

PODSTAWOWE POJĘCIA I MIARY W EPIDEMIOLOGII

Podstawowym pojęciem w epidemiologii jest **populacja**. W pierwotnym sensie słowa populację stanowią wszyscy ludzie zamieszkujący dany obszar: glob ziemski, kraj, region. Ale termin ten używany też bywa w innym, bardziej technicznym znaczeniu. Nie musi wtedy dotyczyć wyłącznie ludzi, a może być stosowany również do innych jednostek: przedmiotów, zdarzeń, instytucji, dokumentów. W tym znaczeniu populację stanowi zdefiniowany odpowiednio dla danego badania zbiór jednostek, z którego pobieramy próbę do badań i do którego mają odnosić się zamierzone wyniki badania.

Próba jest to podzbiór populacji, na którym dokonywane są pomiary i przeprowadzana jest analiza statystyczna. Wybór elementów (osób) do próby nazywamy **selekcją**. Jeżeli selekcja spełnia warunek **reprezentatywności**, wyniki uzyskane w badaniu próby można odnieść do populacji.

Dobór losowy (*randomizacja*). Słowo „*random*”¹ w swym statystycznym znaczeniu odnosi się do sekwencji obserwacji, aktywności, przyporządkowań i t.p. które są wynikiem procesu losowego, w którym prawdopodobieństwo każdego ciągu zdarzeń jest znane lub może zostać określone. Randomizacja jest procesem przyporządkowania pacjentów (jednostek badanych) grupom badawczym przy użyciu procesu losowego scharakteryzowanego wyżej. Nie jest to każde przyporządkowanie przypadkowe, ani „jak leci”, ale wymaga umiejętnego korzystania z tablic liczb losowych lub odpowiednich generatorów komputerowych. Rzuty monetą lub kostką nie spełniają w pełni wymogów randomizacji.

Błąd jest to odejście od prawdy. Możemy mieć do czynienia z błędami przypadkowymi, rozłożonymi losowo, które obniżają **precyzję** badań i **powtarzalność** (*reliability*) wyników; lub z błędami systematycznymi wynikającymi ze **stronniczości** (*bias*), zwykle niezamierzonej, naszych selekcji lub pomiarów i w konsekwencji nieprawidłowego zaklasyfikowania jednostek.

¹ Podawanie w cudzysłowach lub nawiasach przy terminach polskich, terminy używane w epidemiologii anglosaskiej mają na celu ułatwienie wyłowienia z gąszczy synonimów tych określeń, które zdomowały się

Dobłą ilustracją zdefiniowanych wyżej rozróżnień jest strzelanie do tarczy. Duży rozrzut oznacza małą precyzję i małą powtarzalność wyników. Położenie punktu centralnego trafień, czyli takiego, do którego suma odległości trafień jest najmniejsza względem środka tarczy, jest miarą **trafności** (*validity, internal validity*) strzelania, obecności lub braku błędu **stronniczości** (*bias*). Możemy mieć do czynienia ze strzelaniem precyzyjnym, ale nietrafnym, gdy rozrzut trafień jest mały, a punkt centralny jest odległy od środka tarczy. Mówimy wtedy, że błąd przypadkowy jest mały, a błąd systematyczny duży. Możemy mieć też duży błąd przypadkowy, a mały systematyczny, gdy średnia trafień jest bliska środka tarczy, ale ich rozrzut jest duży.

Jeśli wyniki uzyskane na naszej próbie lub badanej populacji możemy odnieść do szerszej populacji, której bezpośrednio badana populacja jest podzbiorem, mówimy o **trafności zewnętrznej** (*external validity*), nazywanej inaczej generalizowalnością lub prawomocnym uogólnieniem wyników.

W badaniach epidemiologicznych, podobnie jak w innych badaniach, często stawiamy sobie tzw. pytania rozstrzygnięcia. Czy spośród dwóch zdań sprzecznych ze sobą, a odnoszących się do przedmiotu naszych badań mamy wybrać pierwsze, czy drugie? Zdania takie nazywamy hipotezami. Nie zawsze, ale zazwyczaj pierwsze z tych zdań przyjmuje jako prawdziwą naszą dotychczasową wiedzę - *status quo*. Zdanie to uznajemy za **hipotezę zerową**. Zdanie przeciwne, że prawdziwy jest stan inny, ni - uznawany dotychczas, nazywamy **hipotezą alternatywną**. W odpowiedzi na pytanie, czy praca z azbestem stanowi zagrożenie powstaniem raka płuc, hipoteza zerowa będzie głosić, że nie, a hipoteza alternatywna, że tak. Nie jest to reguła sztywna. Stojąc na rozstaju dróg możemy pytanie formułować różnie: Czy ta droga prowadzi do miasta X? Która z tych dwu dróg prowadzi do miasta X? Ale zawsze muszą to być pytania rozstrzygnięcia, które nie mogą być jednocześnie prawdziwe. Jeśli do miasta prowadzą obie drogi, odpowiedzi na drugie z podanych wyżej pytań nie stanowią układu hipotez.

Błędy w testowaniu hipotez:

w terminologii epidemiologicznej. Niestety polska terminologia epidemiologiczna jest znacznie uboższa, co naraża czytelnika na korzystanie z nie zawsze niezawodnego wycucia językowego.

1. Błąd pierwszego rodzaju polega na odrzuceniu hipotezy zerowej, gdy jest ona prawdziwa. Prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju jest mierzone poziomem **znamienności testu: α** .
2. Błąd drugiego rodzaju polega zaakceptowaniu hipotezy zerowej, jeśli jest ona fałszywa. Prawdopodobieństwo popełnienia błędu drugiego rodzaju stanowi dopełnienie **współczynnika mocy testu: $(1-\beta)$** .

