



**EPIDEMIOLOŠKE METODE**

Epidemiologija je samostalna grana medicinske nauke koja se bavi izučavanjem uzroka, pojava i širenja zaraznih bolesti u ljudskom društvu, primenjujući stečena znanja za borbu, prevenciju i konačnu likvidaciju ovih bolesti.

Ova definicija je usvojena na Međunarodnom simpozijumu u Pragu 1960.godine. Smatra se da svako drugo proširivanje zanimanja epidemiologije svodi epidemiologiju na epidemiološki metod.

Značenje reči epidemiologija je izveden iz kovanice grčkih reči ‘’**epi**’’ –na ili kod, ‘’**demos**’’ –narod i ‘’**logos**’’ –nauka,izveštaj,reč. U bukvalnom smislu prevod bi značio ‘’izveštaj o onome što je nađeno kod ljudi’’. Hipokrat, lekar u staroj Grčkoj, za njega se ponekad kaže da je otac epidemiologije. On je prva poznata osoba koja je ispitala odnos između pojave bolesti i uticaja na životnu sredinu. Opisao je endemska stanja (za bolesti koja se obično nalaze u nekim zemljama, ali ne u drugim) i epidemije (za bolesti koja se javljaju povremeno, ali ne uvek).

Epidemiologija je proučavanje **distribucije** (odnosi se na to *ko* je pogođen bolešću, stanjem, smrću), **determinanti** (odnosi se na to *zašto* se neke bolesti ili stanja javljaju u ispitivanoj ljudskoj populaciji) i **deterrens** (odnosi se na *sprečavanje i suzbijanje oboljevanja i umiranja u ljudskoj populaciji*).

Epidemiologija se služi brojanjem pojava, merenjem, analizom, sintezom i izvođenjem zaključaka. Metode kojima se služi epidemiologija su opšte naučne metode, ne samo medicinske nego i nemedicinske discipline.

Svaka pojava koja zahteva pomno istraživanje, analiziranje, otkrivanje uzroka i sprečavanje njihovog delovanja, u osnovi koristi epidemiološki pristup u radu. Epidemiološki pristup je detektivski posao koji u teoriji izgleda jednostavan, ali u praksi je veoma izazovan. Nekad prođu godine, pa i decenije prikupljanja i analize podataka, dok se ne dođe do konačne epidemiološke istine i do kraja rasvetli etiologija jedne bolesti.

Najčešće primene epidemiologije prema nekim autorima su:
- opis i objašnjenje javljanja bolesti u nekoj populaciji;
- identifikacija faktora rizika i uzroka bolesti u populaciji;
- procena individualnih rizika kod pojave bolesti;
- ispitivanje epidemija bolesti;
- utvrđivanje prirodnog toka bolesti;
- pomoć u razvoju, definisanju prioriteta i procena javno zdravstvenih programa;
- procena efikasnosti različitih terapijskih postupaka;
- pomoć u planiranju i formulisanju zdravstvene politike.

* **Metoda** znači istraživanje, ispitivanje, odnosno smišljeno i plansko postupanje pri radu radi postizanja nekog uspeha.
* **Metodski postupak** je način na koji se nešto realizuje.
* **Metodski pristup** označava celokupnost postupka koji se koristi prilikom nekog istraživanja.

**Epidemiološka istraživanja** se izvode primenom epidemioloških metoda i nazivaju se epidemiološke studije. Prema vrsti pristupa, epidemiološke studije dele se na opservacione i eksperimentalne.

**Opservacione studije** (studije posmatranja) imaju pristup koji se zasniva na posmatranju i analizi određene pojave u populaciji. Prema primenjenoj metodologiji, dele se na deskriptivne (opisne) i analitičke.

**Eksperimentalne studije** (ogledne) podrazumevaju ciljano i namerno uvođenje određene mere kojom se menja posmatrana pojava i prati efekat te intervencije na obolevanje ili umiranje. Dele se na kliničke eksperimente, terenske eksperimente ili eksperimente u društvenoj zajednici.

**EPIDEMIOLOŠKE METODE**

 OPSERVACIONE METODE

EKSPERIMENTALNE METODE

DESKRIPTIVNE

ANALITIČKE

STUDIJE NA NIVOU ZAJEDNICE

RANDOMIZIRANE

1. Ekološke studije
2. Studija preseka
3. Anamnestičke studije
4. Studije kohorti
5. Hibridne studije

1. Prikaz slučaja
2. Serija slučajeva
3. Ekološke studije
4. Studija preseka

Razliku među ovim metodama ilustruje primer studije o upotrebi vitamina C u prevenciji prehlade:

 - **Opservaciona metoda**: istraživač će u ispitivanom uzorku utvrditi koje osobe koriste vitamin C i pratiće da li oni ređe oboljevaju od prehlade, pri tom istraživač ne vrši nikakvu kontrolu niti intervenciju i ispitanici u ovoj studiji ne menjaju svoj stav i svoje navike u pogledu uzimanja vitamina C.

 - **Eksperimentalna metoda**: istraživač će dizajn studije prilagoditi tako da će jednoj grupi ispitanika dati određene doze vitamina C, a drugoj grupi farmakološki indiferentno sredstvo (placebo). Na osnovu razlika u efektima dejstva vitamina C u jednoj i u drugoj grupi ispitivač će doći do zaključka o delovanju vitamina C na prehladu. Dakle, ovde istraživač menja izloženost ispitanika tako što je jednu grupu izložio dejstvu faktora (dobili su vitamin C), a drugu nije (nisu dobili vitamin C) i tako je istraživač intervenisao i svojim delovanjem uticao na navike svojih ispitanika.

**1. Opservacione metode**

To su one metode u kojima istraživač prikuplja, beleži i analizira podatke o ispitanicima. Dakle, istraživač dobijene podatke razvrstava, grupiše prema promenljivima koje želi da ispituje. U opservacionim metodama status izloženosti ispitanika nije pod uticajem istraživača. On samo posmatra ispitivanu populaciju, ali na nju aktivno ne deluje i to je presudno u određivanju vrste metode.

***1.1. Deskriptivne metode*** se u epidemiologiji odnose na utvrđivanje učestalosti i rasprostranjenosti oboljevanja i umiranja osoba u nekoj populaciji. One podrazumevaju opisivanje pojave. Deskripcija (opis) se odnosi na osobe, mesto, vreme i način razboljevanja ili umiranja. Ove studije treba da daju istraživaču odgovor na pitanja: *Ko? Gde? Kada? Kako?*

Primenom deskriptivnih epidemioloških metoda treba da dobijemo odgovore na pitanja:

* ko oboleva (osobe);
* gde oboleva (geografska ili topografska distribucija);
* kada oboleva (vremensko kretanje bolesti) i
* od čega oboleva (dijagnoza bolesti).

Deskriptivne studije obično prethode analitičkim ili eksperimentalnim epidemiološkim studijama, lako se izvode i za njihovo izvođenje se najčešće koriste podaci iz epidemiološkog nadzora. Kod ove vrste studija ne postoji *a priori* hipoteza, odnosno ovom studijom se ne provera pretpostavka o odnosima između izloženosti i ishoda, tj ne utvrđuje se status izloženosti koji je uticao na status ishoda.

Do podataka dolazimo na osnovu ankete ili korišćenjem postojećih izvora kao što su prijave bolesti, potvrde o smrti, podaci iz ambulantnog morbiditeta, izveštaji o hospitalizaciji i dr. Svi deskriptivni podaci se sređuju i analiziraju prema karakteristikama zahvaćene populacije, vremenu i mestu obolevanja.

