, όταν ένα άτομο εμφανίσει για πρώτη φορά τη μελετώμενη πάθηση, τότε αυτόματα παύει να αποτελεί μέλος του πληθυσμού σε κίνδυνο. Η διαδικασία αυτή βρίσκεται σε άμεση συμφωνία με την προϋπόθεση ότι όλα τα μέλη του πληθυσμού σε κίνδυνο είναι υποψήφια να εμφανίσουν τη μελετώμενη πάθηση.

Όμως, εάν λαμβάνεται υπ' όψη ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων πάθησης, ανεξάρτητα από το αν είναι η πρώτη εμφάνιση ή οι μετέπειτα επανεμφάνισεις, τότε ένα άτομο εξακολουθεί να είναι μέλος του πληθυσμού σε κίνδυνο ακόμη και αν έχει εμφανίσει ήδη τη μελετώμενη πάθηση. Σε μια τέτοια περίπτωση, βέβαια, η πρώτη περίπτωση πάθησης υπολογίζεται ακριβώς το ίδιο όπως και οι επακόλουθες περιπτώσεις, χωρίς να γίνεται ο οποιοσδήποτε διαχωρισμός. Ένας τρόπος για να διαχωριστούν οι περιπτώσεις αυτές είναι να υπολογιστούν ξεχωριστά τα μέτρα συχνότητας για την πρώτη περίπτωση πάθησης και για τις επακόλουθες περιπτώσεις. Έτσι, είναι δυνατόν

\* Η διάκριση της κατάστασης από το συμβάν είναι ιδιαίτερα σημαντική. Με τον όρο κατάσταση νοείται μια ιδιότητα που έχει διάρκεια, ενώ με τον όρο συμβάν νοείται μια μεταβολή στο χρόνο, π.χ. η έναρξη ή το πέρας μιας πάθησης, ο θάνατος κ.ά. Οι νέες περιπτώσεις πάθησης είναι συμβάντα και όχι άτομα.<sup>2,3,12</sup>

να υπολογιστεί ξεχωριστά η συχνότητα για την πρώτη περίπτωση πάθησης, τη δεύτερη περίπτωση, την τρίτη κ.λπ. Ο πληθυσμός σε κίνδυνο για την εμφάνιση της δεύτερης περίπτωσης είναι τα άτομα εκείνα που έχουν ήδη εμφανίσει για πρώτη φορά την πάθηση. Όταν ένα άτομο εμφανίσει την πρώτη περίπτωση πάθησης, τότε δεν ανήκει πλέον στον πληθυσμό σε κίνδυνο για την πρώτη εμφάνιση αλλά στον πληθυσμό σε κίνδυνο για τη δεύτερη εμφάνιση της πάθησης.

Ένας λόγος για τον οποίο μια περίπτωση πάθησης ενδεχομένως να μη λαμβάνεται υπ' όψη κατά τους υπολογισμούς είναι η περίπτωση εκείνη κατά την οποία δεν υπάρχει επαρκής χρόνος επαγωγής για να προκαλέσει η ενδεικτική κατηγορία ενός προσδιοριστή την εμφάνιση της μελετώμενης πάθησης.

### 5.3. Επίπτωση-ποσοστό

Η επίπτωση-ποσοστό είναι το ποσοστό των προσωπο-στιγμών\* στην αρχή της παρακολούθησης ( $T_0$ =επιστημονικός χρόνος) που εμφάνισε τις περιπτώσεις πάθησης κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου.<sup>1-3,13,16</sup>

$$\text{Επίπτωση - ποσοστό} = \frac{\text{Αριθμός νέων περιπτώσεων πάθησης}}{\text{Προσωπο-στιγμές ατόμων που στην αρχή του χρόνου παρακολούθησης ήταν ελεύθερα από τη μελετώμενη πάθηση και υποψήφια να την εμφανίσουν κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης}}$$

$$\text{Επίπτωση- ποσοστό} = \frac{\text{Συμβάντα (ενάρξεις πάθησης)}}{\text{Σειρά προσωπο- στιγμών}}$$

Οι περιπτώσεις πάθησης,\*\* της οποίας μελετάται η συχνότητα, είναι συμβάντα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης και ονομάζονται συμβάντα περιόδου (period events). Η επίπτωση-ποσοστό εφαρμόζεται μόνο σε κλειστούς πληθυσμούς και εφ' όσον ο αριθμός των συμβάντων περιόδου δεν είναι σχετικά μεγάλος. Το εν λόγω μέτρο συχνότητας έχει νόημα εφ' όσον η διάρκεια παρακολούθησης εμπεριέχεται στην έννοια της επίπτωσης-ποσοστού, όπως είναι η βρεφική ή

η νεογνική νοσηρότητα, αλλιώς θα πρέπει να εκφράζεται με σαφήνεια.<sup>2-4,13-16</sup>

Παραδείγματος χάρη, εάν 10 γυναίκες από τις 100 με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ( $T_0$ =ο 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. Η τιμή 0,10 έχει νόημα εφ' όσον 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 συγκεκριμένη πάθηση, φέρεται με τον 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.