Zmienne są to wartości liczbowe lub opisowe przyporządkowane cechom jednostek będących przedmiotem analizy. **Wynik** (*outcome variable, indicator variable*) jest tą zasadniczą wartością, której dotyczy badanie. Może to być choroba, lub jej zejście: wyleczenie śmierć czy stan przewlekły, może to być rezultat naszych zabiegów rehabilitacyjnych lub oświatowych. **Zmienne analizy** (*analysis variables, predictors*) są to zmienne, których związek przyczynowy lub tylko związek statystyczny ze zmienną wynikową jest badany. Często zmienne analizy stanowią jakościowe lub ilościowe określenia czynników **narażenia** (*exposure*), których związek z **wynikiem** np. zachorowaniem jest badany. Jeżeli w badaniu wykażemy, że narażenie zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na daną chorobę, to możemy je uznać za **czynnik ryzyka** tej choroby, a po uwzględnieniu dodatkowych kryteriów, jako jej **przyczynę**. Łatwa do zauważenia jest analogia narażenia i wyniku ze zmiennymi niezależną i zależną w funkcjach matematycznych.

Zmienne kategoryczne mogą przybierać tylko wartości dyskretne, których liczbę można policzyć. Są to grupy wieku, płeć, rasa, narodowość.

Zmienne ciągle mogą przybierać w swym realnym zakresie wszystkie wartości ze zbiorów liczb rzeczywistych odpowiadających temu zakresowi. Liczby wymierne stanowią dostateczne ich przybliżenie.

Wśród zmiennych kategorycznych mamy zmienne **nominalne** i zmienne **porządkowe**. Zmiennych nominalnych, jak płeć czy rasa, nie możemy uporządkować w szereg według kryterium większości lub następstwa. Natomiast zmienne porządkowe możemy uporządkować, choć nie we wszystkich przypadkach ma sens przypisywanie im liczb. Na przykład ból może być niewielki, wyraźny, silny, bardzo silny, nie do zniesienia. Ale nie

ma podstaw, aby podawać różnicę między bólem silnym, a nie do zniesienia lub stosunek ile razy większy jest ból nie do zniesienia od bólu silnego.

Zmienne kardynalne to takie, w obrębie których ma sens mierzenie różnicy pomiędzy wielkościami. Wszystkie zmienne kardynalne są oczywiście zmiennymi porządkowymi.

Jeśli charakter zmiennej kardynalnej pozwala na określanie tylko różnicy między wartościami, mamy do czynienia ze **skalą interwałową**. Zmiennymi interwałowymi są zazwyczaj skale arbitralne, jak np. skala temperatury Celsjusza. Możemy powiedzieć, że od 10 do 30 stopni temperatura wzrosła o 20 stopni, ale nie ma sensu powiedzieć, że wzrosła trzykrotnie. Natomiast zmienne takie jak ciężar ciała, wiek, ciśnienie krwi pozwalają na zastosowanie **skali stosunków**, w której możliwe jest dzielenie wielkości przez siebie. Możemy z sensem powiedzieć, że Jan jest trzy razy starszy od Piotra i waży dwa razy więcej.

Statystyka w języku polskim jest nauką. Natomiast w języku angielskim nauka nazywa się „*statistics*”, co dałoby się przetłumaczyć na „statystyki” w liczbie mnogiej. Po angielsku „*statistic*” oznacza funkcję określającą pewne cechy rozkładu elementów w zbiorze. I tak mamy „statystykę *t*” określającą właściwości prawdopodobieństwa rozkładu Studenta, czy „statystykę *z*” określającą właściwości prawdopodobieństwa rozkładu normalnego (Gaussa). Uświadomienie sobie tej dwuznaczności pozwoli nam na uniknięcie nieporozumień przy czytaniu dalszych partii tekstu.

Proporcja jest definiowana w epidemiologii jako stosunek części jakiejś całości do tej całości. Jest to inne znaczenie niż wynieśliśmy ze szkolnego kursu matematyki, gdzie proporcja oznacza równość dwóch stosunków (ilorazów).

Stosunek jest to iloraz dwu wielkości o tym samym mianie i w związku z tym jest liczbą niemianowaną.

„**Rate**” w epidemiologii anglosaskiej oznacza iloczyn dwu wielkości o różnym mianie, przy czym w mianowniku zazwyczaj jest czas lub zmienna przestrzenna (powierzchnia lub objętość). W języku polskim nie mamy tu jednego odpowiednika. Może to być prędkość, częstość, czy zagęszczenie (np. liczba mieszkańców na km²). „**Rate**” zawsze ma miano. Należy jednak zaznaczyć, że to dość purystyczne podejście nie

przez wszystkich epidemiologów jest przestrzegane i w literaturze anglojęzycznej zdarza się użycie słowa „rate” do określenia stosunku dwóch liczb niemianowanych lub o tym samym mianie.

„*Odds*” to kolejny termin epidemiologiczny niemający precyzyjnego odpowiednika w języku polskim. Stosując słownikowe tłumaczenie na „szanse” należy pamiętać o precyzyjnym epidemiologicznym zastosowaniu tego słowa. W epidemiologii *odds* oznacza stosunek części zbioru do jego dopełnienia. Jeżeli w próbie 80 osób występuje 20 osób ze skurczowym ciśnieniem tętniczym powyżej 140 mmHg, to *odds* należenia do tej grupy jest: $20 / (80-20) = 1/3$. Łatwo spostrzec, że „odds” jest zawsze większe od proporcji. Zauważmy też, że proporcja zdarzeń w zbiorze daje nam prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia wśród innych zdarzeń lub elementów zbioru, natomiast *odds*, co najwyżej prawdopodobieństwo to przybliża. Przybliżenie to jest tym dokładniejsze, im zdarzenie jest rzadsze.