Odgovor na pitanje od čega oboleva (koja je bolest u pitanju) zahteva da se definiše bolest koja se istražuje, odnosno kriterijumi po kojima se postavlja dijagnoza bolesti. Dijagnoza bolesti se za potrebe epidemiološkog istraživanja, naročito u istraživanju epidemije, često definiše kao radna dijagnoza, na osnovu simptoma i znakova bolesti i epidemioloških karakteristika. Radna dijagnoza se koristi, kako bi se što pre započeo rad na rešavanju epidemije, ne čekajući konačnu kliničku i laboratorijsku potvrdu bolesti. To je takozvana kliničko – epidemiolološka dijagnoza bolesti.

Podela deskriptivnih studija:
- Prikaz slučaja (Case Report);
- Serija slučajeva (Case Series);
- Ekološke studije (Ecological Studies);
- Studije preseka (Cross Sectional).

**KARAKTERISTIKE OSOBA**

Osnovne karakteristike osoba, prema kojima grupišemo podatke su: pol, starost, zanimanje, rasna, etnička i verska pripadnost, socijalno – ekonomsko stanje, obrazovanje i dr. Pol i uzrast su najvažnije karakteristike koje su povezane sa obolevanjem. Pojava bolesti je jače povezana sa godinama starosti nego sa bilo kojom drugom karakteristikom osobe. Zbog toga se pri poređenju pojedinih populacija stope standardizuju po uzrastu, kako bi se otklonile razlike u starosnoj strukturi između populacija i utvrdile stvarne razlike u riziku od oboljevanja. Takođe se standardizacija vrši i po polu, kako bi se otklonile razlike, ukoliko postoje u strukturi po polu.

Za prikazivanje povezanosti između starosti i oboljevanja koriste se uzrasno specifične stope. One se računaju kao broj obolelih određenog uzrasta u odnosu na broj stanovnika u toj uzrasnoj grupi. Tako se uzrasno specifična stopa incidencije neke bolesti računa u svakoj starosnoj grupi.
Veće obolevanje dece je posledica veće osetljivosti. Tako deca više obolevaju od akutnih zaraznih bolesti nego odrasli, jer su odrasli većinom stekli imunitet obolevanjem, latentnim prokužavanjem ili vakcinacijom. Veće javljanje bolesti u starijem uzrastu najčešće nastaje usled samom procesa starenja i/ili usled dužeg perioda eksponiranosti štetnim faktorima sredine (zračenje, aerozagađenje) i navikama (pušenje, gojaznost, fizička neaktivnost). Najčešće se radi o udruženom delovanju procesa starenja i uticaja štetnih fakora.

Određene zarazne bolesti se mogu više javljati kod odraslih. Tako se polne zarazne bolesti najviše javljaju kod mlađih odraslih osoba, a vrlo retko kod dece, što je posledica izloženosti.

**Izloženost agensu** takođe određuje distribuciju obolevanja od zoonoza. Najveća učestalost ovih bolesti se javlja kod odraslih, radno aktivnog stanovništva, jer su oni najviše izloženi životinjama.

**Pol** je takođe veoma značajna karakteristika osoba koja utiče na obolevanje. Razlike u obolevanju među polovima nastaju iz više razloga. Tako razlike u anatomiji i fiziologiji između polova određuju razlike u obolevanju od bolesti reproduktivnih organa.

Zbog toga, kada računamo incidenciju i mortalitet od raka prostate, isključujemo žene iz broja stanovnika, kao i kada računamo incidenciju i mortalitet od raka grlića materice, isključujemo muškarce, jer oni prirodno ne mogu oboleti od ove bolesti.

Razlike u obolevanju i umiranju po polu postoje i usled različite osetljivosti ili različite eksponiranosti polova. Tako žene više boluju od dijabetesa, depresije i poremećaja funkcije štitaste žlezde, dok muškarci češće boluju od infarkta srca, saobraćajnih povreda, alkoholizma.

Kod nekih bolesti ne postoje razlike u obolevanju po polovima, kao što je ulkus želudca i Alchajmerova, dok su kod drugih evidentne, kao što je ulkus duodenuma, koji je češći kod muškaraca.

**Razlike u obolevanju među polovima** mogu nastati usled razlike u eksponiranosti nekim uzročnicima zaraznih bolesti. Tako muškarci više obolevaju od hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom i od mnogih drugih zoonoza.

Razlike u obolevanju mogu biti i prividne. Tako žene dijabetičari imaju slabije preživljavanje posle infarkta srca, nego što imaju muškarci.

Opšta stopa morbiditeta je veća nego kod muškaraca. Za razliku od morbiditeta, mortalitet je veći kod muškaraca nego kod žena.

**Zanimanje** može biti povezano sa nastankom bolesti. Tako je incidencija zoonoza veća kod osoba koje su, zbog profesije, češće u kontaktu sa životinjama. Od Q-groznice najčešće obolevaju stočari, radnici u industriji mesa, kože, mleka, veterinari i laboratorijski radnici. Od leptospiroza najčešće obolevaju osobe koje se bave svinjama, koje rade u ribnjacima, rudari, kanalski radnici, mesari i veterinari, usled velike izloženosti.

**Socijalno-ekonomski status** bitno utiče na rizik on nastanka bolesti. Tako je obolevanje od pegavog tifusa veoma povezano sa siromaštvom, te se ova bolest javlja jedino u veoma siromašnim zemljama. Razlog je vašljivost, jer uzročnika pegavog tifusa prenosi bela vaš tela.

Takođe je i incidencija mnogih hroničnih nezaraznih bolesti veća u nižim nego u višim socijalno- ekonomskim grupama ljudi. Razlog je u načinu života, upražnjavanja štetnih navika i mogućnosti korišćenja zdravstvene zaštite.

**HRONOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

Vremenski period javljanja bolesti može biti različit. Povećan broj obolevanja može se javiti u veoma kratkom vremenskom intervalu, koji se može meriti satima ili danima. Varijacije u vremenskom javljanju mogu biti:

* Kratkotrajne
* Ciklične
* Sekularne

**Kratkotrajne** izmene u incidenciji i mortalitetu nastaju usled pojave epidemija, posebno trenutnih epidemija. Trenutnim epidemijama se nazivaju iznenadne epidemije koje kratko traju. Najčešće se zapažaju kod zaraznih bolesti koje se prenose hranom i vodom. Tako nastaju epidemije alimentarnih toksiinfekcija i intoksikacija.

**Ciklične** varijacije su promene učestalosti koje se javljaju u određenim vremeskim periodima. Ti periodi mogu biti u toku godine ili mogu biti u većim intervalima. Od cikličnih varijacija u toku godine, najčešće su sezonske varijacije.

**Sezonske** varijacije su jedna od osnovnih karakteristika akutnih zaraznih bolesti. Često održavaju oscilacije u ponašanju ljudi u vezi sa profesijom, hobijima, boravkom u prirodi ili kupanjem u vodama. Tako je incidencija leptosiproze najveća leti, a Q – groznice je najveća u zimu i proleće.

Respiratorne infekcije su češće u zimskom periodu, a crevne zarazne bolesti su češće leti.

Ciklične varijacije se javljaju i u periodima od po nekoliko godina. Tako se epidemije malih boginja javljaju u ciklusima od po 2 - 4 godine, a epidemijski meningitis u intervalima od po 8 - 12 godina. Ove ciklične varijacije su posledica kolektivnog imuniteta.

Sekularne varijacije su promene u učestalosti bolesti, koje nastaju u dužim vremenskim periodima, kao što su decenije i vekovi. Kratkotrajne varijacije i sezonost se obično odnose na akutna zarazna oboljenja i povrede, dok se sekularna kretanja više odnose na hronične bolesti. Sekularne varijacije se mogu odnositi na promenu incidencije i promenu mortaliteta.

