# Cercetarea factorilor implicați în patogeneză prin studii caz-martor

## Scopul și utilitatea laboratorului

* Familiarizarea cu metodologia studiilor de evaluare a factorilor implicați în patogeneză prin studii caz-martor – înțelegerea principiilor de selecție a cazurilor și martorilor, observarea factorilor și interpretarea rezultatelor.
* Dezvoltarea abilităților de analiză a factorilor de risc – identificarea și evaluarea factorilor implicați în patogeneza unei boli.
* Învățarea metodelor statistice specifice – utilizarea Odds Ratio (OR), a intervalelor de încredere și testelor de semnificație pentru validarea statistică a rezultatelor.
* Interpretarea statistică și clinică a rezultatelor – diferențierea între asociere și cauzalitate, și discutarea limitelor studiului.

## Scenariul propus

Am realizat un studiu asupra nou-născuţilor prematuri înregistrați la spitalele publice din Cluj-Napoca, perioada Decembrie 2015 -Decembrie 2016, pentru identificarea dacă prezența corioamniotitei la mamă (infecție care survine la femeia gravidă și care constă în infecția corionului și a membranele care înconjoară fătul – cunoscute și sub denumirea de amnios) este asociată cu prezența sepsisului neonatal la prematuri (vârsta gestațională < 37 săptămâni). Datele au fost colectate din fișele medicale. Nou-născuții prematuri cu sepsis au fost incluși în grupul caz iar cei fără sepsis în grupul martor.

Criteriile de includere pentru cazuri au fost:

Nou-născuții prematuri internați la secțiile de pediatrie sau de terapie intensivă neonatală a spitalelor publice din Cluj-Napoca **cu cel puțin una din următoarele caracteristici clinice:** febră (≥37,5 °C) sau hipotermie (≤35,5 °C), tahipnee (respirație rapidă, ≥60 respirații pe minut), mișcări numai atunci când sunt stimulate, convulsii, letargice sau inconștiente

**și cel puțin 2 criterii hematologice**:

numărul de leucocite total (<4000 sau >12000 celule/m3, numărul absolut de neutrofile (<1500 celule/mm3 sau >7500 celule/mm3), rata de sedimentare a eritrocitelor (>15/1h), numărul de trombocite > 440 celule/m3)

Martorii au fost selectați din rândul nou-născuților prematuri din aceeași perioadă cu cazurile și din aceleași spitale, cu date disponibile complete pentru factorii de risc investigați și fără sepsis.

Criterii de excludere: Au fost excluși din studiu nou-născuții prematuri cu infecții documentate (ex.: infecții TORCH – toxoplasmoză, rubeolă, citomegalovirus, herpes etc.), cei cu malformații congenitale severe sau anomalii genetice care pot influența riscul de complicații infecțioase, cei cu terapie imunosupresivă, respectiv cei cu date medicale incomplete (dacă lipsesc informații esențiale pentru analiza factorilor de risc).

Datele sunt disponibile în fișierul **BD\_Patogeneza\_CMRo** disponibil pe site-ul disciplinei: https://www.info.umfcluj.ro/ro/

**Întrebarea clinică:** *Prezența corioamniotitei se asociază cu sepsisul neonatal la nou-născuții prematuri?*

## Protocolul de cercetare

* 1. Scrieți scopul și obiectivele asociate scenariului:

**Scop:**

**Obiective:**

* 1. Scrieți domeniul de cercetare vizat de acest studiu:

### Domeniul de cercetare:

* 1. Scrieți tipul acestui studiu în funcție de:

**a. obiectivele studiului:**

**b. rezultatele vizate:**

**c. tehnica utilizată în alegerea grupurilor:**

### Care a fost populaţia accesibilă a acestui studiu?

#### **Populaţia accesibilă:**

#### Descrieți grupurile de studiu:

##### **Caracteristicile participanților grupului caz:**

##### Criterii de includere:

Caracteristici demografice:

Caracteristi clinice:

#### Criterii de excludere (aplicate subiecţilor ce întrunesc criteriile de includere - pot să lipsească):

#### Factori care induc erori (boli coexistente/tratamente concomitente):

#### Reacţii adverse:

#### Factori ce fac dificilă/imposibilă obţinerea de date:

#### Probleme etice:

##### **Caracteristicile participanților grupului martor:**

##### Criterii de includere:

Caracteristici demografice:

Caracteristi clinice:

#### Criterii de excludere (aplicate subiecţilor ce întrunesc criteriile de includere - pot să lipsească):

#### Factori care induc erori (boli coexistente/tratamente concomitente):

#### Reacţii adverse:

#### Factori ce fac dificilă/imposibilă obţinerea de date:

#### Numărul de subiecți evaluați (talia) este suficientă?

#### Răspundeți la această întrebare considerând că la un OR=3, o frecvență a corioamniotitei de 13% la grupul martor, o putere a studiului de 80% și un raport de cazuri/martori=1:1 talia estimată (cazuri + martori) este de 188 subiecți (ca program pentru estimarea taliei se poate folosi programul OpenEpi Sample Size - [Unmatched CC](https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm)).

