

ANALİTİK ARAŞTIRMALAR:2

VAKA-KONTROL Araştırmaları

HÜTF Halk Sağlığı AD
Epidemiyoloji Konferans Serisi: 5

Prof. Banu Çakır, MD, MPH, PhD



Bu yansı seti sadece HÜTF Halk Sağlığı Anabilim Dalı Epidemiyoloji Konferansları serisi eğitimlerinde kullanılmak üzere hazırlanmış olup, izin almadan kısmen ya da tümüyle kullanılması ve/veya paylaşılması uygun değildir.

Sunum Planı:



- Analitik Araştırmalar- bazı terim ve kavramlar
- Vaka kontrol araştırmalar- Genel özellikleri, kullanım alanları
- Avantajları, Kısıtlılıkları
- Alt tipleri
- Yayımlanmış örnekler
- Değerlendirmede kullanılabilecek kontrol listesi
- Etik konular
- Katkılarınız, sorularınız...

1940'lı yıllarda Avustralya'lı bir göz doktoru, Sir Norman Gregg, kendisine muayeneye gelen bir çok bebek ve küçük çocukta katarakt sorunu tespit etmiş. Bunların önemli kısmının kızamıkçık enfeksiyonu salgınının olduğu dönemde ana karnında olduğuna dikkat çekmiş. "Prenatal dönemde kızamıkçık ile karşılaşmanın bebeklerde katarakt ile ilişkili olduğu"nu iddia etmiş.

Bu tarihlerde kızamıkçık ile ilgili bir teratojenik etki bilinmiyor. Dolayısıyla, bu iddia tümüyle gözlemlere dayalı olarak ortaya atılmış.

... ve DOĞRU

Ancak: "İlişki" yi değerlendirmek için **mutlaka bir karşılaştırma grubu lazım! NEDEN ??**

İLİŞKİ (asosyasyon, association)

- Korelasyon **X**

Faktör

Risk faktörü

Neden

...

Hastalık

Düzelme

Sakatlık

Ölüm

Etken

BAĞIMSIZ

Değişken



Sonuç...

BAĞIMLI

Değişken



HİPOTEZ:

Ho: Bebeklerde katarakt ile prenatal dönemde kızamıkçık ile karşılaşma arasında ilişki yoktur.

H1: Bebeklerde katarakt ile prenatal dönemde kızamıkçık ile karşılaşma arasında ilişki VARDIR.

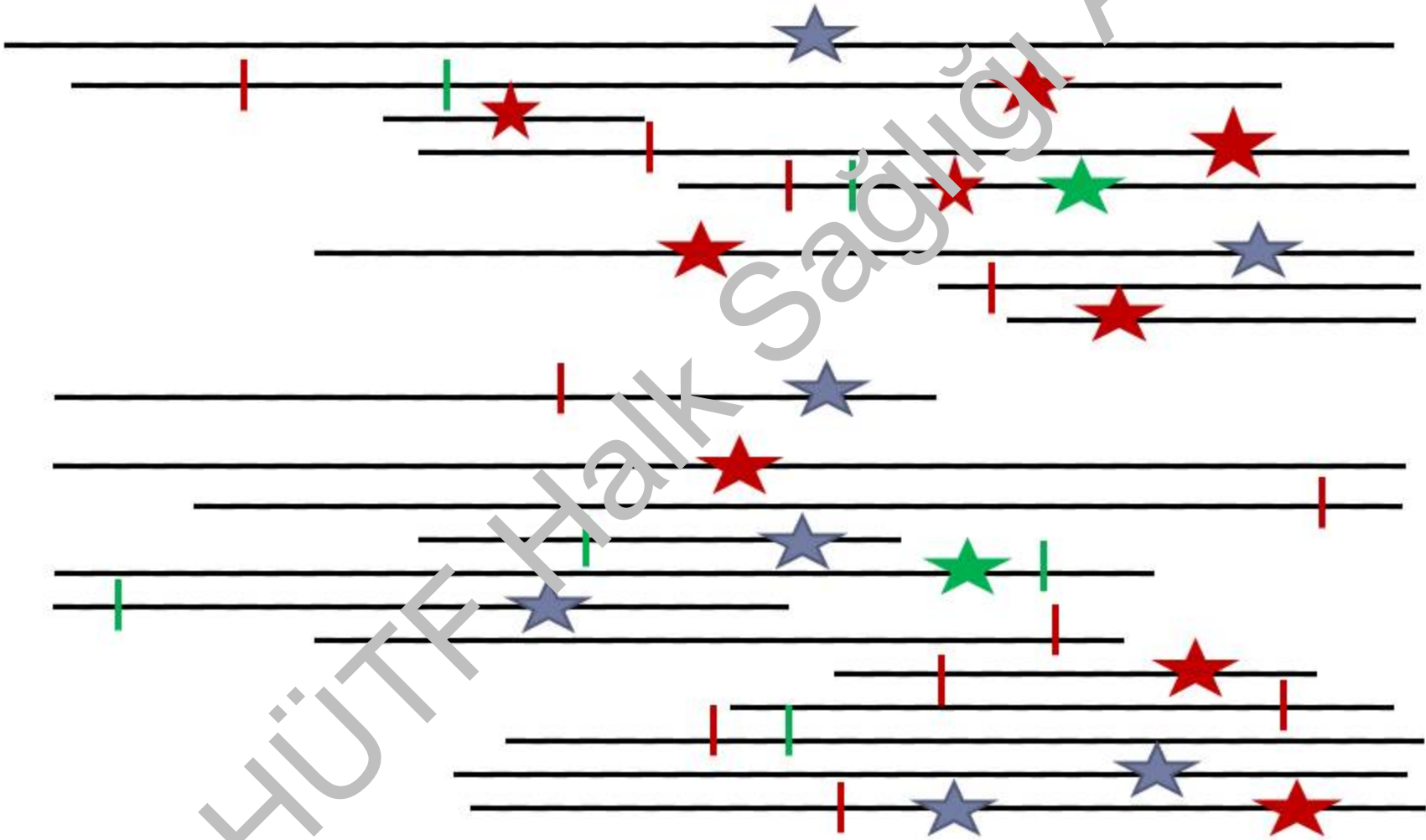
Ho red edilebilirse, tip 1 hata $< \alpha$ ise, ilişkinin olması lehine bir yorum yapabiliriz.

Test etmek için:
en az 4 gözlü bir tablo kurabilmemiz lazım.

1930.....

