

# ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ APPLIED MEDICAL RESEARCH

## Μεθοδολογία σχεδιασμού των μελετών

1. Εισαγωγή
2. Ερευνητική υπόθεση
3. Είδος μελέτης
  - 3.1. Συγχρονικές μελέτες
  - 3.2. Μελέτες κούρτης
  - 3.3. Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»
  - 3.4. Κλινικές δοκιμές
4. Δειγματοληψία
5. Μέγεθος δείγματος
6. Εργαλεία μέτρησης
7. Ηθικά ζητήματα
8. Σύνοψη

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μελέτες που εκπονούνται σε ανθρώπινους πληθυσμούς και όχι σε πειραματόζωα αποτελούν τον πυλώνα λήψης ορθολογικών αποφάσεων στις επιστήμες υγείας. Τα αποτελέσματα των μελετών συνιστούν την ένδειξη (evidence) ή, αλλιώς, τη γνώση (knowledge) στην οποία στηρίζονται οι επαγγελματίες υγείας για να παρέχουν την καλύτερη δυνατή φροντίδα υγείας. Είναι σαφές ότι οι επαγγελματίες υγείας καλούνται όχι απλά να εφαρμόσουν τα αποτελέσματα των μελετών στην κλινική πράξη αλλά και να σχεδιάσουν και να εκπονήσουν μελέτες με το μικρότερο δυνατό σφάλμα, συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση της γνώσης.

Ο σχεδιασμός των μελετών περιλαμβάνει αρκετά ζητήματα που είναι αδύνατον να καλυφθούν πλήρως σε ένα άρθρο και για τον λόγο αυτόν παρουσιάζονται στη συνέχεια, συνοπτικά, οι βασικές αρχές που πρέπει να διέπουν τις εν λόγω μελέτες. Συνοπτικά, οι βασικές αρχές του σχεδιασμού μιας μελέτης περιλαμβάνουν τον καθορισμό της ερευνητικής υπόθεσης, την επιλογή του κατάλληλου είδους μελέτης, την εφαρμογή της κατάλληλης μεθόδου δειγματοληψίας, τον προσδιορισμό του απαιτούμενου μεγέθους δείγματος, την επιλογή των κατάλληλων εργαλείων μέτρησης και την υιοθέτηση των ηθικών αρχών.

### 2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ

Ο καθορισμός της ερευνητικής υπόθεσης αποτελεί

το πρώτο και το πλέον σημαντικό βήμα στη διεξαγωγή μιας μελέτης.<sup>1-6</sup> Η ερευνητική υπόθεση αποτελεί ουσιαστικά το αντικείμενο ή, αλλιώς, τον σκοπό της μελέτης που διεξάγεται. Στην πράξη, κάθε ερευνητική υπόθεση πρέπει να περιλαμβάνει μία, τουλάχιστον, σύγκριση, ενώ οι δύο επιλογές που έχουν οι ερευνητές περιλαμβάνουν τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ (α) ενός προσδιοριστή και μίας έκβασης (μια σύγκριση) ή (β) περισσοτέρων του ενός προσδιοριστών και μίας έκβασης (περισσότερες από μία συγκρίσεις).

Προσδιοριστής (determinant) ή, αλλιώς, έκθεση (exposure) είναι το χαρακτηριστικό (συγγενές, περιβαλλοντικό ή συμπεριφορικό) των ατόμων από το οποίο εξαρτάται η συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης.<sup>7</sup> Ουσιαστικά, ο προσδιοριστής είναι το χαρακτηριστικό των ατόμων το οποίο σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης. Κάθε προσδιοριστής περιλαμβάνει την κατηγορία αναφοράς (reference category) και μία, τουλάχιστον, ενδεικτική κατηγορία (index category). Για παράδειγμα, όταν ο προσδιοριστής είναι διχοτόμος μεταβλητή, τότε υπάρχει μόνο μία ενδεικτική κατηγορία, ενώ όταν ο προσδιοριστής είναι ποιοτική μεταβλητή με >2 κατηγορίες, τότε υπάρχουν τουλάχιστον δύο ενδεικτικές κατηγορίες. Η επιλογή της κατηγορίας αναφοράς του προσδιοριστή είναι καθοριστικής σημασίας στον σχεδιασμό μιας μελέτης. Τονίζεται ότι η κατηγορία αναφοράς δεν είναι συμφυές χαρακτηριστικό του προσδιοριστή, αλλά είναι επιλογή των ερευνητών και επομένως περιλαμβάνεται στον

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(4):559-566  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(4):559-566

Π. Γαλάνης

Τμήμα Νοσηλευτικής, Εργαστήριο  
Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών  
Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Methodological design of studies

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Δειγματοληψία  
Ερευνητική υπόθεση  
Ηθικά ζητήματα  
Μέγεθος δείγματος  
Μελέτη  
Σχεδιασμός

σχεδιασμό μιας μελέτης. Η επιλογή της κατηγορίας αναφοράς καθορίζει και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μιας μελέτης. Για παράδειγμα, προσδιοριστής της συχνότητας εμφάνισης του εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν είναι η κατηγορία των καπνιστών, αλλά η καπνισματική συνήθεια. Η κατηγορία των καπνιστών είναι μια κατηγορία του προσδιοριστή (συνήθως, η ενδεικτική κατηγορία), στην οποία υπολογίζεται η συχνότητα εμφάνισης του εμφράγματος σε σχέση πάντοτε με τη συχνότητα εμφάνισης της έκβασης στην κατηγορία αναφοράς, στην προκειμένη περίπτωση στην κατηγορία των μη καπνιστών.