**TOPOGRAFSKE VARIJACIJE**

Predstavljaju razlike u učestalosti bolesti između područja jedne zemlje ili između pojedinih zemalja. Mesto obolevanja se može odnositi na uzak lokalitet, kao što su određena domaćinstva, ulice, područje, prirodno žarište, država, grupa država, kontinent ili svet u celini.

Topografske varijacije predstavljaju razlike u učestalosti bolesti u raznim zemljama ili lokalitetima u okviru jedne zemlje. Tako postoje regionalne razlike u obolevanju u okviru jedne zemlje, koje su izraz razlika u stepenu ekonomskog i kulturnog razvoja, načinu života i navika tih stanovnika.

Podaci o obolevanju i umiranju od najznačajnijih bolesti se prikupljaju, objedinjuju za ceo svet. Na ovaj način se mogu analizirati inernacionalne razlike u obolevanju i umiranju. Tako se uočavaju razlike u obolevanju u razvijenim i manje razvijenim zemljama sveta. Ove razlike su ogromne.

**EKOLOŠKE STUDIJE**

To su posebna vrsta deskriptivnih epidemioloških istraživanja u kojima se prati kretanje određene bolesti, uporedo sa kretanjem pretpostavljenih faktora rizika u određenim područjima.

Tako se prati potrošnja količine i vrste masti i dijetetskih vlakana u ishrani po glavi stanovnika i incidencija raka debelog creva i rektuma u određenim državama. Takođe se prati potrošnja duvana po glavi stanovnika i incidencija raka pluća.

Jedan od primera ekoloških studija je studija povezanosti između karcinoma kolona i prosečne potrošnje masti i crvenog mesa s jedne i dijetetskih vlakana, voća i povrća sa druge strane.

Studija je obuhvatila veći broj zemalja u svetu i pokazala je da, što populacije u proseku konzumiraju veće količine masti i crvenog mesa, a manje količine voća i povrća, imaju veću incidenciju karcinoma kolona i rektuma.

Ekološke studije nisu analitičke u pravom smislu reči, jer ne porede grupe obolelih ili eksponiranih sa grupama zdravih ili ne eksponiranih, već nezavisno prate kretanje obolevanja i kretanje potrošnje pojedinih artikala hrane ili prisustvo nekih drugih faktora. Zbog toga ekološke studije spadaju u deskriptivne, jer se koriste samo deskreptivnom epidemiološkom metodom. Na osnovu ovih studija mogu se samo postaviti hipoteze (pretpostavke) o uzročno – posledičnoj povezanosti. Ove studije se rade kao uvod u druge, pouzdanije, analitičke ili eksperimentalne studije pomoću kojih se može dokazati uzročno – posledična povezanost.

**PRIKAZ SLUČAJA I SERIJE SLUČAJEVA**

Pored ekoloških studija, u deskriptivne studije spadaju i prikaz slučaja i serije slučajeva. Jedan neobičan slučaj bolesti može pružiti ideju o mogućem uzroku bolesti.

***Prikaz slučaja (Case Report)*** može da pomogne u postavljanju hipoteze šireg zdravstvenog problema kao i da inicira epidemiološko istraživanje širih razmera. Radi se onda kada kliničar kolegama želi da prikaže klinički redak slučaj koji za njih može imati edukativan značaj.

Primer 1: *Prikaz slučaja deteta koje je rođeno sa kongenitalnim malformacijama. Njegova majka je u trudnoći koristila Talidomid (tada često korišćen lek iz grupe sedativa). Na osnovu ovog prikaza slučaja pažnja lekara je bila usmerena na slične slučajeve koji su postojali u populaciji što je iniciralo šire epidemiološko istraživanje koje je ukazalo da je izlaganje leku Talidomid dalo status ishoda u vidu teških kongenitalnih malformacija i na osnovu toga vlasti su zabranile dalju upotrebu Talidomida.*

Primer 2: *1961.godine publikovan je prikaz slučaja plućne embolije kod žene od 40 godina starosti. Oboljenje se pojavilo posle 5 nedelja od dana kada je pacijentkinja počela da koristi oralna kontraceptivna sredstva u cilju lečenja endometrioze. Imajući u vidu da se plućna embolija obično javlja kod starijih žena, posle menopauze, istraživači su posumnjali da je za pojavu oboljenja odgovorna terapija i postavili su hipotezu da korišćenje oralnih kontraceptiva predstavlja rizik za pojavu tromboflebitisa, odnosno, posledičnu tromboemboliju. Ova hipoteza je kasnije potvrđena analitičkim epidemiološkim studijama.*

***Serija slučajeva (Case Series)*** je prošireni prikaz slučaja. Ovde lekar prikazuje bitne karakteristike male grupe ljudi sa istom bolešću ili simptomima.

Primer 1: *Kod žena koje su koristile tampone marke Rely utvrđen je efekat toksičnog šoka, gde je nađeno da je toksin bakterije Staphilococcus aureus koji se nalazio na tim tamponima odgovoran za toksične manifestacije kod ispitivanih žena.*

Primer 2: *Od oktobra 1980. do maja 1981.godine u bolnicama Los Anđelesa je od pneumonije uzrokovane Pneumocystis carini lečeno 5 mladih, ranije zdravih homoseksualaca. Ova serija slučajeva bila je neuobičajena jer se ta pneumonija do tada javljala kod starijih osoba obolelih od malignih tumora čiji je imunitet bio oslabljen najčešće zbog hemoterapije. Početkom 1981.godine kod mladih homoseksualaca neuobičajeno često je dijagnostikovan i Kapošijev sarkom, maligno oboljenje koje se ranije gotovo isključivo javljalo kod starijih osoba, pri čemu nije bilo razlike u obolevanju prema polu. Ove dve serije slučajeva su doprinele su da se sida prepozna kao novo oboljenje i da se postavi hipoteza o značaju nekih oblika seksualnog ponašanja kao faktora rizika za njenu pojavu.*

U epidemiološkoj praksi češće se koriste ekološke studije i studije preseka i one mogu biti deskriptivne i analitičke. Prihvatljivo je mišljenje da u slučaju kada se njima ne testira hipoteza one pripadaju deskriptivnim studijama, a kada se njima testira hipoteza, upoređivanjem obolelih sa kontrolnom grupom, onda se one svrstavaju u analitičke studije.

***1.2. Analitičke studije*** su dizajnirane tako da je njima moguće proveriti hipotezu o povezanosti izloženosti sa statusom ishoda. Ideje nastale u toku deskriptivnih ispitivanja do kojih smo došli primenom ove metode, treba dalje testirati primenom analitičkih epidemioloških metoda koje imaju veću dokaznu moć o uzročno-posledičnoj povezanosti. Analitičke metode primenjuju se u analitičkim epidemiološkim studijama ili analitičkoj epidemiologiji. Primenom ove metode treba da dobijemo odgovor na pitanje „Zašto su se osobe razbolele“.

 **?**

 **IZLOŽENOST ISHOD**

Anlitičke metode su po prirodi opservacione, jer se zasnivaju na objektivnom i nepristrasnom posmatraju događaja, bez namere da se na ishod utiče.

U epidemiologiji se koriste sledeće analitičke studije:

* Ekološke studije (Ecological Studies);
* Studije preseka (Cross-Sectional):
* Anamnestičke studije (Case-Control Studies);
* Studije kohorti (Cohort Studies);
* Hibridne studije (Hybrid Studies).

***Ekološke studije (Ecological Studies)*** razlikuju se od ostalih studija po tome što je ovde jedinica (predmet) analize grupa ili ekološka jedinica. Te grupe mogu biti države, gradovi, oboleli, radnici, vojnici. Ekološka jedinica može biti i vremenski period koji se upoređuje sa drugim vremenskim periodom.