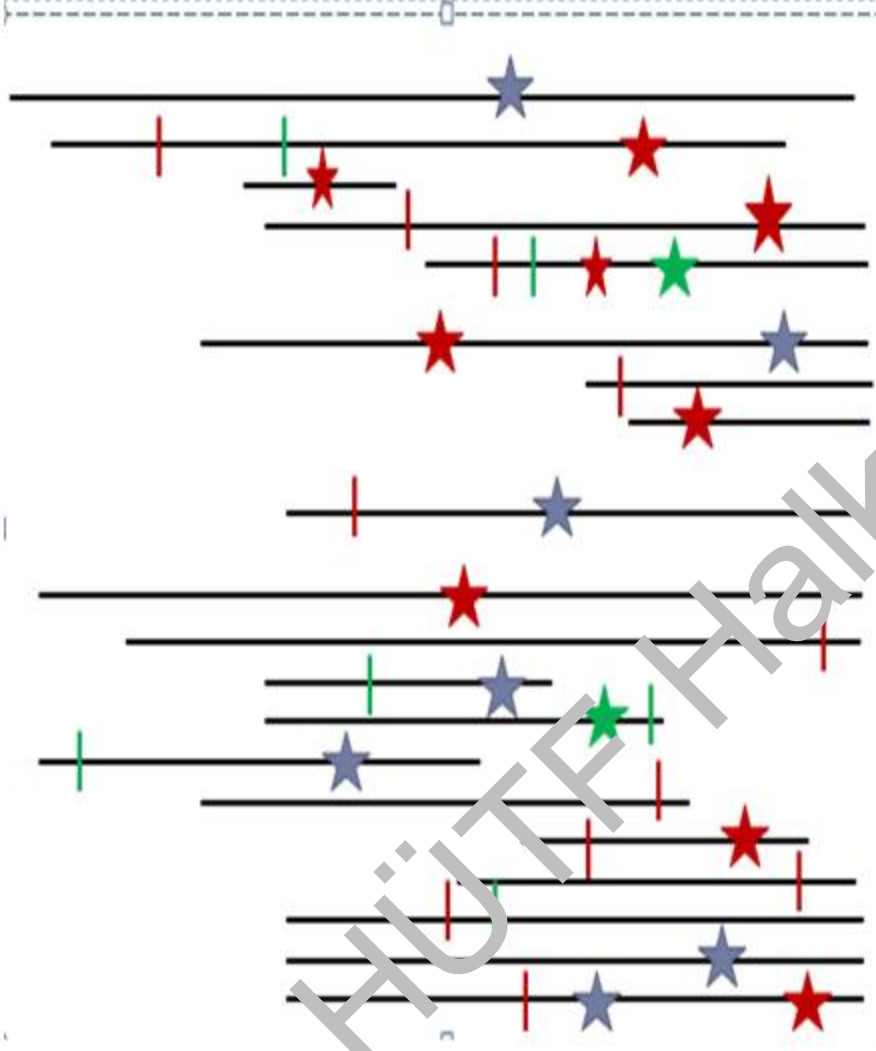
.....2014

- sigara - obezite ★ Hipertansiyon ★ KAH ★ DM



1930.....2014

- sigara - obesite ★ Hipertansiyon ★ KAH ★ DM



	DM var	DM yok	Toplam
Obesite +	5	6	11
Obesite -	4	5	9
	9	11	20

KESİTSEL ?
VAKA-KONTROL ?
KOHORT ?

	Sonuç VAR	Sonuç YOK	Toplam
Etken VAR	a	b	a+b
Etken YOK	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

(İlişkinin) Etkinin Gücü:

Rölatif risk

Kohort ve müdahale araştırmalarında

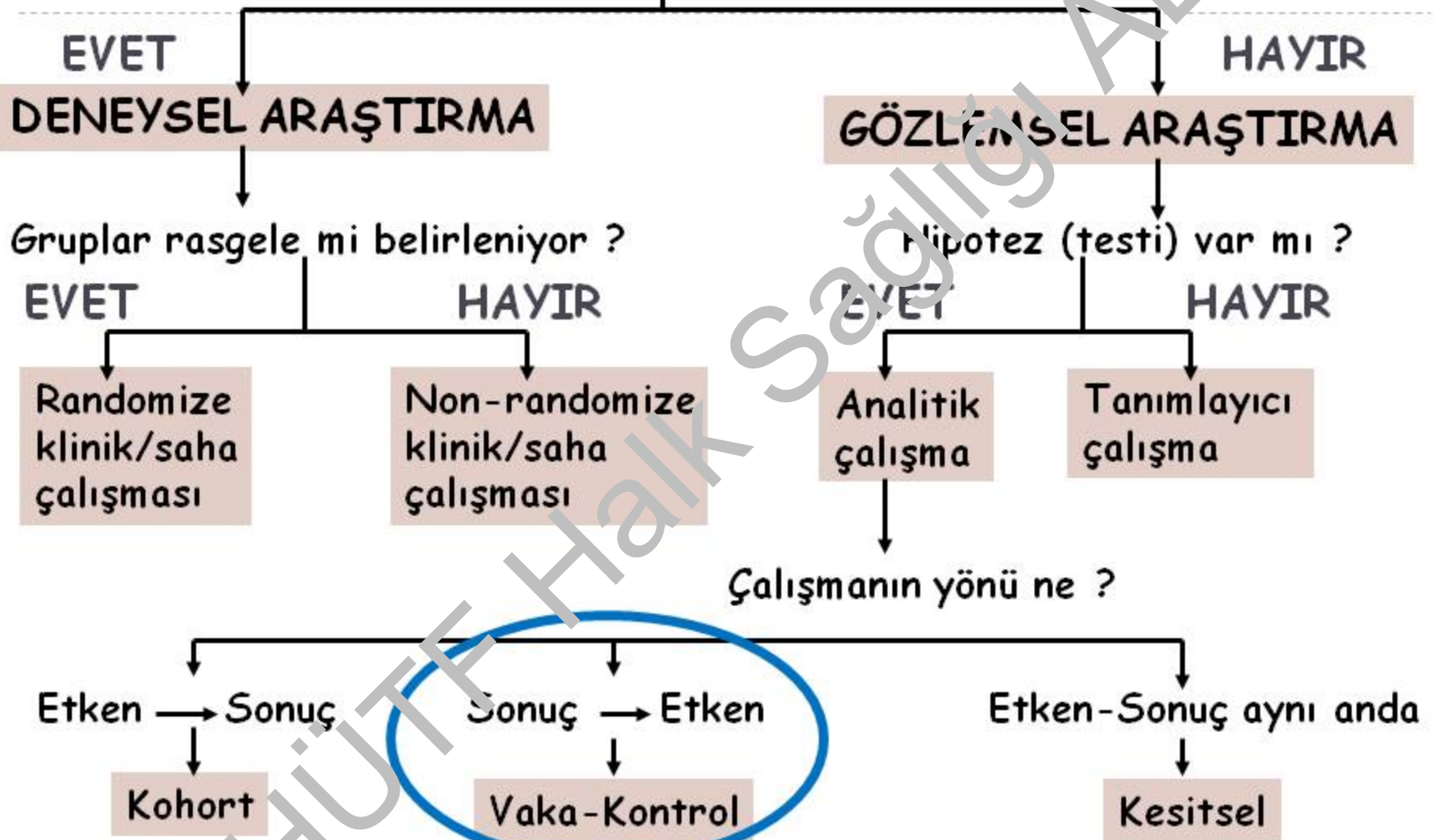
Odds oranı (tahmini rölatif risk)

