# Cercetarea factorilor implicați în patogeneză prin studii caz-martor

## Scopul și utilitatea laboratorului

* Realizarea protocolului de cercetare al studiului caz-martor după un scenariu propus
* Analiza datelor și prezentarea rezultatelor obținute
* Interpretarea statistică și clinică a rezultatelor obținute

## Scenariu propus:

Presupunem că am realizat un studiu asupra nou-născuţilor prematuri înregistrați la spitalele publice din Cluj-Napoca, perioada Decembrie 2015 -Decembrie 2016, pentru identificarea factorilor de risc ai sepsisului neonatal.

Datele necesare studiului au fost culese din fișele medicale ale nou-născuților incluși în studiu.

În cadrul studiului au fost alcătuite două loturi de subiecţi: un lot de 100 de nou născuţi prematuri cu sepsis confirmat clinic şi un lot martor (116 nou-născuți prematuri fără sepsis).

Criteriile de includere pentru cazuri au fost:

* Nou-născuții prematuri înregistrați la secțiile de pediatrie sau de terapie intensivă neonatală a spitalelor publice din Cluj-Napoca **cu cel puțin una din urmatoarele caracteristici clinice:** febră (≥37,5 °C) sau hipotermie (≤35,5 °C), respirație rapidă (≥60 respirații pe minut), indigestie toracică severă, 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)

Criteriile de includere pentru martori au fost:

* Nou-născuții prematuri care nu au îndeplinit criteriile de sepsis si care au fost înregistrați la secțiile de pediatrie sau de terapie intensivă neonatală a spitalelor publice din Cluj-Napoca

Criterii de excludere:

Nou-născuții cu boli imune congenitale sau malformații congenitale sau cei care au primit terapie imunosupresivă

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

**Întrebarea clinică: prezența corioamniotitei** (=infecție care survine la femeia gravidă și care constă în infecția corionului și a amniosului (membranele care înconjoară fătul). **se asociază cu sepsisul neonatal la nou-născuții prematuri?**

## Protocolul de cercetare

* 1. Scrieți scopul și obiectivele asociate acestui studiu:

**Scop:**

**Obiective:**

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

### Domeniul de cercetare:

* 1. Scrieți tipul acestui studiu în funcție de:

**Tipul studiului ȋn funcţie de obiectivele studiului:**

**Tipul studiului ȋn funcţie de rezultatele vizate:**

**Tipul studiului ȋn funcţie de tehnica utilizată în alegerea grupurilor:**

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

#### **Populaţia accesibilă:**

#### Descrieți eşantionul de studiu:

##### **Esantion de studiu:**

##### 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 de etică: Talia (mărimea) eşantionului

#### Talia eșantionului ales este suficientă? Raspundeți la această considerand ca la un OR=3, o frecvență a corioamniotitei de 13% la lotul de control, o putere a studiului de 80% și un raport de control/cazuri=1:1 talia estimată (cazuri + martori) este de 188 subiecți (ca program pentru estimarea taliei esantionului se poate folosi programul Epiinfo, opțiunea STATCALC).

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

* 1. Scrieți metoda de culegere a datelor:

**Modalitatea de culegere a datelor în funcţie de populaţia cuprinsă în studiu:**

**Modalitatea de culegere a datelor în funcţie de durata culegerii datelor:**

**Modalitatea de culegere a datelor în funcţie de modul de alcătuire a grupului sau grupelor de subiecţi :**

### Scrieți numele și tipul variabilelor măsurate în eșantionul de studiu:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. **Variabile calitative** | | |
| Nominale | Nominale ordonale (ordinale) | Dihotomiale |
| 1. **Variabile cantitative** | | |
| Continue | Discrete | |

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

|  |
| --- |
| **Variabile calitative** (descrise prin tabel de frecvență sau grafic sectorial, coloană/bare) |
|  |
| **Variabile cantitative** (descrise prin: i) indicatori sintetici în formatul: medie±deviație standard sau mediana și intervalul cvartilic: mediana[cvartila de ordin1; cvartila de ordin 3]; sau ii) histograme – pentru descrierea distribuției sau iii) grafice grafic de medii (error plot) pentru variabile normal distribuite sau iv) grafic box and wiskers (box plot) pentru variabile non normal distribuite) |
|  |