#### **Talia (mărimea) eşantionului este suficientă? (Da/Nu):**

* 1. Scrieți informațiile relaționale cu metoda de culegere a datelor:

**a. în funcţie de populaţia cuprinsă în studiu:**

**b. în funcţie de durata culegerii datelor:**

**c. în funcţie de modul de alcătuire a grupului(grupurile) de subiecţi :**

* 1. Scrieți denumirea variabilei (baza de date) care indică factorul și boala. Ce tip de variabile sunt?

| A | **Identifcați factorul (de risc) și Patologia** | Factorul = | Boala = |
| --- | --- | --- | --- |
| B | **Factorul este o variabilă** | **CALITATIVĂ**  Nominală  Dicotomială  Ordinală | **CANTITATIVĂ**  Continuă  Discretă |
| C | **Boală este o variabilă** | **CALITATIVĂ**  Nominală  Dicotomială  Ordinală | **CANTITATIVĂ**  Continuă  Discretă |

* 1. Scrieți metoda pe care o veți utiliza în descrierea datelor (variabilelor):

|  |
| --- |
| **Variabile calitative** (descrise prin tabel de frecvență sau grafic sectorial, coloană/bare) |
|  |
| **Variabile cantitative** (descrise prin: i) indicatori de centralitate și dispersie în formatul: medie±deviație standard sau mediana și intervalul cvartilic: mediana [cvartila de ordin 1; cvartila de ordin 3]; sau ii) histograme – pentru descrierea distribuției sau iii) grafic de medii (error plot) pentru variabile normal distribuite, sau iv) grafic box and wiskers (box plot) pentru a vizualiza distribuția unei variabile cantitative în funcție de o variabilă de grupare) |
|  |

* 1. Scrieți metoda statistică pe care o veți utiliza în evaluarea asocierii dintre sepsisul neonatal și corioamniotită:

|  |
| --- |
| **Variabile calitative** (descrise prin tabel de contingenta sau grafic coloana/bare) |
|  |

* 1. Scrieți metoda de statistică inferențială de pe care o veți utiliza în testarea asocierii dintre sepsisul neonatal și corioamniotită. Pentru metoda statistică identificată, scrieți ipoteza statistică nulă și alternativă:

|  |
| --- |
| **Variabile calitative** (grupuri independente: Test Hi-pătrat dacă cel puțin 80% dintre frecvențele teoretice > 5; caz-contrar: testul exact al lui Fisher; grupuri dependente: test McNemar) |
| * Denumirea metodei statistice inferențiale: * Ipoteze statistice:   + Nulă:   + Alternativă: |

* 1. Scrieți indicatorul medical (relevant pentru eșantion/ populația de studiu) de pe care îl veți utiliza în cuantificarea asocierii dintre sepsisul neonatal și corioamniotită:

|  |
| --- |
| **Estimator punctual (95% interval de încredere asociat):** |

## Rezultate obținute. Analiza datelor (analiza datelor se va realiza în Jamovi) și prezentarea lor

### Realizați tabelul de frecvență pentru corioamniotită:

Tabelul 1. Repartiția corioamniotitei

[puneți tabelul aici]

**Tabelul de contingenţă dintre factorul de risc şi boală:**

Tabelul 2. Distribuția corioamniotitei la cazuri și martori

[puneți tabelul aici]

**Grafic tip coloane pentru distribuția dintre factorul de risc şi boală:**

[puneți graficul aici]

Figura 1. Distribuția corioamniotitei în funcție de grup

**Calculați RAPORTUL ŞANSELOR (OR – cross product) și intervalul de încredere asociat** (prezența valorii 1 în intervalul de încredere al OR indică lipsa asocierii semnificative statistic)

**(***pentru**exemple vezi fișierul Interpretări)*

- Valoarea OR [*IC95% limită inferioară-limită superioară*]:

**Identificați valoarea lui p (calculat în Jamovi,** *în formatul: p=valoare - numele testului folosit, cu maxim 3 zecimale, dacă p=0,000 se notează p<0,001***)**

- Valoarea p:

- Denumirea testului statistic:

## Interpretarea rezultatelor

### Interpretarea rezultatelor din punct de vedere statistic:

Ipoteza nulă se respinge? (da/nu). Argumentați:

Interpretarea estimatorului punctual (OR):

Interpretarea intervalului de încredere de 95% pentru OR:

### Interpretarea rezultatelor din punct de vedere clinic:

Mărimea indicatorului OR în context clinic (foarte importantă/moderată/puțin importantă):

Precizia rezultatului în funcție de lărgimea intervalului de încredere (interval larg –rezultate imprecise, interval îngust – rezultate precise):

Interpretarea intervalului de încredere în context clinic (*legătură relativ importantă clinic* dacă ambele capete ale intervalului de încredere de 95% sunt cu valoare clinică importantă; *legătura relativ puțin importantă clinic* dacă ambele capete sunt cu valoare clinică puțin importantă sau *legătura cu importanță clinic neclară* dacă un capăt are valoare clinică importantă iar celălalt puțin importantă).

## De reținut!

Cum recunoaștem un studiu caz-martor?

* gruparea subiecților se face în funcție de prezența/absența bolii
* sunt studii observaționale
* colectarea de date este retrospectivă
* pot demonstra legătura de dependență/asociere între factor și boală dar nu pot demonstra cauzalitatea

## Exemplu de subiect de examen practic

S-a realizat un studiu pe subiecți adulți pentru a identifica factorii de risk pentru accidentul vascular cerebral (AVC). Principalele caracteristici ale metodologiei aplicate au fost:

* Studiul s-a realizat în perioada ianuarie – decembrie 2023 iar populația disponibilă a fost reprezentată de pacienții internați în secțiile de neurologie.
* Participanții au fost grupați în funcție de prezența sau absența accidentului vascular cerebral.
* Au fost incluși în studiu pacienți la primul episod de accident vascular cerebral, cu simptome în primele 5 zile de la debut, diagnosticați pe baza examenului clinic și neuroimagistic.
* Subiecți fără istoric de accident vascular cerebral, din comunitate sau din spital au fost de asemenea invitați să participe.
* Fiecare participant a fost rugat să răspundă la un chestionar structurat. În cazul pacienților afazici cu AVC, la chestionar au răspuns aparținătorii.
* Au fost evaluați următorii factori de risc: hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat (Diabet) și fumatul (Fumător).

Datele brute colectate sunt disponibile în baza de date **BD\_Patogeneza\_CMSRo** (0 = absent, 1 = prezent).

Pe baza scenariului de mai sus și a analizei bazei de date:

1. Scrieți întrebarea la care s-a căutat răspund prin această cercetare:
2. Scieți scopul studiului:
3. Scrieți obiectivul/ele studiului:
4. Scrieți domeniul de cercetare vizat de acest studiu:
5. Scrieți tipul studiului în funcție de obiectivele studiului:
6. Scrieți tipul studiului în funcție de rezultatele vizate:
7. Scrieți tipul studiului în funcție de tehnica utilizată în alegerea grupurilor:
8. Scrieți metoda de selecție a participanților pentru fiecare grup:
9. Scrieți informațiile relaționale cu metoda de culegere a datelor în funcţie de populaţia cuprinsă în studiu:
10. Scrieți informațiile relaționale cu metoda de culegere a datelor în funcţie de durata culegerii datelor:
11. Scrieți informațiile relaționale cu metoda de culegere a datelor în funcţie de modul de alcătuire a grupului(grupurile) de subiecţi:
12. Scrieți denumirea variabilei care indică factorul/factorii de risc evaluați:
13. Scrieți tipul de variabile pentru fiecare din factorii de risc evaluați:
14. Scrieți denumirea variabilei care indică boala:
15. Scrieți tipul de variabile care indică boala:
16. Pentru un factor de risc ales de dvs. scrieți:
    * Denumirea metodei statistice inferențiale care e corect a fi utilizată:
    * Ipotezele statistice:
      + Nulă
      + Alternativă
17. Realizați și includeți aici tabelul de frecvență pentru unul din factorii de risc evaluați:
18. Realizați și includeți aici tabelul de contingență pentru unul din factorii de risc evaluați:
19. Realizați și includeți aici un grafic care să indice distribuția unuia din factori de risc evalauați în funcție de prezența/absența bolii:
20. Calculați și completați pentru factorii de risc investigați următorul tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Factorul de risc | [*IC95% limită inferioară-limită superioară*] | Valoarea p  (denumirea testului statistic) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

1. Interpretați valorile raportate la punctul anterior

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Factorul de risc | Mărimea OR  (FI/M/PI)\* | Precizia  (precis/imprecis) | Interpretarea intervalului în context clinic  (RIC / RPIC / ICN)\*\* |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

\* FI-foarte importantă / M-moderată / PI-puțin importantă

\*\* RIP- *legătură relativ importantă clinic* / RPIC-*legătura relativ puțin importantă clinic* / ICN-*legătura cu importanță clinic neclară*