Kesitsel ve vaka-kontrol araştırmalarda



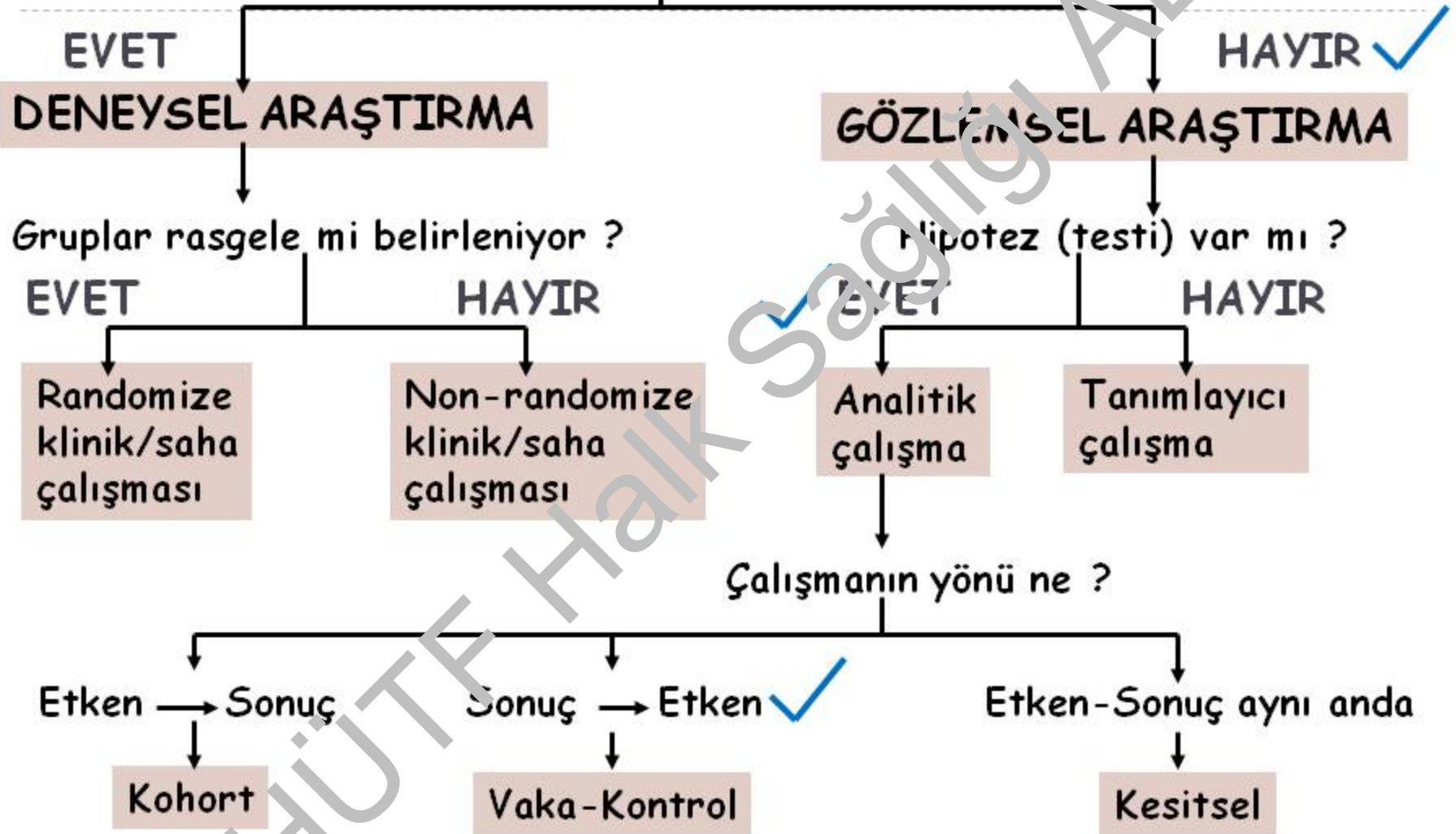
VAKA-KONTROL ARAŞTIRMALAR

Etkene maruziyete araştırmacı mı karar veriyor ?



Kaynak: Lancet Epidemiology Series, 2002

Etkene maruziyete araştırmacı mı karar veriyor ?



Kaynak: Lancet Epidemiology Series, 2002

GÖZLEMSEL Araştırmalar

OBSERVATIONAL STUDIES

(Girişimsel Olmayan Çalışmalar)

ANALİTİK Araştırmalar

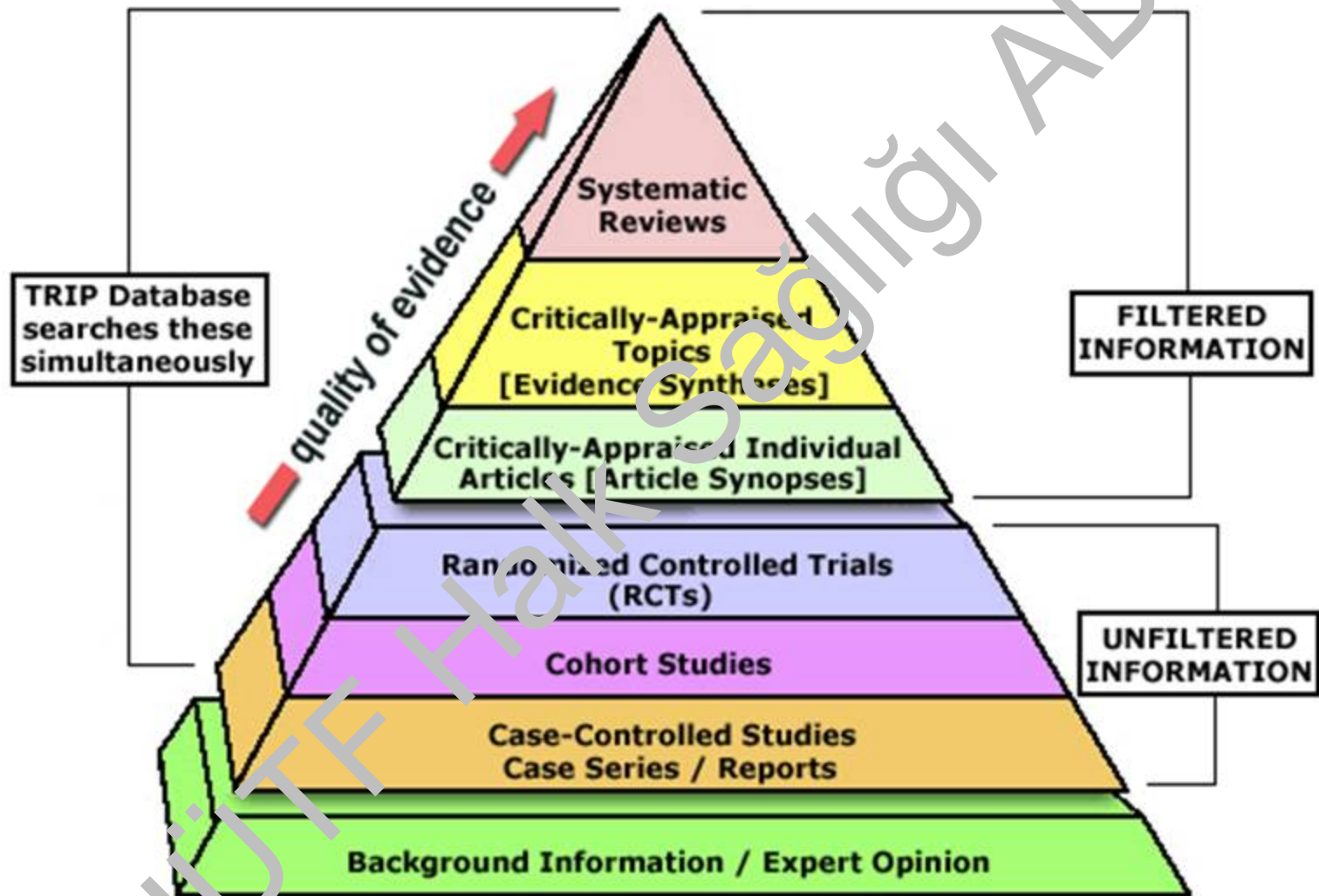
ANALYTICAL STUDIES

VAKA-KONTROL tipi Araştırmalar

CASE-CONTROL studies

Bu tasarımı kullanan çalışmalar için pratik uygulamalarda sık kullanılan bazı tanımlamalar...

- ▶ Olgu-kontrol araştırmalar
- ▶ Retrospektif araştırmalar ✗



EBM Pyramid and EBM Page Generator, © 2006 Trustees of Dartmouth College and Yale University.
All Rights Reserved. Produced by Jan Glover, David Izzo, Karen Odatto and Lei Wang.

