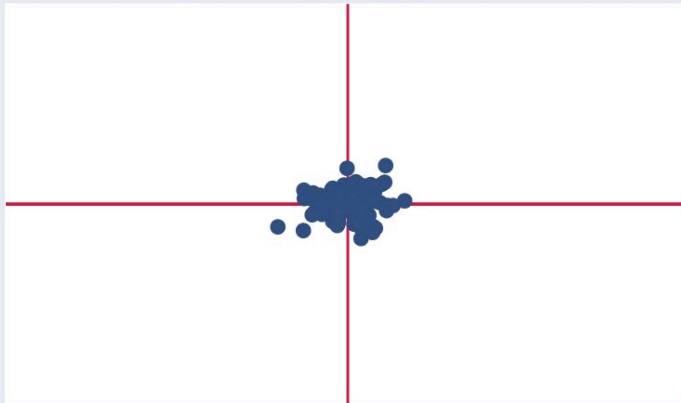
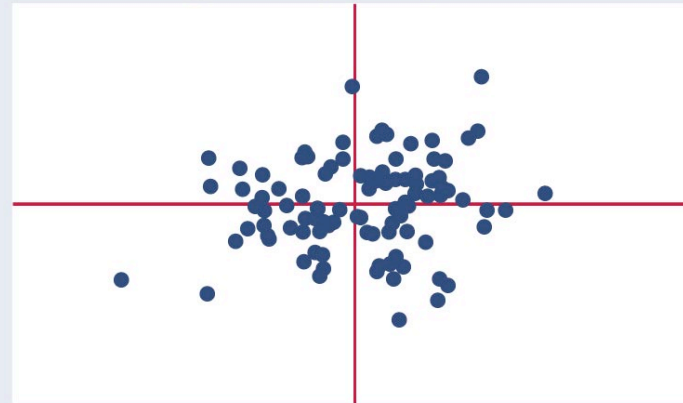


Τυχαία vs. συστηματικά σφάλματα (random vs. systematic errors)

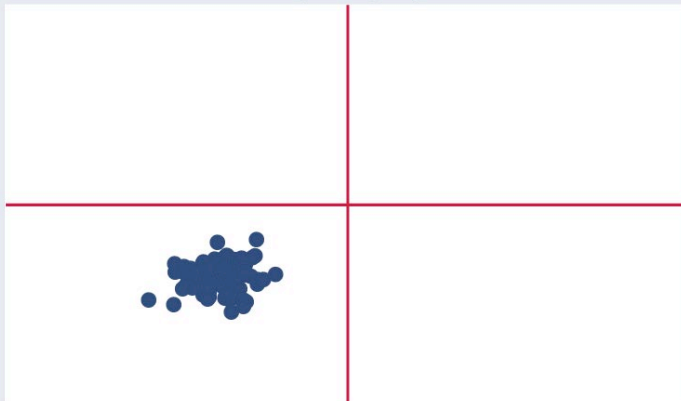
No systematic error Small random error
High validity High precision



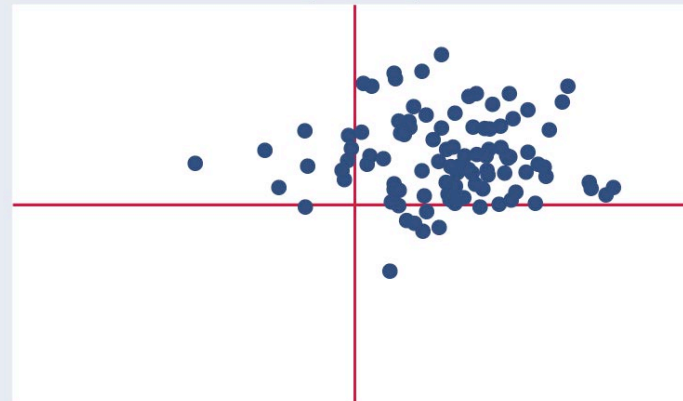
No systematic error Substantial random error
High validity Low precision



