

Wiesław Jędrychowski

# ZASADY PLANOWANIA I PROWADZENIA BADAŃ NAUKOWYCH W MEDYCYNIE

A 503272

II

HECA  
GELL  
ENIS



PODRECZNIK DLA STUDENTÓW I LEKARZY

WYDAWNICTWO UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO



**ZASADY PLANOWANIA  
I PROWADZENIA  
BADA NAUKOWYCH  
W MEDYCYNIE**



Wiesław J drychowski

**ZASADY PLANOWANIA  
I PROWADZENIA  
BADA NAUKOWYCH  
W MEDYCYNIE**

WYDAWNICTWO UNIwersytetu Jagiellońskiego

© Copyright by Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Wydanie I, Kraków 2004

All rights reserved

RECENZENT

*Prof, dr hab. Beata Tobiasz-Adamczyk*

PROJEKT OKŁADKI

*Marcin Bruchnalski*

REDAKTOR

*Dorota Węgierska*

KOREKTOR

*Krystyna Oliwa*

Książka, ani jeden jej fragment, nie może być przedrukowywana bez pisemnej zgody Wydawcy.  
W sprawie zezwoleń na przedruk należy zwracać się do Wydawnictwa Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Książka finansowana ze środków Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

ISBN 83-233-1818-2

[www.wuj.pl](http://www.wuj.pl)

Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Redakcja: ul. Karmelicka 27/4, 31-131 Kraków

tel. (012) 423-31-87, tel./fax (012) 423-31-60

Dystrybucja: ul. Bydgoska 19 C, 30-056 Kraków

tel. (012) 638-77-83, (012) 636-80-00 w. 2022

fax (012) 423-31-60, (012) 636-80-00 w. 2023

tel. kom. 0506-006-674, e-mail: [wydaw@if.uj.edu.pl](mailto:wydaw@if.uj.edu.pl)

Konto: BPH PBK SA IV/O Kraków, nr 62 1060 0076 0000 3200 0047 8769



Bibl. Jagiell. |

# SPIS TRE CI

Przedmowa.....	
1. Wprowadzenie.....	
2. Problematyka bada  medycznych.....	
3. Rola statystyki w badaniach medycznych.....	
4. Etapy cyklu badawczego.....	
5. Formułowanie planu badania.....	
6. Wybór i wyznaczenie niezbd nej wielko ci próby.....	
7. Metody wyboru próby losowej.....	
8. Wybór i definiowanie zmiennych.....	
9. Pomiar zmiennych.....	
10. Wywiad lekarski jako pomiar zdrowia.....	
11. Ocena procedur diagnostycznych.....	
Definicja choroby.....	
Trafno  procedur diagnostycznych.....	
Wielokrotne procedury diagnostyczne.....	
Krzywa ROC.....	
12. Wnioskowanie o przyczynowo ci chorób.....	
Zale no  bezwarunkowa i warunkowa.....	
Koncepcja przyczynowo ci.....	
13. Badanie eksperymentalne (losowe badania kontrolowane).....	
Formułowanie głównego celu eksperymentu.....	
Poziom wyj ciowy i ko cowy do wiadczenia.....	
Czynnik do wiadczalny.....	
Sposoby wykonywania zabiegów.....	
Model do wiadczenia w układzie ci  głym.....	
Model do wiadczenia w układzie naprzemiennym.....	
Model do wiadczenia z układem zabiegów ró  noczasowych.....	
Przydział zabiegów w układach ci  głych.....	
Przydział zabiegów w układach naprzemiennych.....	

Liczebno  jednostek do wiadczalnych.....	
Standaryzacja warunków przebiegu do wiadczenia.....	
Problemy natury etycznej.....	
Losowe badania kontrolowane w medycynie zapobiegawczej.....	
Analiza wyników.....	
14. Badania obserwacyjne retrospektywne (kliniczno-kontrolne).....	
Wybór przypadków.....	
Wybór grupy kontrolnej.....	
Liczba grup kontrolnych.....	
Reprezentatywno  materiału.....	
Badania kliniczno-kontrolne gniazdowe.....	
Paradoks Berksona.....	
Obci  enia wynikaj ce z ró nej wykrywalno ci choroby.....	
Znaczenie zmiennych zakłócaj cych.....	
Wytyczne do przygotowania planu badania kliniczno-kontrolnego.....	
15. Badania obserwacyjne prospektywne (kohortowe).....	
Wybór kohorty ekspozowanej.....	
Wybór kohorty kontrolnej.....	
Zbieranie danych o czynnikach i ich skutkach zdrowotnych.....	
Liczebno  badanych w grupach.....	
16. Redagowanie maszynopisu pracy (publikacji).....	
17. Aneks.....	
Literatura zalecana.....	
Słowniczek terminów.....	
Skorowidz.....	



„Nasza omylnie i ograniczona nasza wiedza powinny nas uczynić pokojowymi i łagodnymi. Ponieważ mogliśmy się pomylić, nie wolno nam być dogmatycznymi i zadufanymi w sobie, upartymi i apodyktycznymi”.

Benjamin Whichcote (1609-1683)

## PRZEDMOWA

Podręcznik ten przeznaczony jest głównie dla studentów medycyny i początkujących pracowników nauki i został przygotowany na potrzeby studentów Studium Doktoranckiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Zawarte w nim podstawowe pojęcia i zasady postępowania w fazie planowania i realizacji badań naukowych powinny być użyteczne dla osób stawiających pierwsze kroki na tym polu, chociaż mniemam, że podręcznik ten może być użyteczny dla starszych pracowników nauki. Zamiarem autora było przedstawienie raczej logistycznej strony badań i techniki obliczeń i analiz statystycznych, którym poświęcona jest II część tego podręcznika przygotowywana przez moich współpracowników.

Potrzeba tego rodzaju opracowania wynika z olbrzymiego wzrostu zainteresowania działalnością naukową czy publikacyjną, nie tylko w samych środowiskach uczelnianych, ale również poza nimi. Oczywiście, różnymi są motywy podejmowania prac naukowych. Część młodych lekarzy uważa, że odpowiednia liczba publikacji pomaga w awansie zawodowym, inni prowadzą badania, ponieważ jest to bardzo modne, a posiadanie doktoratu zwiększa ich prestiż społeczno-zawodowy; część interesuje się badaniami z wewnętrznej potrzeby czy pasji poszukiwania i odkrywania nowych zjawisk i praw natury. Jakikolwiek są motywy podejmowania badań naukowych, traktować je trzeba jako rzecz wyłącznie osobistą. Nawet najwznioślejsze motywy nie mają takiego znaczenia jak sposób realizacji badania i uzyskanie wiarygodnych wyników. Prace naukowe można podzielić na dwie kategorie, przy czym kryterium podziału nie polega na zaszeregowaniu ich według dobrych lub złych motywów, lecz na tym, czy są to prace dobrze, czy źle wykonane. Kiedyś impuls do podjęcia pracy naukowej jest dobry pod warunkiem, że bądzie się unikać prac przyczynkarskich, źle wykonanych i wprowadzających dezinformację.

Nie bez przyczyny, jako motto tej książki wybrano zdanie „ponieważ mogliśmy się pomylić, wolno nam być dogmatycznymi i zadufanymi w sobie, upartymi i apodyktycznymi”. To zdanie wypowiedział B. Whichcote kilka wieków temu, ale nie straciło ono nic na aktualności. Potrzeba skromności i pokory w badaniach medycznych jest szczególnie ważna, ponieważ tak łatwo wyrzucić niepowetowane szkody choremu przez nieumiejętne i niestarannie wykonane badania. Ponieważ jest to książka także o błędach w badaniach naukowych, stać się powinna czytelnika tej pokory nauczyć. Jeśli

ten skromny podręcznik w drobnej nawet mierze pomoże czytelnikom w planowaniu oraz prowadzeniu badań, a dla autora wielką satysfakcją.

Przy okazji chciałbym skierować podziękowanie pod adresem Głównego Biura Publikacji WHO w Genewie za wyrażenie zgody na zamieszczenie tabel określających liczebność próby, które zostały zaczerpnięte z podręcznika S.K. Lwanga i S. Lemeshowa *Sample Size Determination in Health Studies. A Practical Manual*, WHO, Geneva 1981.

Również podziękowanie chciałbym złożyć Panu Andrzejowi Mleczce za wyrażenie zgody na zamieszczenie Jego dwóch satyrycznych rysunków w tym podręczniku.

*Wiesław J. drychowski*

# 1. WPROWADZENIE

Wszelkie procesy zachodzące w przyrodzie przebiegają według pewnych praw natury, które tylko częściowo zostały przez nas dobrze poznane. Celem badań naukowych jest więc weryfikowanie dawniej opisanych reguł i twierdzeń oraz odkrywanie nowych, nieznanych jeszcze praw rządzących przyrodą. Przez badania naukowe należy podjąć działania, których zadaniem jest poszerzanie i pogłębianie naszej wiedzy na temat faktycznego stanu lub przebiegu zjawisk w przyrodzie na podstawie wyników przeprowadzonych obserwacji w próbnej dostępnym badaniu. Odkrywanie praw naukowych przebiega pewnymi etapami. Pierwszym etapem badania jest gromadzenie obserwacji, które doprowadzają do sformułowania wstępnej hipotezy na temat zależności przyczynowych. Na przykład zwracamy uwagę, że ludzie spożywający więcej owoców i jarzyn rzadziej chorują na raka okrężnicy, a z drugiej strony zauważamy, że osoby spożywające w nadmiarze alkoholu częściej chorują na te choroby. Każda z tych obserwacji może służyć formułowaniu hipotezy: spożywanie owoców i jarzyn zapobiega, a spożywanie w nadmiarze alkoholu jest czynnikiem sprzyjającym powstawaniu raka okrężnicy. Hipotezy te wymagają jednak potwierdzenia w toku tzw. obserwacji kontrolowanej. Jeżeli hipoteza zostanie udowodniona, to wiedza nasza na ten temat zostanie powiększona o jeszcze jedną ważną informację. Jeżeli nie, to zachodzi potrzeba sformułowania nowej hipotezy. Potwierdzenie i weryfikacja hipotez o związkach przyczynowych-skutkowych jest zasadniczym zadaniem nauki, ponieważ poznanie tych związków umożliwia wiadome oddziaływanie człowieka na przyrodę.



**Ryc. 1.1.** Wyniki badania są podstawą do wnioskowania o prawach rządzących zjawiskami w przyrodzie

Badania medyczne można klasyfikować stosownie do materiału badań (kliniczne, epidemiologiczne, na zwierzętach itd.), w zależności od celów badawczych (etiologiczne, diagnostyczne, profilaktyczne itd.) lub w zależności od podejścia metodycznego (eksperymentalne, obserwacyjne prospektywne, obserwacyjne retrospektywne, przekrojowe itp.). W zasadzie wszystkie rodzaje tych badań łączy ta sama logika i postępowanie naszej wiedzy jest syntezą osiągnięć w każdym z wymienionych rodzajów badań i podejść metodycznych.



## 2. PROBLEMATYKA BADA MEDYCZNYCH

Celem docieka naukowych w medycynie mog by zagadnienia etiologiczne, diagnostyczne, terapeutyczne, prognozowanie przebiegu choroby, bezpiecze stwa leków, badania przesiewowe i nad zapobieganiem chorobom.

**Etiologia choroby.** Jednym z najwa niejszych celów bada medycznych jest poznanie czynników determinuj cych powstawanie chorób i przebieg ich naturalnej historii. Oprócz poznania swoistych czynników etiologicznych, wa nym zadaniem jest tak e okre lenie tzw. czynników ryzyka choroby. Przez czynniki ryzyka rozumiemy zespół cech lub wła ciwo ci osobniczych jednostki lub jakiej grupy ludno ci, które maj zwi zek ze zwi kszonym ryzykiem zachorowania, rozwojem okre lonego stanu chorobowego lub szczególnej podatno ci na szkodliwe skutki procesu chorobowego. Wykrycie czynników ryzyka choroby jest mo liwe poprzez poznanie zapadalno ci na dan chorob w zale no ci od odpowiedniej charakterystyki poszczególnych grup ludno ci. Badania takie s zazwyczaj bardzo trudne, poniewa z uwagi na wieloczynnikow etiologi chorób, rozwikłanie wzajemnych powi za wymaga du ego do wiadczenia nie tylko metodycznego, ale i gł bokiej wiedzy medycznej.

**Diagnoza lekarska.** Przez diagnoz lekarsk nale y rozumie zespół czynno ci wykonywanych przez lekarza, na podstawie których mo na ustali granice pomi dzy chorob a zdrowiem. Współcze nie lekarz ma do swojej dyspozycji du y zestaw metod diagnostycznych. Niektóre metody diagnostyczne przynosz znaczny po ytek w rozpoznawaniu chorób, niektóre z nich jednak nie tylko nie daj spodziewanych korzy ci, cz sto s nawet szkodliwe, poniewa wprowadzaj w bł d lekarza, a przy tym s czasami bardzo kosztowne. Zasady oceny i wyboru najodpowiedniejszej metody diagnostycznej s podobne do post powania przy ustalaniu etiologii lub leczenia. Polega to na przeprowadzeniu oceny skuteczno ci danej metody diagnostycznej w porównaniu z inn w eksperymencie klinicznym lub w toku obserwacji prospektywnej (długofalowej) pewnej grupy osób.

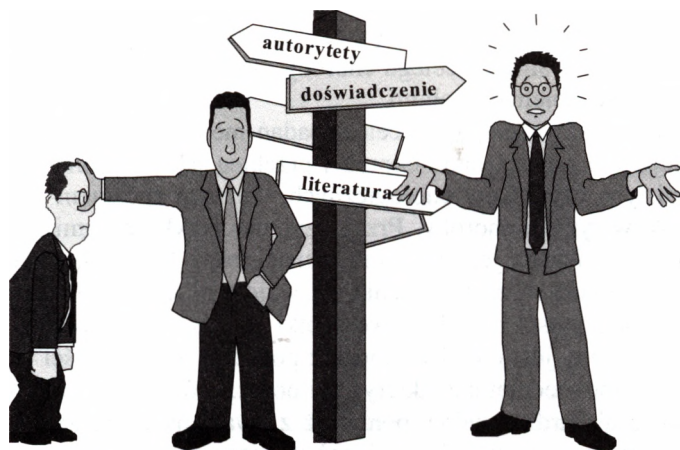
**Zabiegi lecznicze.** Zabiegami leczniczymi okre lamy ka d czynno lekarza zmierzaj c do zlikwidowania procesu chorobowego, zahamowania jego rozwoju lub zwalczania przykrych dla chorego objawów i nast pstw. Definicja ta obejmuje wszystkie zabiegi terapeutyczne i chirurgiczne, które lekarz sam wykonuje lub które wykonuj z jego polecenia inne osoby (piel gniarka, fizjoterapeuta), oraz tak e porady udzielane choremu przez lekarza, zmierzaj ce do zmodyfikowania trybu ycia dla zwalczenia choroby lub jej zapobiegania. Poj cie zabiegu leczniczego obejmuje wi c takie czynno ci, jak przepisywanie leku, operacje chirurgiczne, rehabilitacj itp.

Poniewa najwa niejszym celem bada medycznych w tym zakresie jest ocena skuteczno ci leku lub zabiegu, warto zwróci uwag , e pod poj ciem skuteczno ci mo na rozumie co , co przynosi:

- okre lony efekt (skutek) dla chorego (skuteczno );
- skutek w stosunku do zało onego celu (efektywno );
- efekt w stosunku do nakładów (wydajno ).

Dla rozró nienia tych znacze przyjmuje si , e przez skuteczno rozumiemy skutek (zysk lub korzy ) danego zabiegu dla chorego. Efektywno oznaczałaby

wynik danej działalności w stosunku do innych zabiegów lub w relacji do założonych celów. Przez wydajność rozumie należą korzyści z danej działalności mierzone w skali nakładów materialnych.



Lekarze są bezradni, jeżeli nie rozumieją wyników badań naukowych i nie potrafią samodzielnie ocenić ich wartości i znaczenia dla praktyki klinicznej

Pojęcie skuteczności zabiegów może być rozumiane w dwóch aspektach. Z jednej strony może być rozumiane jako wielkość efektu leczniczego w relacji do innego zabiegu. Jest to tzw. „skuteczność względna”, która wyraża proporcję osób z poprawą w grupie osób poddanych nowemu zabiegowi do proporcji osób z poprawą w grupie kontrolnej. Kiedy odniesiemy skutki zabiegu do populacji generalnej, uzyskamy miarę korzyści w wymiarze populacji. Stąd te czasami można spotkać się z terminem „skuteczność przypisanej populacji”. Obydwa pojęcia w ocenie skuteczności zabiegów są oczywiste, z tym, że „skuteczność względna” właśnie jest z punktu widzenia jednostki, „skuteczność przypisana populacji” użyteczna jest przy ocenie korzyści wprowadzenia nowego zabiegu w skali populacji.

### Problematyka badań medycznych

**r**

1. Etiologia choroby (czynniki ryzyka)
2. Diagnoza lekarska (metody diagnostyczne)
3. Zabiegi lecznicze:
  - bezpieczeństwo zabiegów (leków)
  - skuteczność terapii (korzyści z danego zabiegu dla chorego)
  - efektywność terapii (korzyści w stosunku do założeń)
  - sprawność /wydajność (korzyści wg nakładów)
4. Prognozowanie przebiegu choroby
5. Badania przesiewowe (*screening*)

**Prognozowanie choroby.** Codziennie lekarz opiekujący się chorymi dokonuje ocen prognostycznych (rokowania) na temat przewidywanego przebiegu choroby u pacjenta. Potrzebne jest to zarówno samemu lekarzowi, jak i pacjentowi, ponieważ od rokowania zależą często dalsze decyzje obydwu stron. Rokowanie przebiegu choroby może być wyrażone liczbowo kilkoma sposobami. Jeżeli choroba nie kończy się zgonem (wskaźnik śmiertelności byłby bez znaczenia), stosujemy tzw. „wskaźnik niki zdrowienia”. Prognoza w przebiegu chorób przewlekłych, takich jak np. goście stawowy, stwardnienie rozsiane itd., może być wyrażona proporcją osób, u których pojawiły się remisje, poprawa lub pogorszenie. W przypadku chorób o krótkim czasie trwania lub chorób długotrwałych kończących się zgonem, zwykle stosuje się wskaźnik śmiertelności lub współczynniki przeżycia. Czasami wybiera się arbitralnie pewien określony odcinek czasu, np. 5 lat i w tym przypadku współczynnik przeżycia wyraża odsetek osób, które przeżyły 5 lat.

Jednym z najczęstszych sposobów przedstawienia efektu terapeutycznego zabiegów jest tzw. „krzywa przeżycia”. Krzywa taka pokazuje odsetki osób przeżyjących poszczególne odcinki czasu (np. roczne) w grupach poddanych różnej terapii. Znaczenie niekorzystnej prognozy w chorobach przewlekłych może być przedstawione za pomocą krzywych oczekiwanych dalszych lat przeżycia. Metoda ta polega na porównaniu dalszej oczekiwanej liczby lat przeżycia w grupie chorych w danym wieku na tle całej populacji.

**Bezpieczeństwo leków i innych zabiegów** Coraz ważniejszym współczesnym problemem staje się zagadnienie niekorzystnych bezpośrednich i odległych skutków ubocznych podawania leków lub stosowania innych zabiegów leczniczych. Ocena bezpieczeństwa leków i innych metod leczniczych może być określona ilościowo na podstawie rejestracji powikłań i objawów ubocznych. W tym przypadku także może być rozpatrywany ten problem w skali indywidualnego chorego (względnie bezpieczeństwa) lub w skali populacyjnej (bezpieczeństwo przypisane populacji).

**Badania przesiewowe.** Celem badania przesiewowego jest wczesne wykrycie i objęcie opieką lekarską nowego przypadku zachorowania. Możliwość wczesniejszego rozpoznania choroby w toku badań przesiewowych zachodzi wtedy, gdy istnieją stosowne metody diagnostyczne, a choroba ma odpowiednio długi okres przedkliniczny. Jeżeli okres przedkliniczny jest bardzo krótki, to wtedy prawdopodobieństwo natrafienia w badaniu masowym na przypadek choroby we wczesnym jej okresie jest zbyt małe.

Od strony proceduralnej badanie przesiewowe polega na klasyfikowaniu badanych za pomocą prostych testów diagnostycznych na dwie grupy osób. Jedną obejmują osoby prawdopodobnie chore, a drugą osoby, u których choroba ta z dużym prawdopodobieństwem została wykluczona. Koncepcja testu przesiewowego różni się od koncepcji badania diagnostycznego, które klasyfikuje stan zdrowia danej osoby wyłącznie według skali „zdrowy - chory”.

Korzyści wynikające z badań przesiewowych mogą być określone tylko w zestawieniu z rezultatami obserwacji w grupie ludności, gdzie badania takich nieobjętych prowadzi się. Kluczowe do wiadomości dotyczącej prognozowania przebiegu przypadków wcześniej rozpoznanych niewiele znaczących, ponieważ badaniem przesiewowym wykrywa się nie tylko więcej przypadków we wczesniejszych stadiach chorobowych, ale także często przypadki o łagodniejszym przebiegu. Bez rzetelnej wiedzy o naturalnej historii

danej choroby i o jej wczesnych postaciach, warto i celowo badania przesiewowe nie może być dokładnie oceniona.