Table 3.3. Applications of different observational study designs ^a

Objective	Ecological	Cross-sectional	Case-control	Cohort
Investigation of rare disease	++++	-	++++	-
Investigation of rare cause	++	-	-	++++
Testing multiple effects of cause	+	++	-	++++
Study of multiple exposures and determinants	++	++	++++	+++
Measurements of time relationship	++	-	+ ^b	++++
Direct measurement of incidence	-	-	+ ^c	++++
Investigation of long latent periods	-	-	+++	-

^a +...++++ indicates the general degree of suitability; there are exceptions
 - not suitable.

^b If prospective.

^c If population-based.

Case-control studies: research in reverse

Kenneth F Schulz, David A Grimes

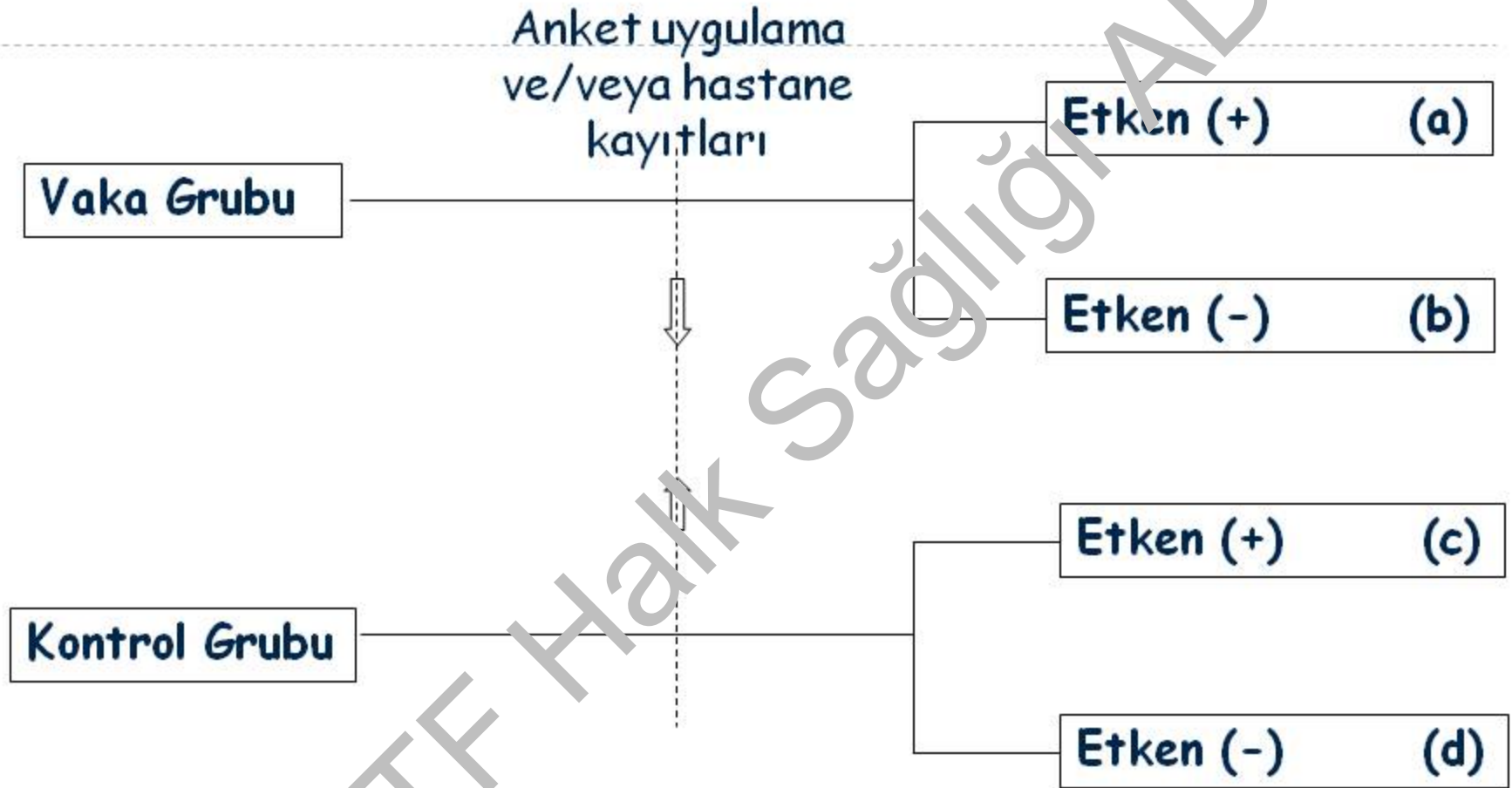
Epidemiologists benefit greatly from having case-control study designs in their research armamentarium. Case-control studies can yield important scientific findings with relatively little time, money, and effort compared with other study designs. This seemingly quick road to research results entices many newly trained epidemiologists. Indeed, investigators implement case-control studies more frequently than any other analytical epidemiological study. Unfortunately, case-control designs also tend to be more susceptible to biases than other comparative studies. Although easier to do, they are also easier to do wrong. Five main notions guide investigators who do, or readers who assess, case-control studies. First, investigators must explicitly define the criteria for diagnosis of a case and any eligibility criteria used for selection. Second, controls should come from the same population as the cases, and their selection should be independent of the exposures of interest. Third, investigators should blind the data gatherers to the case or control status of participants or, if impossible, at least blind them to the main hypothesis of the study. Fourth, data gatherers need to be thoroughly trained to elicit exposure in a similar manner from cases and controls; they should use memory aids to facilitate and balance recall between cases and controls. Finally, investigators should address confounding in case-control studies, either in the design stage or with analytical techniques. Devotion of meticulous attention to these points enhances the validity of the results and bolsters the reader's confidence in the findings.

"The bad reputation once suffered by case-control studies stems more from instances of poor conduct and overinterpretation of results than from any inherent weakness in the approach."