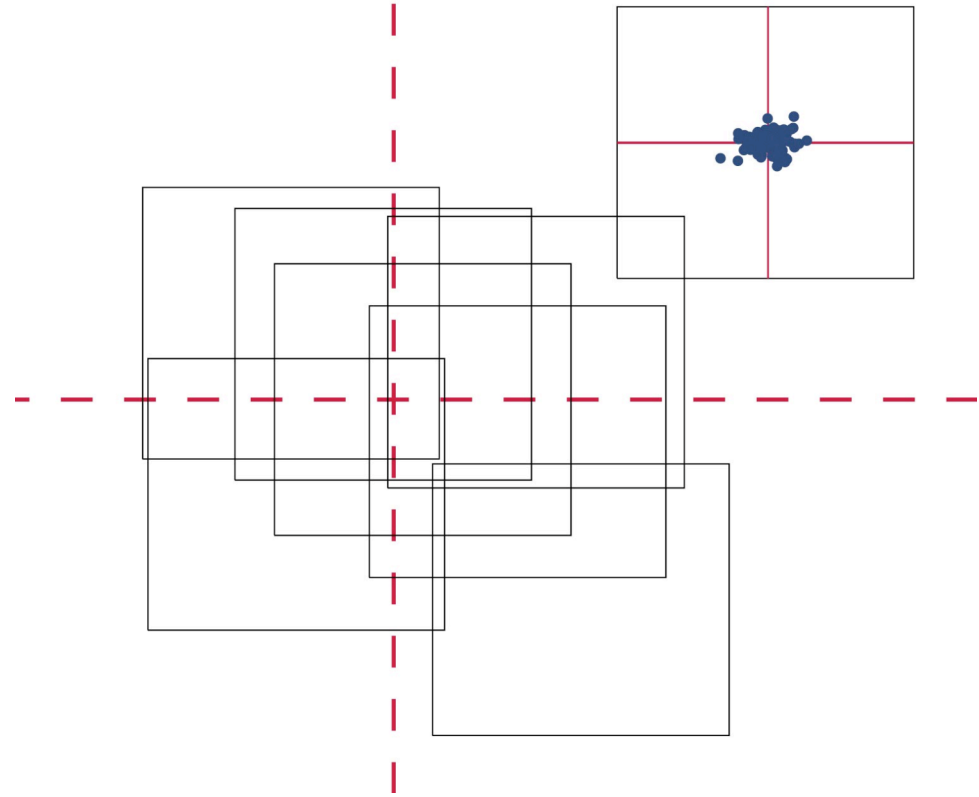
With systematic error Small random error
Low validity High precision