**Zapobieganie.** W zasadzie zapobieganie chorobom dotyczy osób zdrowych, które z powodu nawyków i zwyczajów osobistych lub osób trzecich (bierne palenie tytoniu), jak również z powodu styczności ze szkodliwymi czynnikami środowiskowymi otoczenia, mogą w przyszłości zachorować. Czynności zapobiegawcze polegają więc na modyfikacji nawyków i zwyczajów osobistych i odpowiedniej manipulacji czynnikami środowiskowymi, tak aby nie zagrażały zdrowiu populacji, a wręcz przeciwnie chroniły to zdrowie.

Termin „zapobieganie” obecnie znacznie poszerzył swój zakres pojęcia. Niekiedy oznacza on zastosowanie zabiegów profilaktycznych przez lekarza w stosunku do pojedynczego chorego. W zasadzie jednak przez zapobieganie rozumiemy przede wszystkim zorganizowane i skoordynowane czynności w celu ochrony zdrowia całej lub części populacji. Polegają one nie tylko na zapobieganiu powstawaniu choroby oraz jej skutkom w formie inwalidztwa lub zgonu, lecz na wzmacnianiu stanu zdrowia populacji poprzez odpowiednie wyżywienie, dobre warunki środowiskowe, oświetlenie, higienę itp. W związku z tym, co zapobieganie obejmuje obecnie taki szeroki zakres czynności i działań, że wyróżniamy zapobieganie pierwotne (prewencja pierwszorzędowa), zapobieganie wtórne (prewencja drugorzędowa) i zapobieganie trzeciorzędowe (prewencja trzeciorzędowa).

Przez prewencję pierwotną rozumiemy wszystkie przeciwdziałania dla zmniejszenia zapadalności na choroby i obniżenie ryzyka zachorowania w populacji. Pojęciem prewencji wtórnej obejmujemy czynności, które prowadzą do skrócenia czasu trwania choroby, między innymi także poprzez leczenie. Natomiast zabiegi, które zmierzają do zapobiegania inwalidztwu wchodzi w zakres tzw. prewencji trzeciego stopnia (prewencja inwalidztwa). Skuteczność zabiegów profilaktycznych można sprawdzić w badaniach obserwacyjnych lub w badaniach doświadczeniowych. Metoda postępowania i wnioskowania jest podobna jak w sprawdzaniu skuteczności leków i innych zabiegów leczniczych.



### 3. ROLA STATYSTYKI W BADANIACH MEDYCZNYCH

Z uwagi na duży zmienność zjawisk przyrodniczych analiza statystyczna wyników badań znajduje swoje zastosowanie w biologii i medycynie. Zjawiska zachodzące w przyrodzie mogą odpowiadać albo modelowi deterministycznemu, albo probabilistycznemu. Przykładem modelu deterministycznego jest np. prawo Boyle'a, które określa zależność pomiędzy temperaturą a zmianami ciśnienia w danej objętości gazu. Prawo to sprawdza się każdorazowo, dając identyczne wyniki, jeżeli pomiary są wolne od błędów. Wiele zjawisk z chemii i fizyki może stanowić przykład tego rodzaju zależności.

W biologii i medycynie mamy do czynienia jednak ze zdarzeniami odpowiadającymi modelowi probabilistycznemu, który zakłada, że zjawiska występują w przyrodzie z pewnym prawdopodobieństwem. Na przykład, rozkład wartości ciśnienia tętniczego krwi w populacji odpowiada modelowi probabilistycznemu, tzn. pewne wartości ciśnienia pojawiają się z większym, a inne z mniejszym prawdopodobieństwem w populacji generalnej. W biologii, medycynie, psychologii lub socjologii, gdzie opisywane zdarzenia dodatkowo są powiązane po równo z innymi jeszcze warunkami (czasami jeszcze nieznanymi), mamy do czynienia z regułą z modelami probabilistycznymi.

W zasadzie tam, gdzie mamy do czynienia z modelem probabilistycznym zdarzenie, stosowanie metod statystycznych jest nieodzowne. Jeżeli nie wystąpiłby problem zmienności losowej danej cechy w populacji, wtedy zastosowanie analizy statystycznej nie byłoby uzasadnione i potrzebne. Jeżeli na przykład jakaś choroba kończyłaby się zawsze zgonem, to wyleczenie trwałe choćby jednej osoby, może stanowić ważny dowód wartości nowego leku, chociaż byłoby jeszcze nierozstrzygnięte przyjęcie za pewnik, że lek ten będzie zawsze skuteczny. Jeżeli chcielibyśmy natomiast udowodnić, że zażywanie regularnie witaminy C zmniejsza zapadalność na choroby przebiegające, wtedy musielibyśmy zastosować metody statystyczne, ponieważ wystąpienie przebiegu w populacji charakteryzuje się dużą zmiennością losową.

Naiwne i uproszczone wyobrażenie o roli statystyki w badaniach naukowych nie wychodzi poza obręb obliczenia średnich, procentów itd. oraz przedstawiania zebranych danych w formie tabel i wykresów. Techniki służące syntetycznemu i skrótowemu przedstawieniu danych są oczywiście bardzo ważne dla opisu danego materiału. Pomocna rola statystyki polega jednak na szacowaniu parametrów poszukiwanych przez badacza cech charakterystycznych dla populacji generalnej (średnich wartości, średniej czy standardowej) na podstawie przebadanej próby oraz potwierdzaniu związków statystycznych pomiędzy tymi cechami. Rzetelność takich wniosków jest zawsze określona w kategoriach twierdzenia prawdopodobieństwa.

## Różnice pomiędzy pojęciami klinicznej i statystycznej istotności

Warto zwrócić uwagę, że pojęcie statystycznej istotności jest różne od pojęcia istotności biologicznej czy klinicznej. Wnioskowanie o istotności statystycznej oparte jest na dowodach wiadczych przeciwko przyjęciu tzw. hipotezy zerowej (czyli na teorii prawdopodobieństwa). Istotność statystyczna może mieć jednak niewielkie znaczenie dla praktyki medycznej. Stąd dobrze jest zdać sobie sprawę z różnic pomiędzy istotnością statystyczną i kliniczną.

### 1. Istotność statystyczna określa wpływ czynnika losowego na wyniki badania

W zasadzie, nawet małe różnice między dużymi liczebnie grupami osób mogą być statystycznie istotne, lecz klinicznie może to nie mieć żadnego znaczenia. Różnica 0,01 L pojemności życiowej płuc pomiędzy osobami dorosłymi nie ma żadnego znaczenia biologicznego, nawet jeżeli pojawiałyby się bardzo rzadko (np. rzadziej niż 1 na 100  $p < 0,01$ ; lub rzadziej niż 1 na 100 000  $p < 0,00001$ ). Odwrotnie, duże różnice pomiędzy małymi liczebnie grupami mogą być z klinicznego punktu widzenia ważne, choć z punktu statystyki nieistotne (np. spośród 10 pacjentów jeden zgon). Ważne jest to, czy badana grupa jest dostatecznie liczebna dla potwierdzenia różnicy istotnej statystycznie (statystyczna siła badania).

### 2. Analiza statystyczna odnosi się do grupy osób, natomiast postępowanie lekarskie do indywidualnych chorych

Ponieważ statystyka jest oparta na teorii prawdopodobieństwa, a nie na biologii, przedmiotem jej zainteresowania jest zbiór danych cech w populacji jako całości, a nie indywidualnego pacjenta. Lekarz leczący pacjenta może zakładać, że to, co okazało się korzystne w jakiej grupie chorych, powinno być także korzystne dla każdego poszczególnego pacjenta, ale to nie jest zawsze prawdziwe.

### 3. Wnioski statystyczne wymagają dostatecznej liczby obserwacji, ale decyzje lekarskie podejmuje się często przy niewystarczającej liczbie danych

Jeżeli badanie terapeutyczne przeprowadzone na małej liczebnej próbie daje wynik negatywny, to nie oznacza wcale, że dany lek jest bezwartościowy. Badanie z uwagi na niedostateczną liczebność próby może być niemiarodajne - mówimy, że wykazuje małą wiarygodność. Brak dowodu nie jest przecież automatycznie świadectwem braku różnicy analizowanych skutków.

### 4. Statystyczne wnioski są natury probabilistycznej, natomiast postępowanie lekarskie wymaga odpowiedzialnych decyzji odnoszących się do indywidualnego pacjenta

Wyniki analizy statystycznej zawierają zawsze adnotację odnoszącą się do prawdopodobieństwa. Jeżeli jakieś zdarzenie byłoby spodziewane losowo, np. rzadziej niż 1/1000 ( $p < 0,001$ ), to nie wyklucza możliwości przypadkowego zaistnienia tego zdarzenia. Wynik w całej grupie badanych jest oszacowaniem średniego efektu, jakiego można się spodziewać w populacji generalnej (w dużej grupie osób). Chociaż 95% przedział ufności jest miarą precyzji tego estymatora (średnia arytmetyczna, proporcja), to tak jest to twierdzenie oparte na teorii prawdopodobieństwa.

### 5. Analiza statystyczna zawsze wymaga przeprowadzenia pomiarów, natomiast w postępowaniu lekarskim ważna jest doświadczenie i intuicja

Chociaż mówi się, że bez pomiarów nie ma nauki, ale niestety nie wszystko w medycynie można łatwo zmierzyć (depresja, ból, jakość życia itd.). Przeprowadzanie pomiarów i teoria prawdopodobieństwa mogą być lekarzowi bardzo pomocne w podej-

mowaniu decyzji, lecz nigdy nie zastąpi lekarskiego doświadczenia, zdolności do bystrych obserwacji chorych, a także intuicji.

#### 6. *Pojęcie normy statystycznej i klinicznej są różne*

W statystyce pojęcie normy odnosi się do zbioru wartości zmiennej tworzącego symetryczny kształt tzw. „krzywej Gaussa” (wartość normalnego rozkładu mieści w sobie 2,5% dolnej i 2,5% górnej granicy rozkładu). W medycynie norma oznacza wystąpienie czegoś, co jest akceptowane przez wiedzę i praktykę kliniczną, tzn. jest to coś lub prawidłowe z punktu widzenia biologii. Praktycznie medycyna jest zainteresowana pojawieniem się choroby, a więc odchyleniem od normy, co w skali populacji jest zjawiskiem raczej rzadkim.

Najważniejszą sprawą w badaniu naukowym nie są procedury statystyczne.

Wartość badania naukowego wynika głównie z logicznego planu i struktury projektu badawczego, a nie z liczb, za pomocą których wyniki badania są przedstawiane.





## 4. ETAPY CYKLU BADAWCZEGO

**Formułowanie celów badawczych.** Pierwszym i decydującym krokiem w planowaniu badania naukowego jest zbudowanie hipotezy roboczej dotyczącej natury i kontekstu powiązań między obserwowanymi cechami. Hipoteza robocza potrzebna jest po to, aby nadać kierunek badaniu, sprecyzować rodzaj lub typ badania i określić czynniki (zmienne), które należy w tym badaniu uwzględnić. W takim ujęciu hipoteza robocza stanowi szkielet logiczny badania i jej brak sprawia, że badanie staje się bezkierunkowe, a badacz prowadzi poszukiwania na oślep.



Cel badawczy nadaje kierunek badaniu

Hipotezy badawcze mogą być proste lub złożone. Hipoteza prosta jest tylko uogólnieniem obserwacji opisowych. Hipotezy złożone postulują występowanie powiązań między zdarzeniami lub istnienie nawet bardzo skomplikowanych łańcuchów przyczyn i skutków. Budowanie hipotez opiera się na założeniu, że w naturze istnieje pewien ład. Nie należy jednak zapominać, że hipoteza jest wstępny pomysłem, sugestią tylko, a nie udowodnionym już prawem.

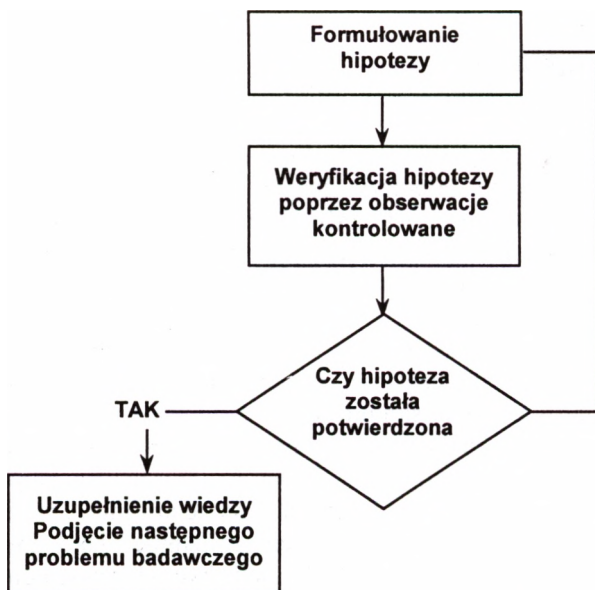
Najczęściej hipotezy buduje się na podstawie analogii z innymi zjawiskami. Na przykład, podobieństwo rozkładu częstości zachorowań na gruźlicę i raka płuc w zależności od wieku i palenia tytoniu skłoniło Lowe'a do przyjęcia hipotezy, że palenie tytoniu jest równie sprawcą niekorzystnego przebiegu gruźlicy w starszym wieku. Metoda analogii, aczkolwiek warta uwagi, bywa zwodnicza. Na przykład, choroby uwarunkowane genetycznie mają tendencję do występowania „rodzinnego”, stąd skłonno do traktowania chorób występujących „rodzinnie” jako dowodu przemawiającego za ich tłem genetycznym. Pogląd taki może być fałszywy, ponieważ rodzina nie tylko posiada wspólne tło genetyczne, lecz także podlega podobnym wpływom czynników rodowiskowych, które są często przecie odpowiedzialne za powstanie chorób.

Inna metoda tzw. jedynej zgodnie ci stwierdza, że jeżeli okoliczności prowadzące do danego zdarzenia miały w każdym przypadku jeden wspólny czynnik, to może on stanowić poszukiwaną przyczynę. Przykładem zastosowania tej metody budowy hipotez były badania J. Snowa nad cholerą i Budda nad dżumą brzuszno. Przeprowadzone przez tych badaczy obserwacje wykazały, że występowanie choroby związane było

z du ym zag szczeniem ludno ci w mieszkaniach, złym stanem higieny osobistej, zaopatrywaniem ludno ci w wod zanieczyszczon ciekami. Wspólnym czynnikiem mogła by w tym przypadku mo liwo przedostania si zanieczyszcze drog pokarmow od ludzi chorych do zdrowych.

Trzeci model budowy hipotezy opiera si na metodzie tzw. pojedynczej ró nicy, wychodz cej z zało enia, e je eli z dwóch zespołów okoliczno ci, ró ni cych si tylko jednym czynnikiem, zespół zawieraj cy ten czynnik prowadzi do danego zdarzenia, drugi za zespół nie prowadzi, to czynnik ten mo e by uwa any za przyczyn danego wydarzenia. Model ten nastr cza sporo trudno ci, które wynikaj z tego, e czynników w zespołach oraz samych zespołów jest bardzo wiele. Istnieje zatem wiele mo liwo ci wyja nienia przyczyn wyst powania ró nic w rozpowszechnieniu chorób. Przykładem mog by ró nice poziomu chorobowo ci mi dzy miastem a wsi , mi dzy m czyznami i kobietami, pomi dzy grupami ró ni cymi si stylem ycia itp.

Czwartym modelem budowy hipotezy jest tzw. metoda jednoczesnej zmiennej, stwierdzaj ca, e je eli zmiana nat enia danego czynnika wywołuje równoległ zmian drugiego (skutku), to czynnik ten mo e by przyczyn . Przykładem mog tu by badania nad spo yciem ró nych składników pokarmowych i wyst powaniem mia d ycy w poszczególnych rejonach geograficznych oraz badania nad wpływem fluoru na wyst powanie próchnicy z bów.

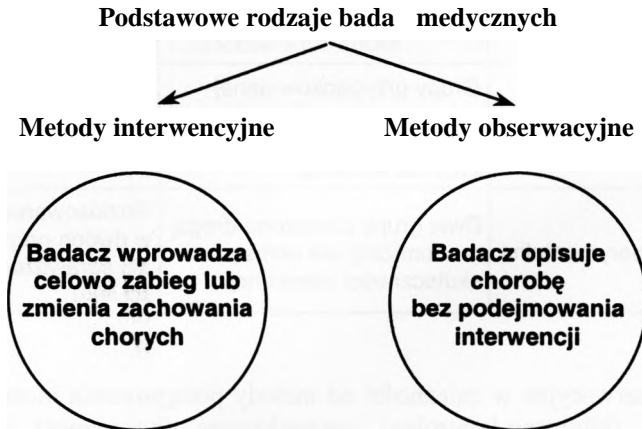


Ryc. 4.1. Model cyklu badawczego

**Sprawdzanie hipotez badawczych.** Weryfikacja hipotez na temat zwi zków przyczynowo-skutkowych odbywa si poprzez tzw. badania eksperymentalne (interwencyjne) i obserwacyjne. Badania do wiadczone (eksperymentalne) polegaj na wywołaniu jakiego zjawiska przyrodniczego w sztucznych i ci le okrel onych warunkach

pozwalających ludzi przebieg zjawiska. „Normalny” przebieg zjawiska zostaje zmieniony w do wiadczeniu, a interesujący eksperymentatora proces wiadomie skierowany w odpowiedni stron. Tak więc eksperymentator nie tylko wywołuje badane zjawisko, lecz przez sw ingerencję zmienia warunki, w jakich ono zazwyczaj przebiega.

W badaniach obserwacyjnych natomiast badacz podpatruje zjawiska zachodzące w przyrodzie bez udziału własnej ingerencji. Jego zadaniem jest rejestrowanie warunków i przebiegu danego procesu chorobowego, nie zakłócając jednak naturalnego przebiegu tego procesu. W zależności od metody postępowania badania obserwacyjne dzielimy na badania kohortowe (prospektywne), przekrojowe i kliniczno-kontrolne (retrospektywne).



**Ryc. 4.2.** Podstawowe rodzaje badań medycznych

Różnica między obserwacją a do wiadczeniem polega więc przede wszystkim na tym, że w toku badania obserwacyjnego analizuje się zjawisko w takiej postaci, w jakiej ono wystąpiło w przyrodzie, natomiast w do wiadczeniu stwarza się warunki „sztuczne” dla jego przebiegu. Nienaturalność warunków w do wiadczeniu polega na tym, że badacz chce ustalić, które czynniki są dla badanego zjawiska szczególnie ważne, dobiera warunki do wiadczenia, w taki sposób, aby wyeliminować wpływ innych zakłócających czynników. Przykładowo, jeżeli badamy skutek leku normalizującego poziom cukru we krwi - a wiadomo, że ryzyko zgonu zależy od współwystępowania chorób serca - to byłoby rzeczą niewłaściwą, aby w grupie kontrolnej dominowali chorzy na serce, ponieważ mogłoby to tendencyjnie wypaczyć wyniki. Rozłóżmy więc chorych do grupy otrzymującej dany lek i nieotrzymującej go, mo na oczekiwać, że rozkład częstości przypadków z chorobami serca będzie podobny w obydwu grupach. Wobec tego, że występuje wiele zmiennych, które mogą mieć większy lub mniejszy wpływ na wyniki badania, losowy przydział jednostek (chorych, próbek krwi, moczu itp.) do poszczególnych grup (zabiegów) jest rójkami przeciwko nieznanemu i niezamierzonemu obciążeniu błędami systematycznymi wyników badania.

Rodzaj badania	Materiał	Przykład
A. Badania obserwacyjne		
Badania kohortowe	Grupa osób (kohorta) obserwowana przez pewien czas, cz sto w porównaniu z grup kontroln	Monitorowanie zdrowia np. kobiet ci arnych dla okre lenia zale no ci pomi dzy suplementacj witaminami w okresie ci y i zdrowiem noworodka
Badanie przekrojowe	Grupa osób badana w jednym okre lonym punkcie czasowym	Okre lenie cz sto ci raka skóry w zale no ci od stopnia ekspozycji na promieniowanie UV
Badanie kliniczno-kontrolne	Grupy przypadków danej choroby i kontroli w zale no ci od wyst powania ekspozycji lub leczenia	Okre lenie ekspozycji na promieniowanie UV w grupie przypadków i w grupie kontroli
B. Badania eksperymentalne		
	Dwie grupy utworzone drog randomizacji dla okre lenia skuteczno ci interwencji	Rozlosowanie terapii w dwóch grupach chorych dla sprawdzenia skuteczno ci leku

Badania obserwacyjne w zale no ci od metody post powania mo na podzieli na retrospektywne (kliniczno-kontrolne), prospektywne (kohortowe) i przekrojowe. W metodzie retrospektywnej punktem wyj cia jest chory (np. pacjent z rakiem płuc) i badanie zmierza do wykrycia działaj cych w przeszło ci czynników, które mogły doprowadzi do tego zdarzenia (np. styl ycia, ekspozycja zawodowa, obci enie dziedziczne itp.). Je eli ekspozycja na jakie domniemane czynniki pojawia si cz cie w grupie chorych ni w grupie kontrolnej, to wnosi mo na o zwi zkach przyczynowo-skutkowych pomi dzy badanymi zdarzeniami. Jest to klasyczna metoda stosowana w badaniach epidemiologicznych od dziesi tków lat, której warto sprawdzila si w wielu badaniach. Metoda ta z wielkim powodzeniem jest stosowana teraz tak e w badaniach klinicznych.