Primer: *Na Tajvanu je ispitivan uticaj hlorisane vode (izloženost) na mortalitet od karcinoma želuca (ishod) u 28 opština (ekološka jedinica). Ovom studijom su ispitivani stanovnici u opštinama u celini, a ne pojedinci u njima pa je zaključak mogao biti donet na nivou grupe. Zaključeno je da je u opštinama u kojima su stanovnici pili hlorisanu vodu povećana smrtnost od karcinoma u odnosu na one opštine u kojima se nije koristila hlorisana voda. Ako bi zaključili da postoji povezanost korišćenja vode za piće i karcinoma zeluca učinićemo ekološku zabludu koja predstavlja grešku u zaključivanju, jer grupnu asocijaciju ne možemo dovesti u individualnu asocijaciju sa korišćenjem vode za piće.* Zaključak je pogrešan, jer smrtni slučajevi ishoda karcinoma, kao posledice korišćenja pijaće vode su možda rezultat korišćenja nehlorisane vode iz individualnih bunara koji se ne hlorišu, a koje stanovnici koriste. Možda su smrtni ishodi pripisani korišćenju nehigijenske vode rezultat i drugih izloženosti. Korišćenjem ove epidemiološke studije to nije isključeno, pa se ta činjenica u tumačenju dobijenih rezultata mora uzeti u obzir.

Osnovni i najveći nedostatak ekoloških studija su moguće nepravilne asocijacije, kako je i prikazano u prethodnom primeru. Iako imaju ograničenja, one su prihvatljive jer se lako izvode, brze su i jeftine.

***Studije preseka (Cross-Sectional),***je studija u kojoj se ekspozicija faktoru rizika i postojanje bolesti među ispitanicima mere istovremeno u jednom trenutku ili u kratkom vremenskom periodu, pa govorimo da se radi o snimku trenutne situacije u populaciji u kojoj se vrši istraživanje. Da bi studija preseka bila anlitička mora postojati *a priori* hipoteza koja se testira u studiji, ukoliko hipoteza ne postoji onda je studija deskriptivna. Analitičke studije preseka procenjuju izloženost i stanje ishoda u istoj vremenskoj tački ili u kratkom vremenskom periodu. Dakle, ispitivanjem se obuhvataju istovremeno izloženi, neizloženi, oboleli, neoboleli. U daljem toku studije formiraju se grupe koje se međusobno upoređuju što navodi istraživača na zaključak o povezanosti izloženosti i ishoda.

Studije preseka podrazumevaju pregled jedne grupe ispitanika koju smo odabrali. Kod ove grupe ispitujemo prisustvo bolesti i utvrđujemo prevalnciju bolesti ( npr. dijabetes melitus ). Zatim ispitujemo prisustvo faktora rizika i utvrđujemo osobe koje imaju određene faktore rizika za dijabetes (gojaznost, fizička neaktivnost, pozitivna porodična anamneza i dr.).Potom analiziramo povezanost između faktora rizika i bolesti.

Kod studije preseka, utvrđuje se istovremeno prisustvo bolesti i prisustvo određenih faktora rizika i sagledava se njihova međusobna povezanost. Analizu povezanosti između faktora rizika I bolesti možemo vršiti na dva načina:

* računanjem prevalencije bolesti među osobama koje imaju faktore rizika (a/a+b) i među osobama koje nemaju faktore rizika (d/b+d)
* računanjem prevalencije izloženosti među obolelim osobama (c/a+c) i prevalencije izloženosti među neobolelim osobama (d/b+d).

Primer: *J.A.Metz i saradnici su želeli da ispitaju da li su krvni pritisak i unošenje kalcijuma hranom povezani sa koštanom masom kod ljudi. U tom cilju su merili krvni pritisak ispitanika, procenjivali unos kalcijuma i utvrđivali koštanu masu u istom trenutku. Autori su utvrdili da su nivoi krvnog pritiska bili u obrnutom odnosu, a unos kalcijuma u direktnom odnosu sa koštanom masom. Ova studija je dala dragocene podatke koji se mogu koristiti u procenjivanju stepena osteoporoze.*

Ova vrsta studija ima ograničenja u tome što se izloženost i ishod ispituju u istom trenutku. Da bi njihova veza bila ocenjena kao uzročno-posledična, izloženost mora da prethodi ishodu, što se ovom studijom ne može utvrditi.

U praksi se studije preseka najčešće koriste za javno zdravstveno planiranje jer obezbeđuju infor-macije o potrebama stanovništva za zdravstvenom zaštitom u datom trenutku.

Studije preseka nisu pogodne za istraživanje bolesti koje kratko traju, bilo da se brzo završavaju izlečenjem ili smrću. Ove studije su dobre za ispitivanje bolesti koje dugo traju, kao što su retke hronične bolesti. Lako i brzo se izvode i zato se najčešće koriste u praktičnom radu.

Prednosti studija preseka su: brzo izvođenje, mala cena koštanja i mogućnost brzog utvrđivanja prevalencije bolesti i prevalencije faktora rizika u jednoj populaciji ili grupi.

Nedostaci su što ne mogu da daju podatke o incidenciji bolesti niti da potvrde uzročno – posledičnu povezanost.

 Definisana populacija

Prikupljanje podataka o ekspoziciji bolesti

 Neeksponirani

 Eksponirani

Nemaju bolest

Imaju bolest

Imaju bolest

Nemaju bolest

***Anamnestičke studije (Case-Control Studies)*** mogu biti eksplorativne i analitičke.
Kada studija nema *a priori* hipotezu radi se o eksplorativnim studijama. One se najčešće koriste u ispitivanju epidemija. Kada se takva ispitivanja obavljaju, ispitanici koji su oboleli i kontrolne grupe se neposredno utvrđuju u toku ispitivanja epidemije, zatim se ispituju različiti faktori nastajanja epidemije kako bi se utvrdilo da li neki od ispitivanih faktora može biti u vezi sa nastankom epidemije. Zbog toga se ova vrsta studije žargonski može nazvati ''ribolovačka ekspedicija''.

Grupu obolelih čine osobe koje su obolele od bolesti koju želimo da ispitujemo. Kontrolnu grupu čine osobe koje nemaju ispitivano oboljenje, koje je prisutno u grupi obolelih. Kontrolnu grupu biramo metodom slučajnog izbora ili na neki od drugih načina (bolničke kontrolne grupe, komšije i sl.). Pritom vodimo računa da se osobe u kontrolnoj grupi ne razlikuju bitno u odnosu na grupu obolelih po pitanju osonovnih karakteristika osoba (naročito pol, starost i eksponiranost drugim faktorima rizika), jer oni bitno utiču na nastanak bolesti.

Cilj istraživanja je da se ove dve grupe međusobno uporede u pogledu toga koja je grupa bila više eksponirana pretpostavljenom faktoru rizika, kako bi utvrdili da li je dati faktor bitno uticao na nastanak bolesti, odnosno da li je uzročno povezan sa nastankom ispitivane bolesti.

Analitičke Case Control studije se koriste za testiranje hipoteze o izloženosti faktoru rizika kada *a priori* hipoteza postoji. Ovom studijom se hipoteza testira u smislu da li je status ishoda nastao zbog izloženosti hipotetičnom faktoru rizika. Ovde se ispitanici biraju na osnovu njihovog statusa ishoda, pre nego što se utvrdi njihov status izloženosti. Status izloženosti je u stvari cilj koji treba postići ovom studijom.