With systematic error Substantial random error
Low validity Low precision



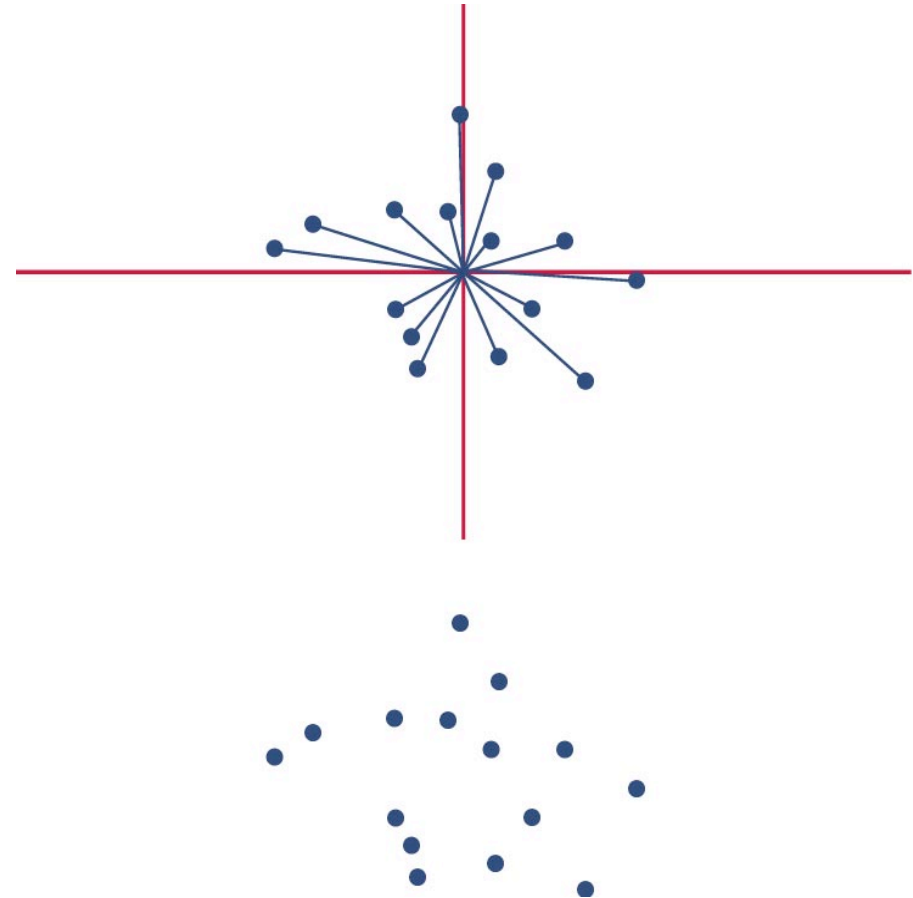
Εσωτερική & εξωτερική εγκυρότητα



- Εσωτερική εγκυρότητα
 - Σχεδιασμός της μελέτης
- Εξωτερική εγκυρότητα (δυνατότητα γενίκευσης)
 - Πολύ επιλεγμένος πληθυσμός με ειδικά χαρακτηριστικά σκόπιμα ή από λάθος σχεδιασμό

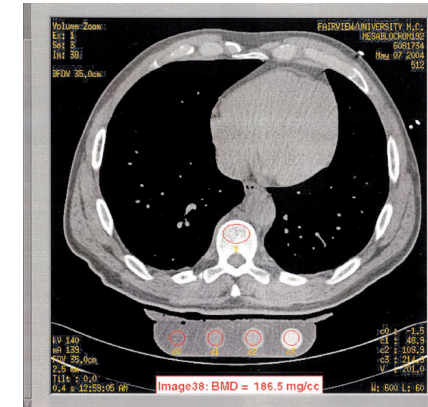
Επαναληπτικότητα και επαναληψιμότητα

- Η απόκλιση μια μέτρησης από την πραγματική της τιμή συνήθως δεν είναι γνωστή (δηλ, η ακρίβεια δεν είναι εύκολα μετρήσιμη)
- Είναι πιο εύκολο να εκτιμήσει κανείς το πόσο διασπείρονται οι μετρήσεις όταν επαναλαμβάνονται:
 - Από τον ίδιο ερευνητή
 - Από διαφορετικούς ερευνητές
 - Στην επαναμέτρηση μετά από «αρκετό» χρόνο
 - Με διαφορετικές μεθόδους