Σε σπάνιες περιπτώσεις κλειστών πληθυσμών, η *θνησιμότητα (mortality)* μπορεί να μετρηθεί ως επίπτωση-ποσοστό. Όταν η τάξη αναφοράς (ο παρονομαστής) αποτελείται από υγιείς, τότε:

$$\text{Θνησιμότητα} = \frac{\text{Αριθμός θανάτων από μια πάθηση Π}}{\text{Προσωπο-στιγμές ατόμων που στην αρχή της παρακολούθησης δεν έπασχαν από την πάθηση Π και ήταν υποψήφια να πεθάνουν από αυτή}}$$

Όταν η τάξη αναφοράς αποτελείται από πάσχοντες, τότε η επίπτωση-ποσοστό του θανάτου φέρεται με τον όρο *θνητότητα*:<sup>2,4</sup>

$$\text{Θνητότητα} = \frac{\text{Αριθμός θανάτων από μια πάθηση Π}}{\text{Προσωπο-στιγμές ατόμων που στην αρχή της παρακολούθησης έπασχαν από την πάθηση Π}}$$

Και στην περίπτωση αυτή, το μέτρο συχνότητας στερείται νοήματος εάν δεν αναφέρεται το χρονικό διάστημα, π.χ. διετής ή πενταετής θνητότητα. Η θνητότητα είναι το ποσοστό των πασχόντων από μια συγκεκριμένη πάθηση που πεθαίνει, μέσα σε ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, εξαιτίας της σχετικής πάθησης. Η μελετώμενη έκβαση δεν είναι η εμφάνιση της πάθησης, αλλά ο θάνατος από μια συγκεκριμένη πάθηση. Εάν 1.000 γυναίκες, για παράδειγμα, διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού και σε διάστημα 5 ετών πεθάνουν οι 100 λόγω καρκίνου του μαστού, τότε η πενταετής θνητότητα από καρκίνο του μαστού είναι 0,1 (=100/1.000). Τέλος, σημειώνεται ότι η επιβίωση (survival)<sup>17</sup> αποτελεί συμπληρωματική έννοια της επίπτωσης-ποσοστού του θανάτου – αν τα άτομα στην αρχή της παρακολούθησης

\* Με τον όρο «προσωπο-στιγμή» (person-moment ή instance) νοείται ένα συγκεκριμένο πρόσωπο σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή σ' ένα συγκεκριμένο τόπο.<sup>4,14</sup>

\*\* Οι περιπτώσεις πάθησης (cases of illness) δεν αποτελούν άτομα, αλλά συμβάντα που επισυμβαίνουν σε άτομα. Ο πάσχων έχει μία περίπτωση πάθησης ή, με άλλη διατύπωση, μία περίπτωση πάθησης συμβαίνει σε ένα άτομο, το οποίο έτσι καθίσταται ξενιστής (host).<sup>1,2</sup>

ήταν υγιή— ή της θνητότητας (αν τα άτομα στην αρχή της παρακολούθησης ήταν πάσχοντα), οπότε στο συγκεκριμένο παράδειγμα το ποσοστό της πενταετούς επιβίωσης είναι 0,90 ή 90%.

#### 5.4. Επίπτωση-πυκνότητα

Η επίπτωση-πυκνότητα ποσοτικοποιεί την εμφάνιση ενός συμβάντος με τάξη αναφοράς μια πεπερασμένη ποσότητα πληθυσμο-χρόνου (population-time):<sup>1-4,13-16</sup>

$$\text{Επίπτωση-πυκνότητα} = \frac{\text{Αριθμός νέων περιπτώσεων πάθησης}}{\text{Άθροισμα των χρονικών περιόδων παρακολούθησης όλων των μελετώμενων ατόμων}}$$

$$\text{Επίπτωση-πυκνότητα} = \frac{\text{Συμβάντα (ενάρξεις πάθησης)}}{\text{Πληθυσμο-χρόνος}}$$

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 εμπειρικό αυτό μέτρο συχνότητας είναι ο πληθυσμο-χρόνος, η συχνότητα αφορά στην εμφάνιση μόνο συμβάντων και όχι καταστάσεων.

Η επίπτωση-πυκνότητα δεν είναι καθαρός αριθμός, αλλά έχει αφ' ενός αριθμητική τιμή και αφ' ετέρου μονάδα μέτρησης που είναι το αντίστροφο του χρόνου [π.χ. (έτη)<sup>-1</sup>]. Παραδείγματος χάρη, εάν 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 έτος)<sup>-1</sup> και άρα, όταν η νοσηρότητα ή η θνησιμότητα εκφράζονται ως επίπτωση-πυκνότητα, τότε πρέπει να αναφέρεται όχι μόνο η αριθμητική τιμή, αλλά και η μονάδα μέτρησης. Η έκφραση 2×(1 έτος)<sup>-1</sup> είναι ισοδύναμη με την έκφραση 200×(100 έτη)<sup>-1</sup>, καθώς προκύπτει από την προηγούμενη πολλαπλασιάζοντας τόσο την αριθμητική τιμή 2 όσο και τις μονάδες (1 έτος)<sup>-1</sup> επί 100.<sup>2,12,13,16</sup>