Najjednostavniji primer prikazan je u tabeli kontingencije. Ispitanike delimo u 4 grupe:

* Oboleli koji su bili izloženi
* Oboleli koji nisu bili izloženi
* Neoboleli koji su bili izloženi
* Neoboleli koji nisu bili izloženi

U anamestičkim ne možemo računati incidenciju bolesti kod eksponiranih i neeksponiranih, niti relativni rizik. Možemo samo vršiti aproksimaciju ili procenu rizika.

##

**Status ishoda**

**Status izloženosti**

Ishod ne postoji (kontrola)

Ishod postoji (slučajevi)

 UZORAK

 POPULACIJA

Prednosti Case Control studije:
- relativno su brze;
- relativno su jeftine;
- mogu se voditi na relativnom manjem broju ispitanika;
- moguće je ispitivanje više potencijalnih faktora rizika u okviru iste studije;
- uspešne su u određivanju uzročno posledičnih odnosa.
Mane Case Control studija:
- stope incidence kod izloženih i neizloženih ispitanika se obično ne mogu odrediti;
- nisu adekvatne za ispitivanje retkih izloženosti;
- informacije o izloženosti nisu pouzdane u istoj meri kod ispitivane i kontrolne grupe;
- povećana je mogućnost pristrasnosti pri selekciji.

## ●Formiranje anamnestičke studije:

###

### 1.**Formiranje grupe obolelih**

Prvi korak u formiranju jedne anamnestičke studije predstavlja precizna definicija oboljenja. Najčešće se uzima neka definicija za koju postoji međunarodna opšteprihvaćenost (definicije Svetske zdravstvene organizacije, Centara za kontrolu i prevenciju bolesti ili Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti – ECDC, definicije stručnih udruženja), ali su u pojedinim slučajevima lekari prinuđeni da i sami postavljaju takve definicije.

Sledeći korak predstavlja formiranje grupe obolelih, od bolesti koja je predmet istraživanja. Oboleli se mogu regrutovati za istraživanje: - među hospitalizovanim pacijentima, - među ambulantnim pacijentima ili - iz opšte populacije.

- Regrutovanje pacijenata na odeljenju bolnice gde se leče je najjednostavnije jer su pacijenti lako dostupni i najčešće su vrlo motivisani da se uključe u istraživanje. Međutim, opredeljenje za hospitalizovane obolele je povezano sa određenim problemima. Nemaju svi oboleli jednaku šansu da budu hospitalno lečeni. Razlozi za to mogu biti medicinske prirode (samo teži slučajevi bolesti se hospitalizuju) i nemedicinske prirode (pojedini oboleli nemaju zdravstveno osiguranje, nisu prijavljeni, odnosno nemaju dokumenta, prijem na bolničko lečenje je uslovljen plaćanjem lečenja).

 - Ambulantni bolesnici su najčešće mnogo bolji reprezent cele populacije obolelih od određene bolesti. Medjutim, takva odluka čini istraživanje mnogo zahtevnijim jer je neophodna dobra saradnja izabranih lekara, potrebno je zadovoljiti određene kriterijume za selekciju, a ovakvi pacijenti se teže odlučuju da učestvuju u istraživanju, pa je često neophodno planirati mnogo veći uzorak, zbog predviđenog neodazivanja (nepristajanja na uključivanje u istraživanje). Sve to značajno poskupljuje istraživanje.

 - Oboleli se mogu pronaći i van zdravstvenog sistema. Recimo, pošto za određene bolesti postoje registri (maligne bolesti, bolesti zavisnosti, neke retke bolesti) postoji mogućnost da se direktno kontaktiraju oboleli u njihovim domaćinstvima, nakon što je sproveden odgovarajući proces formiranja reprezentativnog uzorka. Međutim, u ovakvom slučaju očekuje se najslabiji odziv.

###

### 2.**Formiranje kontrolne grupe**

Nakon što se formira grupa obolelih, pristupa se formiranju kontrolne grupe. Kontrolna grupa se često naziva i *grupa zdravih*. Pripadnici ove „grupe zdravih“ mogu zaista biti zdravi, ali isto tako mogu i da boluju od nekih bolesti. Ono sto je bitno je da ne boluju od bolesti koja je predmet istraživanja, kao i od bolesti koje mogu da dele izloženosti (faktore rizika) sa bolešću koja je predmet istraživanja. Kao i kod grupe obolelih, ispitanike za kontrolnu grupu neobolelih možemo da regrutujemo među hospitalizovanim bolesnicima i u opštoj populaciji. Regrutacija među bolesnicima na bolničkom lečenju učiniće istraživanje jednostavnijim i jeftinijim, ali i sa istim ograničenjima kao i kod regrutacije ispitanika za grupu obolelih – oni neće biti idealan reprezent opšte populacije. Posebno je značajno dobro poznavanje etiologije i oboljenja pripadnika kontrolne grupe, kako se ne bi selektovali oni koji mogu da dele faktore rizika sa pripadnicima grupe obolelih.

*3.****Vrste formiranja grupa***

Pripadnici grupe obolelih i kontrolne grupe mogu se međusobno razlikovati i po karakteristikama, odnosno ekspoziciji nekim faktorima koji se ne ispituju u studiji. Ukoliko se utvrdi da je više slučajeva nego kontrola bilo izloženo ispitivanom faktoru postavlja se pitanje da li je uočena veza možda posledica razlika između obolelih i kontrola u pogledu tih drugih karakteristika i ekspozicija koje nisu predmet izučavanja. Jedan od pristupa kojim se prevazilazi ovaj problem naziva se *mečovanje (sparivanje)*. Može biti grupno i individualno.

- Kod grupnog mečovanja kontrole se biraju na takav način da proporcija kontrola sa izvesnom karakteristikom bude identična sa proporcijom obolelih sa istom karakteristikom. Na primer, ako je u grupi obolelih 30% osoba bez školske spreme, isti procenat osoba bez školske spreme treba da bude zastupljen i među kontrolama.

- Kod individualnog mečovanja pripadnici kontrolne grupe biraju se tako da budu slični pripadnicima studijske grupe u odnosu na određene karakteristike, kao što su pol, uzrast, zanimanje, socijalno-ekonomsko stanje itd. Na primer za svakog obolelog bira se njegov parnjak istog pola, sličnog uzrasta, a koji nije oboleo od bolesti koja je predmet istraživanja.

*4.****Broj ispitanika u studijskoj (grupi obolelih) i kontrolnoj grupi***

Kada je u pitanju odnos broja pripadnika u studijskoj i kontrolnoj grupi on može da iznosi 1:1, 1:2, 1:3, 1:4. Iskustva su pokazala da ovaj odnos ne treba da prelazi 1:4 (na jednog ispitanika u studijskoj grupi dolaze četiri ispitanika u kontrolnoj grupi), odnosno da nema svrhe povećavati ga, jer snaga studije neće rasti sa daljim povećanjem ovog odnosa.