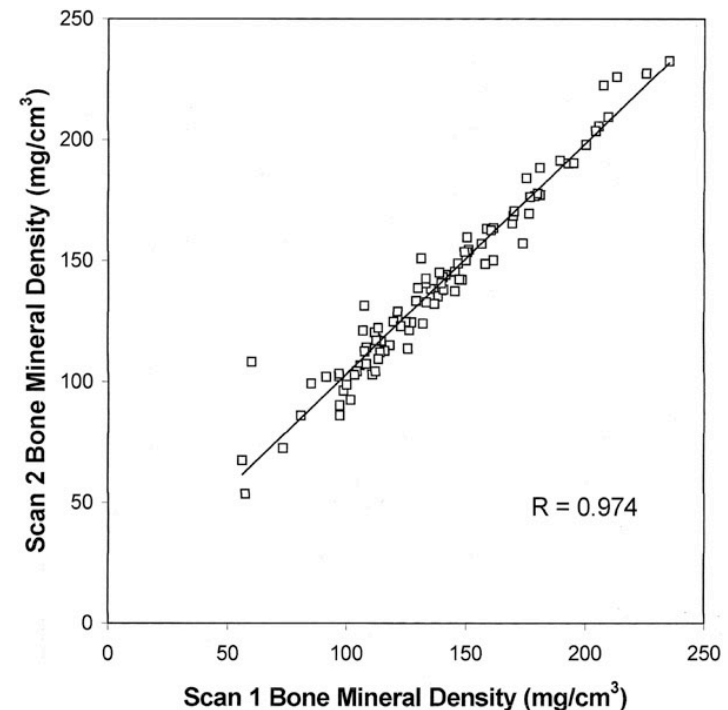


Test-retest Repeatability

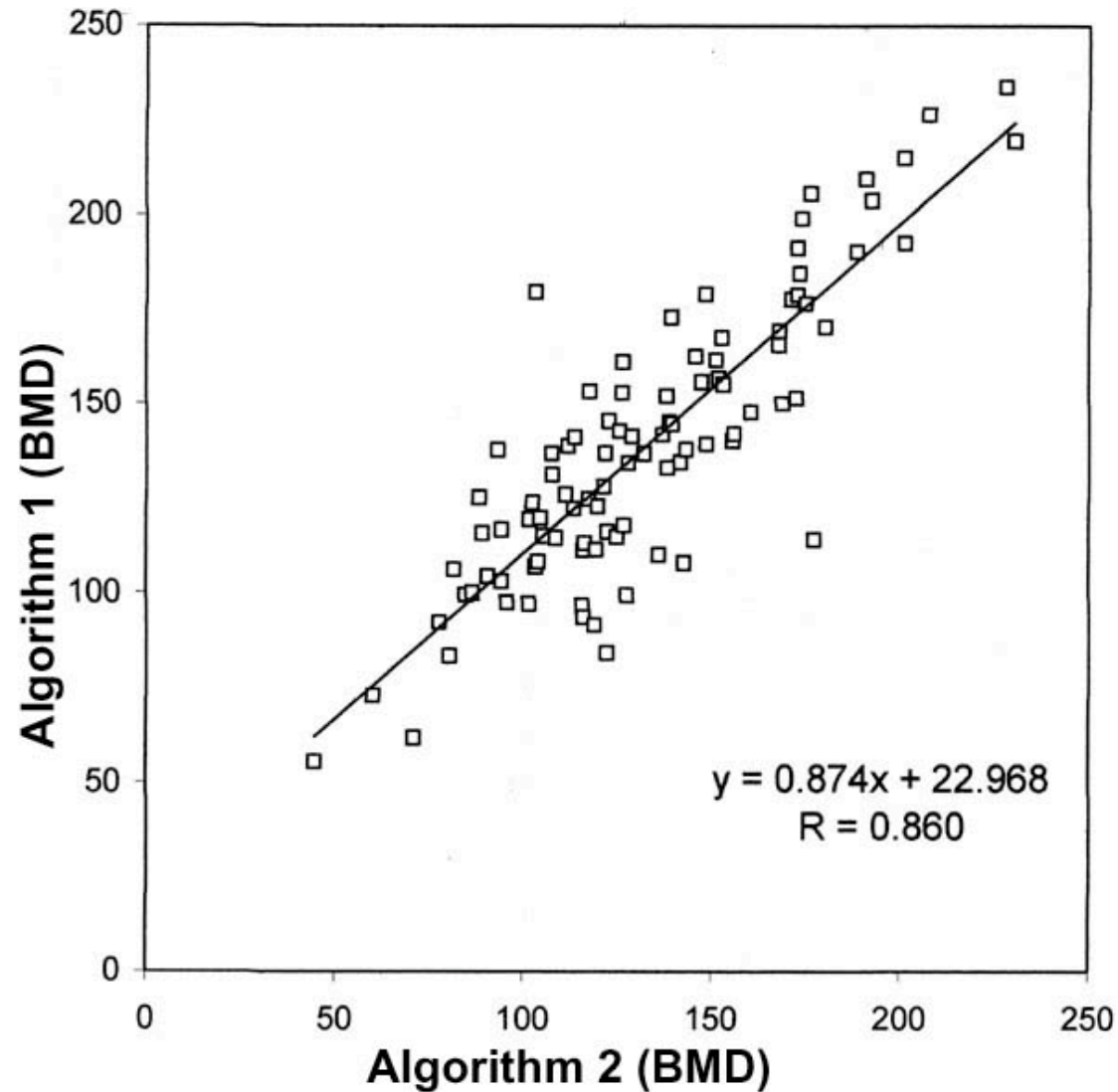
From: Validation of Thoracic Quantitative Computed Tomography as a Method to Measure Bone Mineral Density.
M. Wong, A. Papa, T. Lang, et al. Calcif Tissue Int. 2004 (Epub ahead of print)



“We measured the repeatability of thoracic QCT; two consecutive thoracic QCT scans of the T9, T10, and T11 vertebrae were performed on 95 subjects (49 females, 46 males; mean age, 62.5 years) undergoing coronary scanning.”



Between-test reproducibility



Εργαστηριακές μετρήσεις

Για παράδειγμα, για την μέτρηση συγκεντρώσεων ηλεκτρολυτών σε βιοχημικό αναλυτή, κάθε μέρα χρειάζεται ρύθμιση (calibration) του μηχανήματος.