‘Έκβαση (outcome) είναι το πέρας μιας διαδικασίας.’ Στην αιτιογνωστική έρευνα, η έκβαση αφορά στην εμφάνιση μιας πάθησης ή του θανάτου, ενώ στην προγνωστική έρευνα τα μελετώμενα άτομα πάσχουν ήδη από μια συγκεκριμένη πάθηση, οπότε η έκβαση αφορά στο πέρας της πάθησης, όπως π.χ. στην ίαση, στον θάνατο, στην εμφάνιση καταλοίπων κ.ά. Η έκβαση, εξ άλλου, με μια ευρύτερη έννοια μπορεί να αφορά στο αποτέλεσμα μιας εργαστηριακής δοκιμασίας, στον δείκτη μάζας σώματος, στην αρτηριακή πίεση, στη βαθμολογία επαγγελματικής εξουθένωσης, στον δείκτη ευφυΐας κ.ά. Επισημαίνεται ότι η έκβαση, όπως και ο προσδιοριστής, είναι μεταβλητή, είναι δηλαδή ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να λάβει τουλάχιστον δύο πιθανές τιμές. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη, η έκβαση δεν είναι η εμφάνιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά η εμφάνιση ή όχι της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (διχοτόμος μεταβλητή), ενώ σε μια άλλη μελέτη η έκβαση δεν είναι η εμφάνιση της νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά η εμφάνιση ή όχι της νεφρικής ανεπάρκειας (διχοτόμος μεταβλητή). Είναι σαφές ότι θεωρητικά ο αριθμός των προσδιοριστών και των εκβάσεων που μπορεί να διερευνηθούν σε μια μελέτη είναι απεριόριστος. Επομένως, θεωρητικά τουλάχιστον, ο αριθμός των μελετών που μπορούν να διεξαχθούν είναι απεριόριστος και κάθε ερευνητής αποφασίζει την ερευνητική υπόθεση που επιθυμεί να διερευνήσει.

Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ενός προσδιοριστή και μιας έκβασης αποτελεί και την πλέον ενδεδειγμένη επιλογή, καθώς στην περίπτωση αυτή εξουδετερώνεται αποτελεσματικότερα το συστηματικό σφάλμα και εξάγονται εγκυρότερα συμπεράσματα. Εξαιρέση αποτελεί η περίπτωση στην οποία μια έκβαση δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα και δεν υπάρχει γνώση για τους προσδιοριστές της. Για παράδειγμα, στις αρχές της δεκαετίας του 1980 εμφανίστηκε μια νέα νόσος, το AIDS. Οι ερευνητές δεν γνώριζαν τίποτα για τους προσδιοριστές του AIDS στις πρώτες μελέτες που εκπόνησαν και για τον λόγο αυτόν στις εν λόγω μελέτες διερευνούσαν ταυτόχρονα περισσότερα από ένα χαρακτηριστικά που πιθανολογούσαν ότι σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης του AIDS. Με

την πάροδο του χρόνου και την αύξηση των γνώσεων για τους προσδιοριστές του AIDS, οι ερευνητές εκπονούσαν πλέον μελέτες στις οποίες διερευνούσαν τη σχέση μεταξύ ενός προσδιοριστή και της συχνότητας εμφάνισης του AIDS. Τονίζεται ότι δεν είναι λάθος να διερευνάται η σχέση μεταξύ περισσότερων του ενός προσδιοριστών και μιας έκβασης. Απλά, στη συγκεκριμένη περίπτωση, το συστηματικό σφάλμα είναι μεγαλύτερο σε σχέση με την περίπτωση στην οποία διερευνάται η σχέση μεταξύ ενός προσδιοριστή και μιας έκβασης. Πιο συγκεκριμένα, όταν διερευνάται η σχέση μεταξύ περισσότερων του ενός προσδιοριστών και μιας έκβασης, τότε ο σχεδιασμός των μελετών εμφανίζει περισσότερα μεθοδολογικά προβλήματα, με αποτέλεσμα να διεξάγονται μελέτες με μεγαλύτερο σφάλμα και μικρότερη εγκυρότητα. Οι ερευνητές πρέπει να στοχεύουν στη διεξαγωγή μελετών που να διερευνούν τη σχέση μεταξύ ενός προσδιοριστή και μιας έκβασης και μόνο στην περίπτωση κατά την οποία αυτό δεν είναι εφικτό, να εκπονούν μελέτες που να διερευνούν τη σχέση μεταξύ περισσότερων του ενός προσδιοριστών και μιας έκβασης.

Ορισμένα ενδεικτικά παραδείγματα ερευνητικών υποθέσεων στις οποίες διερευνάται η σχέση μεταξύ ενός προσδιοριστή και μιας έκβασης είναι τα εξής: (α) Καπνισματική συνήθεια (προσδιοριστής) και εμφάνιση ή όχι εμφράγματος του μυοκαρδίου (έκβαση), (β) κατανάλωση οιοπνεύματος (προσδιοριστής) και εμφάνιση ή όχι καρκίνου του οισοφάγου (έκβαση), (γ) λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (προσδιοριστής) και εμφάνιση ή όχι χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (έκβαση) και (δ) φαρμακευτική αγωγή (προσδιοριστής) και εμφάνιση ή όχι θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα (έκβαση).

Όπως προαναφέρθηκε, κάθε ερευνητική υπόθεση πρέπει να περιλαμβάνει μία, τουλάχιστον, σύγκριση. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που διερευνά τη σχέση μεταξύ καπνισματικής συνήθειας (προσδιοριστή) και εμφάνισης ή όχι εμφράγματος του μυοκαρδίου (έκβασης), η σύγκριση αφορά στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, ενώ σε μια μελέτη η οποία διερευνά τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος (προσδιοριστή) και εμφάνισης ή όχι καρκίνου του οισοφάγου (έκβασης), η σύγκριση αφορά σε αυτούς που καταναλώνουν οινόπνευμα σε σχέση με εκείνους οι οποίοι δεν καταναλώνουν οινόπνευμα.

Ορισμένα ενδεικτικά παραδείγματα ερευνητικών υποθέσεων στις οποίες διερευνάται η σχέση μεταξύ περισσότερων του ενός προσδιοριστών και μιας έκβασης είναι τα εξής: (α) Προσδιοριστές της εμφάνισης ή όχι καρκίνου του παχέος εντέρου, (β) προσδιοριστές της εμφάνισης ή όχι άσθματος σε παιδιά, (γ) προσδιοριστές της επαγγελματικής εξουθένωσης και (δ) προσδιοριστές της ποιότητας ζωής των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη.