Η επίπτωση-πυκνότητα δεν είναι ποσοστό και έχει αριθμητή ίδιο με τον αριθμητή της επίπτωσης-ποσοστού, αλλά διαφορετικό παρονομαστή. Ο παρονομαστής της επίπτωσης-πυκνότητας είναι χρόνος, και καλύτερα πληθυσμο-χρόνος, που είναι το άθροισμα των χρονικών περιόδων παρακολούθησης των μελών ενός πληθυσμού στον ημερολογιακό χρόνο. Για να υπολογιστεί η επίπτωση-πυκνότητα πρέπει να υπολογιστούν οι περιπτώσεις πάθησης σε ένα ορισμένο χρονικό διάστημα και ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των ατόμων του πληθυσμού.

## 6. ΧΡΟΝΟΣ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Μετά το τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, οι ΗΠΑ και η Ιαπωνία πραγματοποίησαν μια μελέτη κοόρτης με μελετώμενους πληθυσμούς τους κατοίκους της Χιροσίμα και του Ναγκασάκι που επέζησαν από την έκρηξη των ατομικών βομβών. Ο κύριος σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου. Η λευχαιμία είναι μια μορφή καρκίνου, η συχνότητα της οποίας αυξάνεται σημαντικά με την έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία. Οι μελετώμενοι κάτοικοι ταξινομήθηκαν σε εκτεθειμένους και μη, ανάλογα με το βαθμό της έκθεσής τους στην ιονίζουσα ακτινοβολία. Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που καθόρισαν το βαθμό της έκθεσης ήταν η απόσταση από το επίκεντρο της έκρηξης και ο βαθμός προστασίας που παρείχε το άμεσο περιβάλλον, όπως ήταν τα κτήρια, τη στιγμή της έκρηξης.

Υπολογίστηκε η επίπτωση-πυκνότητα της λευχαιμίας στους επιζώντες από την έκρηξη της ατομικής βόμβας που εκτέθηκαν σε υψηλή δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας και συγκρίθηκε με την επίπτωση-πυκνότητα εκείνων που εκτέθηκαν πολύ λίγο ή καθόλου στην ακτινοβολία. Οι δύο μελετώμενοι πληθυσμοί καθορίστηκαν τη στιγμή των εκρήξεων. Όμως, το πρόβλημα στην περίπτωση που ο χρόνος παρακολούθησης αρχίζει αμέσως μετά από την έκθεση στην ενδεικτική κατηγορία του προσδιοριστή είναι ότι δεν υπάρχει επαρκής χρόνος επαγωγής (*induction time*) για την ιονίζουσα ακτινοβολία ώστε να αποτελέσει αιτία εμφάνισης της λευχαιμίας.<sup>18</sup> Σε ένα άτομο, π.χ., το οποίο διαγνώστηκε με λευχαιμία 2 εβδομάδες μετά από την έκρηξη δεν είναι λογικό να αποδοθεί η εμφάνιση της πάθησης στην έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία. Μετά από μια συγκεκριμένη έκθεση, η εμφάνιση της πάθησης δεν μπορεί να αποδοθεί στην έκθεση αυτή παρά μόνο αν παρέλθει ο χρόνος επαγωγής. Ο χρόνος επαγωγής είναι το χρονικό διάστημα που απαιτείται, μετά την έκθεση στην ακτινοβολία, για να συμπληρωθεί ο αιτιολογικός μηχανισμός (επαρκής αιτία) πρόκλησης της λευχαιμίας με τη δράση των συμπληρωματικών συνιστωσών αιτιών.

Κατά τον υπολογισμό των μέτρων συχνότητας, εκτός από το χρόνο επαγωγής πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη και η λανθάνουσα περίοδος (*latent period*).<sup>19</sup> Εφ' όσον συμβεί μια περίπτωση πάθησης υπάρχει μια επί πλέον χρονική περίοδος (λανθάνουσα περίοδος) κατά τη διάρκεια της οποίας η πάθηση υφίσταται, αλλά δεν έχει ακόμη διαγνωστεί.

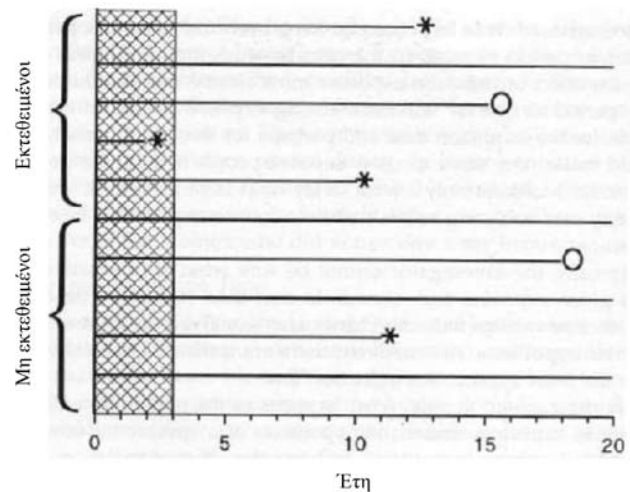
Στο παραπάνω παράδειγμα, για την ακριβέστερη μέτρηση του αποτελέσματος της ιονίζουσας ακτινοβολίας, στον καθορισμό της χρονικής περιόδου του κινδύνου εμφάνισης