(ρύθμιση του εσωτερικού μικροβολτόμετρου/γαλβανομέτρου, διακυμάνσεις τάσης, καινούρια αντιδραστήρια ανά σειρά μετρήσεων, κοκ)

Παρόμοια, σε κάθε εργαστηριακή μέτρηση υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους το ίδιο δείγμα μπορεί να μετρηθεί σε διαφορετικές τιμές

Δύο μετρήσεις που γίνονται στο ίδιο δείγμα έχουν κάποια διακύμανση

- Μετρήσεις στο ίδιο set (Within-run)
- Σε διαφορετικά sets (Inter-run)
- Σε διαφορετικές μέρες (Test-retest)
- Σε διαφορετικά εργαστήρια (Inter-lab)
- Με διαφορετικές μεθόδους
- Σε διαφορετικά εργαστήρια & με διαφορετικές μεθόδους



Διαφορά σε μετρήσεις: κλινικά σημαντική ή μη σημαντική

- Οι διαφορές μεταξύ των μετρήσεων οφείλονται και σε τυχαία σφάλματα.
- Αν παρατηρεί κανείς διαφορές στις μετρήσεις, αυτές είναι απόρροια τυχαίας διακύμανσης μιας σταθερής τιμής ή σημάδι πραγματικής αλλαγής;

Συμφωνία μεταξύ δύο βαθμολογητών για διακριτές εκβάσεις

- Πολλές φορές ενδιαφερόμαστε για το πόσο καλά συμφωνούν δύο βαθμολογητές όταν κατηγοριοποιούν αποτελέσματα.
 - Δύο ακτινολόγοι, ο Φραγκίσκος και η Πουλχερία ταξινομούν 100 ακτινογραφίες θώρακα ως φυσιολογικές ή παθολογικές.
Συμφωνούν στο $80\% + 16\% = 96\%$ των περιπτώσεων

		Φραγκίσκος	
		-	+
Πουλχερία	-	81	19
	+	83	17

Σημείωση: Τα στοιχεία 80, 1, και 16 στην αρχική εικόνα είναι κόκκινα, αλλά στην αναπαραγωγή του πίνακα δεν είναι δυνατόν να μεταβληθεί το χρώμα των κελιών. Τα στοιχεία 80, 1, και 16 είναι τα αποτελέσματα της συμφωνίας (80% + 16% = 96%).

		Φραγκίσκος			
		-	+		
Πουλχερία	-	81	80 (67.2)	17	1 (13.8)
	+	19	3 (15.8)	16 (3.2)	

- Σε παρένθεση φαίνεται τι αριθμούς ανά κελί περιμένει κανείς από τύχη και μόνο
- Από τύχη και μόνο περιμένει κανείς να συμφωνούν στο $67.2\% + 3.2\% = 70.5\%$ των περιπτώσεων
- Ο συντελεστής K εκφράζει πόσο πλέον της τύχης συμφωνούν

$$K = (0.960 - 0.705) / (1 - 0.705) = 0.865$$

- Όσο πιο κοντά στο 1 είναι το K, τόσο πιο καλή (πέραν της τύχης) η συμφωνία

Λίγα λόγια για τα συστηματικά σφάλματα

Τα συστηματικά σφάλματα είναι τριών ειδών:

- Σφάλματα επιλογής
 - Το δείγμα που μελετάμε δεν είναι αντιπροσωπευτικό το πληθυσμού που στοχεύουμε
- Το φαινόμενο της σύγχυσης
 - Κάποιος παράγοντας δρα «συγχυτικά»
- Τα σφάλματα πληροφορίας
 - Συλλογή εσφαλμένων πληροφοριών

Περισσότερα για τα σφάλματα επιλογής

(I) σφάλμα αυτο-επιλογής

Οι ασθενείς αποφασίζουν αν θα συμμετέχουν σε μια μελέτη ή όχι. Αν η απόφασή τους εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου τους, τότε ο πληθυσμός της μελέτης μπορεί είναι πολύ διαφορετικός από το γενικότερο πληθυσμό.

Πχ καρκινοπαθείς με καλή κλινική εικόνα μπορεί να είναι πιο πιθανό να λάβουν μέρος σε μια νέα μελέτη αντικαρκινικού φαρμάκου.