Είναι σαφές ότι όταν διερευνάται η σχέση μεταξύ περισσότερων του ενός προσδιοριστών και μιας έκβασης, τότε οι συγκρίσεις είναι περισσότερες από μία. Μάλιστα, ο αριθμός των συγκρίσεων είναι ίδιος με τον αριθμό των προσδιοριστών. Για παράδειγμα, εάν σε μια μελέτη διερευνώνται τέσσερις προσδιοριστές (φύλο, καπνισματική συνήθεια, σωματική άσκηση και κατανάλωση οινόπνευματος) της εμφάνισης ή όχι καρκίνου του παχέος εντέρου, τότε πραγματοποιούνται τέσσερις συγκρίσεις: (α) Άνδρες σε σχέση με γυναίκες, (β) καπνιστές σε σχέση με μη καπνιστές, (γ) αυτοί που αθλούνται σε σχέση με εκείνους οι οποίοι δεν αθλούνται και (δ) αυτοί που καταναλώνουν οινόπνευμα σε σχέση με εκείνους οι οποίοι δεν καταναλώνουν.

### 3. ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Έπειτα από τον καθορισμό της ερευνητικής υπόθεσης, οι ερευνητές πρέπει να επιλέξουν το κατάλληλο είδος μελέτης, έτσι ώστε να εξαγάγουν αξιόπιστα και έγκυρα συμπεράσματα για τη σχέση μεταξύ ενός προσδιοριστή και μιας έκβασης.

Οι μελέτες διακρίνονται σε πειραματικές (τυχαιοποιημένες) και μη πειραματικές (μη τυχαιοποιημένες), με την καθοριστική διαφορά να έγκειται στο γεγονός ότι στις πρώτες η κατανομή των συμμετεχόντων στις κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή πραγματοποιείται με τυχαίο τρόπο, ενώ στις δεύτερες η κατανομή των συμμετεχόντων στις κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή δεν πραγματοποιείται με τυχαίο τρόπο, αλλά αποτελεί επιλογή των συμμετεχόντων.<sup>6-13</sup>

Οι πειραματικές μελέτες διακρίνονται στις τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης ή, αλλιώς, κλινικές δοκιμές (στις οποίες τα μελετώμενα άτομα είναι πάσχοντα) και στις τυχαιοποιημένες μελέτες προληπτικής παρέμβασης, που περιλαμβάνουν τις δοκιμές πεδίου (στις οποίες η παρέμβαση αφορά σε υγιή μελετώμενα άτομα) και τις δοκιμές παρέμβασης στην κοινότητα (στις οποίες η παρέμβαση αφορά σε υγιείς ομάδες ατόμων και όχι ατομικά).

Ηθικοί περιορισμοί καθιστούν ανέφικτη την εκπόνηση πειραματικών μελετών για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης, όταν η έκβαση είναι η εμφάνιση μιας πάθησης. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και εμφάνισης ή όχι καρκίνου του οισοφάγου είναι ανήθικο ένας πληθυσμός ατόμων να καταναλωθεί με τυχαίο τρόπο σε καπνιστές και μη καπνιστές στην έναρξη της μελέτης. Είναι σαφές ότι είναι αδύνατη η διεξαγωγή μιας τέτοιας μελέτης, καθώς τα ίδια τα άτομα αποφασίζουν για το αν θα καπνίσουν ή όχι. Για τον λόγο αυτόν, οι ερευνητές είναι αναγκασμένοι να πραγματοποιούν μη πειραματικές μελέτες,

όταν διερευνούν τους προσδιοριστές της εμφάνισης των παθήσεων. Οι μη πειραματικές μελέτες περιλαμβάνουν τις οικολογικές μελέτες, τις συγχρονικές μελέτες, τις μελέτες κοόρτης και τις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων».

#### 3.1. Συγχρονικές μελέτες

Στις συγχρονικές μελέτες (cross-sectional studies), η πληροφορία αναφορικά με τον προσδιοριστή και την έκβαση αφορά σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, που είναι η στιγμή της μέτρησης για κάθε συμμετέχοντα.<sup>6,9,10,12,13</sup> Για παράδειγμα, σε μια συγχρονική μελέτη για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και στεφανιαίας νόσου, οι ερευνητές δεν καταγράφουν την καπνισματική συνήθεια των συμμετεχόντων σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους, αλλά μόνο τη στιγμή της συλλογής των πληροφοριών. Για τον λόγο αυτόν, οι συγχρονικές μελέτες, στις οποίες η μελετώμενη έκβαση είναι η πάθηση, χαρακτηρίζονται από πολύ μεγαλύτερο συστηματικό σφάλμα σε σχέση με τις αντίστοιχες μελέτες κοόρτης και μελέτες «ασθενών-μαρτύρων». Ενδεικτικά, στο παραπάνω παράδειγμα, εάν ένα άτομο άρχισε το κάπνισμα μία ημέρα πριν από τη συμμετοχή του στη μελέτη, τότε θα καταχωρηθεί στην κατηγορία των καπνιστών, στην οποία θα περιλαμβάνονται και άτομα που καπνίζουν, π.χ., για δεκαετίες. Αντίστροφα, εάν ένα άτομο κάπνιζε επί 15 έτη και διέκοψε το κάπνισμα μία ημέρα πριν από τη συμμετοχή του στη μελέτη, τότε θα καταχωρηθεί στην κατηγορία των μη καπνιστών, στην οποία θα περιλαμβάνονται και άτομα που δεν κάπνισαν ποτέ. Επί πλέον, στις συγχρονικές μελέτες είναι αδύνατον να εξακριβωθεί εάν ο προσδιοριστής προηγείται ή έπεται χρονικά της έκβασης. Στο παραπάνω παράδειγμα, είναι πιθανόν ένας καπνιστής με στεφανιαία νόσο να εμφανίσει πρώτα τη νόσο και έπειτα να άρχισε το κάπνισμα, οπότε στην περίπτωση αυτή είναι λανθασμένη η προσέγγιση ότι το κάπνισμα μπορεί να αποτελεί προσδιοριστή της στεφανιαίας νόσου, καθώς η νόσος προηγήθηκε χρονικά του καπνίσματος.