λευχαιμίας μεταξύ των εκτεθειμένων απαιτείται να ληφθεί σοβαρά υπ' όψη ο χρόνος επαγωγής και ενδεχομένως η λανθάνουσα περίοδος. Έτσι, είναι περισσότερο λογικό τα εκτεθειμένα άτομα να αποτελέσουν μέλη του πληθυσμού σε κίνδυνο για την εμφάνιση λευχαιμίας μετά την πάροδο τουλάχιστον 3 ετών, εάν υποθεθεί ότι ο χρόνος επαγωγής της λευχαιμίας, λόγω της έκθεσης στην ιονίζουσα ακτινοβολία, είναι τουλάχιστον 3 έτη. Επομένως, οι περιπτώσεις λευχαιμίας που εμφανίστηκαν πριν από την πάροδο 3 ετών δεν είναι λογικό να αποδοθούν στην έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία.

Εν τούτοις, ο χρόνος επαγωγής μεταξύ της ενδεικτικής κατηγορίας ενός συγκεκριμένου προσδιοριστή και μιας συγκεκριμένης πάθησης δεν μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια παρά μόνο κατά προσέγγιση. Για το λόγο αυτόν, τα δεδομένα μιας μελέτης συνήθως αναλύονται για διάφορους χρόνους επαγωγής. Εναλλακτικά, υπάρχουν στατιστικές μέθοδοι που εκτιμούν τον πλέον κατάλληλο χρόνο επαγωγής.

Το ερώτημα που τίθεται είναι, μεταξύ των εκτεθειμένων, τι συμβαίνει με τον πληθυσμο-χρόνο που δεν σχετίζεται με την ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή, εφ' όσον υποθεθεί ένας συγκεκριμένος χρόνος επαγωγής; Στο παραπάνω παράδειγμα με τη λευχαιμία, εάν υποθεθεί ότι ο χρόνος επαγωγής που απαιτείται για να θεωρηθεί η λευχαιμία ως αποτέλεσμα της έκθεσης στην ακτινοβολία είναι τουλάχιστον 3 έτη, τότε πώς λαμβάνονται υπ' όψη τα 3 αυτά πρώτα έτη της παρακολούθησης των εκτεθειμένων; Αν και ο χρόνος επαγωγής αρχίζει μετά από την έκθεση στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή, υπάρχει ένα χρονικό διάστημα στο οποίο θεωρείται ότι η έκθεση αυτή δεν έχει κανένα αποτέλεσμα και επομένως αντιστοιχεί ουσιαστικά στο χρόνο πριν από την έκθεση. Στην περίπτωση αυτή, τα 3 έτη του χρόνου επαγωγής των εκτεθειμένων μπορούν είτε να αγνοηθούν είτε να προσμετρηθούν στον πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης των μη εκτεθειμένων ατόμων.

Στην **εικόνα 4** φαίνεται ένα παράδειγμα υπολογισμού των επιπτώσεων-πυκνοτήτων για εκτεθειμένα και μη άτομα σε μια υποθετική προοπτική μελέτη κοόρτης που περιλαμβάνει ανοικτούς πληθυσμούς.<sup>4</sup> Στην **εικόνα 4** φαίνεται ο πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης για 5 εκτεθειμένα και 5 μη εκτεθειμένα άτομα. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 20 έτη από τη στιγμή της έκθεσης στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή (π.χ. ιονίζουσα ακτινοβολία λόγω έκρηξης ατομικής βόμβας). Κάθε άτομο του μελετώμενου πληθυσμού (α) παρακολουθείται μέχρι το τέλος της περιόδου παρακολούθησης των 20 ετών ή (β) χάνεται από την παρακολούθηση για τον οποιοδήποτε λόγο –π.χ.



\*: Περιπτώσεις πάθησης, O: Αδυναμίες παρακολούθησης

**Εικόνα 4.** Δεδομένα μιας υποθετικής προοπτικής μελέτης κοόρτης, διάρκειας 20 ετών, για 5 εκτεθειμένα και 5 μη εκτεθειμένα άτομα σε ιονίζουσα ακτινοβολία λόγω έκρηξης ατομικής βόμβας. Ο υποθετικός χρόνος επαγωγής είναι 3 έτη (γραμμοσκιασμένη περιοχή).