Το σφάλμα επιλογής περιορίζεται με προσεχτικό σχεδιασμό των κριτηρίων που πρέπει να πληρεί κάποιος για να συμπεριληφθεί στη μελέτη

Περισσότερα για τα σφάλματα επιλογής (II) το φαινόμενο του υγιούς εργάτη

Συνήθως οι εργαζόμενοι άνθρωποι είναι πιο υγιείς από το γενικό πληθυσμό:

- Είναι πιο νέοι
- Πολλοί άνθρωποι με σοβαρά προβλήματα υγείας δεν εργάζονται

Πχ αν κανείς στοχεύει να μελετήσει καρδιαγγειακά προβλήματα ή παχυσαρκία σε αστυνομικούς της αντιτρομοκρατικής, μάλλον δεν μπορεί να γενικεύσει τα αποτελέσματά του στο γενικό πληθυσμό

Αντιμετώπιση: Σωστότερη επιλογή του προς μελέτη δείγματος

Τελευταίο slide για τα σφάλματα επιλογής (III) παρερμηνεία διάγνωσης

Το σφάλμα υφίσταται όταν συγκρίνονται δύο τουλάχιστον σκέλη, και η διαγνωστική διερεύνηση των ασθενών είναι πολύ πιο ενδεδεχής στο ένα σκέλος παρά στο άλλο

Πχ έστω ότι συγκρίνουμε αν η χημειοπροφύλαξη με TMP/SMX προφυλάσσει HIV(+) ασθενείς από πνευμονία από *Pneumocystis Carinii* (σπάνια λοίμωξη αν τα $CD4 > 200/\mu L$).

Αν ο γιατρός πιστεύει ότι η TMP/SMX είναι όντως πολύ αποτελεσματική, μπορεί να διερευνεί διεξοδικά τους ασθενείς που δεν παίρνουν προφύλαξη, και λιγότερο αυτούς που παίρνουν.

Είναι πιθανό να χάσει κάποιες περιπτώσεις PCP στο σκέλος που παίρνει προφύλαξη (!) → σχετικό πλεόνασμα PCP στο σκέλος χωρίς προφύλαξη