Οι συγχρονικές μελέτες χρησιμοποιούνται ως μια αρχική ένδειξη για τη σχέση μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων, όταν οι εκβάσεις είναι παθήσεις. Όπως προαναφέρθηκε, στην περίπτωση αυτή υπεισέρχεται σημαντικό συστηματικό σφάλμα και για τον λόγο αυτόν η εύρεση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ ενός προσδιοριστή και μιας έκβασης σε μια συγχρονική μελέτη πρέπει να επιβεβαιωθεί και από τα αποτελέσματα μελετών κοόρτης ή και μελετών «ασθενών-μαρτύρων».

Επισημαίνεται ότι οι συγχρονικές μελέτες είναι εξαιρετικά χρήσιμες και οδηγούν σε έγκυρα συμπεράσματα για τη σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης, όταν η

έκβαση δεν είναι πάθηση, αλλά είναι π.χ. η ικανοποίηση από τις παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας, η επαγγελματική ικανοποίηση, η ποιότητα ζωής, οι στάσεις απέναντι στη δωρεά ιστών και οργάνων, η χρήση των υπηρεσιών υγείας κ.ά. Για παράδειγμα, για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ επαγγέλματος (προσδιοριστή) και επαγγελματικής ικανοποίησης (έκβασης) μπορεί να πραγματοποιηθεί μια συγχρονική μελέτη.

Επί πλέον, οι συγχρονικές μελέτες οδηγούν σε έγκυρα συμπεράσματα για τη σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης όταν ο προσδιοριστής δεν μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου και προηγείται πάντοτε χρονικά της έκβασης. Στις περιπτώσεις αυτές, ο μελετώμενος προσδιοριστής μπορεί να είναι το φύλο, η ομάδα αίματος, οι γενετικοί πολυμορφισμοί κ.ά. Για παράδειγμα, για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ φύλου (προσδιοριστή) και καρκίνου του πνεύμονα (έκβασης) μπορεί να εκπονηθεί μια συγχρονική μελέτη, καθώς το φύλο δεν μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου και προηγείται χρονικά της εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα.

### 3.2. Μελέτες κοόρτης

Στις μελέτες κοόρτης (cohort studies) ή, αλλιώς, μελέτες παρακολούθησης (follow-up studies), οι συμμετέχοντες κινούνται στον χρόνο και οι ερευνητές καταγράφουν την απαιτούμενη πληροφορία.<sup>6-14</sup> Οι συμμετέχοντες διακρίνονται σε εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους, σε άτομα δηλαδή που ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία ή στην κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή, αντίστοιχα. Η κατανομή των συμμετεχόντων σε εκτεθειμένους ή μη αποτελεί προσωπική τους επιλογή. Επί πλέον, οι συμμετέχοντες δεν έχουν εμφανίσει τη μελετώμενη έκβαση στην έναρξη της μελέτης. Οι εκτεθειμένοι και οι μη εκτεθειμένοι κινούνται στον χρόνο και οι ερευνητές καταγράφουν την απαιτούμενη πληροφορία σε τακτά χρονικά διαστήματα μέχρι να ολοκληρωθεί το προβλεπόμενο χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης. Έπειτα από την ολοκλήρωση της μελέτης, υπολογίζεται η συχνότητα εμφάνισης της έκβασης στους εκτεθειμένους και μη και πραγματοποιείται η αντίστοιχη σύγκριση.

Για παράδειγμα, σε μια μελέτη κοόρτης διάρκειας 20 ετών για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ κατανάλωσης καφέ (προσδιοριστή) και εμφάνισης ή όχι καρκίνου του παχέος εντέρου (έκβασης), οι συμμετέχοντες αποφασίζουν εάν θα καταναλώσουν καφέ ή όχι, οπότε οι ερευνητές τους καταγράφουν στην ομάδα αυτών που καταναλώνουν καφέ ή εκείνων οι οποίοι δεν καταναλώνουν, αντίστοιχα. Οι δύο μελετώμενοι πληθυσμοί ατόμων οι οποίοι καταναλώνουν καφέ και ατόμων που δεν καταναλώνουν καφέ κινούνται

στον χρόνο και οι ερευνητές καταγράφουν την απαιτούμενη πληροφορία σε τακτά χρονικά διαστήματα μέχρι να ολοκληρωθεί το χρονικό διάστημα των 20 ετών. Έπειτα, υπολογίζεται η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου σε αυτούς που καταναλώνουν καφέ και σε εκείνους οι οποίοι δεν καταναλώνουν καφέ και ακολούθως πραγματοποιείται η αντίστοιχη σύγκριση. Εάν η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι μεγαλύτερη σε αυτούς που καταναλώνουν καφέ σε σχέση με εκείνους οι οποίοι δεν καταναλώνουν, τότε η κατανάλωση καφέ σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου, ενώ, αντίθετα, εάν η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι μικρότερη σε αυτούς που καταναλώνουν καφέ σε σχέση με εκείνους οι οποίοι δεν καταναλώνουν, τότε η κατανάλωση καφέ σχετίζεται με μείωση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου.

### 3.3. Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»

Στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (“case-control” studies), μια ομάδα ασθενών από μια συγκεκριμένη πάθηση συγκρίνεται με μια ομάδα υγιών ατόμων ως προς τη μελετώμενη πάθηση που καλούνται «μάρτυρες».<sup>6-13,15</sup> Οι ασθενείς και οι «μάρτυρες» ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία ή στην κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή, ανήκουν δηλαδή στους εκτεθειμένους ή μη, αντίστοιχα. Στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», αρχικά καθορίζονται οι ασθενείς και οι «μάρτυρες», καθορίζονται δηλαδή τα άτομα που πάσχουν ή όχι από μια συγκεκριμένη πάθηση, και στη συνέχεια λαμβάνεται η πληροφορία αναφορικά με το αν ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία ή στην κατηγορία αναφοράς του μελετώμενου προσδιοριστή.

Για παράδειγμα, σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας (προσδιοριστή) και εμφάνισης ή όχι καρκίνου του πνεύμονα (έκβασης), αρχικά καθορίζονται οι ασθενείς και στη συνέχεια επιλέγεται ένα κατάλληλο δείγμα «μαρτύρων», οι οποίοι δεν πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα. Στη συνέχεια, οι ασθενείς και οι «μάρτυρες» ταξινομούνται σε καπνιστές ή μη.