Terminy wymienione powyżej są używane w epidemiologii, ale mogą odnosić się i do innych dziedzin. Kolejne definicje dotyczą miar specyficznie epidemiologicznych.

Analiza narażenia (ekspozycji).

Narażenie na czynnik, o którym zakładamy, że wywołuje chorobę lub modyfikuje jej przebieg bywa w epidemiologii niekiedy nazywane ekspozycją. Bywa, że narażenie jest krótkotrwałym wydarzeniem jednorazowym jak kąpiel w przeręblu lub jednorazowy kontakt płciowy z osobą zakażoną rzeżączką. Niekiedy jednak narażenie trwa długo i ma zmienny przebieg, jak w przypadku palenia papierosów. W takich sytuacjach zwykle dokonujemy sumarycznego podsumowania czasu i intensywności narażenia wprowadzając wskaźniki uwzględniające obie zmienne: intensywność i czas. Należy jednak pamiętać, że taki sposób przedstawienia narażenia może stanowić źródło istotnych błędów, szczególnie tam, gdzie występują ekstrema zakresu intensywności narażenia. Nie jest tym samym oddychanie 2% dwutlenkiem węgla w tlenie przez 10 godzin co 40% przez pół godziny. Charakter narażenia, a także doświadczenie i rozsądek badacza musi pomóc wybrać, kiedy najważniejsze będzie określenie maksymalnego stężenia bądź intensywności czynnika, kiedy najlepiej określi narażenie średnia dawka pomnożona

przez czas jego trwania, a kiedy skumulowana ilość danego czynnika będzie najwłaściwszą miarą narażenia.

Okres czasu między ekspozycją a pojawieniem się pierwszych klinicznych manifestacji chorób zakaźnych nosi nazwę **okresu inkubacji**, w stosunku do chorób niezakaźnych zwykle mówimy o **indukcji**. Okres ten może się wahać praktycznie od zera przy urazach do wielu lat w wypadku wirusów powolnych i/lub prionów. Na przykład nowe przypadki kuru pojawiały się na Nowej Gwinei jeszcze 27 lat po zaprzestaniu rytualnego kanibalizmu, który stanowił sposób przenoszenia czynnika zakaźnego. Uwzględnianie okresu indukcji jest istotne przy wykluczaniu z analizy przypadków pojawiających się zbyt wcześnie, aby mogły być związane przyczynowo z narażeniem.

Miary częstości występowania chorób.

Miary częstości występowania chorób używane najczęściej w epidemiologii należą do dwu szerokich kategorii: rozpowszechnienia - **chorobowości** (*prevalence*) i **zapadalności** (*incidence*). Chorobowość mierzy proporcję osób w populacji mających daną chorobę, lub inną badaną cechę, w zdefiniowanym momencie i dostarcza oszacowania prawdopodobieństwa (ryzyka), że dana osoba będzie chora w tej chwili, lub krótkim przedziale czasowym.

Formuła obliczania chorobowości:

$$\text{Chorobowość} = \frac{\text{Liczba osób chorych w populacji}}{\text{Liczebność populacji}}$$

Jeżeli na przykład w badaniach Framingham stwierdzono pośród osób w grupie wieku 52-85 lat, że 310 spośród 2477 osób badanych miało katarakty w chwili badania, chorobowość z powodu katarakt będzie: $P=310/2477=12.5\%$. „Punkt czasowy” może oznaczać dzień kalendarzowy, ale może też być definiowany jako określony moment w kursie zdarzeń i mieć różny czas realny dla różnych osób, jak na przykład pierwsza miesięczka, czy drugi dzień po operacji wyrostka.

Zapadalność mierzy liczbę nowych przypadków chorobowych (ale może być używana jako wskaźnik innych zdarzeń), które pojawiły się w badanej próbie (populacji)

w określonym przedziale czasowym. Istnieją dwie różne miary zapadalności: **zapadalność kumulacyjna** (zbiorcza) oraz **gęstość zapadalności**.

Zapadalność zbiorcza (CI) jest proporcją ludzi z badanej populacji, którzy zachorowali w określonym przedziale czasowym:

$$CI = \frac{\text{Liczba nowych przypadków choroby w danej populacji w określonym czasie}}{\text{Liczba populacji}}$$

Zapadalność zbiorcza stanowi oszacowanie prawdopodobieństwa zachorowania (ryzyka), że u danej osoby rozwinie się choroba w określonym przedziale czasu. Na przykład w badaniach nad użyciem doustnych środków antykoncepcyjnych i bakteriurią zbadano 2390 kobiet w wieku 16-49 lat wolnych od bakteriurii na początku badań. Spośród nich 482 używały doustnych środków antykoncepcyjnych na początku badań. Po trzyletniej obserwacji okazało się, że 27 spośród nich rozwinęło bakteriurię, co daje CI= 5.6%. Istotne w ocenie zapadalności zbiorczej jest określenie czasu obserwacji. Inaczej będzie ona postrzegana, jeśli czas obserwacji wynosił jeden miesiąc, a inaczej jeśli 10 lat.