W metodzie prospektywnej badanie obejmuje pewn grup osób (kohort ), np. z zawałem mi nia sercowego, podzielon na warstwy w zale no ci od jakiej charakterystyki (np. nawyków ywieniowych, trybu ycia, stosowania profilaktycznego pewnych leków, aktywno ci fizycznej lub innych cech). Badanie polega na prospektywnej obserwacji poszczególnych warstw (podgrup) kohorty dla wykrycia ewentualnych ró nic w zapadalno ci (prze ywalno ci) tych grup w zale no ci od interesuj cej nas charakterystyki badanych osób.



**Hierarchia metod badawczych ze wzgl du  
na ich warto naukow**

**1. Zrandomizowany eksperyment kontrolowany**

**U**

**2. Eksperyment kontrolowany**

**3. Badania obserwacyjne kohortowe**

**S-**

**4. Badania kliniczno-kontrolne**

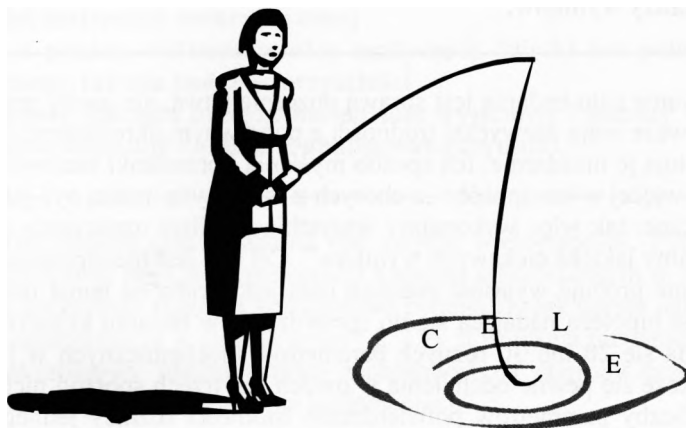
**£**

**5. Inne rodzaje bada**



## 5. FORMUŁOWANIE PLANU BADANIA

Sukces każdego badania zależy od dobrego zaplanowania pracy. Im bardziej dopracowany zostanie plan badania w najdrobniejszych szczegółach, tym większa będzie szansa zrealizowania poprawnie jego celów. Pierwszym krokiem w planowaniu badania jest oczywiście sformułowanie celów i założeń badawczych. Organizator badania nie tylko sam musi zdawać sobie jasno sprawę z celów badania, ale tak też powinien umie przekonać innych, dlaczego podejmuje badanie i jakich rezultatów spodziewa się po jego wykonaniu.



Przez formułowanie zadania badawczego rozumie się określenie szczegółowego zakresu informacji potrzebnych dla udzielenia odpowiedzi na postawione pytanie. Dobrze określone cele badawcze są niezwykle istotnym etapem badania, ponieważ organizuj pozostałe elementy planu. W przypadku badania typu opisowego celem może być zebranie danych na temat np. zapadalności na choroby przewodu pokarmowego w określonej populacji. W przypadku badań analitycznych zadanie badawcze będzie dotyczyło powiązań przyczynowo-skutkowych. Jest rzeczą zrozumiałą, że poszczególne elementy planu są ze sobą wzajemnie powiązane, w związku z czym decyzje dotyczące przedmiotu pomiaru zależą nie tylko od celów i założeń badania, lecz również od rodzaju badanej populacji.

**Plan badania powinien uwzględniać następujące elementy:**

1. Określenie celów badawczych i ich krótkie, ale dobre uzasadnienie.
2. Wybór metody badania naukowego (eksperyment vs badanie obserwacyjne).
3. Zdefiniowanie populacji (dobór badanych, wielkość próby).
4. Wyszczególnienie mierzonych zmiennych i skal pomiarowych.
5. Wybór metod pomiaru zmiennych:
  - wywiad standaryzowany;
  - badanie diagnostyczne (diagnoza lekarska);
  - inne badania.
6. Wzory zaprojektowanych dokumentów badania.
7. Organizacja zbierania danych.
8. Wybór metody przetwarzania danych.
9. Plan analizy wyników.

Sprecyzowanie celu badania jest sprawą pozornie łatwą, ale osoby przygotowujące projekty badawcze mają zazwyczaj trudno ci z poprawnym określeniem celów badawczych i formułują je niezadanie. Ich sposób myślenia i przesłanki badawcze często wyglądają mniej wiarygodnie w ten sposób: „u chorych z miażdżycą muszą być jakieś odchylenia biochemiczne, tak więc wykonajmy wszystkie możliwe oznaczenia i sprawdźmy, czy nie uzyskamy jakichś ciekawych wyników”. Cel taki jest nieodpowiedni, ponieważ po pierwsze, nie próbuje wyjaśnić znanych nam już faktów na temat miażdżycy i po drugie, nie jest hipotezą nadającą się do sprawdzenia w badaniu klinicznym. Przypuśćmy, że zbada się 20 lub 30 różnych parametrów biochemicznych w jakiejś grupie chorych i wykazą się pewne odchylenia w dwóch lub trzech spośród nich. Przy testowaniu dużej liczby parametrów potwierdzenie istotności różnicy jednego lub nawet kilku parametrów może być rzeczą przypadku i dlatego z takiego badania nic nie będzie wynikało.

Geneza celów i problemów badawczych jest różna u różnych osób. U badacza doświadczonego najlepsze pytania pojawiają się w rezultacie analizowania własnego materiału lub doświadczeń innych znanych mu badaczy tego zagadnienia. Badacz niedoświadczony - nieposiadający jeszcze własnej bazy danych - bywa jednak w pewnym sensie w korzystnej sytuacji, ponieważ nowym spojrzeniem może ogarnąć problemy badawcze. W każdym jednak przypadku, doskonałe opanowanie literatury przedmiotu jest warunkiem koniecznym. Przygotowanie się do tego należy poprzez dokonanie systematycznego przeglądu piśmiennictwa (metaanaliza), udział w zebraniach naukowych i konferencjach tematycznych oraz poprzez kontakty z badaczami o dużym doświadczeniu w danej dziedzinie nauki. Nie musi wspominać o zdobyciu dobrego i wyuczliwego opiekuna (promotora) pracy jest koniecznym, choć niewystarczającym warunkiem sukcesu.

Projekt badania może zawierać nie tylko cele główne, ale i cele pomocnicze, jeżeli są one w jakiś sposób z sobą powiązane. Choć projekt zawierający cele główne i pomocnicze jest bardziej wydajny, wykazuje niestety pewne wady (plan badania bardziej skomplikowany, trudniejsza realizacja i interpretacja wyników).

Dobrze wybrany cel badania powinien posiada następujące cechy:

1. Wykonalny

Bardzo dysponować odpowiednią liczbą badanych (oszacować potrzebną wielkość próby).

Istnieć odpowiednie możliwości techniczne (diagnostyczne, terapeutyczne itp.).

Sprostować odpowiednim ramom czasowym badania.

Dysponujemy wystarczającymi środkami finansowymi.

2. Nowatorski

Weryfikuje nowe hipotezy.

Weryfikuje lepiej hipotezy wcześniejsze lub wyniki poprzednich badań.

Dostarcza innych nowych i ważnych informacji.

3. Nie budzi zastrzeżeń natury etycznej

4. Wąży z punktu widzenia wiedzy medycznej, kliniki lub polityki zdrowia publicznego lub dla badań w przyszłości

5. Szczegółowy (określa precyzyjnie poziom wyjściowy i punkty końcowe badania oraz definiuje dokładnie analizowane czynniki).

Proces formułowania celów badania jest zwykle wieloetapowy. Pytanie wstępne może być ogólne: np. Czy suplementacja kwasem askorbinowym w okresie epidemii grypy jest korzystna? Bardziej szczegółowe pytania: 1. Jak często stosować tego rodzaju suplementację w okresie grypy? 2. Czy stosowanie preparatów zawierających kwas askorbinowy obniża ryzyko zachorowania na choroby przebiegające? 3. Jakie są inne korzyści lub zagrożenia suplementacji?



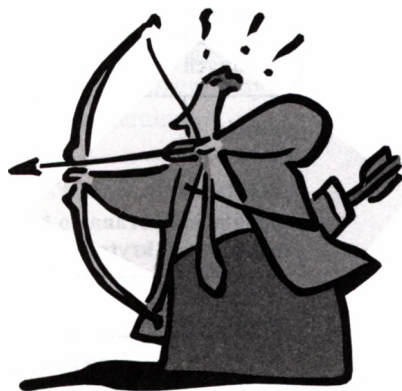


## 6. WYBÓR I WYZNACZENIE NIEZB DNEJ WIELKO CI PRÓBY

Badania kliniczne rzadko wykonuje się w populacji generalnej, raczej w ród pewnej grupy chorych, którą okre lamy jako **populacj docelow** . Dost pno badacza do ogólu populacji docelowej jest te ograniczona, dlatego zwykle badania kliniczne wykonuje się w tzw. **populacj ródłowej** (pacjentów jednej kliniki, jednej przychodni lub pacjentów pochodz cych z wielu o rodków).

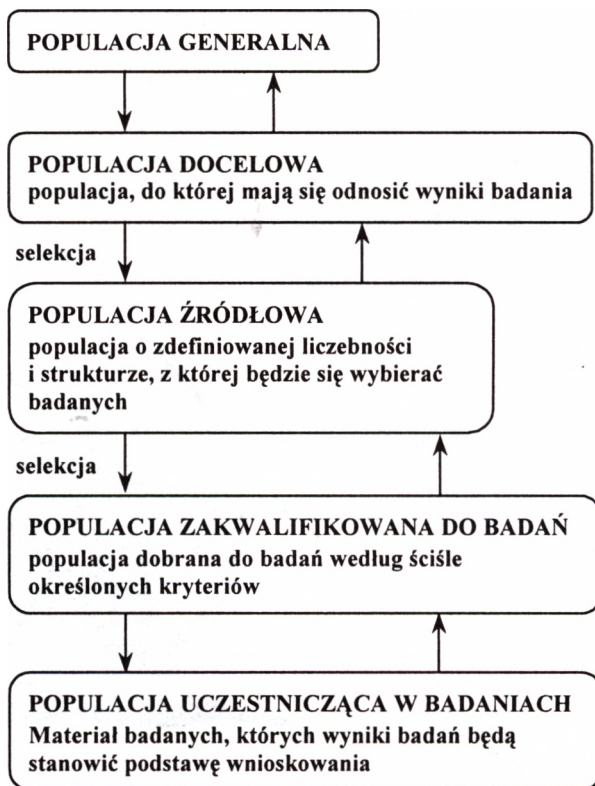
Rekrutacja badanych ma na celu dobór badanych w taki sposób, aby byli oni:

- reprezentacj populacji docelowej;
- odpowiednio liczebn grup .



Materiał kliniczny mo e obejmowa mniej lub wi ksz liczebnie populacj i nie ma magicznej lub uniwersalnej wielko ci próby (np. 30, 50 lub 100 jednostek). Je eli populacja stanowi ca przedmiot badania jest bardzo du a, to wtedy rzecz rozs dn jest wykonanie badania cz ciowego, tj. opartego tylko na pewnej cz ci tej populacji. Doboru próby do bada cz ciowych dokona mo na w sposób arbitralny lub losowy. W przypadku doboru arbitralnego grupa badanych osób nie stanowi reprezentacji populacji docelowej, np. wszystkich chorych cierpi cych na dan chorob , i wniosków z takiego badania nie mo na uogólnia na populacj generaln . Je li wybrana do badania grupa chorych jest prób losow , która reprezentuje dobrze populacj chorych, to wtedy wnioski wynikaj ce z badania takiego materiału chorych mo na uogólni .

## POZIOMY SELEKCJI BADANYCH



Plan badania odnoszący się do określenia materiału, czyli składu badanej próby (wybór pacjentów) powinien zawierać:

**Kryteria włączające** (zasadnicza charakterystyka populacji docelowej)

**Kryteria wyłączeniowe** (czyli próby osób, która w zasadzie odpowiada celowi badania, ale z różnych względów może zakłócać wyniki)

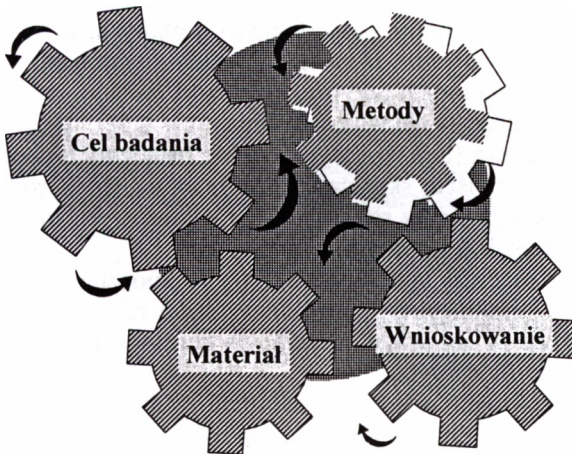


Badania oparte na danych pochodzących z próby losowej są coraz częściej stosowane z uwagi na wielorakie korzyści, do których zaliczyć należy oszczędności ekonomiczne, łatwą organizację badania na mniejszej liczbie badanych, szybko uzyskanie wyników, możliwość zdobycia informacji, których nie dałoby się zebrać inaczej, oraz



wi ksz dokładnie pomiarów indywidualnych. Okre lenie parametrów populacji generalnej na podstawie próby mo e by nawet dokładniejsze ni w wyniku zrealizowania badania całkowitego, poniewa ró dła bł du mog by kontrolowane bardziej skutecznie, je li bada si mniej sz liczb osób.

Szacowanie parametrów populacji generalnej na podstawie danych z próby zwi za ne jest jednak zawsze z ryzykiem, e wybrana próba mo e nie by w pełni reprezentacyjna, ale ryzyko to mo na zmniejszy poprzez bardzo staranny dobór próby losowej, zastosowanie wła ciwych metod estymacji i wybór odpowiedniej liczebno ci próby. Je eli szacujemy wi c jaki parametr dla populacji generalnej na podstawie próby (np. rednie ci nienie t tnicze krwi, poziom cukru, cholesterolu we krwi), to jest rzecz mała prawdopodobn , e b dzie on dokładnie taki sam, jak obliczony z badania całkowitego populacji generalnej. Ró nic pomi dzy parametrem populacji generalnej (rednia arytmetyczna, proporcja, odchylenie standardowe) a jego oszacowaniem (estymacja) na podstawie próby nazywamy **bł dem próby**, przy zało eniu, e dane w pierwszym i drugim przypadku uzyskane były przy zastosowaniu identycznych metod pomiaru. W statystyce przez precyzj oszacowania rozumiemy taki estymator, który jest najbli szy liczbowo parametrowi populacji generalnej.



Poszczególne elementy planu badania s z sob ci le powi zane tak, aby stanowiły pewn logiczn cało .

Wybór próby do bada i wyznaczenie niezbd nej liczebno ci próby nale do podstawowych obowi zków badaj cego, które nale y wykona jeszcze w okresie planowania badania. Proponowana próba powinna dobrze reprezentowa populacj generaln (populacj docelow ) i populacj ró dów , z której bezpo rednio pochodzi. Pomocne w tym wzgl dzie jest zdefiniowanie kryteriów wł czaj cych i kryteriów wył czaj cych poszczególne jednostki z badania.

**Liczebno próby** musi by dostatecznie du a, aby badanie pozwoliło na mo liwie dokładne oszacowanie poszukiwanych parametrów (rednia arytmetyczna, cz sto ) w populacji docelowej z dokładnie ci zapewniaj c odpowiedni wiarygodno badania (czyli jego sił ). Istniej zasadniczo dwa sposoby okre lenia wielko ci próby.

Pierwszy polega na tym, że badający ustala liczbę badanych arbitralnie na podstawie własnych opinii i sądów. Punktem wyjścia drugiego sposobu jest określona hipoteza statystyczna oraz uwzględnienie błędów I i II rodzaju.

Rozważmy bardzo prosty przykład hipotezy statystycznej. Przypuśćmy, że chcemy sprawdzić do wiadczalnie skuteczność nowego leku w grupie chorych z zawałem serca. W takiej sytuacji dzielimy chorych na dwie grupy: „lek +”, „lek -”. Jako kryterium oceny przyjmujemy wskaźnik śmiertelności w obydwu grupach. Naturalnie, badanie przeprowadzamy w nadziei, że lek będzie skuteczny, ale testowanie tej hipotezy odbywa się jakby „odwrotnie”. Zakładamy, że lek ten nie ma żadnego znaczenia leczniczego (hipoteza zerowa), lecz będziemy gotowi hipotezę tę odrzucić, jeżeli okaże się ona nieprawdziwa. Jeżeli w toku dowodzenia hipoteza zerowa zostanie odrzucona, to „przyjmujemy” hipotezę alternatywną, tzn. że lek ten ma wpływ na przebieg choroby. Trzeba pamiętać, że decyzje te podejmujemy w warunkach niepewności i tak naprawdę nigdy nie jesteśmy całkowicie pewni słuszności naszej decyzji.

W testowaniu każdej hipotezy statystycznej występuje ryzyko popełnienia dwóch rodzajów błędów. Możemy odrzucić hipotezę zerową, tzn. uznać, że lek zmniejsza śmiertelność w sytuacji, kiedy w rzeczywistości nie przynosi on żadnych mierzalnych korzyści chorym. Ten rodzaj błędów nazywamy **błędem I rodzaju**. Odwrotnie, możemy przyjąć hipotezę zerową, tzn. uznać, że lek nie ma żadnego wpływu, kiedy w rzeczywistości jest on skuteczny i prowadzi do obniżenia śmiertelności u chorych, którzy ten lek otrzymują. Ten typ błędów nazywamy **błędem II rodzaju**. Każde z tych błędów powodzi za sobą inne konsekwencje. W niektórych przypadkach błąd I rodzaju, w innych błąd II rodzaju może mieć większe znaczenie dla wnioskowania.

Jeżeli zaakceptujemy hipotezę zerową ( $H_0$ ), to oczywiście nie będziemy u chorych stosować leku, ale jeżeli jest on rzeczywiście skuteczny, popełniamy błąd II rodzaju (patrz tabela 6.1). W tej sytuacji wstrzymujemy się od podania leku chorym, mimo że jest on skuteczny. Konsekwencje mogą być poważne.

Jeżeli odrzucimy  $H_0$  na korzyść hipotezy alternatywnej ( $H_1$ ) i rozpoczniemy stosowanie tego leku, mimo że lek jest nieskuteczny, popełniamy błąd I rodzaju. Chorzy błąd otrzymywali lek, ale nie będzie on im przynosił żadnych korzyści. Błąd ten teniesie z sobą poważne konsekwencje dla chorych.

**Konsekwencje błędów I i II rodzaju.** Względne znaczenie tych błędów wynika z kontekstu badania. Jeżeli poszukujemy np. leku hamującego rozwój nowotworu, popełnienie błędów II rodzaju jest błędem poważniejszym; w badaniu leku przeciw grypie, który byłby dość kosztowny, a do tego o niepewnej skuteczności, skłonni byłibyśmy raczej unikać błędów I rodzaju.

**Tabela 6.1.** Przykład hipotetyczny, hipoteza zerowa ( $H_0$ ): lek nieskuteczny (brak różnic współczynników śmiertelności w grupie otrzymujących lek i w grupie kontrolnej). Hipoteza alternatywna ( $H_1$ ): lek skuteczny (zmniejsza śmiertelność)

Decyzje opierające się na wynikach badania próby	Stan rzeczywisty Lek nieskuteczny	Stan rzeczywisty Lek skuteczny
<b>Nie ma różnicy</b> Przyjęcie $H_0$ (nie stosuj leku)	<b>Decyzja właściwa (1-a)</b> Bez błędów	<b>Błąd II rodzaju (P)</b> (Fałszywie negatywne)
<b>Jest różnica</b> Odrzucenie $H_0$ (stosuj lek)	<b>Błąd I rodzaju (a)</b> (Fałszywie pozytywne)	<b>Decyzja właściwa (1-B)</b> Bez błędów

**Poziom ufno ci (1-a).** Chocia nie jeste my w stanie wyeliminowa całkowicie ryzyka popełnienia tych bł dów, mo emy zmniejszy istotnie prawdopodobie stwo ich wyst pienia. Prawdopodobie stwo popełnienia bł du I rodzaju jest okre lane terminem poziomu istotno ci testu statystycznego. Kiedy czytelnik, przegl daj c pi miennictwo naukowe, znajdzie stwierdzenie, e uzyskane rezultaty bada s istotnie ró ne przy poziomie istotno ci  $\alpha < 0,05$ , to oznacza, e prawdopodobie stwo popełnienia bł du I rodzaju było mniejsze ni  $5/100$ .