### 3.4. Κλινικές δοκιμές

Οι κλινικές δοκιμές (clinical trials) διεξάγονται για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε πάσχοντες.<sup>6-13,16,17</sup> Στις μελέτες αυτές, τα μελετώμενα άτομα πάσχουν ήδη από μια συγκεκριμένη πάθηση και η εν λόγω πάθηση δεν αποτελεί τη μελετώμενη έκβαση. Η μελετώμενη έκβαση είναι οι συνέπειες της πάθησης, όπως ο θάνατος, η εμφάνιση επιπλοκών, η εμφάνιση καταλοίπων, η ίαση κ.ά.



Στις κλινικές δοκιμές, οι μελετώμενοι πάσχοντες κατανέμονται με τυχαίο τρόπο στην ενδεικτική κατηγορία (θεραπευτική παρέμβαση Α) και στην κατηγορία αναφοράς (θεραπευτική παρέμβαση Β) του μελετώμενου προσδιοριστή και έπειτα παρακολουθούνται, οπότε καταγράφεται η πληροφορία αναφορικά με τη μελετώμενη έκβαση. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των κλινικών δοκιμών είναι το γεγονός ότι η κατανομή των συμμετεχόντων στις κατηγορίες του προσδιοριστή πραγματοποιείται με τυχαίο τρόπο, με αποτέλεσμα το συστηματικό σφάλμα να είναι μικρότερο σε σχέση με τις μη πειραματικές μελέτες. Με την τυχαιοποίηση (randomization), οι ερευνητές επιτυγχάνουν η κατανομή κάθε πάσχοντα σε μία από τις δύο ομάδες να είναι ανεξάρτητη από τους υπόλοιπους πάσχοντες και επί πλέον να μην επηρεάζεται από τις προτιμήσεις του ιατρού ή του πάσχοντα. Στην περίπτωση που υπάρχουν δύο μελετώμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις με ισοδύναμο αριθμό ατόμων σε κάθε ομάδα, τότε η πιθανότητα κάθε πάσχοντα να ανήκει σε μία από τις δύο ομάδες είναι 50%.

Σημειώνεται ότι στις κλινικές δοκιμές τα μελετώμενα άτομα είναι πάσχοντα και επί πλέον εφαρμόζεται η τυχαιοποίηση, ενώ, αντίθετα, στις μελέτες κοόρτης τα μελετώμενα άτομα είναι υγιή και δεν είναι δυνατή η εφαρμογή της τυχαιοποίησης.

#### 4. ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ

Σε κάθε μελέτη, οι ερευνητές χρησιμοποιούν, συνήθως, ένα δείγμα (sample) του πληθυσμού-πηγή (source population) και όχι ολόκληρο τον πληθυσμό-πηγή.<sup>18</sup> Ο πληθυσμός-πηγή αποτελεί το σύνολο των δυνατών παρατηρήσεων που θα μπορούσαν θεωρητικά να πραγματοποιηθούν σε μια μελέτη, ενώ το δείγμα είναι ένα υποσύνολο των παρατηρήσεων αυτών. Το ιδανικό σενάριο σε μια μελέτη είναι να συμπεριληφθούν όλα τα άτομα του πληθυσμού-πηγή, καθώς στη συγκεκριμένη περίπτωση η μέτρηση που θα πραγματοποιηθεί θα έχει και το μικρότερο σφάλμα. Είναι σαφές, όμως, ότι για οικονομικούς και πρακτικούς λόγους μια μελέτη, συνήθως, δεν διενεργείται στον πληθυσμό-πηγή, αλλά σε ένα δείγμα του. Για παράδειγμα, εάν σε μια μελέτη διερευνάται το μέσο ύψος των ενηλίκων Ελλήνων οι οποίοι κατοικούν στην Ελλάδα, τότε οι παρατηρήσεις είναι τα ύψη των ατόμων και ο πληθυσμός-πηγή είναι όλοι οι ενήλικες Έλληνες που κατοικούν στην Ελλάδα. Στην περίπτωση αυτή, είναι πρακτικά αδύνατον να διεξαχθεί μια μελέτη στην οποία θα μετρηθεί το ύψος όλων των ενηλίκων Ελλήνων που κατοικούν στην Ελλάδα. Αντίθετα, είναι εφικτή η εκπόνηση μιας μελέτης με συγκεκριμένο αριθμό ατόμων που συνιστούν το δείγμα της μελέτης.

Έτσι, στις μελέτες χρησιμοποιούνται δείγματα σχετικά

με την εξαγωγή συμπερασμάτων για τους αντίστοιχους πληθυσμούς. Χρησιμοποιώντας δείγματα, περιορίζεται βέβαια η ακρίβεια των μετρήσεων, αλλά στην πράξη είναι αδύνατον να εκπονηθούν μελέτες με τη συμμετοχή ολόκληρου του πληθυσμού-πηγή. Η ακρίβεια των μετρήσεων, πάντως, σε μια μελέτη μπορεί να ενισχυθεί με την αύξηση του αριθμού των παρατηρήσεων του δείγματος.

Οι ερευνητές σε μια μελέτη καλούνται να επιλέξουν ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα από έναν πληθυσμό-πηγή. Εάν το δείγμα μιας μελέτης είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού-πηγή από τον οποίο προέρχεται, τότε είναι δυνατή η γενίκευση των αποτελεσμάτων της μελέτης στον πληθυσμό-πηγή. Η επιλογή ενός μη αντιπροσωπευτικού δείγματος περιορίζει την εγκυρότητα μιας μελέτης, οπότε δεν είναι δυνατή η γενίκευση των αποτελεσμάτων της στον πληθυσμό-πηγή. Η ιδανική επιλογή ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος από τον πληθυσμό-πηγή επιτυγχάνεται μέσω της τυχαίας δειγματοληψίας (random sampling) των παρατηρήσεων που συνιστούν το δείγμα. Δυστυχώς, όμως, σε αρκετές περιπτώσεις είναι αδύνατη η τυχαία δειγματοληψία για πρακτικούς και οικονομικούς λόγους, με αποτέλεσμα η επιλογή του δείγματος σε μια μελέτη να μην είναι τυχαία. Στην περίπτωση αυτή, μειώνεται σημαντικά η αξιοπιστία μιας μελέτης και τα αποτελέσματά της δεν μπορούν να γενικευτούν και να αφορούν σε ολόκληρο τον πληθυσμό-πηγή. Η τυχαία δειγματοληψία μπορεί να είναι απλή, συστηματική ή στρωματοποιημένη.