Primer 1. ***Izračunavanje unakrsnog osnosa i tumačenje:*** *U epidemiji salmoneloznog gastroenteritisa u jednom preduzeću sa preko 1000 zaposlenih obolelo je 36 osoba. Kontrolnu grupu činilo je 57 zaposlenih koji nisu oboleli, a koji su odabrani metodom slučajnog izbora. Svi ispitanici su intervjuisani o vrsti konzumirane hrane u kritičnim danima. Na tabeli su dati odgovori ispitanika obe grupe u odnosu na konzumiranje ruske salate. Osobe koje su jele rusku salatu imale su 5 puta veći rizik da obole od gastroenteritias u poređenju sa osobama koje nisu jele rusku salatu.*

Tabela 1. Epidemija salmoneloznog gastroenteritisa u jednom preduzeću.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Izloženost** | Oboleli | Nisu oboleli |
| Jeli rusku salatu | 12 | 5 |
| Nisu jeli rusku salatu | 24 | 52 |

UO = $\frac{12x52}{5x24}$=5.2

Primer 2. ***Talidomid i malformacije ekstremiteta beba****: Da bi se ispitala veza između upotrebe leka talidomida i defekata ekstremiteta beba rođenih 1959.i 1960.godine u Nemačkoj, 1961.godine je sprovedeno istraživanje po tipu anamnestičke studije. Od majki čije su bebe rođene sa malformacijom, 41 je uzimala talidomid između četvrte i devete nedelje trudnoće, dok nijedna od 300 majki koje su rodile normalnu decu nije koristila navedeni lek.*

Primer 3. ***Pušenje i rak pluća – mečovana studija:*** *Da bi ispitali vezu između pušenja i raka pluća, Dol i Hil su sproveli mečovanu anamnestičku studiju. Istraživanjem je obuhvaćeno 649 muškaraca i 60 žena sa dijagnozom raka pluća (slučajevi) i isti broj osoba, mečovanih po polu, uzrastu (±5 god.) i vremenu prijema u istu bolnicu u kojoj su lečeni i pacijenti, a koji nisu imali dijagnozu raka pluća (kontrole). Među obolelima od raka pluća bilo je 0,3% muškaraca i 32% žena nepušača, prema 4% muškaraca i 53% žena nepušača među kontrolama. Pacijenti sa rakom pluća u poređenju sa kontrolama, češće su u prošlosti bili teški pušači. Ovi rezultati su ukazali na pušenje kao važan faktor rizika za nastanak raka pluća.*

***Studije kohorti*** su dobile ime po kohorti čime je u Starom Rimu označavana manja vojna formacija. Kohorta u epidemiološkom smislu označava grupu ljudi koja ima određene i karakteristične osobine. Kohortna studija je opservaciona epidemiološka studija u kojoj se biraju zdravi ispitanici i prate se određeni vremeski period, da bi se utvrdilo njihovo obolevanje od određene bolesti.

Prilikom izbora ispitanika, biramo dve grupe:

* Grupu koja je izložena delovanju nekog faktora
* Grupu koja nije izložena tom faktoru

Primer: kohorta u ispitivanju mogu biti maturanti Grimnazije u nekom gradu, koji su diplomirali 2005.godine. Kohortu čine i putnici na krstarenju brodom koji su proveli zajedno izvesno vreme ili sportisti na pripremama u izolovanom kampu itd. Kada se u kohorti maturanata 2005.godine posmatra odeljenje IV2 koje ima neke svoje posebne karakteristike i upoređuje sa ukupnom generacijom maturanata, govorimo o ''kohorti u kohorti''.

U studijama kohorti ispitivanje počinje klasifikacijom ispitanika bez ishoda u kohorte izloženih i neizloženih hipotetičnom faktoru rizika. Nakon toga se u određenom vremenskom periodu prati efekat faktora rizika na nastanak statusa ishoda. U ispitivanju se, dakle, polazi od pretpostavljenog uzroka i posmatra njegova uloga u nastajanju poremećaja zdravlja. Navedeni oblik studija naziva se *prospektivnom studijom kohorti* i tu istraživač mora imati dovoljno vremena za posmatranje da li se ispitivana bolest razvila kao posledica izloženosti delovanju faktora rizika, što može trajati godinama.

 Kohorta izloženih

 Kohorta neizloženih

 UZORAK

 POPULACIJA

 **Status ishoda**

**Status ishoda**

Pri selekciji ispitanika moraju biti ispunjena najmanje dva kriterijuma:
- ispitanici ne smeju imati ishod koji se ispituje;
- ispitanici moraju biti izloženi faktoru rizika koji se ispituje.

Sinonimi za ovu vrstu studije su studija praćenja (ispitanici se prate tokom dužeg vremenskog perioda), tekuća kohortna studija (ispitanici se prate u isto vreme kada se studija sprovodi) i longitudinalna studija (uključuje najmanje dve tačke opservacije: jednu kada se određuju ekspozicioni status ispitanika i njihova podobnost za uključenje u studiju i drugu kada se određuje broj incidentnih slučajeva bolesti ili smrtnih ishoda nastalih za vreme perioda praćenja).

Grupe moraju međusobno biti slične po pitanju osnovnih karakteristika osoba (pol, starost, socijalno – ekonomski status i dr.), kako ovi faktori ne bi uticali na razlike u obolevanju posmatranih grupa.

Nakon isteka perioda praćenja, računa se incidencija bolesti u grupi koja je bila izložena i u grupi koja nije bila izložena određenom faktoru rizika. Ukoliko je incidencija bolesti u grupi izloženih značajno veća nego u grupi neizloženih, kažemo da je ispitivani faktor povezan sa nastankom date bolesti.

Primer 1*: Studija koja je započeta 1948.godine u gradiću Freminghamu, kraj Bostona u SAD, poznata kao Fremingemska studija, prikazana u tabeli 2. Studijom je bilo predviđeno praćenje 5209 odraslih osoba, koje u momentu formiranja kohorti nisu imale znake srčanog oboljenja. Ovom studijom su utvrđeni najznačajniji faktori rizika za nastajanje bolesti srca.*
Tabela 2. Fremingemska studija.

|  |  |
| --- | --- |
| 1956.godine | Objašnjenje prirodnog toka reumatske bolesti. |
| 1959.godine | Utvrđeni najvažniji faktori rizika za koronarnu bolest. |
| 1960.godine | Utvrđen povećan rizik za srčanu bolest u odnosu na pušenje. |
| 1961.godine | Utvrđen povećan rizik za srčanu bolest u odnosu na koncentraciju holesterola, krvnog pritiska i EKG promena. |
| 1967.godine | Dokazano da fizička aktivnost smanjuje, a gojaznost povećava rizik od oboljenja srca. |
| 1970.godine | Utvrđena zavisnost nastanka šloga od hipertenzije. |
| 1976.godine | Dokazana povezanost nastanka srčane bolesti sa menopauzom. |
| 1978.godine | Utvrđeni psihosocijalni rizici na koronarnu bolest. |
| 1986.godine | Dokazani faktori rizika na demenciju. |
| 1988.godine | Potvrđeno da pušenje cigareta povećava rizik nastanka šloga. |
| 1997.godine | Utvrđen odnos kumulativnog efekta pušenja za nastanak ateroskleroze. |

Primer 2: *U toku desetogodišnjeg perioda po eksploziji bombi bačenih na Hirošimu i Nagasaki praćeno je oboljevanje od leukemije u grupi osoba izloženih jonizujućem zračenju i u kontrolnoj grupi neizloženih (osobe iz istog područja, ali van zone radijacije). Studija je pokazala da je incidencija leukemije bila 50 do 100 puta veća među eksponiranim osobama. Uočena je i jasna veza između udaljenosti od epicentra eksplozije i stopa incidencije leukemije (efekat doza-odgovor).*

U pogledu vremena posmatranja, kohortne studije se mogu podeliti na prospektivne I retrospektivne. Termin prosprektivno znači praćenje u budućnost, a retrospektivno označava posmatranje onoga sto se desilo u prošlosti, u odnosu na trenutak kada započinjemo studiju.

Prospektivna kohortna studija je tip studije u kojoj se prvo odabere populacija i onda se utvrđuje koje su osobe iz date populacije izložene, a koje nisu izložene delovanju određenog faktora ili više faktora rizika. Onda se obe grupe pažljivo prate u cilju otvrđivanja incidencije bolesti u određenom vremenskom periodu koji je potreban da se pojavi dovoljan broj slučajeva, potreban za validnu analizu. Ova studija se zove i longitudinalna prospektivna studija praćenja, jer ukazuje na vremensko praćenje u budućnosti od momenta započinjanja studije.