**Statystyczna siła badania (1—15).** Statystyczna siła badania (1-B), czyli zdolno testu do wykrycia prawdziwej ró nicy mi dzy grupami poddanymi obserwacji (eksperymentowi), zale y od liczebno ci próby. W badaniach klinicznych przyjmuje si za wystarczaj ce, je li siła badania wynosi 0,8 lub 80%, a zatem przy bł dzie II rodzaju (B) = 0,20. Oznacza to w praktyce, e takie badanie miałoby 80% szans wykrycia ró - nicy np. b d cej rezultatem nowej terapii (zabiegu).

Autorzy prac zwyczajowo dbaj o to, aby prawdopodobie stwo popełnienia bł du I rodzaju było mo liwie małe, ale zapominaj niestety o bł dzie II rodzaju. Przyj cie takiej strategii jest bł dne, poniewa bł d II rodzaju dla wnioskowania ma cz sto powa niejsze konsekwencje ni bł d I rodzaju. Trzeba przyj , e zmniejszeniu bł du I rodzaju niejako automatycznie towarzyszy zwi ksenie bł du II rodzaju. Dla obni enia równocze ni bł du I i II rodzaju nale y dysponowa dostatecznie liczebn prób .

Problem bł dów I i II rodzaju ma równie olbrzymie znaczenie w indywidualnych przypadkach np. w diagnostyce klinicznej. Załó my, e lekarz uzyskuje z laboratorium wynik pozytywny, wskazuj cy na obecno raka u danego chorego. Lekarz mo e na tej podstawie podj decyzj diagnostyczn , e chory ten w rzeczywisto ci cierpi na raka, ale czy decyzja ta jest jednak słuszna? Przyjmuj c rozpoznanie raka, lekarz mo e popelni bł d I rodzaju, kiedy odrzuca niesłusznie hipotez zerow ( $H_0$ ; rak nie wyst puje), chocia w rzeczywisto ci u chorego nie ma raka. Je eli w konsekwencji tej decyzji wykonany zostanie zabieg radykalny, to bł d I rodzaju jest bardzo powa ny. Odwrotnie, przypu my, e lekarz otrzymuje wynik negatywny i wyklucza na tej podstawie chorob . Je li w rzeczywisto ci chory cierpi jednak na raka, to z powodu braku interwencji leczniczej pacjent umiera. Wyst puje wtedy bł d II rodzaju. W ka dym przypadku przy podejmowaniu decyzji powinni my by wiadomi zagro enia tymi dwoma rodzajami bł dów, które maj podstawowe znaczenie dla wnioskowania. Przyczynami bł dów fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich s nieodpowiednia metodologia (mo na poprawi ) i zmienna losowa badanej cechy (nie mo na wyeliminowa , ale mo na j zmniejszy ) lub obydw a czynniki jednocze nie.

Do ustalenia liczebno ci próby jest niezbdna hipoteza statystyczna, szczególnie wtedy, gdy celem badania jest porównanie jakiej charakterystyki (parametrów) pomi dzy grupami. Jest to nieodzowne zwłaszcza wtedy, je li badanie dotyczy zjawisk, gdy jedno jest wi ksze lub mniejsze ni drugie, jedno bardziej lub mniej prawdopodobne lub kiedy zjawiska s powi zane z sob , lub zachodzi mi dzy nimi zwi zek przyczynowy.

Do wyliczenia niezbdnej liczebno ci próby opracowano liczne wzory i tabele pomocnicze, a tak e programy komputerowe ułatwiaj ce szybkie i dokładne wyliczenie niezbdnej wielko ci próby dla ró nych rodzajów bada (np. pakiet statystyczny Epi Info czy specjalistyczny pakiet nQuery Advisor).

W celu obliczenia liczebności próby niezbędne są następujące dane:

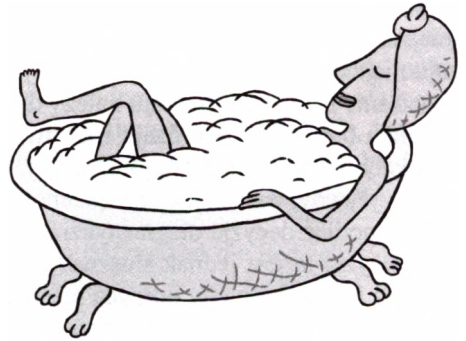
1. Hipoteza zerowa lub alternatywna;
2. Stosowna metoda statystyczna dla analizy wyników;
3. Rozważana miara wielkości poszukiwanego efektu;
4. Ustalony poziom błędów I i II rodzaju;
5. Dostępne odpowiednie równania/tablice/programy komputerowe.

Hipoteza statystyczna dla wyznaczenia potrzebnej liczebności próby powinna być prosta (dotyczy jednej zmiennej niezależnej i jednej zmiennej zależnej). Przez wielkość efektu należy rozumieć:

1. Różnicę skutków leczenia w punkcie widzenia pacjenta.
2. Różnicę skutków leczenia w punkcie widzenia klinicznego.
3. Różnicę skutków leczenia z punktu widzenia ekonomicznego.

Jeśli okaże się, że wyznaczona wielkość próby jest o wiele za duża na twoje możliwości, nie wpadaj w panikę i lepiej pomyśl, jak można zmniejszyć liczebność próby

*Nigdy nie wylewaj dziecka z kąpielą !!!*



^Sposoby i możliwości zmniejszenia wielkości próby bez osłabienia mocy badania^

1. Sprawdzenie jeszcze raz przeprowadzonych obliczeń.
2. Korekta wielkości poszukiwanego efektu.
3. Modyfikacja problemu badawczego.
4. Zamiast zmiennych jakościowych użyj zmiennych ilościowych.
5. Zastosuj dobór parami.
6. Zastosuj zmienne bardziej precyzyjne.
7. Zastosuj grupy o nierównej liczebności.
8. Zastosuj zmienne występujące częściej (dobór badanych z grupy wysokiego ryzyka).

a. Nieznana wielkość próby pobranej z populacji generalnej dla cechy ilościowej

Jeżeli zadaniem badacza jest określenie np. średniego stężenia cholesterolu w danej populacji, to do obliczenia potrzebnej wielkości próby powinien on zdobyć informacje o wariancji (zmienności) tej cechy w populacji oraz określić, z jaką dokładnością chce on oszacować występowanie tej cechy w populacji. Przyjmując, że odchylenie standardowe w tym przypadku będzie wynosiło 50 mg%, a założona precyzja oszacowania

parametru z próby powinna wynosić 10 mg%, za poziom ufności  $\alpha = 0,05$ , a moc badania 0,9, to niezbędną liczebność próby wyliczona np. programem nQuery Advisor wyniesie 97 osób. Warto podkreślić, że wielkość próby zależy od zmienności cechy (SD) oraz jak bardzo jest znana precyzja oszacowania danego parametru z populacji generalnej.

#### **b. Wielkość próby dla wykrycia różnicy pomiędzy średnimi arytmetycznymi dwóch grup**

Przyjmijmy, że celem badania byłoby określenie różnicy średniego stężenia cholesterolu w surowicy krwi w dwóch grupach. Załóżmy, że średnie odchylenie standardowe wynosi 50 mg% i chcemy wykryć różnicę pomiędzy grupami z dokładnością przynajmniej 20 mg%. Tak zwana różnica standaryzowana wyniesie 0,4 (20/50). Wyżej wymienione wartości niezbędne do korzystania z programu nQuery Advisor. Poszukiwana liczebność każdej z grup wyniesie 133 (dla  $\alpha = 0,05$  i mocy testu 0,90). Im większy jest poziom istotności różnicy ( $\alpha$ ), tym większa musi być liczebność próby.

#### **c. Niezbędna wielkość próby dla oszacowania proporcji występowania danej cechy w populacji generalnej**

Podobnie jak w przypadku zmiennych ilościowych, dla oszacowania częstości cech jakościowych w populacji musimy mieć pewne dodatkowe dane. W tym przypadku powinniśmy znać chociaż w przybliżeniu proporcję osób w populacji z daną cechą ( $p$ ), precyzję szacunku, poziom istotności ( $\alpha = 0,05$  lub  $\alpha = 0,01$ ) oraz moc badania (0,8 lub 0,9).

Przykład: Jeżeli np. szacujemy, że objawy jakiejś choroby występują u 10% osób i chcemy określić częstość tych objawów w populacji generalnej na podstawie próby pobranej z populacji generalnej z dokładnością 1%, ( $\alpha = 0,01$  i moc badania 0,9), to wyliczona liczebność próby wyniesie 5972.

#### **d. Niezbędna wielkość próby dla określenia różnicy pomiędzy dwiema proporcjami**

Przyjmijmy teraz, że np. 25% chorych na zawał mięśnia sercowego, leczonych lekiem A, przeżywa 5-letni okres po zawał mięśnia sercowego, a u leczonych lekiem B odsetek osób przeżyjących jest wyższy i wynosi 31%. Powstaje więc pytanie, jaka powinna być liczebność badanych grup, aby można było wykazać różnicę statystycznie istotną pomiędzy proporcjami dla  $\alpha = 0,05$  i mocy = 0,9. Po wprowadzeniu potrzebnych parametrów program nQuery Advisor wyliczy potrzebną liczebność każdej z grup ( $N = 1208$ ).

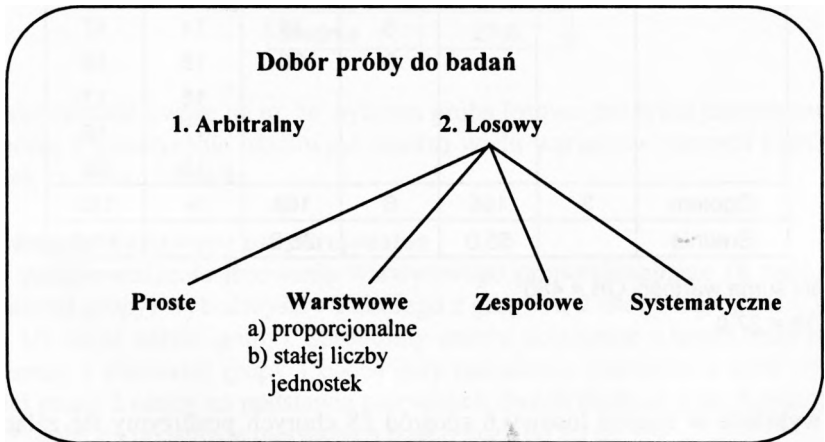
**Do określenia potrzebnej liczebności materiału badawczego czytelnik znajdzie w Aneksie podręcznika tabelę, która będzie stanowiła pomoc w odpowiedzi na większość pytań związanych z tymi zagadnieniami.**



# 7. METODY WYBORU PRÓBY LOSOWEJ

Jak stwierdzono już poprzednio, przy szacowaniu parametrów dla populacji generalnej na podstawie danych z próby występuje zawsze tzw. błąd próby. Znamy jednak wiele metod statystycznych, które umożliwiają taki wybór próby, aby szacowanie parametrów populacyjnych było możliwie precyzyjne. Ma to miejsce tylko wtedy, jeżeli każda jednostka losowania (chory, próbka krwi lub moczu) ma ściśle określone prawdopodobieństwo „dostania się” do próby, przy czym wybór tych jednostek jest zupełnie przypadkowy, tzn. losowy. Jeżeli przy wyborze próby zostaną spełnione te dwa warunki, to próbę tak nazywamy losową.

Liczba jednostek w populacji generalnej może być skończona, to znaczy, że ich liczba jest wyraźnie ograniczona (np. liczba chorych w danej klinice). Czasami jednak populacja generalna składa się z nieskończonej liczby jednostek (np. liczba kart szpitalnych w nieokreślonej ilości jednostki czasu). Przypuśćmy, że jakaś populacja A liczy 1000 osób i chcemy spośród nich wybrać próbę o liczebności 100 osób. Dokonujemy wyboru próby z listy, możemy każdą osobę wybraną wykreślić z wykazu przed dokonaniem wyboru kolejnej osoby. Wylosowana próba nie będzie zatem zawierać żadnych duplikatów, a tak metod nazywamy **losowaniem bez zwracania**. Jeżeli jednak osoba po wylosowaniu nie zostanie z listy skreślona i będzie brała dalej udział w losowaniu, to wtedy taki wybór nazywamy **losowaniem ze zwracaniem** lub losowaniem z populacji nieskończonej.



Wzory statystyczne na obliczenie precyzji estymatorów z próby są bardziej złożone w przypadkach losowania z populacji skończonej (tj. bez zwracania). Jeżeli populacja docelowa jest raczej mała lub próba obejmuje dużą część populacji generalnej (powiedzmy 10% lub więcej), należy stosować wzory do losowania bez zwracania. Zwykle jednak populacja generalna jest tak duża, a liczebność próby (w odsetkach) do po-

populacji generalnej tak mała, a w zasadzie zbiór jednostek populacji możemy traktować jako nieskończony.

**Etapy losowania.** Przede wszystkim należy bardzo dokładnie zdefiniować populację generalną (docelową). Czasami populacją docelową będą wszyscy chorzy hospitalizowani w danym szpitalu, czasami wszyscy chorzy na daną chorobę w całej populacji, niekiedy znowu zbiór kart chorobowych pacjentów danego rejonu. Następnym etapem jest przygotowanie tzw. „operatu losowania”, przez co rozumiemy kompletny wykaz jednostek wchodzących w skład danej zbiorowości. Trzecim etapem jest ustalenie odpowiednio do celów badania granicy błędów dla szacowanych parametrów (tolerancji) i poziomu ufności.

#### Schemat losowania prosty

Dla przekazania czytelnikowi w sposób poglądowy tego postępowania na małą skalę, przyjmijmy, że chcemy wybrać za pomocą schematu losowania prostego 6 osób spośród zbiorowości 18 chorych z danego oddziału szpitala. Przypiszemy im hipotetyczne wartości OB i stadium chorobowe (tab. 7.1).

Tabela 7.1. Hipotetyczne wartości OB w różnym stadium chorobowym

Stadium choroby	A		B		C	
	Lp.	OB	Lp.	OB	Lp.	OB
	1	55	4	27	10	18
	2	67	5	32	11	14
	3	43	6	24	12	18
			7	28	13	14
			8	31	14	17
			9	26	15	19
					16	17
					17	16
					18	20
Ogółem	3	165	6	168	9	153
średnia		55,0		28,0		17,0

Dla całej sumy wartości OB = 486

średnia OB = 27,0

Dla wybrania w sposób losowy 6 spośród 18 chorych posługujemy się załączonym fragmentem tabeli liczb losowych i stosownie do tego wybierzemy pierwszych 6 różnych liczb od 1 do 18 (tab. 7.2).



**Tabela 7.2.** Fragment tabeli liczb losowych

22	57	53	93
19	48	40	21
16	61	02	95
78	36	95	97
03	18	35	69
93	88	16	04
78	09	77	61
23	12	46	85
15	85	37	21
38	38	61	15

**Tabela 7.3.** Wyniki losowania (wylosowano liczby 16, 3, 15, 18, 9, 12)

Lp.	OB
16	17
3	43
15	19
18	20
9	26
12	18
Suma	143
rednia	23,8

Proszę zwrócić uwagę na to, że wybrana próba losowa jest tylko jednym z wielu przykładów z teoretycznie nieskończenie wielu wariantów różnych kombinacji 6 jednostek ze zbioru 18 osób.

### Losowanie warstwowe proporcjonalne

Dla przeprowadzenia losowania warstwowego proporcjonalnego (6 osób spośród 18-osobowej grupy) wybralibyśmy 1 chorego z grupy A, 2 osoby z grupy B i 3 z grupy C (tzn.  $\frac{1}{3}$  z każdej grupy). Spróbujmy znowu skorzystać z tabeli liczb losowych i wybierzmy z pierwszej grupy 1 osobę przy natrafieniu pierwszej z liczb od 1 do 3, z drugiej grupy 2 osoby na podstawie pierwszych dwóch liczb od 4 do 9 oraz z trzeciej grupy 3 osoby na podstawie pierwszych trzech liczb od 10 do 18.

**Tabela 7.4.** Wyniki losowania warstwowego proporcjonalnego

Warstwa	Lp.	OB
Grupa A	3	43
	4	27
Grupa B	9	17
	15	19
	18	20
Suma		152
rednia		25,3

Estymacja parametru redniego poziomu OB na podstawie doboru losowania warstwowego lepiej przybli a wynik z próby do warto ci rzeczywistej ni przy zastosowa niu schematu losowania prostego. Dzieje si tak dlatego, e teraz w wybranej próbie mamy proporcjonaln reprezentacj 3 grup chorych, które ró ni si mi dzy sob struktur wewn trzn , w tym przypadku stadium choroby.

#### Losowanie warstwowe stałej liczby jednostek

**Tabela 7.5.** Wyniki losowania warstwowego stałej liczby jednostek

Warstwa	Lp.	OB	Poprawka	Ogółem (wa one)
Grupa A	3	43	-	-
	2	67	-	-
		110	3/2	165
Grupa B	9	26	-	-
	4	27	-	-
		53	6/2	159
Grupa C	16	17	-	-
	15	19	-	-
		36	9/2	162
Ogółem				486
rednia wa ona : $486/18 = 27, 0$				

#### Losowanie zespołowe

Innym przykładem wyboru losowego jest losowanie zespołowe. Znajduje ono zastosowanie szczególnie w odniesieniu do du ych populacji, kiedy poszczególne grupy populacyjne (zespoły) s niejednorodne. Przypu my, e w naszym przypadku w ród 18 osób s np. 3 grupy chorych o niejednorodnej strukturze OB (tab. 7.6). Załó my, e posługuj c si znowu tabel liczb losowych, natrafili my np. na liczb 03. St d do badania został wybrany zespół III (Szpital C), gdzie rednia OB w tej grupie wynosiła 25,5.

W zasadzie najdokładniejsze wyniki badania przy zastosowaniu schematu losowania zespołowego mo na uzyska wtedy, je li poszczególne zespoły obiektów badania

s wewn trznie dobrze wymieszane, a wi c maj struktur niejednorodn . Przeprowa-  
dzona estymacja redniej warto ci OB na podstawie próby okazała si bliska redniej  
dla populacji generalnej, dlatego e jednostki w obr bie tego zespołu były dobrze wy-  
mieszane. Wr cz przeciwie o efektywno ci losowania warstwowego decyduje jedno-  
rodno w obr bie ka dej warstwy. Je eli losowanie warstwowe jest przeprowadzone  
w sposób wła ciwy, to daje dokładniejsze szacunki parametrów ni losowanie zespo-  
łowe przy tej samej liczebno ci próby. Niekiedy praktycznie mo liwe jednak jest prze-  
prowadzenie jedynie losowania zespołowego.

**Tabela 7.6.** Warto ci OB w poszczególnych zespołach (szpitalach)

Numer chorych	Szpital A (I)		Szpital B (II)			Szpital C (III)		
	Grupa	OB	Numer chorych	Grupa	OB	Numer chorych	Grupa	OB
1	A	55	2	A	67	3	A	43
4	B	27	6	B	24	8	B	31
5	B	32	7	B	28	9	B	26
10	C	18	13	C	14	16	C	17
11	C	14	14	C	17	17	C	16
12	C	18	15	C	19	18	c	20
Ogółem		164			169			153
rednia		27,3			28,2			25,5

### Losowanie systematyczne

Prób losow 6 chorych wybra mo na tak e przy pomocy tzw. losowania syste-  
matycznego, które przeprowadza si w nast puj cy sposób. Najpierw nale y ustali  
jak liczb zawart mi dzy 1 a 3 ( $18 : 6 = 3$ ). Je li jest to 2, to wybór zaczynamy od  
osoby z numerem 2 i od tego numeru ka d trzeci wybieramy do próby. W tym przy-  
padku próba wybrana w drodze losowania systematycznego składa si b dzie z 6 nast  
puj cych osób:

1 23 45 67 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

**Tabela 7.7.** Wyniki losowania systematycznego

Numer	Grupa chorych	OB
2	A	67
5	B	32
8	B	31
11	C	31
14	C	17
17	C	16
Ogółem		177
rednia		29,5

Losowanie systematyczne jest technicznie proste, łatwe oraz szybkie i dlatego stosowane jest do 100% w praktyce. Zastosowanie niektórych metod losowania powodza za sob skutki w zakresie precyzji szacunków. Na przykład schemat losowania zespołowego wpływa na zwi kszenie zmienności badanej cechy, a przez to w konsekwencji na wielkość błędów próby. Uwarstwienie próby jest zawsze wskazane, ponieważ przez zmniejszenie wariancji badanej cechy w poszczególnych warstwach uzyskujemy wi ksze precyzje szacowania. Decyzja wyboru schematu losowania wymaga dobrej znajomości wspomnianych problemów i powinna być podjęta po dokładnym przemyśleniu celów badania oraz wymaganych nakładów pracy i środków finansowych.

## 8. WYBÓR I DEFINIOWANIE ZMIENNYCH

Przez „zmienn” rozumiemy dowoln cech badanych osób (wiek, płe , objawy chorobowe, wyniki pomiarów biochemicznych itp.). Zmienna obejmuje ró ne warto ci danej cechy jako ciowej lub ilo ciowej. Wybór zmiennych jest podporz dkowany ce- lowi badania. Je li np. celem badania b dzie okre lenie powi zania zachorowalno ci ze stylem ycia, to zmienne podstawowe b d si odnosi do choroby i cech dotycz cych stylu ycia. Obok zmiennych podstawowych dla realizacji celów badania wa ne s równie tzw. zmienne uniwersalne (płe , wiek, stan cywilny, wykształcenie), które maj zwykle istotne znaczenie dla interpretacji wyników.