Η μη τυχαία δειγματοληψία (non random sampling) μπορεί να εφαρμοστεί στις μελέτες μόνο στην περίπτωση που δεν είναι εφικτή η τυχαία δειγματοληψία, καθώς δεν συμπεριλαμβάνει την τυχαία επιλογή των παρατηρήσεων του δείγματος. Εφαρμόζοντας τη μη τυχαία δειγματοληψία προκύπτουν δείγματα ευκολίας (convenience samples), που πρέπει να αποτελούν την τελευταία επιλογή στον σχεδιασμό των μελετών. Στην περίπτωση αυτή, είτε οι ερευνητές επιλέγουν ορισμένα άτομα είτε τα ίδια τα άτομα επιλέγουν να συμμετάσχουν εθελοντικά, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η γενίκευση των συμπερασμάτων της μελέτης στον πληθυσμό-πηγή από τον οποίο προέρχεται το δείγμα. Για παράδειγμα, ένα δείγμα εθελοντών αιμοδοτών σε μια μελέτη δεν αποτελεί τυχαίο δείγμα, καθώς τα ίδια τα άτομα επέλεξαν εθελοντικά να γίνουν δωρητές αίματος.

#### 5. ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Επισημαίνεται ότι ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος (sample size) σε μια μελέτη αποτελεί ένα εξαιρετικά σύνθετο μαθηματικό ζήτημα και στην περίπτωση αυτή απαιτείται πάντοτε η συνεισφορά των στατιστικών.<sup>16,19-22</sup> Το μέγεθος δείγματος είναι ο ελάχιστος αριθμός παρατηρήσε-

ων που απαιτούνται σε μια μελέτη για την ανάδειξη μιας σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης ως στατιστικά σημαντικής. Το μέγεθος δείγματος εξαρτάται από πολλές παραμέτρους, όπως π.χ. η ερευνητική υπόθεση, το είδος των μεταβλητών που είναι ο προσδιοριστής και η έκβαση, η μεταβλητότητα των παρατηρήσεων, το μέγεθος της ισχύος της σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης, η στατιστική σημαντικότητα κ.ά. Για τον λόγο αυτόν, δυστυχώς, δεν υπάρχει μια συγκεκριμένη μαθηματική μεθοδολογία που να εφαρμόζεται σε όλες τις μελέτες, αλλά διαφορετικές μαθηματικές ισότητες οι οποίες εφαρμόζονται ανάλογα με τη μελέτη. Οι μεγάλες δυσκολίες που υπάρχουν στον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος καθιστούν απαραίτητη τη συνεργασία των ερευνητών με τους στατιστικούς πριν από την έναρξη της μελέτης, έτσι ώστε να καθοριστεί το μέγεθος του δείγματος με τη χρήση των κατάλληλων εξειδικευμένων στατιστικών προγραμμάτων. Εάν το μέγεθος του δείγματος είναι πολύ μεγάλο και οι ερευνητές δεν έχουν τη δυνατότητα να συμπεριλάβουν στη μελέτη τους τον ελάχιστο αυτόν αριθμό παρατηρήσεων, τότε θα πρέπει είτε να αναπροσαρμόσουν το ερευνητικό τους πρωτόκολλο είτε να μην εκπονήσουν τη μελέτη.

## 6. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ

Η χρήση των κατάλληλων εργαλείων μέτρησης στις μελέτες για τη συλλογή των απαραίτητων δεδομένων είναι πρωταρχικής σημασίας.<sup>5,23,24</sup> Η εγκυρότητα (validity) και η αξιοπιστία (reliability) των συμπερασμάτων των μελετών καθορίζονται σε σημαντικό βαθμό και από την καταλληλότητα των εργαλείων μέτρησης που χρησιμοποιούνται. Δυστυχώς, όμως, αρκετοί ερευνητές δεν έχουν αντιληφθεί την αναγκαιότητα χρήσης των κατάλληλων εργαλείων μέτρησης, με αποτέλεσμα σε αρκετές περιπτώσεις να μη δίνουν ιδιαίτερη σημασία στα εργαλεία μέτρησης που χρησιμοποιούνται. Τα συνηθέστερα εργαλεία μέτρησης για τη συλλογή των απαιτούμενων δεδομένων σε μια μελέτη είναι τα επιδημιολογικά δελτία και τα ερωτηματολόγια. Επισημαίνεται ότι τα λάθη και οι παραλείψεις που γίνονται αντιληπτά από τους ερευνητές έπειτα από την ολοκλήρωση της μελέτης και της συλλογής των δεδομένων με τα εργαλεία μέτρησης δεν είναι δυνατόν να διορθωθούν παρά μόνο εάν διεξαχθεί εκ νέου η μελέτη με τις απαιτούμενες διορθώσεις στα εργαλεία μέτρησης, κάτι όμως το οποίο είναι πρακτικά ανέφικτο, καθώς αυξάνεται σημαντικά τόσο ο χρόνος όσο και το κόστος διεξαγωγής της μελέτης. Για τον λόγο αυτόν, είναι απαραίτητο να διεξάγεται μια πιλοτική μελέτη (pilot study), με σχετικά μικρό αριθμό συμμετεχόντων (περίπου 30–50), έτσι ώστε να πραγματοποιείται μια προκαταρκτική εκτίμηση των

εργαλείων μέτρησης και να διορθώνονται τα λάθη και οι παραλείψεις στον μεγαλύτερο δυνατό βαθμό.