* 1. Scrieți metoda statistică pe care o veți utiliza în descrierea 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:

|  |
| --- |
| **Variabile calitative** (grupuri independente: Test Hi-patrat daca cel putin 80% dintre frecventele teoretice>5; caz-contrar: testul exact al lui Fisher; grupuri dependente: test McNemar) |
|  |

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

|  |
| --- |
| **Estimator punctual (95% Interval de incredere asociat):** |

## Rezultate obținute. Analiza datelor și prezentarea lor

### Realizați tabelul de frecvență pentru corioamniotită (în EpiInfo – Frequencies – Frequency of sau cu pivot tabels in Excel):

Tabel 1. Repartiția corioamniotitei pe eșantionul de studiu

**Realizați un grafic sectorial pentru sepsisul neonatal (din EpiInfo – Graph - Pie, Main variable sau grafic de tip Pie în Excel):**

Fig.1. Distribuția sepsisului neonatal în eșantion

**Tabelul de contingenţă dintre factorul de risc şi boală (din EpiInfo - Tables** **sau cu pivot tabels in Excel):**

Tabel 2. Distribuția corioamniotitei la cazuri versus martori

**Grafic tip coloane pentru relația dintre factorul de risc şi boală (din EpiInfo – Graph – Bar, Main variable – variabila de expunere, Count %, Bar for each value or – variabila dependentă sau grafic de tip stacked-bars în Excel):**

Fig.2. Distribuția corioamniotitei la cazuri versus martori

**Calculați Raportul şanselor (OR – cross product) și intervalul de încredere asociat (din EpiInfo sau folosind cele două linkuri de pe pagina laboratorului în Open Epi sau Statpages** *în formatul: estimator puncual (95% CI limită inferioară-limită superioară)- pentru detalii, exemple vezi fișierul Interpretări)*

**Identificați valoarea lui p (***în formatul: p=valoare - numele testului folosit, cu maxim 3 zecimale, dacă p<0.001 sau se afișează p=0.000 atunci se notează p<0.001***)**

**Identificați și transcrieți intervalul de încredere pentru OR** (intervalul de încredere pentru OR nu trebuie să conțină valoarea 1 altfel nu putem preciza dacă factorul studiat are rol de protecție sau de creștere a frecvenței îmbolnăvirilor):

## Interpretarea datelor

### Interpretarea rezultatelor din punct de vedere statistic:

Ipoteza nulă:

Ipoteza alternativă:

Ipoteza nula respinsa (da/nu). Argumentați:

Interpretarea estimatorului punctual (OR):

Interpretarea intervalului de incredere de 95% pentru OR:

### Interpretarea rezultatelor din punct de vedere clinic:

Mărimea indicatorului OR în context clinic (foarte importantă/moderat/putin importanta):

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

Interpretarea intervalului de încredere în context clinic (legătură relativ importantă clinic dacă ambele capete sunt cu valoare clinică importantă; legatura relativ puțin importanta clinic dacă ambele capete sunt cu valoare clinică puțin importantă sau legătura cu importanță clinic neclară dacă un capat al IC are valoare clinică importantă iar celalalt puțin importantă).

## De reținut

Cum recunoaştem un studiu caz-martor?

- gruparea subiecților se face în funcție de prezența/absența bolii

- sunt studii observaționale

- pot demonstra legătura de dependență/asociere între factor și boală dar nu pot demonstra cauzalitatea

## Exemplu de subiect de examen practic

Într-un studiu caz-martor privind apariția petelor pigmentare la subiecții expuși la soare din cei 10 subiecți cu astfel de pete numai 6 au stat la soare mai mult de 5 ore pe zi în ultima săptămână în timp ce dintre cei 10 fără astfel de pete numai 3 au stat la soare mai mult de 5 ore pe zi în ultima săptămână. Calculați și interpretați OR. Dacă testul Chi pătrat a avut p=0,068 cum interpretați rezultatul obținut?