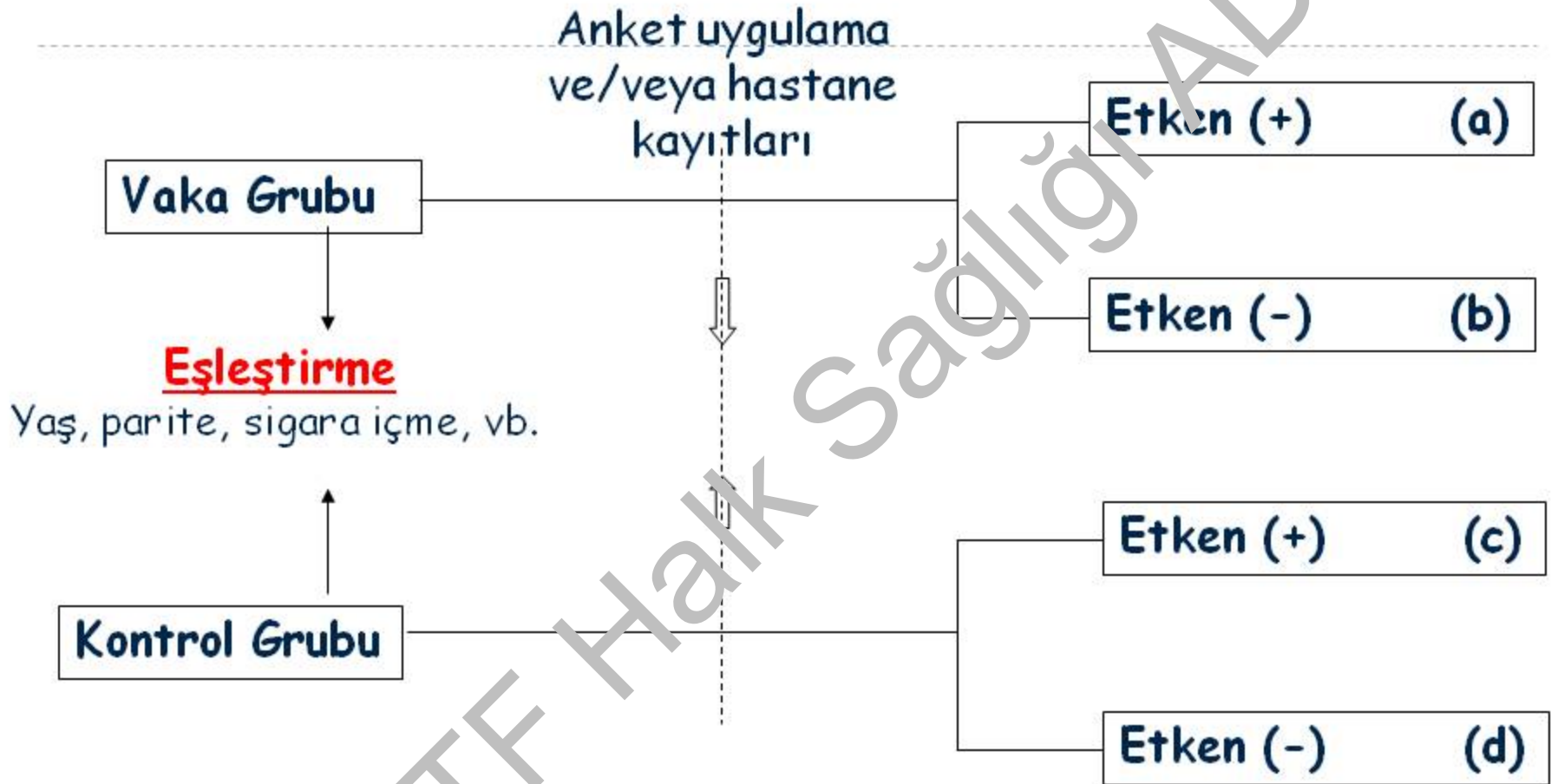
Ref: Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers. 1998. pp.114

- ▶ Vaka-kontrol tipi araştırmalarda belirli bir hastalığı olanlar (**vaka**) ile bu hastalığı olmayanlar (**kontrol**) karşılaştırılır.
- ▶ Araştırma başladığında kişiler halihazırda etken ile karşılaşmış ve sonuç gelişmiş olduğu için bilgiler geriye yönelik sorulacak, yani araştırma "**retrospektif**" özellikte olacaktır. **ANCAK**, zorunlu değil! **FARKLI** türleri olabilir.
- ▶ **Zorunlu OLAN:** Sonuçtan başlanarak, etken incelenerek?