Przy obliczaniu zapadalności zbiorczej zakładamy, że cała obserwowana próba jest włączona do badań na ich początku i obserwowana do końca badań. Wypadanie osób włączonych do badań z pola obserwacji stwarza bardzo duże trudności interpretacyjne, o których będzie mowa w rozdziale poświęconym badaniu **kohort**. Tu zauważmy tylko, że wypadanie badanych osób z pola obserwacji powoduje, że czas jaki obserwujemy jednostki włączone do badań, nie jest w tym przypadku taki sam dla wszystkich uczestników.

Pewien sposób na rozwiązanie tej trudności stanowi wprowadzenie innego wskaźnika, jakim jest gęstość zapadalności (ID). Jest on pomyślany jako chwilowa częstość rozwijania choroby w badanej populacji i jest definiowany w następujący sposób:

$$ID = \frac{\text{Liczba nowych przypadków wśród osób włączonych do badania}}{\text{Suma osobo - czasu obserwacji}}$$

Jak w każdej mierze zapadalności, w liczniku mamy tu liczbę nowych przypadków choroby, natomiast w mianowniku mamy sumę powstałą z dodania

indywidualnych czasów obserwacji wszystkich członków próby. Jest to bardzo użyteczny i sprawdzony praktycznie wskaźnik, ale intuicyjnie dość dziwaczny. Tysiąc osobo-lat możemy uzyskać obserwując pięćdziesiąt osób przez dwadzieścia lat lub tysiąc osób przez rok. W granicach rozsądku lepiej wskaźnik ten funkcjonuje przy krócej obserwowanych liczniejszych grupach niż na odwrót. Licznik i mianownik mają tu różne miana. Gęstość zapadalności nie jest zatem proporcją tylko „rate”. W przypadku zastosowania tego wskaźnika nie ma już konieczności utrzymywania kohorty stacjonarnej z jednym dla wszystkich początkiem i końcem badań. Można użyć kohorty dynamicznej, do której uczestnicy są włączani w różnym czasie i obserwowani przez różne okresy czasu. Jeśliby, jak w badaniach Stampfera dotyczących choroby wieńcowej u kobiet po menopauzie, 90 z 32 317 rozwinęło chorobę wieńcową po całkowitym czasie obserwacji 105 786.2 osobo-lat, ID obliczylibyśmy dzieląc 90 osób przez 105 786.2 osobo-lat uzyskując $85.1/10^5$ osobo-lat. W kohortach dynamicznych z użyciem ID przyjmujemy założenie, że ryzyko badanej choroby pozostaje niezmiennione w czasie obserwacji. Jest oczywiste, że założenie to ma większy sens przy stosunkowo krótkich czasach obserwacji. Tym niemniej w planowaniu badań z użyciem tego wskaźnika dobrze jest, o ile to tylko możliwe, odwołać się do wcześniejszej wiedzy z innych badań, które uzasadniałyby takie założenie. A gdy porównujemy ze sobą różne badania posługujące się miarami gęstości zapadalności, powinniśmy zwrócić uwagę, czy różnice zakresów czasów obserwacji nie są zbyt duże, gdyż wtedy wzrasta możliwość, że badania te różnią się dynamiką ryzyka rozwoju choroby.

Jeśli możemy rozsądnie założyć stabilność ryzyka obserwowanej choroby w czasie obserwacji w warunkach naszych badań, istnieje możliwość wyliczenia zapadalności zbiorczej (CI) z gęstości zapadalności (ID).

$$CI(t) = ID \times \Delta t$$

gdzie Δt oznacza czas obserwacji kohorty stacjonarnej. Dokładność tego przybliżenia jest tym większa, im choroba występuje rzadziej i bliżej końca okresu obserwacji. Praktycznie można używać tego przybliżenia, gdy $CI < 0.1$. Bardziej precyzyjne przybliżenie, mniej wrażliwe na wymienione wyżej założenia, daje następująca formuła wykładnicza:

$$CI(t) = 1 - \exp(-ID \times \Delta t)$$

Założmy, że gęstość zapadalności na raka piersi u 40-44 letnich kobiet przed menopauzą wynosi 200 przypadków na 100 000 osobo-lat. Jaka jest zapadalność zbiorcza w tej grupie u osób zdrowych w ciągu pięciu lat obserwacji?

$$CI(5) = 1 - e^{-(200 / 100\,000) \times 5} = 0.00995 \approx 1000 / 10^5.$$

Rzadko ryzyko wystąpienia badanej choroby jest takie samo na przestrzeni lat. Na przykład ryzyko choroby wieńcowej i pewnych chorób nowotworowych zmienia się z wiekiem pacjenta, a ryzyko raka płuc związanego z ekspozycją na azbest zmieniało się upływem lat w zależności od tego, jak powszechnie azbest był stosowany w przemyśle i budownictwie. Aby badanie epidemiologiczne mogło uchwycić te zmiany, potrzebne jest pogrupowanie (stratyfikacja) badanych osób według wieku lub kalendarzowych lat obserwacji, a nieraz i innych kryteriów. Jeżeli obserwacja jest prowadzona odpowiednio długo, badane osoby mogą przechodzić z jednej grupy do drugiej. Nie mamy wtedy do czynienia tylko z prostym wyliczaniem czasu obserwacji narażonych i nienarażonych, ale prócz czasu obserwacji musimy też niekiedy uwzględnić zmienny stopień narażenia.