γεωγραφική μετακίνηση, άρνηση περαιτέρω συμμετοχής στη μελέτη κ.ά.– ή (γ) εμφανίζει τη μελετώμενη πάθηση κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Σύμφωνα με την **εικόνα 4**, ο συνολικός πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης για τα 5 εκτεθειμένα άτομα ήταν 59 έτη (12, 20, 15, 2 και 10 έτη για κάθε εκτεθειμένο άτομο ξεχωριστά), ενώ ο συνολικός πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης για τα 5 μη εκτεθειμένα άτομα ήταν 89 έτη (20, 18, 20, 11 και 20 έτη για κάθε μη εκτεθειμένο άτομο ξεχωριστά). Στα εκτεθειμένα άτομα συνέβησαν 3 περιπτώσεις πάθησης, οπότε η επίπτωση-πυκνότητα ήταν  $0,05 \text{ (έτη)}^{-1} (=3/59)$ . Στα μη εκτεθειμένα άτομα συνέβη μόνο μία περίπτωση πάθησης, οπότε η επίπτωση-πυκνότητα ήταν  $0,01 \text{ (έτη)}^{-1} (=1/89)$ .

Οι παραπάνω υπολογισμοί των επιπτώσεων-πυκνοτήτων πραγματοποιήθηκαν χωρίς να ληφθεί υπ' όψη ο χρόνος επαγωγής που απαιτείται για να θεωρηθεί η ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή ως συνιστώσα αιτία πρόκλησης της μελετώμενης πάθησης. Αυτός ο χρόνος επαγωγής στο παράδειγμα της **εικόνας 4** θεωρήθηκε ότι ήταν τουλάχιστον 3 έτη. Για να ληφθεί υπ' όψη στους υπολογισμούς ο εν λόγω χρόνος επαγωγής πρέπει να μην προσμετρηθούν τα πρώτα 3 έτη παρακολούθησης των εκτεθειμένων ατόμων στο συνολικό πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης για την ομάδα των εκτεθειμένων. Έτσι, εάν ληφθεί υπ' όψη ο χρόνος επαγωγής, τότε ο συνολικός πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης της ομάδας των εκτεθειμένων ήταν 45 έτη (9, 17, 12, 0 και 7 έτη για κάθε εκτεθειμένο ξεχωριστά), ενώ οι περιπτώσεις πάθησης ήταν

πλέον 2. Επομένως, λαμβάνοντας υπ' όψη τον τριετή χρόνο επαγωγής, η επίπτωση-πυκνότητα θα ήταν  $0,04$  (έτη)<sup>-1</sup> ( $=2/45$ ). Στην ομάδα των μη εκτεθειμένων, βέβαια, δεν εξαιρούνται τα πρώτα 3 έτη της περιόδου παρακολούθησης, γιατί δεν υπάρχει χρόνος επαγωγής για τα μη εκτεθειμένα άτομα. Ενδεχομένως, θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν τα πρώτα 3 έτη της περιόδου παρακολούθησης των 5 εκτεθειμένων ατόμων στο συνολικό πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης των μη εκτεθειμένων ατόμων, επειδή σύμφωνα με την υπόθεση της μελέτης η εμπειρία αυτή δεν σχετίζεται με την ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή. Στην περίπτωση αυτή, ο συνολικός πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης των μη εκτεθειμένων ατόμων θα ήταν μεγαλύτερος κατά 14 έτη, ενώ οι περιπτώσεις πάθησης θα ήταν πλέον 2. Έτσι, η επίπτωση-πυκνότητα των μη εκτεθειμένων θα ήταν  $0,02$  (έτη)<sup>-1</sup> ( $=2/103$ ).

## 7. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Στον **πίνακα 6** παρουσιάζονται συνοπτικά τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των μελετών κοόρτης. Αναλυτικότερα, αναφορικά με τα πλεονεκτήματα, στις μελέτες κοόρτης, η έκθεση στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή συμβαίνει πάντοτε πριν από την εμφάνιση της μελετώμενης έκβασης και για το λόγο αυτόν αποτελούν το πλέον κατάλληλο είδος μη πειραματικών μελετών για τη διαπίστωση αιτιολογικών σχέσεων. Σημειώνεται πάντως ότι οι μελέτες κοόρτης πρέπει να διεξάγονται εφ' όσον ήδη υπάρχει ένδειξη από άλλα είδη μελετών –κυρίως μελετών «ασθενών-μαρτύρων»– ότι υπάρχει σχέση μεταξύ ενός προσδιοριστή και μιας έκβασης. Επί πλέον, στις μελέτες κοόρτης είναι δυνατόν να υπολογιστούν απ' ευθείας τα μέτρα συχνότητας των εκβάσεων στα εκτεθειμένα και τα μη εκτεθειμένα άτομα, κάτι που δεν μπορεί να συμβεί στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων». Εξ άλλου, είναι δυνατόν να μελετηθούν περισσότερες από μία εκβάσεις και περισσότεροι από ένας προσδιοριστές. Ιδιαίτερα στις προοπτικές μελέτες κοόρτης μπορεί να καταγραφεί με εξαιρετική λεπτομέρεια και ποιότητα η πληροφορία αναφορικά με τους προσδιοριστές και τις εκβάσεις. Τέλος, ασυνήθιστοι προσδιοριστές μπορούν να μελετηθούν με την επιλογή των κατάλληλων ατόμων, όπως π.χ. συνέβη με τη διερεύνηση της δράσης της ιονίζουσας ακτινοβολίας εξ αιτίας της έκρηξης ατομικής βόμβας, διεξάγοντας μελέτες κοόρτης σε κατοίκους της Χιροσίμα και του Ναγκασακί.