Έκθεση → Έκβαση

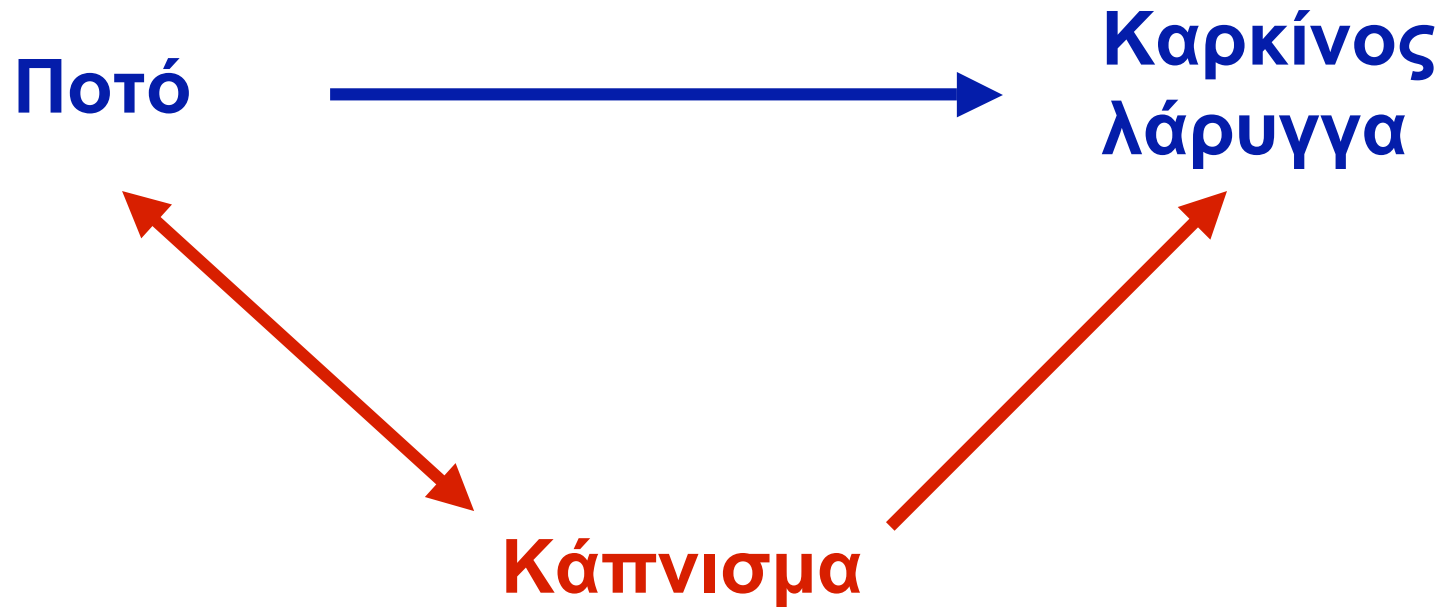


Τρίτος παράγοντας

Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο 3^{ος} παράγοντας μπορεί

- Να τροποποιεί την ισχύ της σχέσης μεταξύ έκθεσης και έκβασης
 - Τότε αντιπροσωπεύει ένα πολύ ενδιαφέρον φαινόμενο / effect modifier
- Να δρα συγχυτικά
 - Τότε μιλάμε για σφάλμα / confounder
- Να είναι τμήμα της αιτιολογικής σχέσης μεταξύ έκθεσης και έκβασης
 - Έκθεση → 3^{ος} παράγοντας → έκβαση / intermediate factor

Τροποποιητής του αποτελέσματος – Συνεργική σχέση



Το ποτό αυξάνει τον κίνδυνο 2 φορές

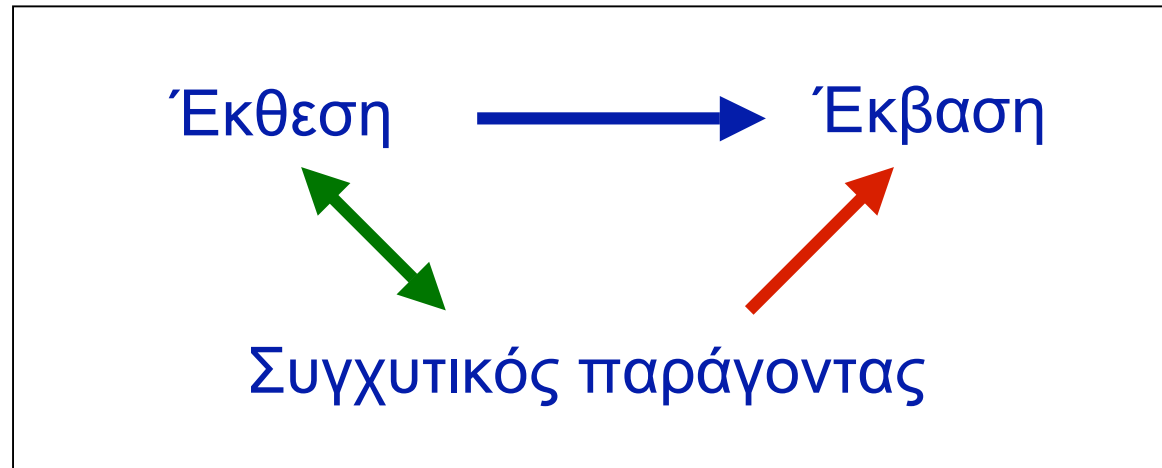
Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο 3 φορές

Ο συνδυασμός τους αυξάνει τον κίνδυνο όχι 6 φορές
αλλά 20 φορές

Το κάπνισμα είναι effect modifier στη σχέση ποτού-
καρκίνου

Το φαινόμενο της σύγχυσης (Confounding)

Ο «συγχυτικός» παράγοντας έχει 2 σημαντικά χαρακτηριστικά:



Σχετίζεται με την έκθεση

- χωρίς να είναι αποτέλεσμα της έκθεσης

Σχετίζεται με την έκβαση

- ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ από τα επίπεδα της έκθεσης

Είναι τα Mercedes πιο επικίνδυνα από τα Porsche;

	Σύνολο	Ατυχήματα	(%)
Porsche	1 000	300	30
Mercedes	1 000	200	20
Σύνολο	2 000	500	25

RR = 1.5 με (95% CI, 1.3 - 1.8)

Οδηγός < 25 ετών

	Σύνολο	Ατυχήματα	(%)
Porsche	550	250	45.5
Mercedes	300	120	40.0

RR = 1.14 (95% CI, 0.9 - 1.3)