W określaniu miar częstości kluczową rolę odgrywa definicja mianownika. W teorii mianownik miary częstości powinien obejmować tylko tych, którzy ponoszą ryzyko rozwinięcia choroby, czyli należeć do populacji, w której mogą powstać nowe przypadki. Dlatego ci, którzy są aktualnie chorzy, lub byli chorzy w przeszłości lub ze względów takich jak wiek, płeć, szczepienie czy też chirurgiczne usunięcie organu będącego punktem wyjścia choroby nie mogą zachorować, winni z zasady być wykluczeni z mianownika. Zazwyczaj nie jest możliwe uzyskanie takiej informacji o wszystkich ludziach w populacji. Powstaje więc praktyczny problem, kiedy wykluczenia takie mają znaczenie. Zależy to w pierwszym rzędzie od tego, jaką część całej populacji stanowią ludzie niemający szansy rozwinięcia choroby. Jeżeli tacy ludzie są włączeni do badań, uzyskana miara nie doszacowuje prawdziwej zapadalności. Jest za niska.

Dla większości chorób przewlekłych proporcja osób z populacji ogólnej kwalifikujących się do wykluczenia z mianownika jest względnie mała i nie wpływa znacząco na gęstość zapadalności. Ale dla chorób takich jak rak macicy w populacji Nowego Jorku, gdzie 25% kobiet powyżej 45 roku życia i 35% z przedziału 60-69 miało

wykonaną histerektomię, proporcja osób bez ryzyka jest zbyt wielka, aby można ją pominąć w analizie. Zwłaszcza w badaniach porównawczych kobiet z różnych grup etnicznych i z różnych rejonów geograficznych, różnice w tym względzie mogłyby być źródłem poważnych błędów, które poznamy później jako **różnicową stroniczość doboru** (*differential selection bias*).

Nie zawsze rozróżnienie pomiędzy zapadalnością i chorobowością jest jasne na pierwszy rzut oka. Na przykład częstość diagnoz uzyskanych w autopsjach jest proporcją osób zmarłych, u których w badaniu *post mortem* znaleziono określone zmiany patologiczne. W 105 autopsjach amerykańskich żołnierzy, którzy zginęli w Wietnamie, u 47 znaleziono zaawansowane zmiany miażdżycowe, co daje rozpowszechnienie w tej grupie młodych zdrowych ludzi 45%. Wynik ten nie może być reprezentatywny dla zgonów w populacji ogólnej, ani nawet zgonów szpitalnych ze względu na różnorodność powodów śmierci, po których następowały autopsje i różnorodność powodów, dla których podejmowano decyzję o wykonaniu sekcji pośmiertnej. Toteż, mimo że umieralność analizujemy analogicznie do zapadalności, wyniki autopsji pośmiertnych rozpatrujemy jako chorobowość (*prevalence*) odnoszącą się do populacji wykonanych sekcji. Podobna jest sytuacja z wadami wrodzonymi obserwowanymi przy porodzie. Nie można ich traktować jako zapadalności, gdyż w tym wypadku mianownik powinien reprezentować wszystkie produkty zapłodnień: zarówno sztuczne jak i spontaniczne poronienia, urodzenia martwe i żywe. Zatem wady wrodzone traktujemy jako chorobowość (*prevalence*) z czasowym odniesieniem do momentu porodu licząc zarówno porody żywe jak martwe. Szczególny typ chorobowości stanowi **chorobowość okresowa** (*period prevalence*), która jest wyliczana z proporcji przypadków, które występują w danej populacji w sprecyzowanym okresie czasu. Zatem licznik obejmuje przypadki obecne na początku tego okresu oraz te, które pojawiły się w czasie jego trwania. Jest to dziwaczna kombinacja chorobowości i zapadalności, która z tego właśnie powodu rzadko jest stosowana. Jest jednak pożyteczna tam, gdzie trudno jest określić początek choroby, jak ma to niekiedy miejsce w chorobach psychicznych.

Specyficzną formą wskaźnika zapadalności jest **zapadalność epidemiczna** (*attack rate*) będąca kumulacyjną zapadalnością w specyficzej grupie ryzyka obserwowaną w ograniczonym okresie czasu, która często jest spowodowana specyficzną przyczyną. Wyróżniającą cechą zapadalności epidemicznej jest jej użyteczność w sytuacjach, gdy gwałtowny wybuch lokalnej epidemii następuje po narażeniu w stosunkowo krótkim i stałym odstępie czasu. W jednej z takich epidemii spośród 75 osób, które jadły posiłek w jadalni, 46 zachorowało dając zapadalność epidemiczną 61%. Po zbadaniu potraw, jakie jedli, okazało się, że zachorowało 46 spośród 54 osób, które jadły lody waniliowe i tylko 3 osoby spośród 18, które nie jadły tych lodów, co dało zapadalność odpowiednio 80% i 17%. Jest to szybki i niezbyt skomplikowany sposób na znalezienie czynnika ryzyka: potrawy, której zjedzenie spowodowało zachorowanie, a następnie czynnika chorobotwórczego odpowiedzialnego za wybuch epidemii.