Συνήθως, οι μελέτες κοόρτης είναι εξαιρετικά δαπανηρές. Οι περισσότερες παθήσεις προσβάλλουν μόνο ένα μικρό τμήμα ενός πληθυσμού, ακόμη και αν η παρακολούθηση διαρκεί πολλά έτη. Για την όσο το δυνατόν ακριβέστερη

## Πίνακας 6. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μελετών κοόρτης.

### Πλεονεκτήματα

Λεπτομερέστερη και ποιοτικότερη καταγραφή της πληροφορίας αναφορικά με τους προσδιοριστές και τις εκβάσεις

Απ' ευθείας υπολογισμός των μέτρων συχνότητας σε εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα

Μελέτη περισσότερων του ενός προσδιοριστών

Μελέτη περισσότερων της μίας εκβάσεων

Μελέτη ασυνήθιστων προσδιοριστών

Οι πλέον κατάλληλες μη πειραματικές μελέτες για τη διαπίστωση αιτιολογικών σχέσεων

### Μειονεκτήματα

Υψηλό κόστος

Μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων

Μεγάλο χρονικό διάστημα διεξαγωγής, με αποτέλεσμα αδυναμία παρακολούθησης των συμμετεχόντων

Αδύνατη η μελέτη παθήσεων με μεγάλο χρόνο επαγωγής

Αδύνατη η μελέτη σπάνιων παθήσεων

εκτίμηση της συχνότητας μιας πάθησης απαιτείται ένας κατάλληλος πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης, καθώς και ένας κατάλληλος αριθμός περιπτώσεων της πάθησης. Ο κατάλληλος πληθυσμο-χρόνος παρακολούθησης προκύπτει από την παρακολούθηση των πληθυσμών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ορισμένοι πληθυσμοί με εξειδικευμένους προσδιοριστές (όπως τα θύματα των ατομικών βομβών στην Ιαπωνία)<sup>19</sup> ή με αναλυτικά ιατρικά και ατομικά ιστορικά (όπως η μελέτη του Framingham στις ΗΠΑ)<sup>20</sup> μελετώνται για ολόκληρες δεκαετίες. Όμως, εάν μια μελέτη στοχεύει στην ταχύτερη εξαγωγή συμπερασμάτων, τότε ο απαιτούμενος πληθυσμο-χρόνος μπορεί να ληφθεί με την αύξηση του μεγέθους του μελετώμενου πληθυσμού. Βέβαια, μελέτες με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων που διαρκούν πολύ είναι εξαιρετικά δαπανηρές. Το μεγαλύτερο μέρος των δαπανών αφορά στη δημιουργία ενός συνεχούς συστήματος για τη διάγνωση μιας πάθησης σε ένα μεγάλο μελετώμενο πληθυσμό.

Το υψηλό κόστος μιας μελέτης κοόρτης, συνήθως, είναι εκείνο που περιορίζει τη δυνατότητα πραγματοποίησής της. Εξ άλλου, όσο μικρότερη είναι η επίπτωση μιας πάθησης τόσο μικρότερη είναι και η πιθανότητα πραγματοποίησης της αντίστοιχης μελέτης κοόρτης. Κάτι ανάλογο συμβαίνει και στην περίπτωση όπου είναι μεγάλος ο χρόνος επαγωγής ανάμεσα στο μελετώμενο προσδιοριστή και τη μελετώμενη πάθηση. Κι αυτό γιατί ο μεγάλος χρόνος επαγωγής οδηγεί σε μικρότερη συνολική επίπτωση, καθώς αυξάνεται ο πληθυσμο-χρόνος.

Το υψηλό κόστος των μελετών κοόρτης μπορεί να μειωθεί με διάφορους τρόπους, όπως με τη χρήση ενός υπάρχοντος συστήματος για τη διάγνωση μιας πάθησης. Για παράδειγμα, ένα τοπικό αρχείο καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξακρίβωση των περιπτώσεων καρκίνου στις μελετώμενες ομάδες. Εάν το κόστος εξακρίβωσης των περιπτώσεων έχει ήδη καλυφθεί από το τοπικό αρχείο, τότε το συνολικό κόστος της μελέτης κοόρτης μειώνεται σημαντικά.

Ο δεύτερος τρόπος μείωσης του κόστους είναι η μελέτη κοόρτης να είναι αναδρομική και όχι προοπτική. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, η πληροφορία που αφορά στο μελετώμενο προσδιοριστή καταγράφεται στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης, οπότε τα μελετώμενα άτομα χωρίζονται σε εκτεθειμένα και μη και στη συνέχεια παρακολουθούνται στο χρόνο και καταγράφονται οι περιπτώσεις πάθησης. Αντίθετα, σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, οι μελετώμενες ομάδες των εκτεθειμένων και μη διαχωρίζονται με βάση πληροφορίες που είναι καταγεγραμμένες σε αρχεία και η περίοδος παρακολούθησης για κάθε άτομο ανήκει στο παρελθόν πριν από την έναρξη της μελέτης. Οι πληροφορίες σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης στηρίζονται στα υπάρχοντα αρχεία και γι' αυτό πολύτιμες πληροφορίες μπορούν να χαθούν ή να μην είναι διαθέσιμες. Ωστόσο, το κόστος μιας αναδρομικής μελέτης κοόρτης είναι συνήθως αρκετά μικρότερο από εκείνο μιας προοπτικής και επί πλέον τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης εξάγονται πολύ ταχύτερα, καθώς δεν απαιτείται χρόνος για την εμφάνιση της μελετώμενης πάθησης.