VAKA-KONTROL ARAŞTIRMALARI

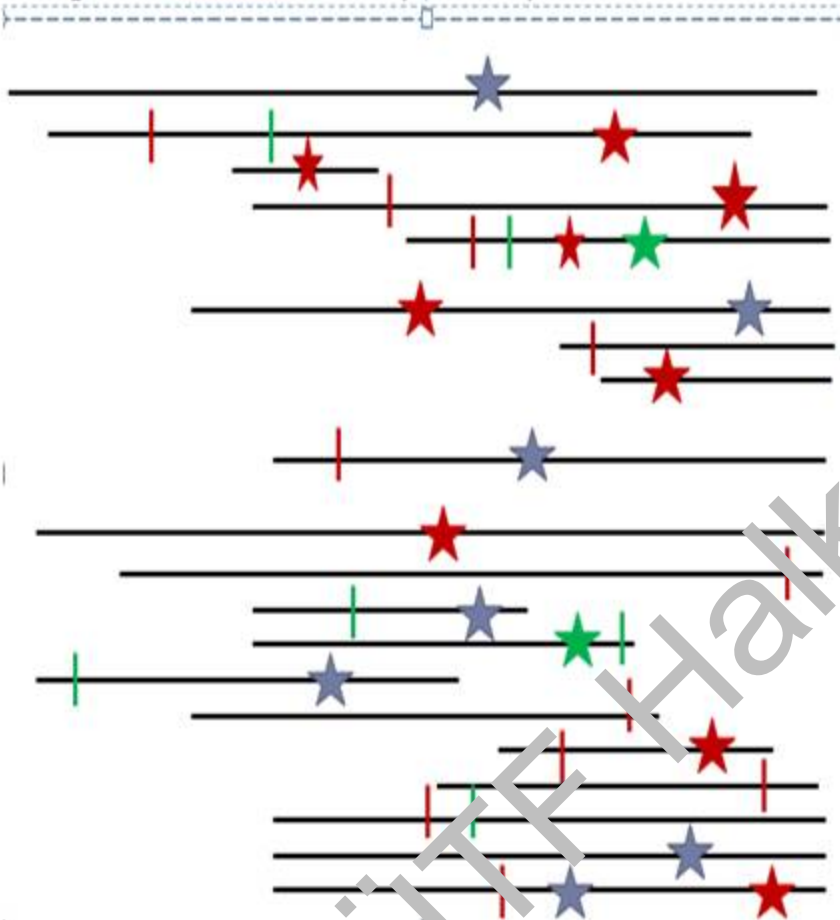


VAKA-KONTROL ARAŞTIRMALARI



1930 2014

- sigara - obesite ★ Hipertansiyon ★ KAH ★ DM

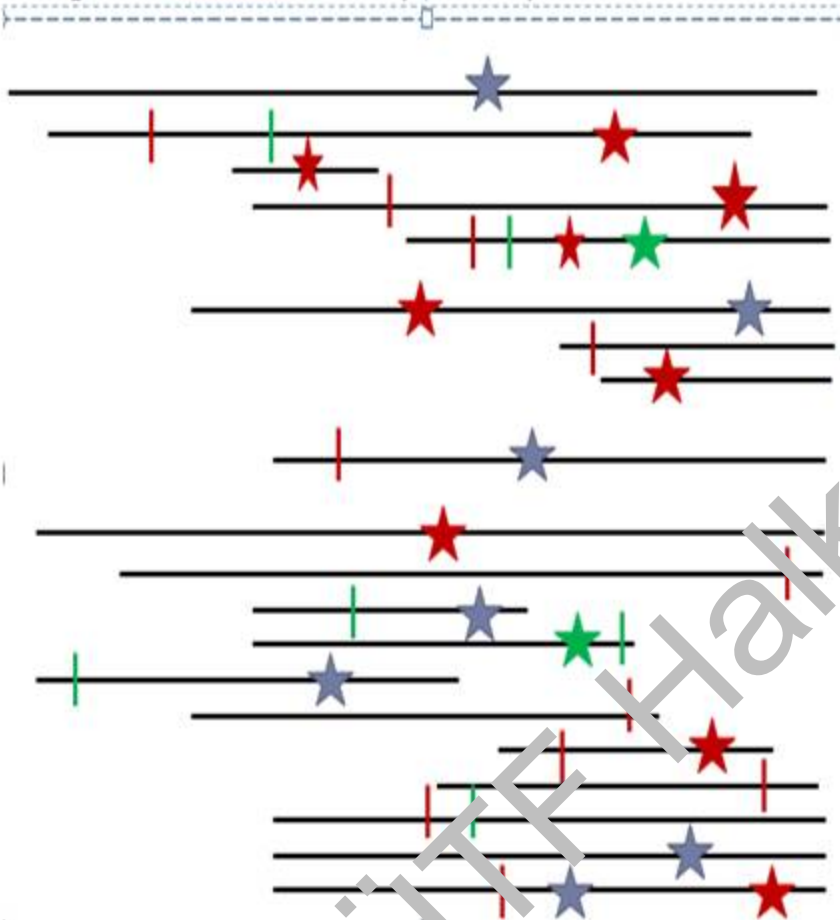


	DM var	DM yok	Toplam
Obesite +			
Obesite -			

DM var.... VAKA ★
DM yok.... KONTROL

1930 2014

- sigara - obezite ★ Hipertansiyon ★ KAH ★ DM

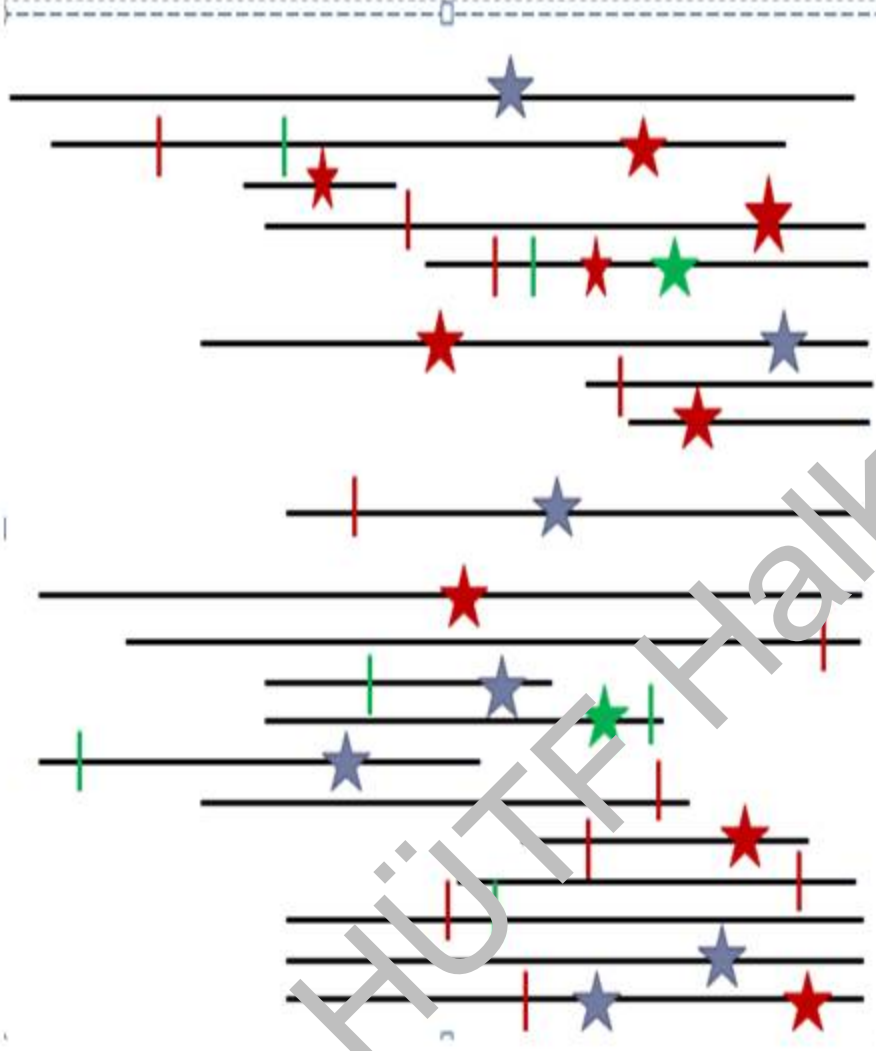


	DM var	DM yok	Toplam
Obesite +	5	6	11
Obesite -	4	5	9
	9	11	20

DM var.... **VAKA** ★
DM yok.... **KONTROL**

1930 2014

- sigara - obesite ★ Hipertansiyon ★ KAH ★ DM



	DM var	DM yok	Toplam
Obesite +	5	6	11
Obesite -	4	5	9
	9	11	20

Gruplara göre dağılım farklı mı?
Ki-kare

	VAKALAR	KONTROLLER	TOPLAM
ETKEN VAR	A	B	A+B
ETKEN YOK	C	D	C+D
TOPLAM	A+C	B+D	A+B+C+D

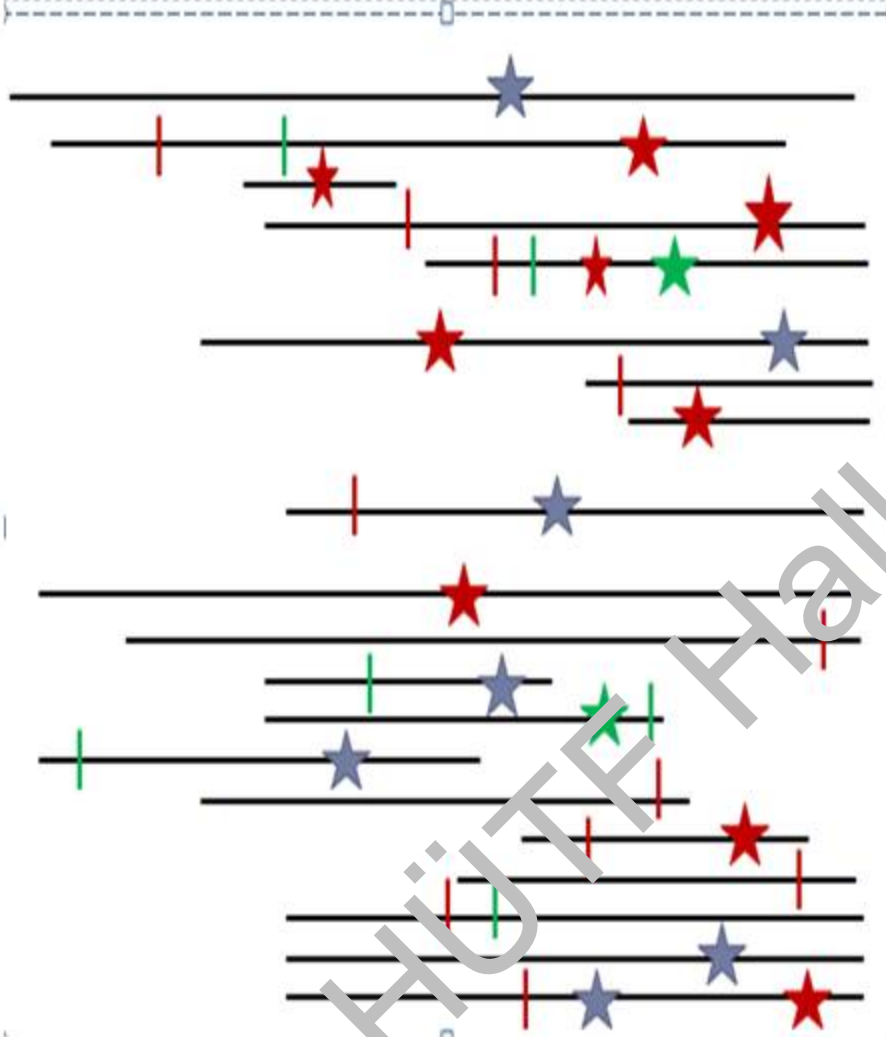
Vakalardaki tahmini risk = A/C

Kontrollerdeki tahmini risk = B/D

TAHMİN RÖLATİF RİSK (ODDS RATIO) = $(A/C) / (B/D) = AD / BC$

1930 2014

- sigara - obesite ★ Hipertansiyon ★ KAH ★ DM



	DM var	DM yok	Toplam
Obesite +	5	6	11
Obesite -	4	5	9
	9	11	20

Gruplara göre dağılım farklı mı?