Οδηγός ≥ 25 ετών

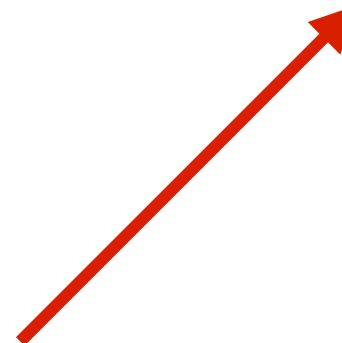
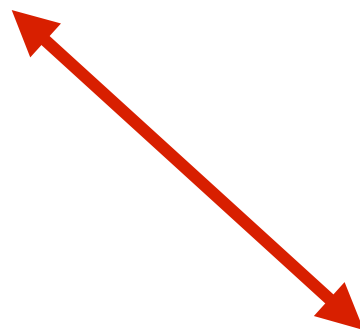
	Σύνολο	Ατυχήματα	(%)
Porsche	450	50	11.1
Mercedes	700	90	11.4

RR = 0.97 (95% CI, 0.7 – 1.4)

Crude RR = 1.5

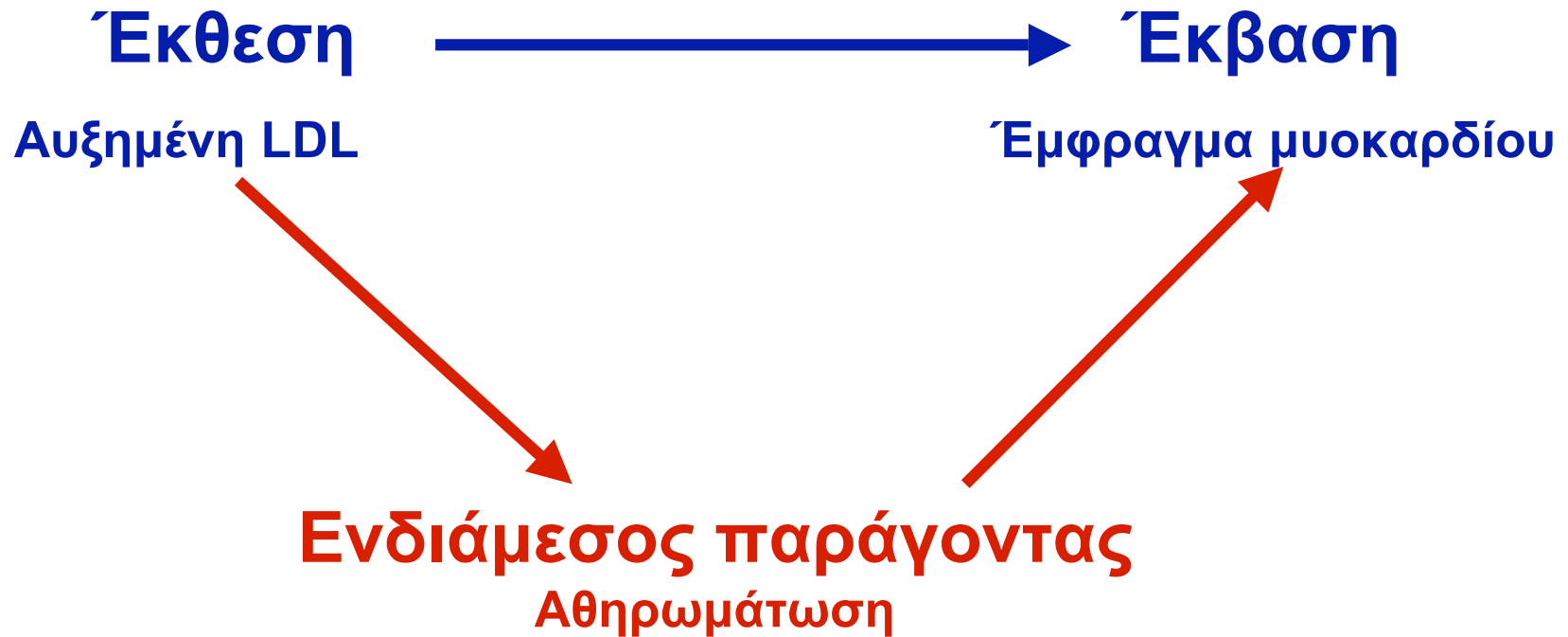
Adjusted RR = 1.1 (0.94 - 1.27)

Αυτοκίνητο  **Ατύχημα**



**Συγχυτικός παράγοντας:
Ηλικία του οδηγού**

Ενδιάμεσοι παράγοντες vs συγχυτικοί παράγοντες



Παράγοντες που είναι απαραίτητα, ενδιάμεσα βήματα σε μια αιτιολογική σχέση δεν είναι συγχυτικοί παράγοντες