Ο τρίτος τρόπος μείωσης του κόστους μιας μελέτης κοόρτης είναι η αντικατάσταση μιας από τις μελετώμενες ομάδες, και πιο συγκεκριμένα της ομάδας των μη εκτεθειμένων, με την πληροφορία που προέρχεται από το γενικό πληθυσμό. Η συλλογή νέων πληροφοριών σχετικά με μια μεγάλη ομάδα μη εκτεθειμένων ατόμων αυξάνει σημαντικά το κόστος, που μπορεί να μειωθεί αν χρησιμοποιηθούν οι υπάρχουσες πληροφορίες από το γενικό πληθυσμό για να πραγματοποιηθεί η απαιτούμενη σύγκριση. Η διαδικασία αυτή, όμως, έχει και ορισμένα μειονεκτήματα. Κατ' αρχήν, μπορεί να εφαρμοστεί μόνο στην περίπτωση κατά την οποία ένα μικρό ποσοστό του γενικού πληθυσμού είναι εκτεθειμένο στην ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή. Όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό του γενικού πληθυσμού που είναι εκτεθειμένο, τόσο μεγαλύτερο είναι το συστηματικό σφάλμα λόγω δυσταξινόμησης που οδηγεί σε υποεκτίμηση του αποτελέσματος. Επί πλέον, η πληροφορία που λαμβάνεται από τη μελέτη αναφορικά με τον προσδιοριστή πρέπει να είναι συγκρίσιμη ποιοτικά με την υπάρχουσα πληροφορία που προέρχεται από το γενικό πληθυσμό. Εάν το υπολογιζόμενο μέτρο συχνότητας είναι η

θνησιμότητα, τότε οι αιτίες θανάτου που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση των θανάτων στο γενικό πληθυσμό πρέπει να είναι ίδιες με τις αιτίες θανάτου που χρησιμοποιούνται στη μελετώμενη ομάδα των εκτεθειμένων. Εάν χρησιμοποιείται επί πλέον ιατρική πληροφορία για την ομάδα των εκτεθειμένων, τότε τα δεδομένα που προκύπτουν από την ομάδα αυτή δεν μπορούν να συγκριθούν με τα δεδομένα που προέρχονται από το γενικό πληθυσμό.

Ο τέταρτος τρόπος να μειωθεί το κόστος μιας μελέτης κοόρτης είναι να διεξαχθεί μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» μέσα στον πληθυσμό-πηγή παρά να συμπεριληφθεί ολόκληρος ο πληθυσμός αυτός στη μελέτη. Αυτές οι «φωλιασμένες» μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (nested case-control studies) συχνά μπορούν να διεξαχθούν με μικρότερο κόστος από τις αντίστοιχες μελέτες κοόρτης και να οδηγήσουν σε παρόμοια συμπεράσματα με σχεδόν τον ίδιο βαθμό ακρίβειας. Οι «φωλιασμένες» μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» χρησιμοποιούνται ευρύτατα πλέον ακόμη και στην επιδημιολογία των παθήσεων που σχετίζονται με επαγγελματικούς προσδιοριστές, χώρος στον οποίο παραδοσιακά διεξάγονταν μελέτες κοόρτης.<sup>14</sup>

Εκτός από το κόστος, ένα εξαιρετικά σημαντικό μειονέκτημα των προοπτικών μελετών κοόρτης που διαρκούν αρκετά έτη είναι η αδυναμία παρακολούθησης των μελετώμενων ατόμων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης είναι δύσκολο να παρακολουθούνται τα μελετώμενα άτομα για αρκετά χρόνια μετά την κατανομή τους στις μελετώμενες ομάδες. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να διατηρείται επαφή με τα μελετώμενα άτομα σε τακτά χρονικά διαστήματα, έτσι ώστε να είναι διαθέσιμες οι απαιτούμενες πληροφορίες για τον τόπο διαμονής τους. Έτσι, όμως, αυξάνεται σημαντικά το κόστος των προοπτικών μελετών κοόρτης. Εάν ένα μεγάλο ποσοστό των συμμετεχόντων χαθεί από την παρακολούθηση, τότε μειώνεται σημαντικά η εγκυρότητα της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες στις οποίες παρακολουθείται <60% των συμμετεχόντων αντιμετωπίζονται με δυσπιστία.<sup>21</sup>