Στην περίπτωση των επιδημιολογικών δελτίων, οι ερευνητές καταγράφουν την απαιτούμενη πληροφορία είτε χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα αρχεία είτε συλλέγοντας πρωτογενώς τα δεδομένα.<sup>6</sup> Για παράδειγμα, σε μια μελέτη για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της λήψης ή όχι H<sub>2</sub> ανταγωνιστών (προσδιοριστή) και της εμφάνισης ή όχι νεκρωτικής εντεροκολίτιδας σε πρόωρα νεογνά (έκβασης) που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, οι ερευνητές καταγράφουν την απαιτούμενη πληροφορία, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο επιδημιολογικό δελτίο. Εάν η εν λόγω μελέτη είναι μελέτη κοόρτης, τότε οι ερευνητές θα συλλέξουν πρωτογενώς τα δεδομένα, θα καταγράψουν δηλαδή την απαιτούμενη πληροφορία για τα νεογνά από την έναρξη της μελέτης μέχρι την ολοκλήρωσή της. Αντίθετα, εάν πραγματοποιηθεί μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων», τότε οι ερευνητές θα χρησιμοποιήσουν τα αρχεία των νεογνών και των μητέρων τους στο νοσοκομείο στο οποίο έλαβε χώρα η νοσηλεία, έτσι ώστε να καταγράψουν την απαιτούμενη πληροφορία.

Σε μια μελέτη είναι δυνατόν είτε να δημιουργηθεί ένα νέο ερωτηματολόγιο είτε να χρησιμοποιηθεί ένα ήδη υπάρχον με αποδεδειγμένη εγκυρότητα και αξιοπιστία σε προγενέστερες μελέτες. Σε ορισμένες μελέτες εξ άλλου δημιουργείται ένα νέο ερωτηματολόγιο και ταυτόχρονα χρησιμοποιείται και ένα υπάρχον. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι ερευνητές δημιουργούν ένα νέο ερωτηματολόγιο αναφορικά με τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, έπειτα από κατάλληλη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση. Στην περίπτωση αυτή, οι ερευνητές επιλέγουν τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά που θεωρούν απαραίτητα για να συμπεριλάβουν στη μελέτη τους. Για τη μέτρηση αφηρημένων ή σύνθετων εννοιών, όπως η ποιότητα ζωής, η ικανοποίηση, η επαγγελματική εξουθένωση, η συναισθηματική νοημοσύνη, οι στάσεις αναφορικά με διάφορα θέματα κ.ά., σχεδόν πάντα χρησιμοποιούνται ερωτηματολόγια που έχουν χρησιμοποιηθεί ήδη σε προγενέστερες μελέτες και έχουν εμφανίσει αποδεκτή εγκυρότητα και αξιοπιστία. Επισημαίνεται ότι ένα ερωτηματολόγιο σε μια μελέτη συνήθως αποτελείται από περισσότερες από μία ενότητες, κάθε μια από τις οποίες μετρά διαφορετικές διαστάσεις ή έννοιες. Για παράδειγμα, σε μια συγχρονική μελέτη για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ δημογραφικών χαρακτηριστικών και ποιότητας ζωής θα χρησιμοποιηθεί ένα ερωτηματολόγιο με δύο διαφορετικές ενότητες: (α) Η πρώτη ενότητα θα περιλαμβάνει ερωτήσεις αναφορικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και (β) η δεύτερη ενότητα θα περιλαμβάνει ερωτήσεις για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής.

## 7. ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Οι ηθικές αρχές που οφείλουν να διέπουν τη διεξαγωγή μιας μελέτης θα πρέπει να απασχολούν τους ερευνητές από τον σχεδιασμό της μελέτης έως και τη δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων της.<sup>25-28</sup> Η Διακήρυξη του Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki)<sup>29</sup> δημιουργήθηκε το 1964 και μετά από εννέα αναθεωρήσεις, με τελευταία αυτή του 2013, αναγνωρίζεται διεθνώς ως ο θεμέλιος λίθος για την εφαρμογή των ηθικών αρχών που πρέπει να διέπουν τις μελέτες οι οποίες διεξάγονται σε ανθρώπινους πληθυσμούς. Σύμφωνα με τη διακήρυξη αυτή, η βασική επιδίωξη των ερευνητών σε μια μελέτη πρέπει να είναι το όφελος των ατόμων και όχι βέβαια το προσωπικό όφελος. Επί πλέον, ο σχεδιασμός και η εκπόνηση μιας μελέτης απαιτούν την ύπαρξη ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου, το οποίο πρέπει να αναλύει τα ηθικά ζητήματα που περιλαμβάνονται στη μελέτη. Για παράδειγμα, το πρωτόκολλο μιας μελέτης πρέπει να περιλαμβάνει τις πηγές χρηματοδότησης, τον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται η πληροφορημένη συναίνεση των συμμετεχόντων, τα πιθανά οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους για τους συμμετέχοντες, τα δικαιώματα των συμμετεχόντων κ.ά. Η έναρξη μιας μελέτης προϋποθέτει την έγκριση του ερευνητικού της πρωτοκόλλου από μια επιτροπή διασφάλισης των ηθικών ζητημάτων.

Η πληροφορημένη συναίνεση των συμμετεχόντων σε μια μελέτη είναι πρωταρχικής σημασίας και πρέπει να εξασφαλίζεται πάντοτε. Πιο συγκεκριμένα, οι υποψήφιοι συμμετέχοντες πρέπει να ενημερώνονται με σαφήνεια και ολοκληρωμένα για τον σκοπό, τον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή της μελέτης, έτσι ώστε να αποφασίζουν ελεύθερα και ενημερωμένα για τη συμμετοχή τους ή όχι. Για

παράδειγμα, εάν σε μια μελέτη συμμετέχουν και μετανάστες που δεν έχουν επαρκή γνώση της ελληνικής γλώσσας, τότε οι ερευνητές πρέπει να συνεργαστούν με τους κατάλληλους μεταφραστές, έτσι ώστε τόσο οι μετανάστες όσο και οι γηγενείς συμμετέχοντες να ενημερωθούν στον ίδιο βαθμό. Σημειώνεται ότι οι υποψήφιοι συμμετέχοντες που συμφωνούν τελικά να λάβουν μέρος σε μια μελέτη πρέπει να υπογράφουν και το σχετικό έντυπο πληροφορημένης συναίνεσης.