Jak wspomniano wyżej **umieralność** (*mortality rate*) jest analizowana podobnie jak zapadalność (*incidence*). Może być wyrażana jako **umieralność ze wszystkich przyczyn** (*total mortality rate*) lub **umieralność z przyczyn specyficznych** (*cause-specific mortality rate*). Umieralność z przyczyn specyficznych wyliczamy dzieląc liczbę zgonów z określonej przyczyny w określonej populacji w zdefiniowanym czasie przez liczebność tej populacji. **Śmiertelność z powodu danej choroby** (*case-fatality rate*) jest obliczana jako proporcja zgonów z powodu danej choroby do liczby przypadków tej choroby. Umieralność z przyczyn specyficznych zależy od częstości danej choroby (przyczyny) w populacji oraz od ciężkości tej choroby. Śmiertelność z powodu danej choroby jest przede wszystkim efektem ciężkości tej choroby. Na przykład umieralność z przyczyny AIDS jest w Polsce stosunkowo niska, natomiast śmiertelność w AIDS jest stu procentowa. Jeżeli choroba powodująca zgon jest przewlekła i trwa wiele lat, a my chcemy podać roczne dane umieralności na tę chorobę, trzeba zauważyć, że przypadki tworzące licznik niekoniecznie muszą być podzbiorem przypadków z mianownika. Zgon tegoroczny mógł być spowodowany chorobą zdiagnozowaną przed dwoma laty. Takie sprawozdania są zatem uzasadnione tylko w wypadku stabilizacji częstości zachorowań w okresie sprawozdawczym.

Zazwyczaj dane o umieralności są dzielone według grup wieku. Jest rzeczą oczywistą, że umieralność jest różna w różnych grupach wiekowych. Dlatego porównywanie umieralności w różnych krajach, gdzie dystrybucja grup wiekowych jest odmienna, stwarza pewne trudności, które próbujemy rozwiązać za pomocą **standaryzacji**. Generalnie zastosowania standaryzacji pozwalają na porównywanie zapadalności i umieralności w populacjach różniących się rozkładem nie tylko wieku, ale wszelkich innych cech mogących pozostawać w związku z badanym wynikiem jak płeć, rasa, status ekonomiczny, wykształcenie etc. Metody standaryzacji bezpośredniej i pośredniej zostaną przedstawione w dalszych partiach tej książki.

Proporcja osób chorych w danej populacji i pojawianie się w niej nowych przypadków są ze sobą ściśle związane. Chorobowość zależy zarówno od zapadalności, jak i czasu trwania choroby. W chorobach przewlekłych możemy mieć wysoką chorobowość przy niskiej zapadalności, a w chorobach krótkotrwałych wysoka zapadalność nie gwarantuje wysokiej chorobowości. Zmiany chorobowości mogą następować w wyniku zmniejszenia zapadalności, ale także w wyniku wprowadzenia nowych sposobów leczenia skracających czas trwania choroby, jak miało to miejsce z kiłą po wprowadzeniu penicyliny. Jeśli zapadalność jest stabilna, nie obserwujemy wybuchu epidemii, ani wyraźnych fluktuacji sezonowych możemy wyliczyć chorobowość (P) jako iloczyn zapadalności (I) i średniego czasu trwania choroby (D):

$$P = I \times D$$

Zapadalność można oczywiście wyliczyć z chorobowości i czasu trwania choroby po przekształceniu tej samej formuły.

Przejrzystą metodę prezentacji miar epidemiologicznych stanowi tabela 2x2, której kolumny reprezentują odpowiednio chorobę (D) i nieobecność choroby ($\sim D$), a rzędy narażenie na potencjalny czynnik chorobotwórczy (E) oraz brak takiego narażenia ($\sim E$).

Tabela 1.

NARAŻENIE	CHOROBA		SUMA MARGINES WIERSZA
	D	$\sim D$	
E	a	b	$M_1 = a+b$
$\sim E$	c	d	$M_0 = c+d$
SUMA MARGINES KOLUMNY	$N_1 = a+c$	$N_0 = b+d$	SUMA CAŁOŚCI $N = a+b+c+d$

Gdzie:

a = liczba osób narażonych na czynnik chorobotwórczy, którzy są chorzy

b = liczba osób narażonych na czynnik chorobotwórczy, którzy nie są chorzy

c = liczba osób nienarażonych na czynnik chorobotwórczy, którzy są chorzy

d = liczba osób narażonych na czynnik chorobotwórczy, którzy nie są chorzy

$M_1 = a+b$ = całkowita liczba osób narażonych

$M_0 = c+d$ = całkowita liczba osób nienarażonych

$N_1 = a+c$ = całkowita liczba osób chorych

$N_0 = b+d$ = całkowita liczba osób zdrowych

Tabela przedstawiona wyżej jest dostosowana do prezentacji wskaźników chorobowości oraz zapadalności kumulatywnej, a zatem do takich miar, które w mianowniku mają liczby osób.

W oparciu o dane tej tabeli możemy zdefiniować następujące wskaźniki:

Chorobowość wśród narażonych: $P_e = a/(a+b)$

Chorobowość wśród nienarażonych: $P_0 = c/(c+d)$

Zapadalność zbiorcza wśród narażonych: $CI_E = a / (a+b)$

Zapadalność zbiorcza wśród nienarażonych: $CI_0 = c / (c+d)$

Szanse wystąpienia choroby: $O_D = a / c$

Szanse narażenia: $O_E = a / b$

Prezentacja badań, w których mianownik jest wyrażony w jednostkach osobo-czasu wymaga pewnej modyfikacji tabeli:

Tabela 2.

CHOROBA

NARAŻENIE	D	~D	JEDNOSTKI OSOBO-CZASU OBSERWACJI
E	a	-	PY ₁
~E	c	-	PY ₀
SUMA MARGINES KOLUMNY	N ₁ = a+c	-	PY ₁ + PY ₀

Gdzie:

a = liczba osób narażonych na czynnik chorobotwórczy, którzy są chorzy

c = liczba osób nienarażonych na czynnik chorobotwórczy, którzy są chorzy

PY₁ = sumaryczny czas obserwacji osób narażonych mierzony np. w osobo-latach

PY₀ = sumaryczny czas obserwacji osób nienarażonych mierzony np. w osobo-latach

N₁ = a+c = całkowita liczba osób chorych

PY₁ + PY₀ = sumaryczny czas obserwacji wszystkich osób badanych

Gęstość zapadalności wśród narażonych: $ID_E = a / PY_1$

Gęstość zapadalności wśród nie narażonych: $ID_0 = c / PY_0$

Miary asocjacji epidemiologicznych.