## 8. ΣΥΝΟΨΗ

Οι μελέτες κοόρτης αποτελούν τις πλέον κατάλληλες, μη πειραματικές μελέτες στην αιτιογνωστική επιδημιολογία για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσεων μεταξύ προσδιοριστών και συχνότητας εμφάνισης των παθήσεων. Εν τούτοις, το υψηλό κόστος τους και το μεγάλο συνήθως χρονικό διάστημα που απαιτείται για την πραγματοποίησή τους αποτελούν σημαντικά μειονεκτήματα, που περιορίζουν τον αριθμό των μελετών κοόρτης που διεξάγονται. Η πραγματοποίηση μιας αναδρομικής μελέτης κοόρτης αντί της αντίστοιχης

προοπτικής συνήθως μειώνει το κόστος και το χρονικό διάστημα διεξαγωγής, αλλά τα διαθέσιμα ιστορικά αρχεία είναι εκείνα που καθορίζουν τις ερευνητικές υποθέσεις, οι οποίες ελέγχονται από τους ερευνητές. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των μελετών κοόρτης είναι το γεγονός ότι μπορούν να υπολογιστούν απ' ευθείας τα μέτρα συχνότητας των εκβάσεων στα εκτεθειμένα και τα μη εκτεθειμένα άτομα. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση όπου οι μελετώμενοι

πληθυσμοί είναι κλειστοί, μπορεί να υπολογιστεί τόσο η επίπτωση-ποσοστό όσο και η επίπτωση-πυκνότητα, ενώ στην περίπτωση ανοικτών μελετώμενων πληθυσμών μπορεί να υπολογιστεί μόνο η επίπτωση-πυκνότητα. Τέλος, επισημαίνεται ότι οι μελέτες κοόρτης πρέπει να διεξάγονται εφ' όσον ήδη υπάρχει ένδειξη από άλλα είδη μελετών –κυρίως μελετών «ασθενών-μαρτύρων»– ότι υπάρχει σχέση μεταξύ ενός προσδιοριστή και μιας έκβασης.

## ABSTRACT

### Cohort 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 2011, 28(1):111–126*

Epidemiological studies include both experimental and non experimental studies. Experimental studies include clinical trials, field trials and community intervention trials, while non experimental studies include quasi experimental studies, cohort studies, “case-control” studies (in which participants are selected with reference to their illness status), cross-sectional studies and ecological studies. Cohort studies are a direct analogue of the experimental studies, but in the former the investigator cannot assign the distribution of the participants on the basis of the determinant under study, and randomization is not feasible. A cohort study is one in which two or more groups of people who are free of illness at the start of the study, and who differ according to extent of exposure to a potential determinant of a certain illness are compared with respect to the incidence of that illness in each of the groups. In closed populations, incidence-proportion or incidence-density can be calculated as measures of illness occurrence, while in open populations only incidence-density can be calculated. It is important to keep both the induction time and the latent period in mind in the calculation of measures of illness occurrence. After the exposure of the population to index category of the determinant, illness does not occur until the induction time has passed. After illness occurs, there is an additional interval, the latent period, during which illness exists but has not been diagnosed.

**Key words:** Cohort studies, Incidence-density, Incidence-proportion, Induction time, Latent period

## Βιβλιογραφία

1. MIETTINEN OS. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley & Sons, New York, 1985
2. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Εγχειρίδιο επιδημιολογίας*. Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2010
3. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π. *Δοκίμια επιδημιολογίας*. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 2006
4. ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002
5. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΖΑΧΟΣ Ι, ΤΣΙΛΙΔΗΣ Κ. *Επιδημιολογία Ι*. Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2004
6. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΛΑΜΠΡΟΥ Α, ΜΕΛΛΟΥ Κ. *Επιδημιολογία ΙΙ*. Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2005
7. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος και σύγκριση στην εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:170–177
8. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Στατιστική αλληλεπίδραση και τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 21:137–147
9. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαστρωματική ανάλυση δεδομένων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 21:378–384
10. GORDIS L. *Epidemiology*. 4th ed. Saunders WB, Philadelphia, 2009
11. MERRILL RM. *Introduction to epidemiology*. 5th ed. Jones & Bartlett Publishers, Sudbury, 2010
12. ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ. Η έννοια της νοσηρότητας. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2001, 18:303–311
13. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Μέτρα συχνότητας των νοσημάτων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:178–191
14. ROTHMAN KJ. *Modern epidemiology*. 1st ed. Little, Brown & Co, Boston, 1986
15. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008

16. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Στατιστικά μοντέλα για την ανάλυση των επιδημιολογικών δεδομένων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2006, 23:404–417
17. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Κλινικοί πίνακες επιβίωσης. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2006, 23:393–403
18. ROTHMAN KJ. Induction and latent periods. *Am J Epidemiol* 1981, 114:253–259
19. BEEBE FW. Reflections on the work of the Atomic Bomb Casualty Commission in Japan. *Epidemiol Rev* 1979, 1:184–210
20. DAWBER TR, KANNEL WB, LYELL LP. An approach to longitudinal studies in a community: The Framingham study. *Ann NY Acad Sci* 1963, 107:539–556
21. GREENLAND S. Response and follow-up bias in cohort studies. *Am J Epidemiol* 1977, 106:184–187

*Corresponding author:*

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

.....