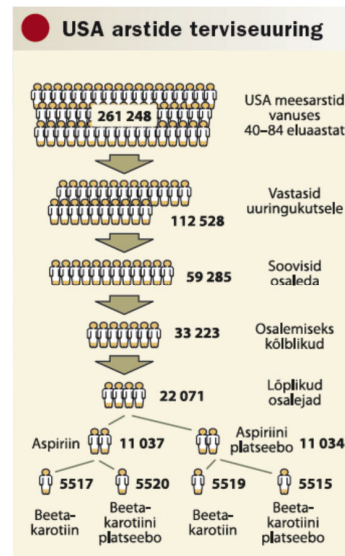


Biostatistika  
3. loeng

# Uuringuplaanidest

Märt Möls  
martm@ut.ee

## Randomiseeritud uuring



Eelistatud uuringuviisiks on randomiseeritud katse (randomiseeritud topelt- või kolmekordselt pime mitme keskusega katse).

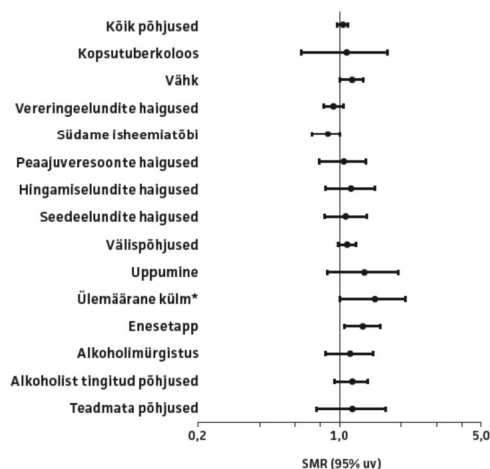
### Probleemid randomiseeritud uuringuga

- Ei pruugi olla eetilise (kahjulike mõjude otsimine);
- Ajaline kestvus (kas õnnelik lapsepõlv aitab vältida Alzheimerit?);
- Kulukas (vaja värvata arste, motiveerida patsiente, kinni maksta katsealuse ravi eest ja kulud seoses võimalike komplikatsioonidega);
- Soovitud täpsuse saavutamiseks vajaminev uurimisluste arv võib osutuda ebapraktiliselt suureks (haruldaste haiguste riskitegurite leidmine)

## Kohortuuring

Jälgitakse eksponeeritute ja mitteeksponeeritute kohorte ja vaadatakse, mis nendega edaspidi juhtub.

Kohortuuringu näide: Tšernobõli veteranide kohortuuring (Mati ja Kaja Rahu uuringute tsükkel):

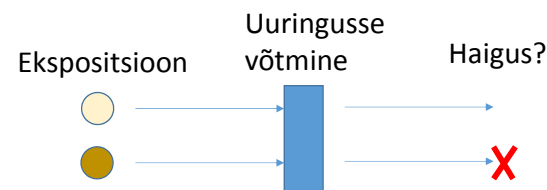


Joonis 3. Standarditud suremusmäär (SMR) ja selle 95% usaldusvahemik (uv) surmapõhjustei Eestist pärit Tšernobõli-veteranide kohordis 1986–2014.

## Kohortuuringu versioonid

- Ettesuunatud ehk prospektiivne kohortuuring

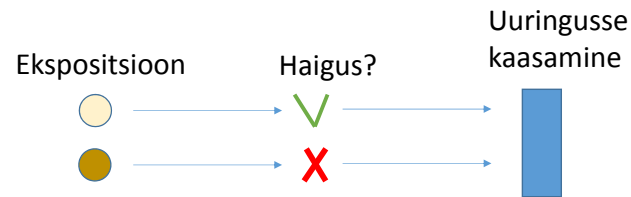
Levinum kohortuuringu tüüp (Tšernobõli veteranide uuring); mitmeid kohorte jälgitud juba 50+ aastat;



Võimalikud probleemid: segavad faktorid (tšernobõli saadeti neid mehi kes katastroofi toimumise ajal olid terved ehk keskmisest tervemaid inimesi)

## Kohortuuringu versioonid

- Tahavaatav ehk retrospektiivne kohortuuring



Võimalikud probleemid: segavad faktorid; selektiivne mälu (halba unenägu mäletavad need, kellega järgmisel päeval on toimunud õnnetus)

## Kohortuuring

Kohortuuringu abil kogutud andmete analüüsimiseks sobivad üldiselt samad meetodid/statistikud (ARR, RR, OR, ...) mis randomiseeritud katsetegi analüüsiks, täiendavalt tuleb muret tunda segavate faktorite ja muude võimalike nihete (selektiivne mälu) pärast.