## 8. ΣΥΝΟΨΗ

Ο σχεδιασμός και η εκπόνηση μιας μελέτης με όσο το δυνατόν μικρότερο σφάλμα αποτελεί μια εξαιρετικά επίπονη και χρονοβόρα διαδικασία. Στην περίπτωση αυτή, είναι απαραίτητη η γνώση των βασικών αρχών της μεθοδολογίας της έρευνας, της επιδημιολογίας και της στατιστικής, τριών δηλαδή επιστημονικών κλάδων με ευρύ και σύνθετο περιεχόμενο. Στο παρόν άρθρο αναλύθηκαν οι βασικές αρχές σχεδιασμού των μελετών, με σκοπό οι επαγγελματίες υγείας να μπορούν αρχικά να διαβάζουν κριτικά την αντίστοιχη βιβλιογραφία και ακολούθως να σχεδιάζουν και να εκπονούν αξιόπιστες και έγκυρες μελέτες. Πρόκειται βέβαια για μια εξαιρετικά δύσκολη διαδικασία που απαιτεί χρόνο, υπομονή και συστηματική προσπάθεια. Για τον λόγο αυτόν, οι ερευνητές δεν πρέπει να απογοητεύονται από τα πιθανά λάθη τους στον σχεδιασμό και στην εκπόνηση των μελετών, αλλά να διδάσκονται από αυτά και να μην τα επαναλαμβάνουν. Η γνώση που προκύπτει από τα αποτελέσματα των αξιόπιστων και έγκυρων μελετών είναι απαραίτητο εφόδιο για την παροχή ορθολογικής φροντίδας υγείας από τους επαγγελματίες υγείας.

## ABSTRACT

### Methodological design of studies

P. GALANIS

*Department of Nursing, Center for Health Services Management and Evaluation,  
National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(4):559–566*

In order to acquire appropriate knowledge for taking rational decisions in the health sciences, design and conduct of reliable and valid studies is necessary. The results of such studies constitute the evidence, or otherwise, the knowledge that health professionals use in order to provide the best health care. Health professionals need to design and conduct studies with the minimum bias, and then apply the conclusions of these studies in their clinical practice. In brief, the fundamental principles of design of a study include: Determination of the scientific hypothesis, choice of the appropriate kind of study, application of an appropriate sampling method, sample size estimation, choice of the appropriate measurement tools and application of ethical principles. Knowledge of the fundamental principles of research methodology, epidemiology and statistics is necessary in order for studies to be designed and conducted

with minimum bias. As the content of these three scientific branches is broad and complex, time, patience and effort are needed by the researchers to fulfil the aims of their studies.

**Key words:** Design, Ethical issues, Sample size, Sampling, Scientific hypothesis, Study

## Βιβλιογραφία

1. EVANS J. *How to be a researcher: A strategic guide for academic success*. 2nd ed. Routledge, New York, 2016
2. BELL J, WATERS S. *Doing your research project: A guide for first-time researchers*. 6th ed. McGraw Hill Education, Berkshire, 2014
3. PEQUEGNAT W, STOVER E, BOYCE CA. *How to write a successful research grant application*. 2nd ed. Springer, New York, 2011
4. BLAXTER L, HUGHES C, TIGHT M. *How to research*. 3rd ed. Open University Press, New York, 2006
5. BERRY R. *The research project: How to write it*. 5th ed. Routledge, London, 2004
6. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. *Μεθοδολογία της έρευνας στις επιστήμες υγείας*. Εκδόσεις Κριτική, Αθήνα, 2017
7. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Κλινική και επιδημιολογική έρευνα*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2012
8. ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. 2nd ed. Oxford University Press, New York, 2012
9. OLSEN J, CHRISTENSEN K, MURRAY J, EKBOM A. *An introduction to epidemiology for health professionals*. Springer-Verlag, New York, 2010
10. GORDIS L. *Epidemiology*. 4th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2009
11. ROTHMAN KJ, GREENLAND S, LASH TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2008
12. KLEINBAUM DG, SULLIVAN KM, BARKER ND. *A pocket guide to epidemiology*. Springer-Verlag, New York, 2007
13. AHRENS W, PIGEOT I. *Handbook of epidemiology*. Springer, Berlin, 2006
14. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Μελέτες κοόρτης. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2011, 28:111–126
15. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Μελέτες «ασθενών-μαρτύρων». *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2012, 29:240–257
16. MACHIN D, DAY S, GREEN S. *Textbook of clinical trials*. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, 2004
17. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Κλινικές δοκιμές. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2012, 29:489–507
18. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Μεθοδολογία δειγματοληψίας στις επιδημιολογικές μελέτες. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2012, 29:632–637
19. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Αναγκαίος αριθμός πασχόντων στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2009, 26:544–557
20. STEWART A. *Basic statistics and epidemiology: A practical guide*. Radcliffe Medical Press, Oxford, 2002
21. WOODWARD M. *Epidemiology: Study design and data analysis*. Chapman & Hall/CRC, New York, 1999
22. FRIEDMAN LM, FURBERG CD, DEMETS DL. *Fundamentals of clinical trials*. 3rd ed. Springer, New York, 1998
23. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Εγκυρότητα και αξιοπιστία των ερωτηματολογίων στις επιδημιολογικές μελέτες. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2013, 30:97–110
24. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Χρησιμοποιώντας το κατάλληλο ερωτηματολόγιο στις επιδημιολογικές μελέτες. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2012, 29:744–755
25. WORLD MEDICAL ASSOCIATION. *Medical ethics manual*. 3rd ed. World Medical Association Inc, Ferney-Voltaire, 2015
26. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. *Βασικές αρχές συγγραφής και δημοσίευσης ερευνητικών άρθρων στις επιστήμες υγείας*. Broken Hill Publishers Ltd & Πασχαλίδης ΑΕ, Λευκωσία, 2015
27. MACLEAN A. *Autonomy, informed consent and medical law: A relational challenge*. Cambridge University Press, Cambridge, 2009
28. HOPE T, SAVULESCU J, HENDRICK J. *Medical ethics and law: The core curriculum*. 2nd ed. Churchill Livingstone Elsevier, Oxford, 2008
29. WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013, 310:2191–2194

*Corresponding author:*

P. Galanis, 67 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: pegalan@nurs.uoa.gr