Ki-kare

Odds Oranı: $5/4 \div 6/5 = 5.5/4.6$

ÖRNEK

- ▶ Geçmişte tonsilektomi olmak ile Hodgkin hastalığı arasındaki ilişkinin çalışıldığını ve OR değerinin 2.9 (%95 güven aralığı= 1.5-3.6) olduğunu varsayalım.
- ▶ Bu durumda, Hodgkin hastalığı olanlarda olmayanlar göre geçmişte tonsilektomi olma durumunun (olan/olmayan) 2.9 kez fazla olduğunu ve %95 güven aralığı 1 sayısını içermediği için (yani odds oranları eşit olmadığı için) bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu belirtiriz.

Vakaların Seçimi:

- ▶ Öncelikle standart, açık, objektif ve yeterince kapsayıcı bir "**vaka tanımı**" yapılır.
- ▶ Bu tanım kullanılarak vakalar seçilir.
- ▶ **Seçime bağlı taraf tutmaya dikkat!!!**
- ▶ Vaka seçimi genellikle herhangi bir sağlık kurumunda belirli bir **hastalık tanısı ile izlenen/başvuran kişilerden** yapılır ya da genel popülasyonda veya belirli bir alt topluluklarda saptanan tüm vakalar arasından seçilir.
- ▶ Vakaların ne zaman tanı aldığının bilinmesi önemlidir ve genellikle belirli bir süre içinde tanı alan vakalar (mümkünse "yeni" tanılar) araştırmaya dahil edilmelidir.

Kontrollerin Seçimi

- ▶ Vakaların geldiği toplumdan gelen ancak ilgili hastalık açısından "sağlam" kişilerdir.
- ▶ Karıştırıcı faktörlere dikkatli (eşleştirme)
- ▶ Kontrollerin kimler olacağı konusunda **uygun, objektif, standart ve açık** bir tanı yapılmalıdır.
- ▶ Kontroller seçilirken etkenle karşılaşma durumunda bağımsız seçilmeli- anketörler vaka/kontrol ayrımı, hiç değilse hipotez için, "kör" olmalı!

Kontrollerden farklı gruplardan olabilir.

- ▶ **Toplum tabanlı kontroller**- rastgele seçim önemli
- ▶ **Komsulardan kontrol** seçimi- çevresel etkilenim önemli olduğunda dikkat, komşular vakaların geldiği gruptan mı?
- ▶ **RDD**- telefon numaralarından seçim- telefonu olmayanlar, telefon listesinde olmayanlar, hanehalkı büyüklüğü, evde olmayanlar, iş yeri numaraları, alan kodlarına göre çevresel etkilenimde benzerlik.. durumlarına dikkat!
- ▶ **Hastane tabanlı kontroller**- **Berkson yanılgısı!** Yatış anı itibarı ile aldığı tanının etkilenin ile ilişkisi olmamalı!
- ▶ **Arkadaşlardan kontrol**- Benzer yaşam alışkanlıkları, davranışlar; arkadaş listesini hasta veriyor; ortak arkadaş gruplarının kontrol olarak seçilme yüzdesi artar! Yaş eşleştirmelerinde frekans (caliper) eşleştirmesine dikkat!
- ▶ **Ölülerden kontrol**- ölmüş vakalara olur ama cevaplayan kim?

Birden çok sayıda kontrol grubu kullanılabilir!
(akciğer kanseri için KOAH,
sağlamlar...nedensellik değerlendirmeleri için)

**Bir vakaya birden çok sayıda kontrol
seçilebilir!**
(gücü artırmak için)



VAKA-KONTROL ARAŐTIRMALARIN AVANTAJLARI

☐ Kolay

☐ Ucuz

☐ Latent dönemi uzun ve/veya seyrek görülen hastalıkların araştırılması için en uygun

☐ Araştırmayı terk sorunu yok

☐ Farklı bölgelerde, farklı kurumlarda, farklı araştırmacılarca aynı yönde sonuç bulunduğunda nedensellik hakkında kanıt artar



VAKA-KONTROL ARAŐTIRMALARIN SINIRLILIKLARI

- ❑ Sonuçlar evrene genellenemez
- ❑ Taraf tutma (yanlılık- bias) olasılığı yüksek
 - * Hafıza faktörü (*recall bias*)
 - * Seçim yanlılığı (*selection bias*)
 - * Ölçümlerin (standart olmamasına) bağlı taraf tutma (*information bias*)
 - * Selektif mortalite - survival
- ❑ Etken mi, sonuç mu önce başlıyor?-
(temporalite) klasik tasarımlarda saptamak güç
- ❑ Odds oranından yola çıkarak kohortta elde edebileceğiniz rölatif risk oranını tahmin etmek için vaka-kontrol tasarımının özelliğine dikkat et!- hastalığın nadir görülmesi her zaman bir zorunluluk olmayabilir!

Farklı vaka-kontrol tasarımları mümkün:

- ▶ **Klasik vaka-kontrol çalışmalar**- $OR \approx RR$ için hastalık nadir olmalı!!!
- ▶ **Vaka-kohort araştırmalar**: Kontrol grubu birçok vaka için eş zamanlı kontrol olarak kullanılabilir. Dikkat: Başlangıç (alt) kohortundakilerin bir kısmı zaman içinde vaka olacak!! Örneklem hesabına dikkat- çok sayıda alt kölatif risk hesaplaması yapılabilir.
- ▶ **Nested (yuvcandırılmış) vaka-kontrol**: Belirli bir kohort içinden çıkan vakalar- diğerleri içinden kontroller (kohort yapılmasından daha verimli, ucuz), temporalite incelenebilir, rölatif risk tahmin edilebilir. İş sağlığı çalışmalarında yararlı.

Diabetes and Risk of Tuberculosis Relapse: Nationwide Nested Case-Control Study

Pin-Hui Lee^{1,2}, Hui-Chen Lin¹, Angela Song-En Huang¹, Sung-Hsi Wei^{1,3}, Mei-Shu Lai², Hsien-Ho Lin^{2*}

¹Centers for Disease Control, Taipei, Taiwan, ²Graduate Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, ³Community Medicine Research Center and Institute of Public Health, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan

Abstract

The aim of this study was to investigate the association between diabetes mellitus (DM) and tuberculosis (TB) relapse using the nationwide TB registry in Taiwan. We conducted a case-control study nested within a nationwide cohort of all incident cases of pulmonary TB that were notified during 2000–2007 and had completed anti-TB treatment. The relapse of TB was confirmed by bacteriological or pathological findings. For each relapse case, one control was selected from the study cohort matching by time since treatment completion. DM status was ascertained by medical chart review and cross-matching with the National Health Insurance claims database. A total of 305 cases of relapse were identified after a median follow-up of 3 years (relapse rate: 488 per 100,000 person-year; 95% confidence interval (CI): 434–546). Presence of DM during previous anti-TB treatment was 34.0% and 22.7% in cases and controls, respectively. After adjusting for other potential confounders, DM was associated with increased risk of TB relapse (adjusted odds ratio: 1.96, 95% CI: 1.22–3.15). Only one-third of the DM-TB patients in our study received glycaemic monitoring using HbA1c during anti-TB treatment. Presence of DM was independently associated with risk of TB relapse. TB programs should seriously consider rigorous glucose control in DM-TB patients.