W badaniach epidemiologicznych rzadko poprzestajemy na stwierdzeniu tylko proporcji występowania choroby, czy innego zjawiska, albo częstości jej pojawiania się. Zazwyczaj w dążeniu do ustalenia związków przyczynowych porównujemy ze sobą różne populacje lub próby o odmiennych rozkładach zarówno chorób, jak i narażenia na czynniki, które możemy przyjąć jako potencjalne czynniki chorobotwórcze. Takie porównania umożliwiają nam miary asocjacji, które przy pomocy jednej liczby pozwalają porównać dwie populacje.

Ryzyko względne (*relative risk, risk ratio*) - **RR**. Jest to porównawczy wskaźnik ryzyka rozwinięcia choroby dwu grup: narażonych i nienarażonych. Wskaźnik ten jest stosunkiem zapadalności w obu grupach i ma zastosowanie w zarówno badaniach, w których porównywana jest zapadalność zbiorcza,

$$RR = \frac{CI_E}{CI_0} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

jak i gęstość zapadalności:

$$RR = \frac{ID_E}{ID_0} = \frac{a \times PY_0}{c \times PY_E}$$

Stosunek szans (*odds ratio*) - **OR**. Jest to porównawczy wskaźnik zarówno ryzyka rozwinięcia choroby, jak i ryzyka narażenia. W przypadku chorób o niskiej chorobowości ($P \leq 0.1$) OR stanowi akceptowalne przybliżenie względnego ryzyka, gdyż jeśli choroba jest rzadka, $a+b \approx b$ oraz $c+d \approx d$. Jak zobaczymy później OR jest podstawowym wskaźnikiem w niektórych typach badań epidemiologicznych i w analizie z zastosowaniem regresji logistycznej.

$$OR = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Jak widać stosunek szans narażenia chorych do narażenia zdrowych równy jest stosunkowi szans choroby u narażonych i u nienarażonych. Ta właściwość wskaźnika OR stanowi o jego zastosowaniu w badaniach referencyjnych, w których mamy grupę „przypadków” – osób chorych lub posiadających inną cechę charakteryzowaną przez zmienną badaną (wynik). W obu tych grupach określamy proporcję osób narażonych i wyliczamy stosunek szans narażenia w grupie przypadków i grupie kontrolnej. Korzystając z faktu, że stosunek szans narażenia jest równy stosunkowi szans zachorowania narażonych i nienarażonych, który stanowi przybliżenie stosunku ryzyka, możemy dzięki temu w badaniach referencyjnych uzyskać oszacowanie stosunku ryzyka.

Różnica ryzyka (*risk difference, attributable risk*) - **AR**. Podczas gdy RR jest miarą względnego ryzyka dwu porównywanych grup, różnica ryzyka daje liczby bezwzględne wskaźników zapadalności w przeliczeniu na zdefiniowaną wielkość populacji, na przykład na 100 000 mieszkańców danego kraju. Jest to różnica w zapadalności osób narażonych i nienarażonych.

$$AR = I_e - I_0$$

Podobnie wyliczamy różnicę dla gęstości zapadalności (*rate difference*). Należy z naciskiem podkreślić, że badanie różnicy ryzyka jest możliwe tylko w badaniach kohortowych i ich odmianach, bo tylko te badania, w których otrzymujemy wynik w postaci zachorowalności narażonych i nienarażonych pozwala określić między nimi różnicę.

Aby obliczyć, ile wynosi proporcja zachorowań, które można by wyeliminować usuwając czynnik narażenia, obliczamy **procent różnicy ryzyka - AR%**.

$$AR\% = \frac{I_E - I_0}{I_E} \times 100$$

Jest to wyrażony w procentach stosunek różnicy między zapadalnością wśród narażonych i nienarażonych do zapadalności wśród narażonych. Innymi słowy wskazuje on, jaki odsetek zapadalności wśród narażonych stanowi przyrost zapadalności spowodowany narażeniem.

Można ten wskaźnik wyliczyć również ze stosunku ryzyka dzieląc wyrażenia w ułamku przez I_0 :

$$AR\% = \frac{RR - 1}{RR} \times 100$$

Ostatnia formuła pozwala na oszacowanie miary $AR\%$ w badaniach referencyjnych, przez zastąpienie stosunku ryzyka stosunkiem szans:

$$AR\% \approx \frac{OR - 1}{OR} \times 100$$

Jeśli narażenie ma charakter zapobiegawczy, na przykład w wypadku szczepień ochronnych, różnica ryzyka traci sens. Możemy jednak wtedy wyliczać inny wskaźnik, **frakcję przewencyjną - PF**:

$$PF = \frac{I_0 - I_E}{I_0}$$

Jak zobaczymy dalej jest to podstawowa miara używana w badaniu efektywności szczepień.