Po wyszczególnieniu zmiennych, które b d przedmiotem pomiaru, ka d z nich nale y szczegółowo opisa i poda , w jaki sposób b dzie ona mierzona, uwzgl dniaj c przy tym zasady skalowania. Chodzi tu nie o definicje conceptualne, ale o definicje operacyjne. Na przykład „otyło ” zgodnie z ró nymi definicjami podr cznikowymi nazywamy „nadmiern nadwag ”, „nadmiernym nagromadzeniem tłuszczu w ustroju”. Definicja operacyjna otyło ci mogłaby by sformułowana jako „ci ar ciała przekraczaj cy wag nale n o 10% lub wi cej”, albo te okre lona grubo ci fałdu skórno- tłuszczowego. Przy precyzowaniu definicji operacyjnych nale y zawsze bra pod uwag koncepcje teoretyczne, które w zasadzie powinny by ich punktem wyj cia.

### Skale pomiarowe proste

Przy definiowaniu zmiennych nale y wyszczególni ich skale pomiarowe. Wyró niamy cztery podstawowe skale pomiarowe:

1. Nominaln .
2. Porz dkow .
3. Przedziałów (interwałów ).
4. Ilorazow .

Wymienione skale pomiarowe zostały uło one w porz dku „wst puj cym”, tzn. ka da nast pna jest silniejsza od poprzedniej, poniewa dostarcza wi cej informacji ni poprzednia.

**Skala nominalna**, składa si z dwóch lub wi kszej liczby klas, które jako ciowo ró ni si mi dzy sob . Czasami klasom tym przypisuje si liczby, lecz s one tylko „symbolami cyfrowymi”, bez adnego znaczenia ilo ciowego. Przykładem skali nominalnej s takie zmienne, jak:

- a) płe :
  - 1) m czyzna
  - 2) kobieta
- b) wyst powanie bólu:
  - 1) tak
  - 2) nie
- c) umiejscowienie bólu głowy:
  - 1) potylicy
  - 2) okolica czołowa
  - 3) inne

W przypadku posługiwania się skalami nominalnymi zakres dopuszczalnych operacji matematycznych jest bardzo ograniczony. Zastosowane mogą być tylko techniki statystyczne zliczania (np. liczba przypadków, rozkład procentowy, wartość modalna).

**Skala porządkowa.** W stosunku do skali nominalnej skala porządkowa ma tę zaletę, że poszczególne klasy skali są porangowane, tzn. uporządkowane pod względem stopnia natężenia danej cechy. Mamy tu do czynienia z klasyfikacją nieco bardziej dokładną, ponieważ nie tylko grupujemy według niej badanych w poszczególne kategorie, lecz również kategorie te porządkujemy według ich wielkości. Pomiar według skali porządkowej nie daje jednak żadnych informacji o wielkości różnic między poszczególnymi punktami skali. Chociaż np. kategoria B jest większa od A, to jednak nie wiadomo, o ile jest większa. Nie można na to powiedzieć, że różnica między A i B jest większa od różnicy C i D i dlatego nie wolno dodawać i odejmować odległości na skali.



Mimo że istnieje zależność  $AD=AB+BC+CD$ , to jednak nie wolno nam porównywać odległości  $AB : CD$ . Nawet jeżeli przypiszemy liczby pozycjom na skali, to nadal są one tylko „numerami” porządkowymi i wobec tego byłoby rzeczą niewłaściwą wykonywanie działań dodawania, odejmowania, mnożenia i dzielenia.

Przykłady zmiennych w skali porządkowej:

- a) duszność wysiłkowa: 1) brak duszności  
2) duszność małego stopnia  
3) duszność dużego stopnia
- b) występowanie objawów chorobowych:  
1) często (codziennie)  
2) czasami (2-3 razy w tygodniu)  
3) nigdy
- c) stopień poprawy:  
1) duży  
2) mały  
3) brak poprawy  
4) nie dotyczy (objawy uboczne, powikłania)

Posługując się zatem skalami porządkowymi, jesteśmy ograniczeni do klasyfikowania zmiennych na następujące kategorie: mniejsza, większa, równa lub często, czasami, nigdy itp. Dla zmiennych w skali porządkowej możemy stosować tylko pewne techniki analizy statystycznej. Obok metod dopuszczalnych dla skali nominalnej możemy stosować obliczenie mediany, centyli oraz korelacji rangi i inne testy nieparametryczne, ponieważ metody te nie wymagają równych przedziałów skali. Niedopuszczalne jest stosowanie innych metod statystycznych wymagających równych przedziałów skali, takich jak średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, korelacja nieliniowa, testy parametryczne.

**Skala przedziałowa (interwałowa).** W przeciwieństwie do skal wymienionych poprzednio odstępów w skali interwałowej są równe. Przykładem tego rodzaju skali jest pomiar temperatury ciała. Jednakowe odległości pomiędzy jakkolwiek parą punktów na skali wyrażają jednakowe różnice natężenia badanej cechy w danym obiekcie. Po-

dobnie jak w skali nominalnej i porządkowej punkt zerowy na skali interwałowej jest sprawą przy tej konwencji. Nie można zatem powiedzieć, że noworodek dwudniowy jest „dwa razy starszy” od noworodka, który przeżył dopiero jeden dzień, ponieważ przy tej w skali „zero” niekoniecznie oznacza brak danej cechy. Arbitralnie przyjęcie tego punktu zerowego sprawia, że przy zastosowaniu tej skali niedopuszczalne są operacje mnożenia i dzielenia, ponieważ stosunki pomiędzy stopniami skali nie są równe.

**Skala ilorazowa.** Skala ilorazowa oprócz właściwego ciwo ci skal opisanych uprzednio, wyróżnia się ponadto absolutnym punktem zerowym, który oznacza faktycznie brak badanej cechy. W rezultacie tego stosunek między liczbami skali oddaje dokładnie różnicę natężenia badanej cechy w obiekcie.

Przykładem tego rodzaju skal są :

- 1) pomiar ciśnienia ciała;
- 2) pomiar stężenia hemoglobiny.

Jeżeli pomiary cech wyrażone w skali ilorazowej są pogrupowane na kategorie o równych przedziałach np. wzrost 121-140, 141-160 cm, wtedy zbiór tak pogrupowanych danych można traktować dalej jako wyrażony w skali ilorazowej i na tej podstawie obliczyć średnie arytmetyczne, odchylenie standardowe. Pogrupowanie danych według nierównych przedziałów lub pozostawienie dolnego lub górnego przedziału otwartego przemienia skal ilorazową w interwałową, w związku z czym na podstawie takiego układu danych nie można np. obliczyć średniej arytmetycznej.

**Zadawalajca skala pomiarowa powinna być :**

- 1) stosowana dla celu badania;
- 2) praktyczna;
- 3) dostatecznie silna;
- 4) posiada ściśle zdefiniowane poszczególne pozycje skali;
- 5) obejmuje dostateczną liczbę pozycji;
- 6) wyczerpująca;
- 7) różniczna.

Skala jest odpowiednia, jeżeli okaże się przydatna do sklasyfikowania zmiennych biodynamicznych przedmiotem zamierzonego badania. O praktyczności skali decyduje jej przydatność na etapie zbierania danych. Jeżeli chcemy zdobyć informacje np. o żywieniu pacjenta, to trzeba zdecydować, czy należy zbudować skalę z wąskim przedziałem czasowym (np. częstotliwość spożycia potraw codziennie), czy te pogrupowane dane w szerokie klasy.

Skala powinna być dostatecznie silna. Jeżeli badający ma pełną swobodę wyboru zakresu skali, to naturalnie powinien przedkładać skalę porządkową nad nominalną, skalę interwałową lub ilorazową nad porządkową. Analiza danych oparta na zbiorze danych np. cholesterolu w surowicy krwi dostarczy z pewnością więcej informacji niż zastosowanie podziału dychotomicznego (poniżej i powyżej 240 mg%). W pomiarze postaw pacjentów wobec proponowanego leczenia zastosowanie skali porządkowej będzie bardziej interesujące niż analiza odpowiedzi na pytania przystosowane do skali nominalnej („tak - nie”).

Poszczególne pozycje skali powinny być ściśle zdefiniowane, przy czym warunkiem jest szczególnie ważny w odniesieniu do zmiennych w skali nominalnej i porządkowej. Jeżeli przypadki chorobowe mogą być sklasyfikowane na poszczególne stadia

chorobowe, to oczywiście stadia te muszą być ci le określone. W przypadku, kiedy skala dotyczy zmiennych ilościowych, należy podać, z jak dokładnie ci należy wykonywać, odczytywać i rejestrować pomiary oraz czy wyniki będą zaokrąglane, czy te nie. Zwykle dane z pomiarów ilościowych zaokrąglają się w dół, tak więc klasa 75 kg obejmuje wszystkie pomiary pomiędzy 75,0 i 75,9. Jeżeli w ten sposób zaokrąglają się dane, trzeba pamiętać, że wartość średnia tej klasy wynosi 75,5 kg.

Skala powinna obejmować dostateczną liczbę kategorii, tak aby nie było straty potrzebnych informacji. Na przykład, jeżeli spodziewamy się, że chorzy z nawrotami infekcji płuc mają wyszy współczynnik umieralności z powodu chorób płuc, to niesłuszne byłoby wliczenie ich do wspólnej kategorii np. chorób układu sercowo-naczyniowego.

Skala jest wyczerpująca wtedy, jeżeli przewiduje sklasyfikowanie każdego badanego obiektu. Dla spełnienia tego warunku musi ona zawierać dodatkowe klasy, jak: „nie dotyczy” lub „trudno określić”. Jeżeli pytanie odnosi się do czasu trwania objawów, to skala wyczerpująca zawiera powinna kategorie odpowiedzi „nie dotyczy” dla osób, które objawów nie posiadają.

Skala powinna być różniczna, tzn. dana informacja zaliczona może być tylko do jednej z wyszczególnionych pozycji skali. Zatem pozycje na skali np. 70-80, 80-90 nie są poprawnie zdefiniowane, ponieważ 80 może być zaliczone tak do pierwszej, jak i do drugiej kategorii.

### **Skale kompozycyjne (złożone)**

Skale oparte na danych dotyczących dwóch lub większej liczby zmiennych nazywamy skalami kompozycyjnymi. Przykładami takich skal jest: pokrycie zapotrzebowania kalorycznego obliczone na podstawie różnych pokarmów, ustalenie stadium choroby na podstawie wielu symptomów i objawów klinicznych, ocena punktowa ryzyka choroby wiecowej wyliczona z kilku cech itp. Zasady kombinowania poszczególnych zmiennych dla sklasyfikowania badanych według skali kompozycyjnej muszą naturalnie być ci le określone. Na przykład ciśnienie tętnicze krwi może na definiować jako wystąpienie ciśnienia skurczowego powyżej 160 mm Hg i rozkurczowego powyżej 90 mm Hg, a brak nadciśnienia w tych przypadkach, jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi poniżej 140 mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe poniżej 90 mm Hg. Jeżeli inne kombinacje ciśnienia skurczowego i rozkurczowego dla stadiów chorobowych „po rednich”, wtedy otrzymamy przykład skali kompozycyjnej porządkowej. Skalę kompozycyjną nominalną określamy jako „typologię”. Przykładem tego rodzaju skali jest rozpoznanie choroby na podstawie różnych kombinacji objawów i testów diagnostycznych. Skale kompozycyjne mogą na takie konstruować na podstawie równań dla zmiennych ilościowych. Przykładem takich skal ilościowych jest wskaźnik BMI (*body mass index*) wyliczony z wartości ciężyaru i długości ciała.

Niekiedy praktyczne jest zastosowanie sumarycznej oceny punktowej przypisanej poszczególnym klasom skali. Rozróżniamy dwa rodzaje takich ocen - oceny surowe i oceniane. Ocena punktowa surowa stosowana jest np. przez Cornell Medical Index (CMI) w kwestionariuszu zdrowotnym obejmującym 195 pytań na temat występowania różnych objawów chorobowych, przebytych schorzeń, zaburzeń nastroju, odczuć itp. Ogólna suma punktów odpowiedzi pozytywnych (tak = 1, nie = 0) jest stosowana jako wskaźnik zaburzeń emocjonalnych. Podobnie próbuje się ustalić rozpoznanie przewlekłego zapalenia stawów, opierając się na sumarycznej ocenie punktowej, wyliczonej z odpowiedzi dotyczących kilku objawów.



**Skala kompozycyjna Likerta**, bardzo często stosowana do oceny postaw, opiera się właściwie na surowej sumarycznej ocenie punktowej odpowiedzi na pewną sekwencję pytań, przy czym dla każdej z odpowiedzi przypisana jest pewna liczba punktów, np.:

- 1) usilnie popieram, zgadzam się ;
- 2) popieram, zgadzam się ;
- 3) jestem niezdecydowany;
- 4) nie popieram, nie zgadzam się ;
- 5) zdecydowanie nie zgadzam się , nie popieram.

Suma punktów odpowiedzi na pytania używana jest jako sumaryczna ocena punktowa postaw.

W ocenie każdej przypisuje się różną wagę poszczególnym cechom (odpowiedziom). Wyznaczenie wag może być wyznaczone arbitralnie na podstawie wybranych znaczących fragmentów badania. Na przykład dla podejrzenia rozpoznania tyreotoksykozy przyjęto następujące ocen punktów :

- widoczne powiększenie gruczołu tarczycowego +3
- drobne powiększenia węzłów chłonnych +1
- przyrost wagi -3

Skale kompozycyjne mogą też opierać się na wystopniowanych stwierdzeniach. Metoda ta jest często stosowana w badaniach postaw (**skala Thurstone'a**). Respondent jest proszony np. o wypowiedź, czy zgadza się z serią stwierdzeń, które zostały tak dobrane, że każda z nich posiada określony względny punkt na danej skali postawy. Stwierdzenia muszą być tak dobrane, aby każdy respondent mógł zgodzić się tylko z jednym lub co najwyżej dwoma stwierdzeniami przy badaniu poszczególnego elementu postawy.

Czasami organizator badania dopiero po zebraniu danych, a więc *ex post* decyduje się na wybór rodzaju skali, którą zastosuje do oceny wyników. Jednym z najprostszych sposobów w tych przypadkach jest posłużenie się skalą Guttmana (**skalogram Guttmana**). Jako przykład takiej skali weźmy 3 zamknięte pytania z odpowiedziami typu „tak - nie”:

- A. Czy nadwaga wystąpiła do 5 lat?
- B. Czy nadwaga wystąpiła do 10 lat?
- C. Czy nadwaga wystąpiła do 15 lat?

Możemy spodziewać się tu 4 układów odpowiedzi:

- 1) nie, nie, nie;
- 2) tak, nie, nie;
- 3) tak, tak, nie;
- 4) tak, tak, tak.

Na pytanie B może paść odpowiedź „tak”, jeżeli na pytanie A było „tak”, podobnie na pytanie C może paść odpowiedź „tak”, tylko wtedy, jeżeli na pytanie A i B było te „tak”. Mamy tu zatem 4 kategorie w skali porządkowej:

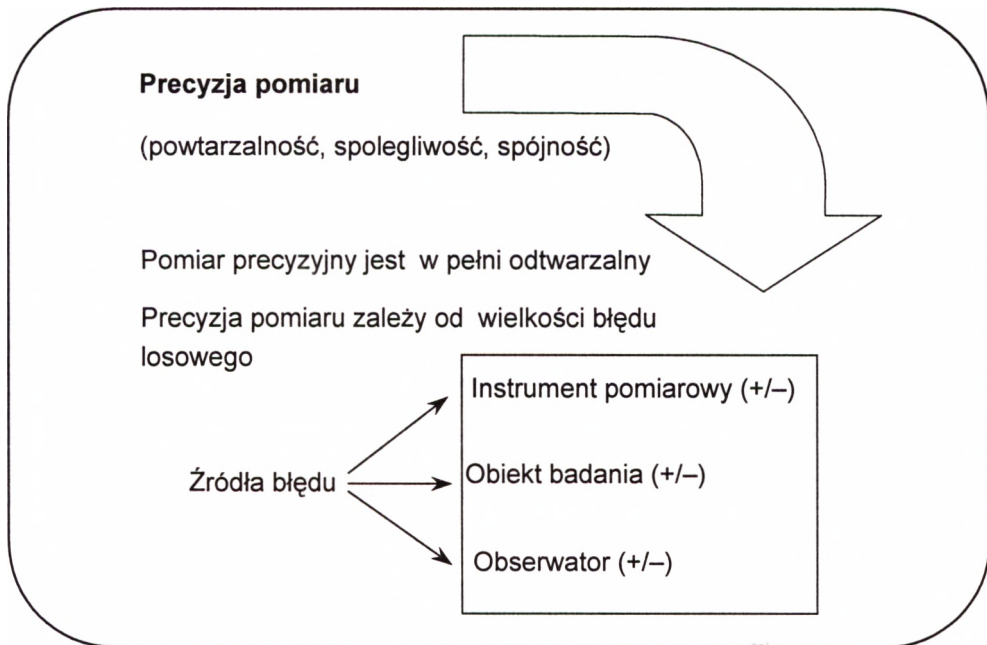
	A	B	C
0	nie	nie	nie
1	tak	nie	nie
2	tak	tak	nie
3	tak	tak	tak

Na takiej skali można umieścić każde z badanych osób, w zależności od uzyskanych odpowiedzi. Zaletą tej metody jest to, że nie zachodzi potrzeba rozeznania *a priori* rozkładu odpowiedzi w badanej populacji. Organizator badania może w kwestionariuszu wywiadu umieścić dowolne pytania, które uzna za słuszne i pomocne w skontrolowaniu takiej skali. W trakcie opracowania wyników badania można sprawdzić, czy odpowiedzi na pytania rozkładają się według zaprogramowanej uprzednio skali. Jeśli nie, to skalę tak można łatwo zmienić. Warto nadmienić, że skala Guttmana znajduje zastosowanie nie tylko w analizie postaw pacjentów, lecz także w badaniach nad stylem życia, żywieniem i innymi zagadnieniami.

## 9. POMIAR ZMIENNYCH

Wiarygodność wyników badania zależy w dużym stopniu od tego, czy zmienne (cechy) oraz ich skale reprezentują dobrze zjawiska będące przedmiotem badania. Każda cecha powinna być poprawnie opisana i zmierzona w taki sposób, aby mogła być analizowana metodami statystycznymi. Jakość pomiaru danej zmiennej zależy od:

- 1) precyzji metody pomiaru (powtarzalności);
- 2) trafności pomiaru.



Pomiar zmiennej jest **powtarzalny (precyzyjny)**, jeżeli przeprowadzony dwa lub więcej razy u tej samej osoby (w tej samej grupie osób) daje te same wyniki w rękach tego samego lub innego badacza, przy założeniu, że badany pozostaje w tym samym stanie zdrowia.

**Powtarzalność pomiaru zależy od:**

- dokładności samego pomiaru;
- stałości zjawiska będącego przedmiotem pomiaru;
- zdolności obserwatora do rejestracji i interpretowania tego, co zostało zmierzane (zaobserwowane).

różła wymienionych błędów można zilustrować na przykładzie pomiaru ciśnienia tętniczego krwi. Do pierwszej grupy odnoszą się błędy związane z różną szerokością mankietu, niestarannym jego założeniem oraz zabrudzeniem lub niedokładnym ustawieniem manometru rtęciowego. Błędy te zmieniają wartość odczytywanego ciśnienia i mogą prowadzić do powstania błędów systematycznego lub przypadkowego (losowego). Do drugiej grupy odnosi się zmienność ciśnienia krwi związana ze zmianami pozycji ciała, zmniejszeniem fizycznym lub stanem emocjonalnym badanej osoby. Do trzeciej grupy należą różnice w zdolności obserwatora do uchwycenia tonów uciskanej tętnicy, odczytu pomiaru oraz interpretacji wyniku.

Wymienione różnice błędów odgrywają rolę nie tylko przy pomiarach cech ilościowych, jak pomiar ciśnienia tętniczego, ale także przy testach diagnostycznych o charakterze jakościowym (np. wynik badania RTG). W tym przypadku, do pierwszej grupy błędów należą różnice techniki radiograficznej i ustawienie pacjenta (kiedy np. zmiana chorobowa ukryta jest za cieniem), do drugiej - nasilenie zmian radiologicznych, które w miarę upływu czasu mogą postępować lub ustępować. Do trzeciej odnoszą się różnice w interpretacji obrazu RTG nie tylko pomiędzy poszczególnymi obserwatorami, ale także zmieniają się z czasem kryteria diagnostyczne „wewnątrz” samego obserwatora (w zależności od praktyki i doświadczenia).

Błąd aparaturowy (instrumentalny) można zmniejszyć przez odpowiednią kalibrację instrumentów pomiarowych oraz przez przygotowanie odpowiedniej standardowej techniki pomiaru.



rejestracja i interpretacja pomiaru

Błąd  
pomiaru



zmienność biologiczna cechy <-



wartość rzeczywista mierzonej cechy  
(ciężenie krwi, poziom cholesterolu itp.)