## Läbilõikeline uuring (Cross-sectional study)

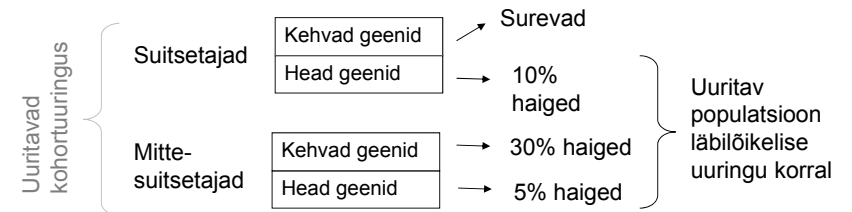
Võtame juhusliku valimi populatsioonist ja küsitleme (või uurime) neid.

Peamine kasutusvaldkond: haiguse levimuse hindamine.

Võib ka küsida eksponeerituse kohta, vaadata kas patsient on haige või mitte ja proovida teha järeldusi haigusriskide kohta. Viimane on aga läbilõikeliste uuringute korral sageli problemaatiline. Siiski populaarne, kuna on enamasti märksa lihtsamini teostatavad kui ettesuunatud uuringud (randomiseeritud katsed, kohortuuringud).

## Läbilõikeline uuring (Cross-sectional study)

Võtame juhusliku valimi populatsioonist ja küsitleme (või uurime) neid.



Probleemid: segavad faktorid; selektiivne mälu; võimalikud probleemid mis on tingitud uuringupopulatsiooni valikust

# Juht-kontroll uuring (Case-Control study)

Juhtkontrolluuring on retrospektiivne (tagasivaatav) uuring, mis algab haigete (juhtude) ja sobiva kontrollgrupi määramisest.

Seos haiguse ja riskifaktori vahel tehakse kindlaks riskifaktori esinemissageduse võrdlemisel juhtude ja kontrollide vahel.

Juhtkontrolluuring teostajad Ülle Kiisla ja Katariina Tamm.

Väljavõtteid:

Käesolevas töös moodustasid uuritava grupi 01.12.99- 31.04.99 Tallinna Kesksaiglas 50 enneaegselt sünnitanud naist, kontrollrühma valiti 50 samal perioodil õigeaegselt sünnitanut. Uuringu meetodika: juhtkontrolluuring, andmete kogumine toimus uuringuks välja töötatud ankeedi ja haiguslugude põhjal.

		Enneaegne sünnitus	
		Jah	ei
Perekonnaseis	vallaline	14	6
	abielus	36	44

BMJ 2003;327:1455-1456 (20 December), doi:10.1136/bmj.327.7429.1455  
 Car colour and risk of car crash injury: population based case control study  
 S Furness, J Connor, E Robinson, R Norton, S Ameratunga, R Jackson

## Association of car colour with car crash injury in Auckland

Car colour	No (%) of cases(n=567)	No (%) of controls*(n=588)	Univariate odds ratio
White	145 (25.6)	146 (25.9)	1
Yellow	31 (5.5)	15 (2.8)	2.0 (1.0 to 4.0)
Grey	52 (9.2)	61 (10.0)	0.9 (0.6 to 1.5)
Black	36 (6.4)	34 (5.5)	1.2 (0.7 to 2.0)
Blue	91 (16.1)	96 (17.4)	0.9 (0.6 to 1.4)
Red	85 (15.0)	82 (13.3)	1.1 (0.7 to 1.8)
Green	42 (7.4)	44 (7.0)	1.1 (0.6 to 1.8)
Brown	55 (9.7)	49 (8.8)	1.4 (0.8 to 2.5)
Silver	30 (5.3)	61 (11.3)	0.5 (0.3 to 0.8)
P value	—	—	0.04