Retrospektivna kohortna studija je ista kao i prospektivna, samo je vremenska odrednica drugačija. Kod prospektivnih kohortnih studija incidencija bolesti se prati u budućnosti u odnosu na formiranje grupa, a kod retrospektivnih su se i ekspozicija i bolest već desili u prošlosti (slično anamnestičkim studijama) ali se ovde analizira proteklo vreme, gleda se unazad, a ne unapred u vreme koje tek dolazi.

Za razliku od osnovnih studija kohorti, koje su u osnovi prospektivne, moguće je studije kohorti dizajnirati tako da one budu *retrospektivne*. U tom slučaju radi se o istorijskoj kohorti. Ovde istraživač treba da obrati pažnju na sledeće činjenice:

- kohorta mora da bude sastavljena od velikog broja osoba koje su bile izložene ispitivanom faktoru rizika;
- dovoljan broj ispitanika mora biti dovoljno dugo i u dovoljnim dozama izložen faktoru rizika;
- mora postojati dovoljno uverljiv podatak da je izloženost postojala;
- mora postojati mogućnost selekcije kontrolne grupe;
- moraju postojati izvori koji ukazuju na faktore pridruženosti.

Sinonimi za ovu vrstu studije su istorijska kohortna studija i netekuća kohortna studija.

Prednosti kohortnih studija u odnosu na druge studije je velika, one omogućavaju jasno sagledavanje eksponiranosti pre početka bolesti, što je jedan od osnovnih kriterijuma zaključivanja o uzročno – posledičnoj povezanosti. Takođe, pomoću kohortne studije možemo istovremeno pratiti efekat više faktora rizika na nastanak jedne ili više bolesti, što takođe drugim studijama ne možemo postići.

Primer 1: *ispitivanje dejstva izloženosti pesticidima radnika fabrke ''Župa'' u Kruševcu koji su radili u ovoj fabrici u periodu od 1970.-1980.godine. Kohortu za takvo ispitivanje je moguće definisati na osnovu radnih dosijea radnika u fabrici u istom vremenskom periodu. Zatim su u jednu grupu bili svrstani radnici koji su bili izloženi dejstvu pesticida, a u drugu su bili svrstani radnici koji nisu radili na proizvodnji pesticida i nisu bili izloženi njihovom dejstvu. Neophodno je utvrditi ishod u svakoj od ispitivanih grupa radnika,a to je moguće na osnovu zdravstvenih kartona medicine rada u navedenoj fabrici, na osnovu razgovora sa samim radnicima, njihovim srodnicima, pregledom obolelih od karcinoma u onkološkom dispanzeru ili na neki drugi način.
Prospektivne, kao i retrospektivne studije kohorti polaze od izloženosti i utvrđuju procenat rizika za pojavu bolesti, ali se to obavlja u različitim vremenskim periodima. Dakle, retrospektivne studije prate kohortu od prošlosti do momenta ispitivanja, dok prospektivne studije od sadašnjosti ka budućnosti.*

Primer 2: *Retrospektivnim pristupom praćenja više kohorti američkih lekara različitih specijalnosti u periodu od 1920.do 1949.godine utvrđen je veći rizik umiranja od leukemije, limfoma i multiplog mijeloma kod radiologa u odnosu na lekare drugih specijalnosti koji su bili izloženi niskim dozama zračenja. Ovakvi nalazi išli su u prilog hipotezi o uticaju jonizujućeg zračenja na pojavu leukemije, limfoma i multiplog mijeloma*.

 DEFINISANA POPULACIJA

**Bolesni**

**Bez bolesti**

 Izloženi

 Neizloženi

**Bez bolesti**

**Bolesni**

Vremenski okvir hipotetične prospektivne i retrospektivne kohortne studije koje su započete u 2005.godini.

Prednosti kohortne studije:
- dobre su za proučavanje retkih izloženosti;
- daju kvalitetne podatke o slučajevima;
- daju mogućnost utvrđivanja stopa izloženih i neizloženih;
- mogu da proučavaju više efekata izloženosti istovremeno;
- njima se može kontrolisati kvalitet podataka.

Mane kohortne studije:
- njima se mora obuhvatiti veliki broj ispitanika;
- dugo traju;
- u toku ispitivanja često se menjaju prilike;
- procena uticaja spoljnih faktora je nekompletna;
- retko je moguće utvrditi način nastanka bolesti.

***Hibridne studije (Hybrid Studies****)* predstavljaju kombinaciju dve ili više vrsta studija.

Razlikujemo:
- Ugnježđena anamnestička studija;
- Panel studija;
- Studija ponovljenih ispitivanja.

- **Ugnježđena anamnestička studija** predstavlja anamnestičku studiju unutar studije kohorti. Slučajevi za ispitivanje, kod kojih se razvila bolest biraju se unutar kohorte, a kontrolni slučajevi se biraju unutar kohorte u kojoj se bolest nije razvila. Jedna od varijatni ove studije je ugnježđena anamnestičko-kohortna studija u kojoj se kontrolna grupa umesto neobolelih iz kohorte bira od svih članova kohorte metodom slučajnog izbora. Ukoliko se bolest u međuvremenu razvije kod tih ispitanika, oni se razvrstavaju u grupu gde je došlo do ishoda. Ovom studijom je lako odrediti kontrolne grupe za kasnija istraživanja u anamnestičkim studijama.

- **Panel studije** su hibrid studije preseka i prospektivne studije kohorti. Može se smatrati kao serija studije preseka na istim ispitanicima u uzastopnim vremenskim intervalima. Na taj način se utvrđuje povezanost jedne promene sa promenama nastalim tokom vremena.

- **Studija ponovljenih ispitivanja** ukazuje na to da se uzastopne studije preseka sprovedu tokom vremena na taj način na istoj populaciji, ali se pri tom svaki uzorak bira nezavisno. Tako se ispitanici mogu razlikovati od jednog do drugog ispitivanja iako su uzorci reprezentativni za ispitivanu populaciju. Ovi pregledi su korisni za utvrđivanje trendova zdravstvenog stanja i činjenica koje ih uslovljavaju.

**2. Eksperimentalne studije**

Eksperimentalne metode, za razliku od opservacionih, predstavljaju primenu neke mere ili intervencije (promene načina života, uvođenje neke preventivne ili terapijske mere) i merenje njenog efekta na javljanje, tok ili ishod bolesti. Eksperimentalne metode se primenjuju u eksperimentalnim studijama, a epidemiologija koja se bavi primenom ovih studija, naziva se eksperimentalna epidemiologija.

Eksperimentalne studije su dizajnirane tako da se u njima može ispitivati hipoteza kod specifičnih izloženosti i ishoda. Ovde istraživač ima direktnu kontrolu nad uslovima u kojima se studija izvodi i ovde ispitivač kontroliše status izloženosti.

Retko se koriste u epidemiologiji zato što je njih moguće izvesti samo u uslovima nepoznatog ishoda intervencije, što je suprotno etičkim principima, a to se posebno odnosi na situacije kada se korišćenjem studije mogu dobiti neželjeni efekti. Istraživač mora da ubedi nadležne za odobrenje izvođenja eksperimenta da će izlaganje pojedinca ili čitave grupe ljudi dejstvu nekog faktora imati koristi po njih, bez istovremenog štetnog dejstva.

Postoje dva tipa eksperimentalnih studija:
- Randomizirane kontrolne studije;
- Studije na nivou zajednice.

 Kontrolna grupa

 Eksperimentalna grupa

 **Praćenje i procena ishoda**

 Uzorak

Eksperimentalna populacija

 Referentna populacija

***Randomizirane kontrolne studije*** su dobile ime po značenju reči randomizirati, što znači razvrstati. Jedinica analize ovde je pojedinac. Pri izvođenju ove studije neophodno je uraditi sledeća tri koraka:
- selekcija odgovarajućeg uzorka za studiju;
- raspoređivanje ispitanika u eksperimentalnu i kontrolnu grupu;
- praćenje procene ishoda.