Jeżeli narażenie na dany czynnik dotyczy w różnym stopniu różnych członków populacji, całkowita zapadalność w populacji (I_I) może być wyliczona jako średnia ważona zapadalności we wszystkich kategoriach narażenia. Kategorie narażenia można określić poprzez nasilenie czynnika narażenia np. stężenie substancji trującej lub przez

wyliczanie różnych niekoniecznie związanych ze sobą przyczyn wywołujących tę samą chorobę.

$$I_t = \sum_{i=0}^n (I_i) \times (P_i)$$

gdzie P_i jest proporcją osób narażonych na czynnik „ i ”. W wypadku jednego tylko czynnika narażenia mamy:

$$I_t = (I_e) \times (P_e) + (I_0) \times (P_0)$$

Gdzie I_e stanowi zapadalność wśród narażonych, I_0 zapadalność wśród nie-narażonych, P_e proporcję narażonych w populacji, a P_0 proporcję nie-narażonych w populacji.

Wskaźnik różnicy ryzyka pozwala na porównanie dwóch subpopulacji różniących się rodzajem narażenia pod względem liczby przypadków, które w nich wystąpiły. Aby oszacować liczbę o jaką wzrosła liczba zachorowań w danej populacji z powodu interesującej nas ekspozycji, wyliczamy **różnicę ryzyka dla populacji- PAR** (*population attributable risk*):

$$PAR = I_t - I_0 = (AR) \times (P_e)$$

Jeśli różnica ryzyka podaje przyrost zapadalności spowodowany narażeniem w próbie narażonych w porównaniu z próbą nienarażonych, to różnica ryzyka dla populacji podaje, ile zachorowań np. na 100 000 (lub dowolną inną liczbę osób) powoduje narażenie w populacji. Wskaźnik ten zależy od rozpowszechnienia choroby w populacji, od rozpowszechnienia w tej populacji czynników narażenia powodujących daną chorobę oraz od tego, jak skuteczne są te czynniki w wywoływaniu choroby. Od zwykłej różnicy ryzyka odróżnia ją właśnie uwzględnienie rozpowszechnienia czynników narażenia w populacji. Jeżeli w grupie 100 narażonych zachoruje w określonym czasie 90 osób, a w grupie nienarażonych w tym samym czasie zachoruje tylko 10 osób, różnica ryzyka wynosi:

$$AR=0,9-0,1 = 0,8$$

Znaczy to, że w grupie narażonych, narażenie powoduje przyrost zachorowań o 8 przypadków choroby na każde 10 osób i proporcjonalnie więcej w większych grupach. Ale w naszej populacji mamy tylko 20% narażonych, a pozostałe osoby nie są narażone. Zatem:

$$PAR = 0,8 \times 0,2 = 0,16$$

Rozpowszechnienie narażenia, z jakim mamy do czynienia w tej populacji, powoduje w przyjętym czasie zachorowanie nie 800, a zaledwie 160 osób na 1000 jej członków.

Interpretacja miar asocjacji jest kluczem do właściwej oceny wyników badań epidemiologicznych. Ryzyko względne jest miarą siły asocjacji między ekspozycją i chorobą i dostarcza informacji, która jest użyteczna do oceny, czy zaobserwowana relacja może być traktowana jako związek przyczynowy. Różnica ryzyka dostarcza natomiast informacji ważnej z punktu widzenia zdrowia publicznego, o ile przedtem przyjmiemy, że związek między daną ekspozycją i chorobą ma charakter przyczynowy. Różnica ryzyka mówi nam, ile zachorowań z powodu danej przyczyny mamy w interesującym nas okresie np. w ciągu roku. Różnica ryzyka nie pozwala nam na oszacowanie ryzyka względnego, zależy ona bowiem nie tylko od niego, ale i od rozpowszechnienia danej choroby w interesującej nas populacji. Najlepszą ilustracją odmienności tych miar jest przykład z wpływem palenia tytoniu na powstawanie raka płuc oraz na rozwój choroby wieńcowej. Stwierdzono czternastokrotny wzrost umieralności z powodu raka płuc u osób, które paliły co najmniej jedną paczkę papierosów dziennie w porównaniu z osobami niepalącymi, $RR=14$. Z drugiej strony względne ryzyko rozwinięcia choroby wieńcowej u palaczy w stosunku do niepalących wyniosło zaledwie 1.6. Zatem palenie papierosów jest znacznie silniejszym czynnikiem ryzyka, jeśli chodzi o raka płuc niż o chorobę wieńcową. Jakkolwiek palenie jest związane przyczynowo z obydwiema chorobami, wyeliminowanie palenia zapobiegłoby znacznie większej liczbie zgonów z powodu chorób serca niż z powodu raka płuc. Różnica ryzyka dla śmierci z powodu choroby wieńcowej

wyniosła w tych badaniach 256 osób na 100 000, a z powodu raka płuc 130 na 100 000. Wyjaśnieniem tego jest fakt, że rak płuc występuje dużo rzadziej, powodując 10 zgonów rocznie na 100 000 u niepalących, a choroba wieńcowa w tej samej grupie powoduje 413 zgonów rocznie na 100 000. Dlatego sześćdziesięcioprocentowy wzrost ryzyka śmierci z powodu choroby wieńcowej dotyka większej liczby ludzi niż czternastokrotny wzrost liczby zgonów z powodu raka płuc. Zrozumiałe jest zatem, dlaczego z punktu widzenia zdrowia publicznego tak ważne jest obliczanie różnicy ryzyka, a dla badań siły związków przyczynowych używane jest ryzyko względne.

Ale, żeby wiedzieć jak palenie tytoniu grozi jakiejś populacji np. mieszkańcom naszego kraju, należałoby jeszcze uwzględnić w szacunkach odsetek osób palących w społeczeństwie, co pozwoliłoby wyliczyć różnicę ryzyka dla populacji.