# Juht-kontroll uuring - hindamine

	Haige (H+)	Terve (H-)
Ekspositsioon (E+)	a	b
pole eksponeeritud (E-)	c	d

### Juht-kontroll uuring

Ei saa hinnata haigusrisiki:

$$\hat{P}(H+|E+) \neq a/(a+b)$$

### Randomiseeritud uuring

Saame hinnata:

$$\hat{P}(H+|E+) = a/(a+b)$$

$$\hat{P}(H+|E-) = c/(c+d)$$

# Juht-kontroll uuring - hindamine

	Haige (H+)	Terve (H-)
Ekspositsioon (E+)	a	b
pole eksponeeritud (E-)	c	d

### Juht-kontroll uuring

Saab hinnata:

$$\hat{P}(E+|H+) = a/(a+c)$$

$$\hat{P}(E+|H-) = b/(b+d)$$

### Randomiseeritud uuring

Saame hinnata:

$$\hat{P}(H+|E+) = a/(a+b)$$

$$\hat{P}(H+|E-) = c/(c+d)$$

Kui teaksime levimust, oleks ka haigestumistõenäosused arvutatavad....

$$P(H+|E+) = \frac{P(E+|H+)P(H+)}{P(E+|H+)P(H+) + P(E+|H-)P(H-)}$$

## Juht-kontroll uuring - hindamine

	Haige (H+)	Terve (H-)
Ekspositsioon (E+)	a	b
pole eksponeeritud (E-)	c	d

Kui ei saa hinnata haigestumistõenäosuseid  $p_1$  ja  $p_2$  siis ei saa hinnata ka haigestumisriskidest sõltuvaid suuruseid nagu

$$ARR=p_1-p_2; \quad RR=p_1/p_2; \quad NNT=1/(p_1-p_2); \quad \dots$$

## Juht-kontroll uuring – OR

$$OR = \frac{P(H+|E+)/P(H-|E+)}{P(H+|E-)/P(H-|E-)}$$

$$= \frac{P(H+|E+)P(E+)/[P(H-|E+)P(E+)]}{P(H+|E-)P(E-)/[P(H-|E-)P(E-)]}$$

$$P(A|B)P(B) = P(B|A)P(A)$$

$$= \frac{P(E+|H+)P(H+)/[P(E+|H-)P(H-)]}{P(E-|H+)P(H+)/[P(E-|H-)P(H-)]}$$

$$= \frac{P(E+|H+)/P(E+|H-)}{P(E-|H+)/P(E-|H-)} \quad \text{Neid tõenäosuseid oskame hinnata juht-kontroll uuringus!}$$

$$\widehat{OR} = \frac{(a/(a+c))/(b/(b+d))}{(c/(a+c))/(d/(b+d))} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

## Juht-kontroll uuring – OR

Randomiseeritud uuringu hinnang:

$$\widehat{OR} = \frac{\hat{P}(H+|E+)/\hat{P}(H-|E+)}{\hat{P}(H+|E-)/\hat{P}(H-|E-)}$$

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

Sama hinnang sõltumata andmete kogumise viisist!

Juht-kontroll uuringu hinnang:

$$\widehat{OR} = \frac{(a/(a+c))/(b/(b+d))}{(c/(a+c))/(d/(b+d))} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

## Juht-kontroll uuring - hindamine

	JUHT (H+)	KONTROLL
Ekspositsioon (E+)	a	b
pole eksponeeritud (E-)	c	d

**Juht-kontroll uuring**  
kontrolliks terved

Saab hinnata:

$$\hat{P}(E+|H+) = a/(a+c)$$

$$\hat{P}(E+|H-) = b/(b+d)$$

**Juht-kontroll uuring**  
kontrolliks juhuslik inimene

Saab hinnata:

$$\hat{P}(E+|H+) = a/(a+c)$$

$$\hat{P}(E+) = b/(b+d)$$

Kas kontroll on terve või juhuslikult valitud inimene populatsioonist (kes on enamasti terve aga võib olla ka haige)?