**Ryc. 9.1.** różnice błędów pomiarów (błąd pomiaru jest różnicą pomiędzy wartością faktyczną danej cechy i wartością zmierzoną (obserwowaną))

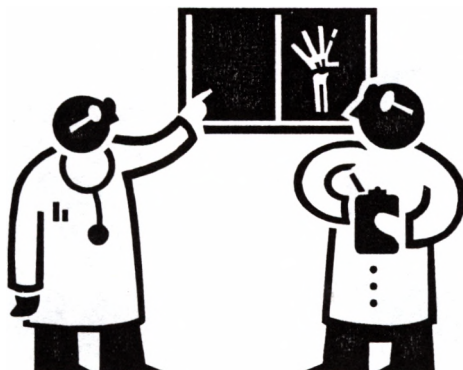
Pierwsze źródło zmienności (błąd instrumentalny) jest daleko mniej ważne niż drugie lub trzecie. Stało się zjawiskiem biologicznym, błąd którego przedmiotem badania, jest

bardzo cz sto przyjmowana za fakt oczywisty. Tymczasem niewiele jest funkcji biologicznie stałych, a ich zmienność jest zwykle większa, niż się na ogół przyjmuje (np. ciśnienie nad aortą przy niedomykalności zastawki może się zmieniać w ciągu dnia, a nawet z godziny na godzinę). Ciśnienie krwi, krepitacje czy rzęnięcia w płucach mogą pojawiać się i zniknąć w zależności od kaszlu lub zmiany głębokości i szybkości oddychania. Trudno byłoby stwierdzić, że takie zmiany są odbiciem stanu zdrowia chorego. Dlatego zmienność objawów, na których opiera się test diagnostyczny, może spowodować, że jest on mało powtarzalny. Zmienność biologicznej badanej cechy może być zmniejszona tylko poprzez ustalenie warunków, w jakich należy dokonać pomiaru.

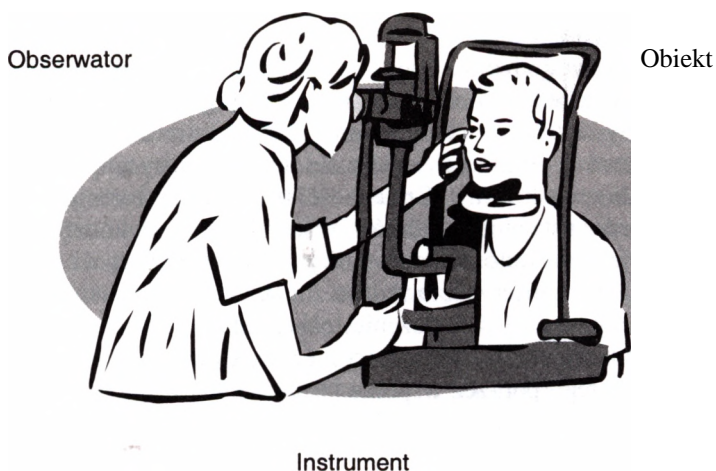
To, że kwalifikacje obserwatora i jego umiejętności wpływają na wynik badania, jest rzeczą oczywistą. Błąd obserwatora może być zmniejszony dwoma sposobami. Przede wszystkim, podnieść kwalifikacje (doświadczanie) obserwatora i zharmonizować jego doświadczenia z doświadczeniami innych obserwatorów, którzy stosowali te metody poprzednio. Dokonuje się tego poprzez wspólne badanie z bardziej doświadczonymi obserwatorami lub przez wprowadzenie standardowych wzorców, jak np. filmy rtg, ekg itp.

#### **Sposoby poprawienia precyzji (powtarzalności) pomiarów:**

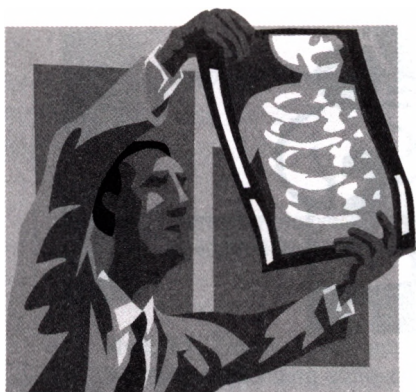
- **Standaryzowanie metody pomiarów (pisemna instrukcja definicji operacyjnych, wykonywania pomiarów, przygotowania pacjenta, zapisu wyniku oraz jego interpretacji).**
- **Szkolenie obserwatorów.**
- **Kontrola instrumentu pomiarowego.**
- **Instrumenty zautomatyzowane.**
- **Powtarzanie pomiarów (obliczenia średniej z serii pomiarów).**



Zmienność (różnice) między obserwatorami



Drugą ważną właściwością poprawnie zmierzonej zmiennej jest jej **trafność**. Przez trafność rozumiemy stopień, z jakim aktualny pomiar mierzy to, co ma zmierzyć. Ocena trafności pomiaru polega na porównaniu jej z pomiarem referencyjnym (*gold standard*). Dla zmiennych skategoryzowanych ustalenie trafności pomiaru dokonuje się poprzez obliczenie jego czułości i swoistości. Sposoby oceny czułości i swoistości mierzonych cech zostaną omówione szczegółowo w rozdziale na temat trafności procedur diagnostycznych. Dla zmiennych ilościowych trafność pomiaru ustala się na podstawie średniej różnicy pomiędzy metodą referencyjną i metodą zastosowaną w badaniu.



Zmienne wewnętrzne obserwatora

### Ocena trafno ci pomiaru

- Porównanie z pomiarem referencyjnym (*gold standard*).
- Dla zmiennych skategoryzowanych ustalenie trafno ci pomiaru poprzez obliczenie jego czuło ci i swoisto ci.
- Dla zmiennych ilo ciowych ustalenie redniej ró nicy pomi dzy metod referencyjn i metoda zastosowan w badaniu.

**Tabela 9.1.** Podsumowanie poj precyzji i trafno ci pomiaru oraz ich znaczenia dla wyników badania

	Precyzja	Trafno
Definicja	Stopie powtarzalno ci serii pomiarów	Stopie , z jakim pomiar mierzy to, co ma mierzy
Sposób oceny	Porównanie powtarzanych pomiarów	Porównanie ze standardem
Znaczenie dla badania	Zwi ksza zdolno wykrycia ró nic pomi dzy grupami	Zwi ksza wiarygodno wyników
Przyczyna	Bł d losowy	Bł d systematyczny





## 10. WYWIAD LEKARSKI JAKO POMIAR ZDROWIA

Wywiad lekarski jest jedn z podstawowych metod zbierania informacji o stanie zdrowia chorego. Jest to te okazja do nawi zania pierwszego bezpo redniego kontaktu lekarza z pacjentem, co mo e rzutowa na ich dalsz wspóprac (stosunek pacjenta do lekarza, stosunek wobec zalece dotycz cych procedur diagnostycznych i leczenia).

Wywiad lekarski jest specjaln form rozmowy, polegaj c na wymianie informacji pomi dzy lekarzem a pacjentem, z tym e w tej rozmowie role rozmówców s podzielone i wyznaczone ci le przez cel spotkania. Lekarzowi przypada rola osoby zadaj cej pytania, wyst puje on przy tym jako organizator rozmowy, natomiast rola pacjenta polega na udzielaniu informacji, odpowiadaj cych tre ci zadawanych przez lekarza pyta .

Aby zebra potrzebne informacje, lekarz musi nie tylko by dobrze merytorycznie przygotowany do przeprowadzenia wywiadu, ale powinien tak e umie nawi za kontakt intelektualny i psychiczny z pacjentem, wzbudzi jego zaufanie oraz stworzy tak atmosfer , aby pacjent na zadawane pytania odpowiadał ch tnie, wyczerpuj co i szczerze, nie zatajaj c wa nych dla lekarza faktów. Dobra organizacja wywiadu polega na umiej tno ci oddziaływania na pacjenta w celu psychicznego nakłonienia go do współdziałania z osob przeprowadzaj c wywiad.

Warunkiem osi gni cia celu, dla którego wywiad zostaje przeprowadzony, jest zrozumienie zada i oczekiwa przypisanych ka dej ze stron bior cych w nim udział. Poprawne przeprowadzenie wywiadu zale y głównie od dobrego kontaktu intelektualnego i emocjonalnego pomi dzy partnerami. Kontakt intelektualny wyra a si przede wszystkim tym, e lekarz i pacjent u ywaj tych samych słów o takich samych znaczeniach, przez co rozumiej wzajemnie tre przekazywanych my li. Reakcje emocjonalne pacjentów stanowi dodatkowe utrudnienie w przeprowadzeniu wywiadu. Prze ycia emocjonalne pojawiaj si u chorego nie tylko jako reakcje na tre pytania, lecz mog by tak e wywołane zachowaniem osoby przeprowadzaj cej rozmow .

Wywiad jest jedn z najtrudniejszych metod zbierania informacji o stanie zdrowia, jednak niezb dn i niezwykle wa n w medycynie. Niesłuszny jest pogl d, jakoby warto wywiadu nie była du a z uwagi na subiektywno i mał wiarygodno danych. W dobrze przygotowanym i przeprowadzonym wywiadzie mo na uzyska od chorego informacje prawdziwe i dokładnie odzwierciedlaj ce fakty i wydarzenia, dotycz ce jego stanu zdrowia, cech osobowych, przebytych chorób, zastosowanego leczenia, historii stanu zdrowia rodziny, uwarunkowa rodowiskowych itd.

## Wywiad lekarski te jest metod pomiaru



**Sposób przeprowadzania wywiadu.** Punktem wyjścia wywiadu chorobowego jest dla lekarza ci le okre lona przesłanka. Lekarz, wiedz c z góry, jakie informacje s mu niezb dne do rozpoznania choroby, powinien zadawa pytania według pewnego logicznego porz dku. W zasadzie lekarz nie planuje drobiazgowo tre ci i kolejno ci poszczególnych pyta , lecz w zale no ci od indywidualnego przypadku rozwija ka dy w tek, który jego zdaniem mo e szybko doprowadzi go do celu. W zbieraniu wywiadu lekarskiego nale y jednak kierowa si nast puj cymi zasadami.

1. Lekarz powinien mie przygotowany plan wywiadu, na podstawie którego zbiera si dane o poszczególnych chorobach, co uchroni go przed przeoczeniem potrzebnych danych.

2. Symptomy chorobowe wyst puj ce w ró nych jednostkach chorobowych mog by takie same lub podobne, st d lekarz przy zadawaniu pyta powinien wybiera najtrafniejsze okre lenia przemawiaj ce za danym schorzeniem i pozwalaj ce na odró nienie jednej choroby od drugiej. Powinien mie równie ustalone, które odpowiedzi pacjenta b dzie kwalifikował jako odpowiedzi przemawiaj ce za wyst powaniem poszukiwanego objawu.

3. Lekarz powinien mie pewno , e tre ka dego pytania została dobrze zrozumiana przez pacjenta. W razie jakiegokolwiek w tpliwo ci, musi wyja ni pacjentowi dodatkowo, czego pytanie dotyczy przez przybli enie tre ci pytania dodatkowymi informacjami lub pytaniami uzupełniaj cymi. Podobnie powinien post pi , kiedy usłyszy, e chory udziela odpowiedzi niezgodnej z tre ci pytania lub informacji niepełnej.

4. W toku zbierania wywiadu obowi zkiem lekarza jest ledzenie logiczno ci i wiarygodno ci uzyskiwanych od pacjenta informacji, a w razie wyst pienia niejasno ci - wyja nienie ich, aby zapis wywiadu dał jednoznaczny obraz sytuacji zdrowotnej danego pacjenta.

Poprawnego zbierania wywiadu lekarskiego trzeba si starannie nauczy , cho wydaje si nam, e jest to proste i banalne. Sprzyja temu mo e poznanie metodologicznych zasad tej techniki badawczej, przede wszystkim wa ne jest tu jednak do wiad-

czenie praktyczne. Bardzo pożyteczne przy przeprowadzaniu wywiadu jest posługiwanie się kwestionariuszem, czyli uprzednio przygotowanym zestawem pytań (kwestii) służących zdobyciu określonych informacji.

Wyróżniamy wiele rodzajów kwestionariuszy - od problemowych do bardzo szczegółowych, które opracowane są w najdrobniejszych szczegółach (dokładne określenie treści, ilość i kolejność pytań). Układając każdy kwestionariusz i przygotowując się do przeprowadzenia wywiadu, musimy podjąć decyzję w następujących kwestiach:

1. Jakie informacje jesteśmy w stanie zdobyć od pacjenta za pomocą wywiadu?
2. W jaki sposób będziemy te informacje zdobywać (rodzaj pytań, ich kolejność itd.)?

**Ogólne zasady formułowania pytań.** Treść i forma pytań zależą od różnych czynników, wśród których wymienić należy w pierwszym rzędzie cel wywiadu oraz zakres faktów, o których zamierzamy zebrać informacje. Jeśli przedmiot badania oraz szczegółowe zagadnienia są już ściśle sprecyzowane, problematyka szczegółowa badania powinna być „przetłumaczona” na indywidualne pytania w taki sposób, aby odpowiedzi chorych dostarczyły potrzebnych danych. Od treści pytań oraz ich układu zależy jakość informacji uzyskiwanych od rozmówcy.

#### **Pytania powinny być :**

- 1) trafne;
- 2) ograniczone do dostępnych wywiadem informacji;
- 3) sformułowane jasno i niedwuznacznie;
- 4) niekłopotliwe dla chorego;
- 5) niesugerujące odpowiedzi.

Ad 1. Oczywiście najważniejszym wymaganiem jest to, aby pytania były trafne, tzn. zmierzały dokładnie do zdobycia informacji, które lekarz w trakcie wywiadu chce uzyskać od pacjenta. Pytania powinny być takie, na które pacjent potrafi dokładnie odpowiedzieć. Mała jest wartość pytań odnoszących się do wydarzeń, które miały lub mają niewielkie znaczenie w życiu chorego i które z trudem może on sobie przypomnieć, jak np. drobne dolegliwości lub skład posiłków spożytych miesiąc wcześniej.

Ad 2. Stopień dostępności informacji poszukiwanych za pośrednictwem wywiadu może być różny. Wynika to zarówno z trudności w przypominaniu sobie przez chorych niektórych treści, jak również z zahamowań emocjonalnych, które pojawiają się mogą przy pytaniach kłopotliwych dla chorego.

Ad 3. Wywiad powinno się przeprowadzać za pomocą pytań sformułowanych jasno i niedwuznacznie; bez słów, wyrażeni i zwrotów wieloznacznych o nieostrym znaczeniu. Należy pamiętać o tym, że chorzy są osobami mającymi różny poziom wiedzy medycznej oraz posiadającymi odmienne słownictwo lub zwyczaje językowe, w związku z czym mogą używać rozmaitych określeń dla wyrażenia tych samych treści. Innym trudnym dla rozmówcy, zmniejszającym stopień wzajemnego zrozumienia, stanowią rozbudowane i długie pytania. Dlatego też powinniśmy dążyć do zadawania pytań krótkich.

Ad 4. Innym zasługującym na uwagę elementem wywiadu są pytania kłopotliwe, które dla chorego mogą stać się źródłem przykrych uczuć, zahamowań i oporów. Udzielenie szczerzej i prawdziwej odpowiedzi na takie pytanie, może czasami stawiać chorego w złym świetle, stąd często pacjenci unikają odpowiedzi na te pytania lub podają informacje nieprawdziwe. Dlatego też pytania drażliwe i budzące zakłopotanie należy zadawać tylko w przypadkach naprawd uzasadnionych.

Ad 5. Niezwykle ważne jest, aby lekarz unikał zadawania pacjentowi pytań sugerujących odpowiedź. Pytanie, które podsuwa niemal gotową odpowiedź, np. „Czy ma Pan/i/ kurczowe bóle głowy, czy tak” - jest sformułowane w sposób sugestywny. Jeżeli choremu wydaje się, że kurczowe bóle głowy są poszukiwane przez lekarza, choć to na tak postawione pytanie odpowiedź jest prawie z góry przesądzona.

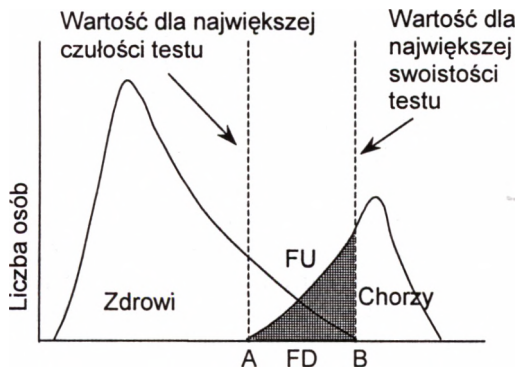
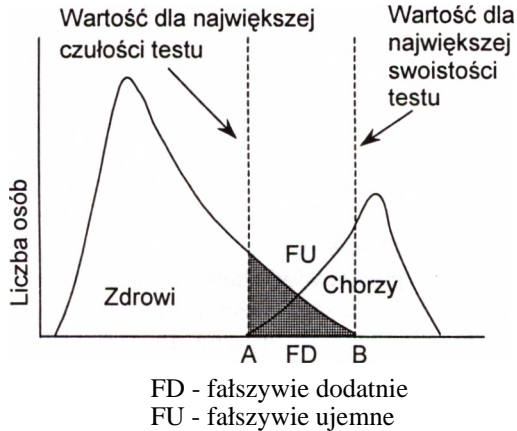
**Rodzaj, kolejno i liczba pytań.** W wywiadzie można zadawać pytania otwarte lub zamknięte. Pytania otwarte zostawiają choremu całkowitą swobodę w wyborze zakresu, treści i formy odpowiedzi. Zadając pytanie zamknięte, lekarz oprócz treści pytania podsuwa choremu gotowe możliwości odpowiedzi, spośród których ma on wybrać ten wariant, który jest najbliższy prawdy. Wyróżnij tutaj również pytania zamknięte typu dychotomicznego, tzn. z odpowiedziami „TAK” lub „NIE”, lub takie, dla których przewiduje się kilka lub nawet kilkanaście wariantów odpowiedzi.

Wywiad lekarski powinien obejmować pytania przedstawiane choremu w określonej kolejności, tak aby był zachowany pewien logiczny ciąg w procesie zdobywania informacji. W zasadzie powinno się zaczynać od pytań ogólnych i przechodzić do pytań bardziej szczegółowych. Liczba zadawanych pytań w wywiadzie uzależniona jest ściśle od tematu wywiadu, jakkolwiek uwarunkowana będzie także i stanem zdrowia pacjenta.

**Sposób przeprowadzania wywiadu lekarskiego.** Wartość wywiadu jest w znacznym stopniu uzależniona od okoliczności zewnętrznych towarzyszących wywiadowi. Pamiętaj o tym, że często pacjent ujawnia przed lekarzem fakty intymne, z których nie zwierzyłby się nawet swoim najbliższym. Dlatego lekarz powinien starać się, aby wywiad przebiegał w atmosferze pełnej powagi i pamiętać o obowiązku tajemnicy zawodowej. Z tych powodów bardzo ważne jest, aby wywiad był spotkaniem tylko lekarza i pacjenta, bez obecności osób trzecich. Lekarz musi umieć cierpliwie wysłuchać pacjenta, nie powinien nigdy zbyt gwałtownie przerywać choremu odpowiedzi ani w jakikolwiek sposób negatywnie reagować na uzyskiwane informacje.

# 11. OCENA PROCEDUR DIAGNOSTYCZNYCH

Celem rozpoznania klinicznego jest wykrycie każdego zaburzenia czynnościowego lub anatomicznego, które zagraża zdrowiu lub życiu pacjenta, który zgłasza się do lekarza po poradę. Lekarz ustala diagnozę lekarską, stosując bardzo proste procedury diagnostyczne lub wykonuje wiele pracochłonnych badań i konsultacji specjalistycznych. Zwykle w klinicznej praktyce diagnozę choroby opiera się na sporej liczbie klinicznych i laboratoryjnych testów, których wyniki powinny być zestawione w taki



Kiedy rozpatruje się zachowanie testów laboratoryjnych w różnych populacjach (zdrowi/chorzy), to zwykle rozkłady wartości testu wzajemnie się na siebie nakładają. Dla każdego z możliwych punktów rozdzielenia tych rozkładów (progów diagnostycznych) pojawiają się zawsze przypadki poprawnie zdiagnozowane (PP - prawdziwie pozytywny), ale chorzy zostaną błędnie rozpoznani (FN - fałszywie negatywne). Niektórzy zdrowi błędnie zdiagnozowani poprawnie (PN - prawdziwie negatywne), ale niektórzy zostaną błędnie sklasyfikowani jako chorzy (FP - fałszywie pozytywny).

Ryc. 11.1. Diagnozowanie choroby jest zawsze obciążone pewnym błędem

sposób, aby mo liwy był d jednej metody diagnostycznej mógł by wyeliminowany przez metod inn . Diagnoza lekarska czasami jest oparta na długiej obserwacji chorego, czasami na jednorazowym badaniu. Bł dy w rozpoznaniu klinicznym wynikaj nie tylko z niedostatków metodycznych poszczególnych testów, ale do cz sto s wynikiem fałszywej syntezy bada diagnostycznych.