Selekcija uzorka za studiju se obavlja u tri postupka. Najpre se odabere referentna populacija (populacija za koju istraživač veruje da odražava pretpostavke studije npr.žene sa dijabetesom tipa II). Zatim se odabere eksperimentalna populacija (predstavlja deo referentne populacije koji je tipičan za potrebe ispitivanja npr.odrasle žene sa dijabetesom tipa II koje su prethodne godine lečene u Kliničkom centru Univerziteta u Beogradu). Najzad se biraju dobrovoljci iz eksperimentalne populacije koji će na osnovu kriterijuma koje predviđa studija biti izloženi dejstvu nekog faktora čije dejstvo istraživač želi da utvrdi, a pri tom se moraju zadovoljiti etički principi.

U toku izvođenja studija najosetljiviji trenutak je izbor ispitanika koji se odabira nasumičnim odabiranjem. Da li će neko pripasti grupi ispitanika ili kontrolnoj grupi zavisi od slučajnosti, a ne od pristrasnosti istraživača. Na taj način povećava se validnost studije, što ovu studiju čini najmoćnijom od svih naučnih studija.

Sledeća mogućnost za postojanje pristrasnosti je faza u kojoj istraživač tumači rezultate i da bi se u procesu utvrđivanja ishoda i statusa ishoda izbegla takva mogućnost koristi se *tehnika slepe probe.* Njom se onemogućava pristrasnost tako da istraživač ne zna koji uzorci za ispitivanje pripadaju ispitivanoj, a koji kontrolnoj grupi. Često postoji interes da on to ipak sazna, pa se zbog toga primenjuje *tehnika dvostruko slepe probe* u kojoj ni istraživač ni analitičar ne znaju koji uzorak kojoj grupi pripada. Da bi se povećala sigurnost i od mogućih zloupotreba na ovom nivou, nekada se primenjuje *trostruko slepa proba*, kada ni istraživač, ni analitičar, ni osoba koja vrši statistička istraživanja ne znaju poreklo ispitivanog uzorka. Na ovaj način validnost studije se bitno povećava.

Postoje tri oblika randomiziranih studija:
- preventivne studije;
- interventne studije;
- terapijske studije.

***Preventivne studije*** su poznate i kao profilaktičke. Njima istraživač želi da utvrdi da li određena intervenicija smanjuje rizik od određenog ishoda. Tako je u jednoj studiji utvrđivano da li smanjeno korišćenje video traka i video igara ima za posledicu smanjenje telesne težine kod učenika. Jedna grupa učenika u studiji je samo praćena (kontrolna grupa), dok je druga grupa prošla kroz šestomesečni kurs kojim su se učenici usmeravali na smanjenje korišćenja video uređaja (eksperimentalna grupa). Nakon perioda intervencije utvrđena je statistički značajna razlika među grupama u indeksu telesne mase, debljine kožnog nabora tricepsa, obima struka.

***Interventne studije*** su usmerene na pojedince sa visokim rizikom od dobijanja nekog ishoda. Ispitanici za ovu studiju se najčešće odabiraju kada se nalaze u presimptomatskoj fazi neke bolesti., a svrha studije je da se ispita da li primena intervencije može da zaustavi razvoj bolesti. Primer: provera da li primena askorbinske kiseline može da zaustavi napredovanje ateroskleroze ili moždanog udara.

***Terapijske studije*** su dizajnirane tako da se njima ispituju osobe u stadijumu ispoljenih kliničkih znakova ili čak invaliditeta ili faze rekonvalescencije. Cilj ove studije je da se ispita da li primena neke intervencije može da dovede do izlečenja ispitanika ili poboljšanja njegovog kvaliteta života i ovakve studije se najčešće koriste u cilju proveravanja efikasnosti nekog leka.

***Studije na nivou zajednice*** u pravom smislu reči nisu epidemiološke eksperimentalne studije. Ono što bitno određuje prirodu ovih studija je da se u njima ne vrši nasumično biranje članova kontrolne grupe i zbog toga mnogi ove studije zovu kvazi-eksperimentalnim studijama.
Primenjujući ovu studiju istraživač nema kontrolu nad određivanjem grupe, niti nad vremenom u kome se studija obavlja. Ovde je jedinica analize grupa ili cela populacija.

U sprovođenju studije na nivou zajednice neophodno je obaviti 4 koraka:

- izbor populacije koja će učestvovati u studiji;
- prikupljanje osnovnih podataka o ishodu;
- primena intervencije u populaciji;
- praćenje, procena i evaluacija rezultata.

Primer: *Studija Newburgh-Kingston o karijesu i fluorizaciji vode za piće započela je 1944.godine istovremeno u dva grada države Njujork koji se nalaze na obali reke Hadson i u vreme eksperimenta oba su imala oko 35.000 stanovnika. U oba grada analizirana je voda za piće, pri čemu je utvrđen nizak nivo fluora. Pre sprovođenja studije detaljno su sakupljeni podaci o obolelim zubima, zubima koji nedostaju, plombiranim zubima. Zatim je prema programu studije uvedeno redovno fluorisanje vode u gradu Newburgh od 1945.godine,dok u gradu Kingston nije menjan prirodni sadržaj fluora u vodi. Nakon 10 godina redovnog fluorisanja vode, utvrđeno je da je stanje zuba u gradu Newburgh mnogo bolje nego u gradu Kingston. Tako je evaluacija uvođenja fluora u vodi ukazala da je fluor efikasno sredstvo u snižavanju stopa zubnog karijesa i da je njegovo korišćenje bezbedno za zdravlje ljudi koji ga koriste.
Osnovni zahtev u ovakvim studijama je da zajednice u kojima se izvodi ovakav eksperiment treba da su gotovo identične, što je u praksi veoma teško obezbediti. Ta jednakost se odnosi na nivo informisanosti, dostupnosti zdravstvene službe, edukativnom nivou, higijenskim navikama.*

**PRIMENA EPIDEMIOLOŠKIH METODA U PRAKSI**

Sve epidemiološke metode se primenjuju s ciljem da nepristrasno i objektivno utvrdimo činjenice koje se tiču zdravlja i bolesti.

U praksi se istraživanje započinje primenom deskriptivne epidemiološke metode. Potom se zapažanja koja su uočena proveravaju primenom analitičke metode. Analitička metoda se najbrže može primeniti u obliku anamnestičke studije ili studije preseka. Studije preseka su dobre kod sistematskih pregleda, kada smo u prilici da presekom stanja utvrdimo rasprostranjenost nekih zdravstvenih problema (prevalenciju bolesti, prevalenciju faktora rizika kao i njihov međusobni odnos).

Anamnestička studija se u praksi često koristi, jer je laka, brza i ekonomična.

Ukoliko primenom anamnestičke studije utvrdimo da postoji veći rizik obolevanja kod eksponiranih osoba u odnosu na osobe koje nisu ekponirane, možemo preći na primenu kohortne studije. Kohortne studije daju najjači dokaz uzročno – posledične povezanosti. Međutim, u praksi se izvode ređe, jer su skupe, dugo traju i zahtevaju veliko angažovanje.

Na kraju se može primeniti eksperimentalna metoda kojom proveravamo da li se faktori rizika koje smo utvrdili prethodnim metodama, mogu menjati i da li ta promena može uticati na prevalenciju bolesti.

Ni jedna epidemiološka metoda, sama po sebi nije superiorna u odnosu na druge. Svaka, u datim okolnostima predstavlja dragocen izvor podataka.