# Juht-kontroll uuring – hindamine

Kontrollideks juhuslikud inimesed

Juht-kontroll uuringust leitud OR hinnang:

$$\frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{(a/(a+c))/(b/(b+d))}{(c/(a+c))/(d/(b+d))} =$$
$$= \begin{cases} \frac{\hat{P}(E+|H+)/\hat{P}(E+|H-)}{\hat{P}(E-|H+)/\hat{P}(E-|H-)} & \text{kui kontrollideks on terved inimesed} \\ \frac{\hat{P}(E+|H+)/\hat{P}(E+)}{\hat{P}(E-|H+)/\hat{P}(E-)} & \text{kui kontrollideks on juhuslikud inimesed} \end{cases}$$

# Juht-kontroll uuring – hindamine

Kontrollideks juhuslikud inimesed

Juht-kontroll uuringust leitud OR hinnang:

$$\frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{(a/(a+c))/(b/(b+d))}{(c/(a+c))/(d/(b+d))} =$$
$$= \begin{cases} \frac{\hat{P}(H+|E+)/\hat{P}(H-|E+)}{\hat{P}(H+|E-)/\hat{P}(H-|E-)} & \text{kui kontrollideks on terved inimesed} \\ \frac{\hat{P}(E+|H+)/\hat{P}(E+)}{\hat{P}(E-|H+)/\hat{P}(E-)} & \text{kui kontrollideks on juhuslikud inimesed} \end{cases}$$

# Juht-kontroll uuring – hindamine

Kontrollideks juhuslikud inimesed

Juht-kontroll uuringust leitud OR hinnang:

$$\frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{(a/(a+c))/(b/(b+d))}{(c/(a+c))/(d/(b+d))} =$$
$$= \begin{cases} \widehat{OR}_{Rand.} & \text{kui kontrollideks on terved inimesed} \\ \frac{\hat{P}(E+|H+)/\hat{P}(E+)}{\hat{P}(E-|H+)/\hat{P}(E-)} & \text{kui kontrollideks on juhuslikud inimesed} \end{cases}$$

# Juht-kontroll uuring – hindamine

Kontrollideks juhuslikud inimesed

Juht-kontroll uuringust leitud OR hinnang:

$$\frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{(a/(a+c))/(b/(b+d))}{(c/(a+c))/(d/(b+d))} =$$
$$= \begin{cases} \widehat{OR}_{Rand.} & \text{kui kontrollideks on terved inimesed} \\ \frac{\hat{P}(E+|H+)/\hat{P}(E+)}{\hat{P}(E-|H+)/\hat{P}(E-)} & \text{kui kontrollideks on juhuslikud inimesed} \end{cases}$$

$$\frac{P(E+|H+)/P(E+)}{P(E-|H+)/P(E-)} = \frac{[P(H+|E+)P(E+)/P(H+)]/P(E+)}{[P(H+|E-)P(E-)/P(H+)]/P(E-)}$$
$$= \frac{P(H+|E+)}{P(H+|E-)} = RR_{Rand}$$

# Juht-kontroll uuring – hindamine

Kontrollideks juhuslikud inimesed

Juht-kontroll uuringust leitud OR hinnang:

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

$$= \begin{cases} \widehat{OR}_{Rand.} & \text{kui kontrollideks on terved inimesed} \\ \widehat{RR}_{Rand} & \text{kui kontrollideks on juhuslikud inimesed} \end{cases}$$

$$\frac{P(E+|H+)/P(E-)}{P(E+|H+)/P(E-)} = \frac{[P(H+|E+)P(E+)/P(H+)]/P(E+)}{[P(H+|E-)P(E-)/P(H+)]/P(E-)} = \frac{P(H+|E+)}{P(H+|E-)} = RR_{Rand}$$

# Hinnangu interpretatsiooni sõltuvus uuringu tüübist

	JUHT	KONTROLL
Ekspositsioon (E+)	a	b
pole eksponeeritud (E-)	c	d

hinnang	uuringu tüüp		
	randomiseeritud	Juht-kontroll; kontrollid terved	Juht-kontroll; kontrollid juhuslikud
$\frac{a \cdot d}{b \cdot c}$	$\widehat{OR}$	$\widehat{OR}$	$\widehat{RR}$
$\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$\widehat{RR}$	???	???