Dobrze jest zdawa sobie spraw , e diagnoza lekarska z reguły bywa obarczona mniejszym lub wi kszym bł dem. W celu zmniejszenia tego bł du kryteria diagnostyczne choroby musz by ci le zdefiniowane i konsekwentnie stosowane, aby nie dopu ci do subiektywnej oceny wyników przez badaj cego. Udział pod wiadomo ci lekarza (obserwatora) powinien by maksymalnie ograniczony. Podobnie jak to ma miejsce przy innych pomiarach, stosowane procedury diagnostyczne powinny by powtarzalne (precyzyjne) i trafne, gdy elementy te decyduj o warto ci diagnozy oraz o stopniu porównywalno ci z wynikami osi gni tymi przez innych lekarzy.

## DEFINICJA CHOROBY

Trudno dokładnego definiowania chorób jest spraw powszechnie znan i cz sto w podr cznikach lekarskich brak cistych definicji chorób. Jest to spowodowane tym, e istnieje do du a płynno przej cia od stanu pełnego zdrowia (normy) do stadium chorobowego, przy znacznej rozpi to ci nat enia zmian patologicznych tej samej choroby w indywidualnych przypadkach. **Poprawna definicja choroby pomaga oddzieli dokładnie osoby chore od zdrowych, a chorych sklasyfikowa według przyj tej jednolitej zasady.**

Definicja choroby dla potrzeb bada diagnostycznych musi by :

**1. Stosowna do celu i metody badania.** Na przykład w pylicy płuc (choroba wywołana działaniem krzemu) wyst puje bardzo charakterystyczny obraz anatomopatologiczny płuc i definicja choroby mogłaby by oparta na badaniu histopatologicznym. Z uwagi jednak na to, e badanie chorych oparte jest na badaniu rtg płuc, definicja histopatologiczna byłaby tu nieodpowiednia. Stosowna definicja choroby to definicja oparta na wynikach badania rtg klatki piersiowej.

**2. cista, tzn. powinna wyszczególnia , jakie objawy musz by obecne, a jakie nie,** aby mo na było postawi okre lone rozpoznanie. Z uwagi na to, e istnieje du a zmienno objawów tej samej choroby u ró nych osób, konieczne jest ustalenie najcz ciej wyst puj cych głównych symptomów chorobowych, uzasadniaj cych przyj cie diagnozy. Niekiedy nat enie objawów da si wyrazi liczbowo, co pozwala na ich gradacj .

**3. Klasyfikuj ca.** W badaniu diagnostycznym nie tylko chodzi o oddzielenie chorych od zdrowych, ale tak e rozdzielenie chorych na kategorie, w zale no ci od postaci i stopnia ci ko ci choroby (odległo , jak mo e przeby chory bez epizodu bólowego z chorob naczy wie cowych lub poziom hemoglobiny we krwi u chorych z niedokrwisto ci ). Klasyfikacja powinna by logiczna, tzn. je eli kryteria A,B,C maj by u yte w klasyfikacji choroby i z do wiadczenia klinicznego wiadomo, e kryteria te pojawiaj si w miar , jak rozwija si choroba, klasyfikacja mo e obejmowa 3 klasy: A,B i C. Nim jednak klasyfikacja taka zostanie przyj ta, musimy upewni si , czy nie wyst puje kombinacja A -I- B albo B + C, a je eli tak, to czy maj one by wł czone do tych trzech klas, czy te mo e lepiej wyodr bni je w osobnej formie.

Po stwierdzeniu, że określona definicja danej choroby i kryteria, na których ma być oparta, są właściwe, należy się upewnić, czy zamierzone testy diagnostyczne, służące do pomiaru choroby, są powtarzalne (precyzyjne) i trafne.

## TRAFNOŚĆ PROCEDUR DIAGNOSTYCZNYCH

Jak powiedziano już wcześniej, przez trafność pomiaru rozumiemy jego zdolność do mierzenia tego, co ma mierzyć, aby wartość cechy (zmiennej) uzyskana za pomocą pomiaru była zgodna z wartością faktyczną (prawdziwą). Trafność procedury zależy od czułości i swoistości testu diagnostycznego. Niestety, większość testów diagnostycznych jest niedoskonałym narzędziem w tym sensie, że niekiedy osoby zdrowe mogą zostać sklasyfikowane błędnie jako chore i na odwrót. O tym, że proces diagnostyczny jest niedoskonały, bardzo łatwo się przekonać, jeżeli porówna się wyniki określonej metody diagnostycznej z rzeczywistym stanem zdrowia pacjenta. Prosty sposób spojrzenia na związek między wynikiem testu diagnostycznego a obecnością choroby przedstawia tabela 11.1.

**Tabela 11.1.** Klasyfikacja wyników testu diagnostycznego

		CHOROBA	
		(+)	(-)
TEST	(+)	Prawdziwie dodatnie	Fałszywie dodatnie
	(-)	Fałszywie ujemne	Prawdziwie ujemne

Test diagnostyczny może dać wynik dodatni (+) lub ujemny (-) w zależności od wystąpienia choroby. Zazwyczaj mamy cztery rodzaje wyników testu diagnostycznego w konfrontacji z rzeczywistym stanem zdrowia (choroby): dwie kategorie poprawnych i zgodnych odpowiedzi (wyniki prawdziwie dodatnie i prawdziwie ujemne) oraz dwie kategorie odpowiedzi błędnych (fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne). Trafność testu diagnostycznego opiera się na tym, czy dany test mierzy chorobę tam, gdzie ona rzeczywiście występuje.

**Tabela 11.2.** Ocena trafności diagnostycznej testu na podstawie badania wzorcowego

		BADANIE WZORCOWE		
		(+)	(-)	ogółem
TEST	(+)	a	b	a + b
	(-)	c	d	c + d
		a + c	b + d	N

### Wskaźniki oceny trafności diagnostycznej testu

$$\text{czułość testu} = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{swoistość testu} = \frac{d}{b+d}$$

$$\text{dokładność rozpoznania} = \frac{a+d}{a+b+c+d}$$

$$\text{rzeczywista częstość choroby} = \frac{a+c}{a+b+c+d}$$

przewidywana częstość choroby

$$\text{u osób z testem (+) (predykcja dodatnia)} = \frac{a}{a+b}$$

przewidywana częstość choroby

$$\text{u osób z testem (-) (predykcja ujemna)} = \frac{d}{c+d}$$

Tabela powyższa oraz zacytowane wzory powinny dobrze uzmysłowić, w jaki sposób można ocenić trafność testu diagnostycznego, czyli jego zdolność do rozpoznawania choroby. Warto jest pamiętać, że trafność testu diagnostycznego jest wypadkową tak czułości, jak i swoistości metody diagnostycznej. **Czułość testu diagnostycznego mierzymy proporcją osób z testem dodatnim wśród chorych, a swoistość proporcją osób z testem ujemnym wśród osób zdrowych (bez choroby).** Spróbujmy na przykładzie określić trafność rozpoznania cukrzycy na podstawie hipotetycznych danych (tab. 11.3).

**Tabela 11.3.** Przykład obliczania parametrów trafności diagnostycznej

	CUKRZYCA		
	(+)	H	Ogółem
test (+) (cukier we krwi > 130 mg%)	66	98	164
test (-) (cukier we krwi < 130 mg%)	84	9752	9836
Ogółem	150	9850	10000
<p><b>czułość testu = <math>(66/150) \times 100 = 44\%</math></b></p> <p><b>swoistość testu = <math>(9752/9850) \times 100 = 99\%</math></b></p> <p><b>predykcja dodatnia, tzn. przewidywana częstość choroby u osób z wynikiem dodatnim (test+) = <math>(66/164) \times 100 = 40\%</math></b></p> <p><b>predykcja ujemna, tzn. przewidywana częstość wykluczenia choroby u osób z wynikiem ujemnym (test-) = <math>9752/9836 \times 100 = 99\%</math></b></p> <p><b>rzeczywista częstość choroby = <math>(150/10000)</math></b></p> <p><b>dokładność rozpoznania = <math>(66 + 9752)/10000 = 98\%</math></b></p>			



Warto predykcijn testu diagnostycznego potwierdzon w badaniu weryfikacyjnym okre la tzw. **wska nik predykcji testu**. Warto ta mo e dotyczy zarówno przypadków pozytywnych, jak i przypadków negatywnych. **Predykcja dodatnia** okre la prawdopodobie stwo potwierdzenia choroby u osób z wynikiem dodatnim testu; **predykcja ujemna** okre la prawdopodobie stwo wykluczenia choroby u osób z wynikiem ujemnym testu na podstawie badania weryfikacyjnego. Innymi słowy, wska niki predykcji pomagaj odpowiedzie na pytania, jaka jest szansa, e dana osoba poddana badaniu diagnostycznemu cierpi w rzeczywisto ci na dan chorob przy okre lonej trafno ci testu diagnostycznego.

Warto predykcijn testu nie jest cech wynikaj c tylko z natury samego testu. Jest ona tak e zale na od cz sto ci choroby w ród pacjentów zgłaszaj cych si do tego badania diagnostycznego. Im bardziej czuły jest test, tym wy sza jest warto predykcijna ujemna. Innymi słowami, lekarz b dzie z wi kszym zaufaniem uznawał badanych za zdrowych w przypadku wyniku ujemnego. Odwrotnie, im test jest bardziej swoisty, tym wy sza b dzie warto predykcijn dodatnia. Poniewa warto predykcijna testu zale y te od cz sto ci choroby w ród badanych, pozytywne wyniki nawet dla bardzo swoistego testu, który zostanie zaaplikowany w grupie osób z niskim prawdopodobie stwem choroby, mog by fałszywie dodatnie (tab. 11.4). Podobnie ujemne wyniki w przypadku testu bardzo czułego, ale uzyskane w populacji z wysok cz sto ci choroby mog okaza si w du ej mierze fałszywie negatywne.

**Tabela 11.4.** Trafno testu diagnostycznego PSA (*prostata specific antigen*) w rozpoznawaniu raka prostaty w ró nych grupach populacyjnych ró ni cych si cz sto ci wyst powania choroby  
(Trafno testu PSA w rozpoznawaniu raka prostaty: Czulo 97%; Swoisto 70%)

Sytuacja A	Rak stercza (+)	Rak stercza (-)	Ogółem	Wsk. predykcji
PSA (+)	97	30	127	Predykcja dodatnia 97/127 = 76%
PSA (-)	3	70	73	Predykcja ujemna 70/73 = 96%
Ogółem	100	100	200	

Sytuacja B

Cz sto raka = 20%

PSA (+)	97	150	247	Predykcja dodatnia 97/247 = 39%
PSA (-)	3	350	353	Predykcja ujemna 350/353 = 99%
Ogółem	100	500	600	

Sytuacja C

Cz sto raka = 5%

PSA (+)	97	600	697	Predykcja dodatnia 97/697=14%
PSA (-)	3	1400	1403	Predykcja ujemna 1400/1403 = 99,8%
Ogółem	100	2000	2100	

## WIELOKROTNE PROCEDURY DIAGNOSTYCZNE

Poniewa posługujemy się z reguły niedoskonałymi testami diagnostycznymi, jest rzecz rozsądne wykonanie kilku testów diagnostycznych jednocześnie. Wielokrotne badania diagnostyczne mogą być przeprowadzone w dwojaki sposób. Mogą one być wykonane równoległe lub seryjnie (tzn. jedno po drugim). Diagnozowanie równoległe jest szczególnie pożyteczne w sytuacji, kiedy potrzebujemy testu czułego, ale mamy do dyspozycji na przykład dwa testy o niskiej czułości. Stosując obydwa testy równocześnie, poprawimy swoistość procedury diagnostycznej.

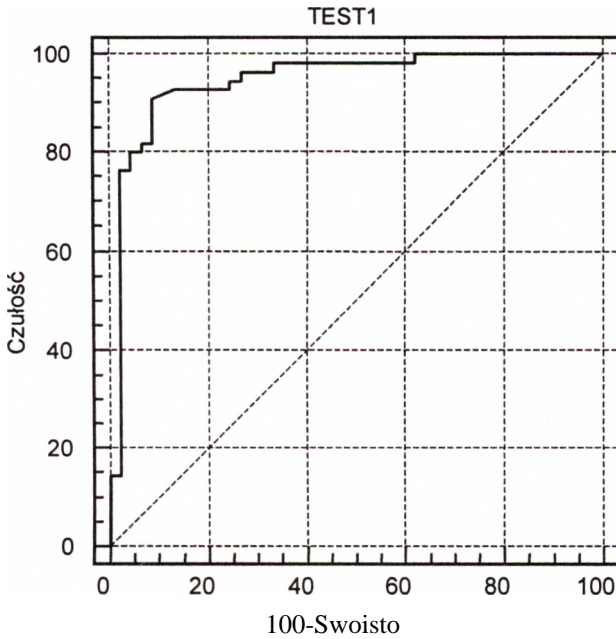
Badanie diagnostyczne seryjne jest szczególnie użyteczne wtedy, jeżeli aden z testów nie posiada odpowiedniej swoistości. Na przykład trzy próby enzymatyczne (CPK, SGOT i LDH) dla rozpoznania zawału mięśnia sercowego nie są wysoko swoiste. Gdyby tylko jeden z nich był zastosowany do diagnozy zawału mięśnia sercowego, to wtedy mielibyśmy zbyt duże ryzyko rozpoznania fałszywie dodatnich. Stosując je jednak kolejno, zwiększamy swoistość procedury diagnostycznej. Przy różnej swoistości testów, w pierwszej kolejności powinno się stosować test o najwyższej swoistości.

## KRZYWA ROC

Coraz częściej w ocenie zdolności diagnostycznej testów diagnostycznych stosuje się tzw. krzywe ROC (*Receiver Operating Characteristics*), które mogą służyć także do porównywania wartości diagnostycznych różnych testów. Przykład takiej krzywej ROC w rozpoznawaniu hipotetycznej choroby został przedstawiony na rycinie 11.2. O pionowa (y) odnosi się do wskaźnika czułości danego testu, a o pozioma (x) przedstawia procent przypadków fałszywie pozytywnych (100-swoistość). Im bardziej test jest trafny, tym bardziej krzywa ROC wznosi się prawie pionowo z lewego dolnego kąta diagramu i później biegnie równoległe z linią poziomą. Jeżeli czułość testu jest równa odsetkowi przypadków fałszywie pozytywnych (FP), krzywa ROC biegnie po przekątnej (od lewego dolnego kąta do górnego prawego kąta). Taka sytuacja jest tylko wtedy, jeżeli test diagnostyczny nie ma żadnej wartości różnicującej stan zdrowia od choroby, ponieważ szansa rozpoznania choroby jest wtedy równa 0,5.

W ocenie trafności testu na podstawie krzywej ROC kierujemy się wielkością powierzchni pod krzywą ROC. Jeżeli powierzchnia ta, jak w naszym przykładzie (ryc. 11), wynosi np. 0,947, to oznacza, że szansa prawidłowego rozpoznania losowo wybranego przypadku choroby będzie wysoka (95/100). Jeżeli test diagnostyczny nie jest w stanie rozróżnić stanu zdrowia od choroby, to wtedy powierzchnia pod krzywą wyniesie 0,5, jeżeli natomiast kwalifikacja chorych i zdrowych jest perfekcyjna, powierzchnia pod krzywą wyniesie 1,0. Wyliczenia 95% przedziału ufności wskaźnika ROC mogą być używane dla weryfikowania hipotezy, czy wartość diagnostyczna testu jest istotnie różna od 0,5. Jeżeli przedział ufności znajduje się powyżej 0,5, wówczas stanowi to dowód, że test diagnostyczny posiada zdolność rozpoznawania choroby u tych osób, które na nią naprawdę cierpią. Na rycinie 11.3 porównano trafność diagnostycz-

na 3 różnych testów (dane hipotetyczne). Z danych wynika jasno, że test1 i test3 są znacznie trafniejsze niż test2, ale różnice pomiędzy testami 1 i 3 są nieistotne.

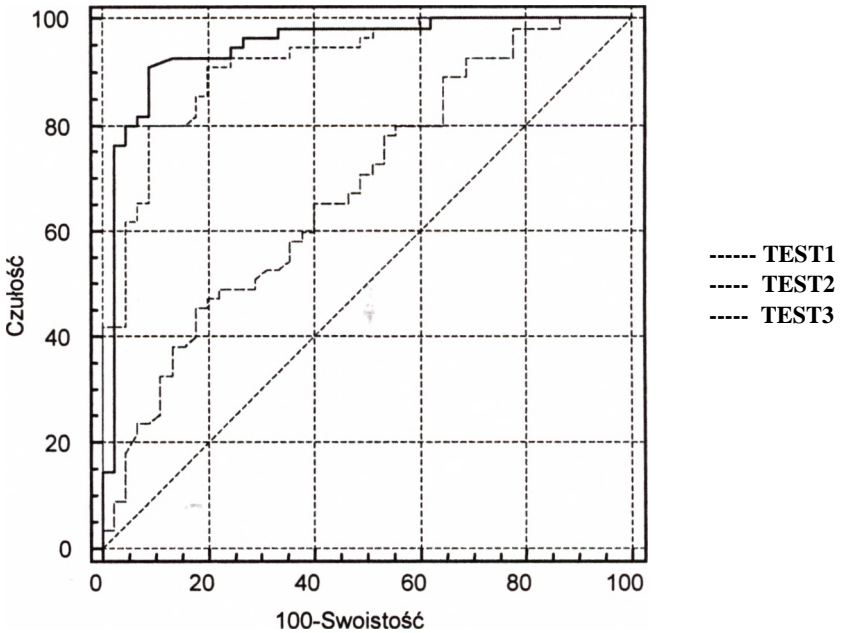


Powierzchnia pod krzywą ROC = 0,947

Błąd standardowy = 0,023

95% Przedział ufności = 0,883 - 0,981

**Ryc. 11.2.** Krzywa ROC dla określenia trafności testu diagnostycznego (sytuacja hipoteczna)



#### TEST1

Powierzchnia pod krzyw ROC = 0,947

Bł d standardowy = 0,023

95% Przedział ufności = 0,883 - 0,981

#### TEST2

Powierzchnia pod krzyw ROC = 0,679

Bł d standardowy = 0,053

95% Przedział ufności = 0,578 - 0,769

#### TEST3

Powierzchnia pod krzyw ROC = 0,915

Bł d standardowy = 0,029

95% Przedział ufności = 0,843 - 0,962

**Ryc. 11.3.** Porównanie trafności trzech testów diagnostycznych w rozpoznaniu choroby (dane hipotetyczne)

## 12. WNIOSKOWANIE O PRZYCZYNOWO CI CHORÓB

Powtarzalne wyniki obserwacji tych samych zdarzeń wytwarzają u obserwatora przekonanie o współwystępowaniu badanych zjawisk. Przez związek przyczynowy należy jednak rozumieć takie współwystępowanie zdarzeń, w których zmiana ilości lub jakości jednego z nich, powoduje odpowiednią zmianę ilości lub jakości drugiego zdarzenia, przy czym za przyczynę uważamy to zdarzenie lub takie warunki, które rozpoczynają lub wywołują wystąpienie określonego skutku.



Zdarzenia, między którymi stwierdza się statystyczną zależność (asocjacje), można podzielić na dwie grupy:

- 1) **niepowiązane przyczynowo (tzw. asocjacja wtórna),**
- 2) **powiązane przyczynowo:**
  - a) **bezwarunkowo;**
  - b) **warunkowo.**

k

7

Pomiar asocjacji statystycznej (korelacji) nie dowodzi sam przez się związku przyczynowego. Związki statystyczne niewykazujące **zależności typu przyczyna - skutek** nazywamy asocjacjami wtórnymi. Same metody statystyczne nie pozwalają na wykrycie zależności przyczynowej, mogą jednak ułatwić wykrycie takiej zależności. Dzieje się tak dlatego, że wnioski o zależność przyczynowo-skutkową dwóch współwystępujących zjawisk są przedmiotem logicznej oceny, która wykracza poza twierdzenia teorii prawdopodobieństwa w ujęciu statystycznym.

### **Dowody logiczne na rzecz związków przyczynowych**

W chorobach infekcyjnych problemem istotnym jest wykazanie, w jakim stopniu zarazek warunkuje pojawienie się choroby. W roku 1840 Henle i następnie Koch sformułowali następujące postulaty, których spełnienie byłoby niezbędnym dla udowodnienia związku infekcji z wystąpieniem choroby:

**Postulaty Henlego-Kocha dla potwierdzenia związku infekcji z daną chorobą :**

1. Drobnoustrój musi być obecny w każdym przypadku danej choroby.
2. Drobnoustrój można wyizolować i hodować w czystej kulturze.
3. Drobnoustrój wszczepiony podatnemu zwierzęciu musi wywołać daną chorobę.
4. Drobnoustrój taki musi być odzyskany od tego zwierzęcia i zidentyfikowany

VL

)

W zasadzie postulaty Kocha znajdują zastosowanie w chorobach ostrych o krótkim okresie wylęgania. Jednak dla większości chorób niezakaźnych kryteria te okazały się niewystarczające. Na ogół etiologia choroby jest wieloczynnikowa (stan odporności, czynniki genetyczne, odżywienie, wielkość dawki leku itd.), przy czym ten sam czynnik chorobotwórczy powoduje czysto różne skutki zdrowotne (różne choroby). Co więcej, drobnoustroj może zniknąć w miarę rozwoju choroby.