Farklı vaka-kontrol tasarımları

- ▶ **Kümülatif (epidemik) vaka-kontrol çalışmaları:** 1970'ler öncesinde esas olarak bu tür kullanılırdı. Sonuç olmuş, vakalar- vaka olmayanlar içinden seçilen kontroller (örn. İshal salgını sonrası)
- ▶ **Prevalan vakalara dayalı vaka-kontrol çalışmaları:** hasta kalma süresi ve toplumdan ayrılmalar (göçler) etken ile ilişkili ise sorun var! Konjenital anomalileri doğumda belirleyen çalışmalar bu türde (düşükler yok!) Bazı kronik hastalıklar (obesite, MS) bu türde- TRR-RR ilişkisine dikkat!

Farklı vaka-kontrol tasarımları

- ▶ **Orantısal Ölüm Çalışmaları:** ölümler vaka, kontroller (etken ile ilişkili olmadığı düşünülen) diğer nedenli ölümler. Akciğer kanseri ölümleri ile trafik kazası nedenli ölümler vb.
- ▶ **Case-only çalışmalar:** Genetik araştırmalarda. Toplumdaki gen dağılımı bilindiğinde, belirli bir hastalık grubu incelenir, genetik yapıdaki farklılıklar hastalık ile ilişkilendirilebilir.
- ▶ **Case-crossover araştırmalar:** Kişi vaka olduğunda etkenle karşılaşma durumu, vaka olmadığı zamanda etkenle karşılaşma durumu ile kıyaslanır. Etken ve karıştırıcı faktörlerin zaman içinde değişmediği varsayılır.



RESEARCH

Open Access

Air pollution events from forest fires and emergency department attendances in Sydney, Australia 1996–2007: a case-crossover analysis

Fay H Johnston^{1*}, Stuart Purdie², Bin Jalaludin^{3,4}, Kara L Martin^{5,6}, Sarah B Henderson⁷ and Geoffrey G Morgan^{8,9}

Abstract

Background: Severe air pollution generated by forest fires is becoming an increasingly frequent public health management problem. We measured the association between forest fire smoke events and hospital emergency department (ED) attendances in Sydney from 1996–2007.

Methods: A smoke event occurred when forest fires caused the daily citywide average concentration of particulate matter (PM₁₀ or PM_{2.5}) to exceed the 99th percentile of the entire study period. We used a time-stratified case-crossover design and conditional logistic regression models adjusted for meteorology, influenza epidemics, and holidays to estimate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for ED attendances on event days compared with non-event days for all non-trauma ED attendances and selected cardiorespiratory conditions.

Results: The 46 validated fire smoke event days during the study period were associated with same day increases in ED attendances for all non-trauma conditions (1.03, 95% CI 1.02, 1.04), respiratory conditions (OR 1.07, 95% CI 1.04, 1.10), asthma (OR 1.23, 95% CI 1.05, 1.30), and chronic obstructive pulmonary disease (OR 1.12, 95% CI 1.02, 1.24). Positive associations persisted for one to three days after the event. Ischaemic heart disease ED attendances were increased at a lag of two days (OR 1.01, 95% CI 1.01, 1.15) while arrhythmias had an inverse association at a lag of two days (OR 0.91, 95% CI 0.83, 0.99). In age-specific analyses, no associations present in children less than 15 years of age for any outcome, although a non-significant trend towards a positive association was seen with childhood asthma. A further association between smoke event and heart failure attendances was present for the 15–65 year age group, but not older adults at a lag of two days (OR 1.37 95% CI 1.05, 1.78).

Conclusion: Smoke events were associated with an immediate increase in presentations for respiratory conditions and a lagged increase in attendances for ischaemic heart disease and heart failure. Respiratory impacts were either absent or considerably attenuated in those <15 years. Similar to previous studies we found inconsistent associations between fire smoke and cardiovascular diseases. Better characterisation of the spectrum of population health risks is needed to guide public health responses to severe smoke events as this exposure becomes increasingly common with global climate change.

Keywords: Forest fires, Air pollution, Emergency departments attendances, Case crossover, Respiratory, Cardiovascular

Trimethoprim use before pregnancy and risk of congenital malformation: reanalyzed using a case-crossover design and a case-time-control design.

Sun Y¹, Wu CS, Olsen J.

Author information

Abstract

PURPOSE: Studies on the safety of drugs used during pregnancy are necessary and important but prone to bias. Using cases as their own controls can reduce bias. We used a case-crossover design and a case-time control design to estimate the risk of congenital malformation (CM) for children born to mothers who redeemed a trimethoprim prescription shortly before pregnancy.

METHODS: The study was based on all live born singletons (N = 685 007) in Denmark whose mothers had available information on prescriptions in the Danish National Prescription Registry between 1996 and 2008. We defined 1-3 months before pregnancy as a potential risk period and 13-15 months before pregnancy as a reference period. Two other reference periods were used (7-9 months before pregnancy and months 4-6 of pregnancy). The case-crossover design is dependent on the assumption of a stable trimethoprim prescription over the study period in the source population. To estimate the trend of trimethoprim prescriptions, we used a control group comprising children without CMs.

RESULTS: Both study designs showed children had a higher risk of overall CM [odds ratio of 1.66, 95% confidence interval (CI): 1.10-2.53 and 1.50, 95%CI: 0.66-3.38, respectively] if their mothers had a trimethoprim prescription in the 3 months before pregnancy and subtypes of CM for example in the musculoskeletal system, which were consistent to the previous findings from a cohort study.

CONCLUSIONS: This study corroborates that trimethoprim is a potential teratogen when used 3 months before pregnancy and demonstrates the value of case-only approaches for studying, for example, adverse effects of antibiotics in reproductive epidemiology.

Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

KEYWORDS: antibiotics; case-crossover design; case-time-control design; congenital malformation; pharmacoepidemiology; trimethoprim

**Vaka-kontrol tasarımındaki
yayınları değerlendirirken...**



STROBE Statement

Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

u^b

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Home

Aims

News

Available checklists

Previous checklists

Publications

Translations

Commentaries

Discussion forum

STROBE group

Endorsement

Contact

STROBE checklists

Version 4 as published in Oct / Nov 2007

- STROBE checklist for **cohort, case-control, and cross-sectional studies** (combined)
download [PDF](#) / [Word](#)
- STROBE checklist for **cohort, case-control, and cross-sectional studies** (combined)
Medicine requirements
[PDF](#) / [Word](#)
- Checklist for **cohort studies**
download [PDF](#) / [Word](#)
- Checklist for **case-control studies**
download [PDF](#) / [Word](#)
- Checklist for **cross-sectional studies**
download [PDF](#) / [Word](#)
- Draft STROBE checklist for **conference abstracts**
download [PDF](#)

PLOS
download

Etik Konular

- # Bilgilendirilmiş Olur (Aydınlatılmış Onam)
- # Etik Kurul başvurusu - Gözlemsel araştırmalar etik kurulu

Sık Sorulan Sorular ve Cevapları

- # Ne zaman OR değeri RR yerine kullanılabilir?
- # Her zaman retrospektif mi? HAYIR
- # Analitik inceleme için kontrol şart mı? EVET
(ama dışsal olabilir kendi kontrolü olabilir)
- # Kontrol grubu kimlerden seçilmeli?-
DEĞİŞİR, etkenle karşılaşma durumundan etkilenmeden seçmek çok önemli.
- # Sizin sorularınız???

Okumak için kaynaklar:

- Kenneth J. Rothman. Epidemiology: An Introduction, Second Edition, ISBN: 978-0-19-975455-7, 2012
- Leon Gordis. Epidemiology: with STUDENT CONSULT Online Access, Fifth Edition, ISBN-10: 145573733X
- Charles H. Hennekens, Julie E. Boring. Epidemiology in Medicine, 1987. ISBN-13: 978-0316356367
- Güncel makaleler...

İLGINİZ ve KATKILARINIZ için
TEŞEKKÜRLER

bcakir@hacettepe.edu.tr