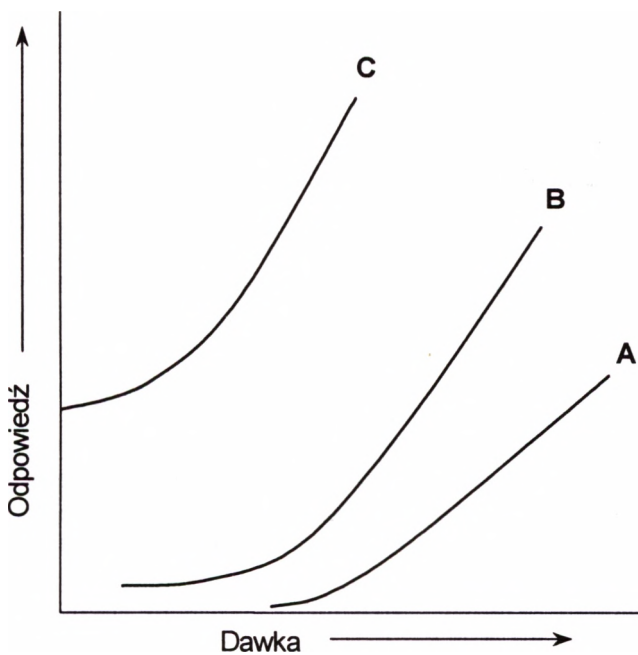
Stąd też zachodziła potrzeba wypracowania założeń, które mogą być zastosowane także w chorobach przewlekłych, zwłaszcza o etiologii wieloczynnikowej. Punktem wyjścia były propozycje Bradforda i Hilla, które później doczekały się pewnych modyfikacji i uzupełnień. Dzisiaj uważamy, że w celu udowodnienia związków przyczynowych pomiędzy działaniem, np. domniemanej przyczyny „X”, a wystąpieniem danej choroby „Y”, należy w badaniu naukowym określić przynajmniej następujące warunki:

- 7<sup>1</sup>) logicznie sekwencyjne zdarzenia, tzn. domniemana przyczyna poprzedza zawsze w czasie skutek;
  - 2) zgodnie występuje powiązanie asocjacji statystycznej pomiędzy badanymi zjawiskami w wielokrotnych obserwacjach;
  - 3) odpowiedni siłę asocjacji statystycznej między nimi;
  - 4) jednoczesna zmienność współwystępowania zdarzeń X i Y, czyli zgodnie gradacji ekspozycji z gradacją skutków (zależność typu dawka - odpowiedź);
  - 5) swoistość związku pomiędzy tymi zmiennymi;
- Wskazanie biologicznej spójności hipotezy.

Przez zgodność asocjacji rozumie się to, że obserwacje wykonane nawet różnymi metodami prowadzą do tych samych wniosków.

W rozważaniach nad związkami przyczynowymi nie można równie zapominać, że domniemana przyczyna musi wyprzedzać w czasie skutek (chorobę), przy czym czas trwania działania czynnika (ekspozycji) powinien być wystarczająco długi dla spowodowania określonych skutków. Im silniejsza statystycznie jest zależność pomiędzy dwoma kategoriami wydarzeń, tym większe prawdopodobieństwo ich związku przyczynowego.

Różnice w wielkości narażenia na jakiś czynnik - jak można oczekiwać - powinny dać odpowiadające im różnice w skutkach chorobowych, tzn. gradacja siły bodźca powinna korespondować z gradacją reakcji (choroby). Czy jest potrzebne jest zastosowanie dawki progowej (krytycznej), aby w ogóle taka reakcja się pojawiła, ale dawka bodźca przekraczająca zdolność organizmu do reakcji powoduje w rezultacie zatarcie liniowej zależności typu dawka - odpowiedź. Do wykazania zależności typu dawka - odpowiedź najlepiej nadają się badania prospektywne. Badania takie umożliwiają określenie liczby nowych przypadków choroby (zachorowania) w danym czasie dla grup różniących się stopniem ekspozycji na działanie określonego czynnika. Wykazanie zależności typu dawka - odpowiedź nadaje dużą wagę dowodom potwierdzającym związek pomiędzy ekspozycją a chorobą. Stwierdzenie braku zależności typu dawka - odpowiedź nakazuje ostrożność w interpretacji wyników badania.



**Ryc. 12.1.** Ilustracja różnych typów relacji dawka - odpowiedź. Krzywe A i B wskazują na „dawkę progową”. Krzywa C sugeruje brak „dawki progowej”

Związek przyczynowy oznacza w praktyce to, że można z pewnym przybliżeniem, na podstawie znajomości jednej kategorii zdarzenia, przewidzieć pojawienie się zdarzenia drugiego. Innymi słowami, można przewidzieć, w jakim stopniu obecność jednej zmiennej (np. palenia tytoniu) określa wystąpienie u tej samej osoby drugiej zmiennej (np. raka płuc). Usunięcie domniemanej przyczyny ze środowiska powinno w konsekwencji spowodować zniknięcie lub istotne zmniejszenie skutku.

Przez logiczne badanie zjawiska rozumiemy zgodnie z wynikami obserwacji ze znanymi i dobrze ugruntowanymi faktami pochodzącymi z opisu naturalnej historii choroby, patologii i do wiadczenia klinicznego.

## ZALEŻNOŚĆ BEZWARUNKOWA I WARUNKOWA

Kiedy stwierdzimy, że pomiędzy zjawiskami np. typu X i Y zachodzi zależność przyczynowa, to może to być rezultatem następujących sytuacji:

1) zdarzenie X jest warunkiem wystarczającym do powstania zdarzenia Y, co oznacza, że Y pojawia się zawsze wtedy, jeśli uprzednio pojawiło się zdarzenie X, tzn.

$$X(+)\text{-----}>Y(+);$$

2) zdarzenie X jest warunkiem koniecznym dla Y, co oznacza, i zdarzenie Y nie pojawia się nigdy, je li uprzednio nie pojawi się zdarzenie X, tzn.

$$X(-) \longrightarrow Y(-);$$

3) zdarzenie X jest warunkiem koniecznym i wystarczającym, co oznacza, e Y pojawia się zawsze wtedy, je li uprzednio pojawiło się X, a nie występuje nigdy, gdy nie ma X, tzn.

$$X(+)\text{-----} > Y(+); X(-)\text{-----} > Y(-).$$

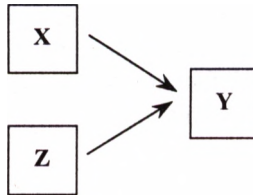
O **zależności bezwarunkowej** pomiędzy zdarzeniami X i Y mówimy wtedy, je li zdarzenie X jest **warunkiem koniecznym i wystarczającym** do wystąpienia zdarzenia Y, to znaczy, e zdarzenia te występują razem zawsze lub nigdy. O **zależności przyczynowej warunkowej** mówimy natomiast wtedy, je li współistnienie jest uzależnione dodatkowo obecności innych czynników dopełniających.

Wśród układów **zależności warunkowej** wyróżniamy dwie sytuacje: 1) Zdarzenie X jest warunkiem koniecznym, ale niewystarczającym, gdy czynnik Z jest warunkiem dopełniającym X do warunku wystarczającego, który ostatecznie wywołuje zdarzenie Y. W takiej sytuacji X nie zawsze powoduje Y, natomiast brak X powoduje zawsze brak Y.

$$(X + Z)\text{-----} > Y$$

W biologii i medycynie mamy wiele okazji do obserwowania tego rodzaju zależności. Na przykład obecność wirusa *poliomyelitis* w środowisku jest **warunkiem koniecznym do wywołania choroby, ale niewystarczającym**. Czynnikiem dodatkowym jest w tym przypadku wirus ośrodkowy, który jest konieczny do infekcji.

2) Zdarzenie X jest warunkiem **wystarczającym**, ale niekoniecznym dla Y, gdy alternatywną przyczyną jest na przykład zdarzenie Z. **W tej sytuacji X powoduje Y, ale brak X nie jest jednoznaczny z brakiem Y. Na przykład, palenie tytoniu (X) i zanieczyszczenia powietrza w środowisku pracy (Z) są alternatywnymi przyczynami przewlekłego bronchitu (Y).**



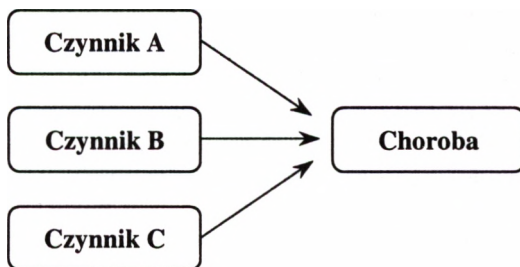
Każda z nich może spowodować wystąpienie tej choroby, a każda jest warunkiem wystarczającym. Nie można natomiast powiedzieć, e zanieczyszczenie powietrza jest warunkiem koniecznym do wywołania choroby, ponieważ mimo braku tego czynnika choroba może się pojawić, na przykład na skutek palenia tytoniu.



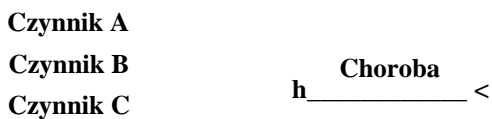
I. Czynniki konieczny i wystarczający:



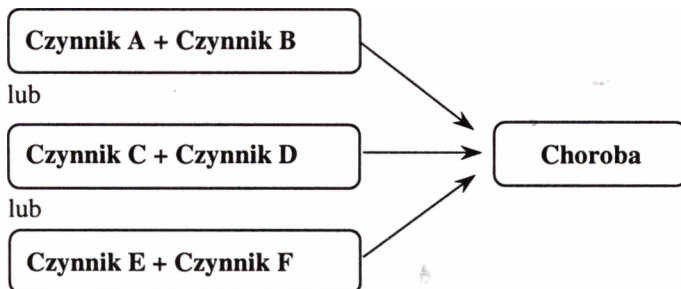
II. Każdy z czynników jest wystarczający, ale niekonieczny



III. Każdy z czynników jest konieczny, ale nie jest wystarczający:



IV. Żaden z czynników ani nie jest konieczny, ani wystarczający:

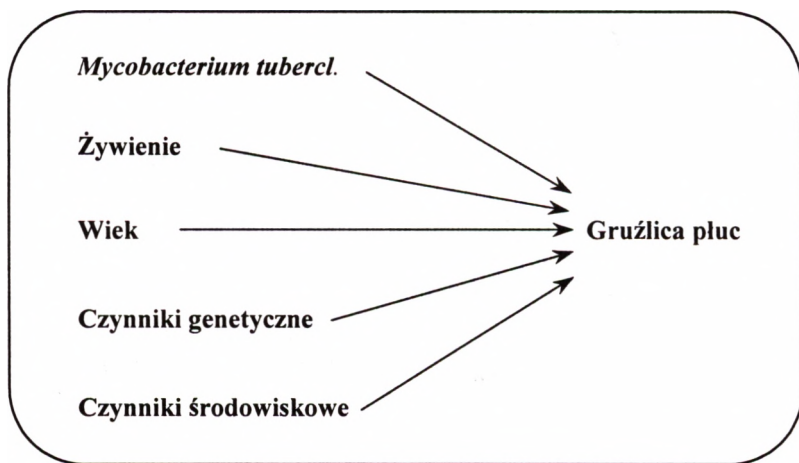


## KONCEPCJA PRZYCZYNOWO CI

Jak powiedziano poprzednio, przez przyczyn choroby w medycynie rozumiemy zdarzenie lub stan, który albo sam, albo w połączeniu z innymi czynnikami inicjuje pewną sekwencję zmian patologicznych prowadzących do określonego skutku (choroby).

Większość tzw. czynników etiologicznych jest składnikami przyczyn wystarczających, chociaż nie są one wystarczające same w sobie do spowodowania choroby. Nawet picie skałonej pałeczkami duru wody nie jest wystarczające do wywołania duru brzuszego i podobnie palenie tytoniu nie jest wystarczające do wywołania raka płuc, lecz są to na pewno składniki przyczyny wystarczające. Zidentyfikowanie wszystkich składników danego kompleksu przyczyny wystarczającej nie jest konieczne do podjęcia działań zapobiegawczych, gdy zablokowanie jednego ze składników przyczyny wystarczającej spowoduje tym samym brak reakcji w postaci choroby. Nawet jeżeli nie znamy wszystkich innych składników przyczyny raka płuca poza paleniem tytoniu, zapobieganie zachorowaniom na tę chorobę będzie możliwe, ponieważ z zespołu składników przyczyny wystarczającej usuniemy istotny jej składnik.

Ta sama choroba może być wynikiem działania różnych zespołów przyczyn wystarczających, które mogą mieć wspólne tylko niektóre składniki. Składnik, który wbudowany jest w każdą przyczynę wystarczającą nazywamy przyczyną konieczną. Na przykład, infekcja prątkiem gruźlicy jest przyczyną konieczną (ale niewystarczającą) do rozwoju procesu gruźliczego.



Ustalenie przyczyny koniecznej jest oczywiście niezwykle ważne i pożyteczne w poznaniu etiologii choroby. Wiele rozmaitych składników przyczynowych wyodrębniono w różnych typach raka, ale jak dotąd nie udało się znaleźć jakiejś jednej wspólnej przyczyny koniecznej dla różnych typów i różnych umiejscowień raka.

Na rycinie 12.2 przedstawiono schematycznie składniki przyczynowe hipotetycznej choroby posiadającej trzy różne zespoły przyczyn wystarczających. W tym schemacie składnik A jest przyczyną konieczną, ponieważ występuje w każdym z zespołów przyczyn

ny wystarczająco. Z drugiej strony składniki B, C i F nie są konieczne, ponieważ nie występują we wszystkich trzech rodzajach przyczyn.

Zgodnie z tym modelem, poznanie wszystkich elementów uzupełniających przyczyn wystarczających nie jest rzecz konieczną dla podjęcia działalności zapobiegawczej. Każda z tych 3 przyczyn i czy się z określonej proporcji danej choroby (ryzyko przypisane). Przypomnijmy, że ryzyko przypisane to proporcja wszystkich przypadków zachorowania na daną chorobę, które zdarzyłyby się, gdyby zadziałała dana przyczyna. Suma proporcji przypisana wszystkim przyczynom choroby jest zawsze równa 100. Proporcja zachorowania przypisana jednemu składnikowi uzupełniającemu równa się proporcji przypisanej tej przyczynie lub przyczynom, gdy stanowi ona jeden ze składników. Tak na przykład składnik D i E występuje tylko w przyczynie I, dlatego te proporcje choroby przypisane tym dwóm przyczynom wynosi 20%. Składnik B i A występuje w dwóch lub trzech zespołach przyczynowych i dlatego dla  $B = I + II = 20 + 30 = 50\%$ ; dla  $A = I + II + III = 20 + 30 + 50 = 100\%$ .

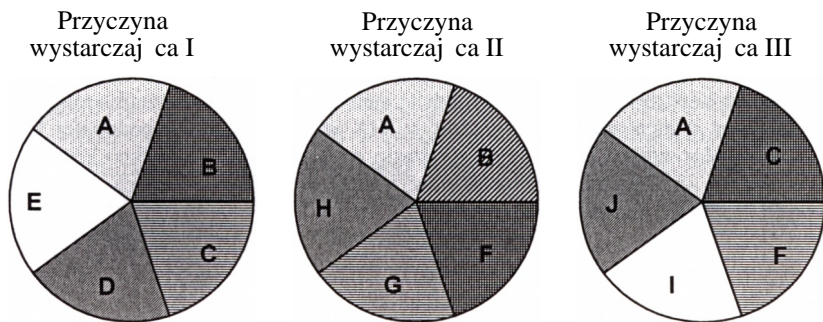
W tym przykładzie proporcja choroby przypisana wszystkim pojedynczym elementom od A do J równa się 500%. Nie jest to nieprawdopodobne, ponieważ dla każdej choroby suma proporcji przypisanych wynosi ponad 100%. Je-li 60% danej choroby jest spowodowane paleniem tytoniu, 70% otyłości, a 80% nadciśnieniem, to suma tych proporcji wynosi 210%, ale zapadalność na chorobę zmniejszy się o 60% przez zarzucenie palenia tytoniu, o 70% przez zwalczanie otyłości itp.

Znaczenie danego składnika przyczynowego w etiologii choroby zgodnie z tym modelem zależy od współobecności pozostałych elementów w kompleksie przyczyny wystarczającej. Je-li na przykład składnik E występuje u 50% osób, ale w kombinacji z innymi w 40%, to obecność czynnika E prowadzi do wystąpienia choroby w ród 20% ludności.

$$(50/100) \times (40/100) = (20/100)$$

Je-li natomiast E występuje u 50% osób, ale z kombinacją elementów A+B+C+D tylko w 2%, to E spowoduje tylko 1% zachorowania (w tym przykładzie zakłada się, że elementy A+B+C+D występują niezależnie).

$$(50/100) \times (2/100) = (1/100)$$



Ryc. 12.2. Model składników przyczynowych hipotetycznej choroby

## **Przykład: Ocena dowodów na rzecz *Helicobacter pylori* jako czynnika etiologicznego wrzodu dwunastnicy:**

### *1. Zależność czasowa*

Infekcja *H. pylori* jest ewidentnie związana z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka. U około 11% osób z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka wrzód dwunastnicy powstaje w okresie 10 lat. W grupie kontrolnej zapadalność wynosi 0,8%.

### *2. Siła asocjacji statystycznej*

*H. pylori* występuje u 90% chorych na wrzód dwunastnicy. W populacji aborygenów w północnej Australii, gdzie wrzód dwunastnicy w ogóle nie występuje, nie wykryto również *H. pylori*.

### *3. Relacja dawka - odpowiedź*

Stężenie bakterii w błonie śluzowej żołądka jest większe u chorych z wrzodem dwunastnicy niż u osób bez wrzodu.

### *4. Replikacja wyników*

Wiele obserwacji potwierdza fakt, że *H. pylori* występuje najczęściej we wrzodzie dwunastnicy.

### *5. Biologiczna spójność hipotezy*

Infekcja *H. pylori* dotyczy błony śluzowej od wyściółki, ale bakteria penetruje do dwunastnicy wraz z komórkami błony śluzowej antrum. *H. pylori* indukuje mediatory procesów zapalnych. Błona śluzowa objęta infekcją *H. pylori* jest podatna na uszkodzenia (tytuł, alkohol, sok żołądkowy).

### *6. Hipoteza alternatywna*

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania na wrzód dwunastnicy u osób z *H. pylori*+, ale nie ma istotnego znaczenia w tych przypadkach, gdzie przeprowadzono eradykację *H. pylori*.

### *7. Przerwanie ekspozycji*

Wykorzenie infekcji *H. pylori* powoduje wygojenie wrzodu dwunastnicy w takim samym tempie, jak podawanie antagonistów receptorów histaminy. Brak nawrotów choroby wrzodowej u pacjentów, u których wykorzeniono *H. pylori* za pomocą terapii przeciwbakteryjnej w porównaniu z 60-80% nawrotów w grupie pacjentów leczonych antagonistami receptorów histaminowych.

### *8. Specyficzność asocjacji*

90-100% infekcji *H. pylori* w przypadkach wrzodu dwunastnicy, ale *H. pylori* występuje także we wrzodzie żołądka i u osób zdrowych.

### *9. Zgodność z innymi obserwacjami naukowymi*

Stężenie infekcji *H. pylori* jest podobne u mężczyzn i kobiet. Wcześniej uważano, że wrzód dwunastnicy występuje częściej u mężczyzn, ale dzisiaj dane populacyjne temu zaprzeczają. Szczyt zachorowań na wrzód dwunastnicy obserwowano w XIX wieku i najprawdopodobniej był związany z największym nasileniem infekcji *H. pylori* w tym czasie, ponieważ stężenie infekcji koreluje dodatnio ze złymi warunkami sanitarnymi (większe rozpowszechnienie infekcji w krajach rozwijających się, w różnych sferach klas społeczno-ekonomicznych).

## 13. BADANIE EKSPERYMENTALNE (LOSOWE BADANIA KONTROLOWANE)

Badania eksperymentalne znajdują szerokie zastosowanie nie tylko w badaniach typu etiologicznego, lecz coraz częściej stosuje się je dla określenia skuteczności programów leczenia lub zapobiegania. Jeśli zyski z eksperymentu badawczego są oczywiste (np. skuteczność penicyliny) lub przynosi on inne bezsprzeczne korzyści, to formalne oceny opracowywanych na tej podstawie programów nie są konieczne. Zbyt często jednak realizuje się w praktyce klinicznej programy terapeutyczne niedostatecznie udokumentowane, które pochopnie lub intuicyjnie uważano za racjonalne. Leczenie nowotworów obfituje w przykłady przyjęcia z wielkim entuzjazmem nowych sposobów postępowania leczniczego, które okazały się bezwartościowe po latach daremnych ludzkich cierpieniach i wielkich wydatków.

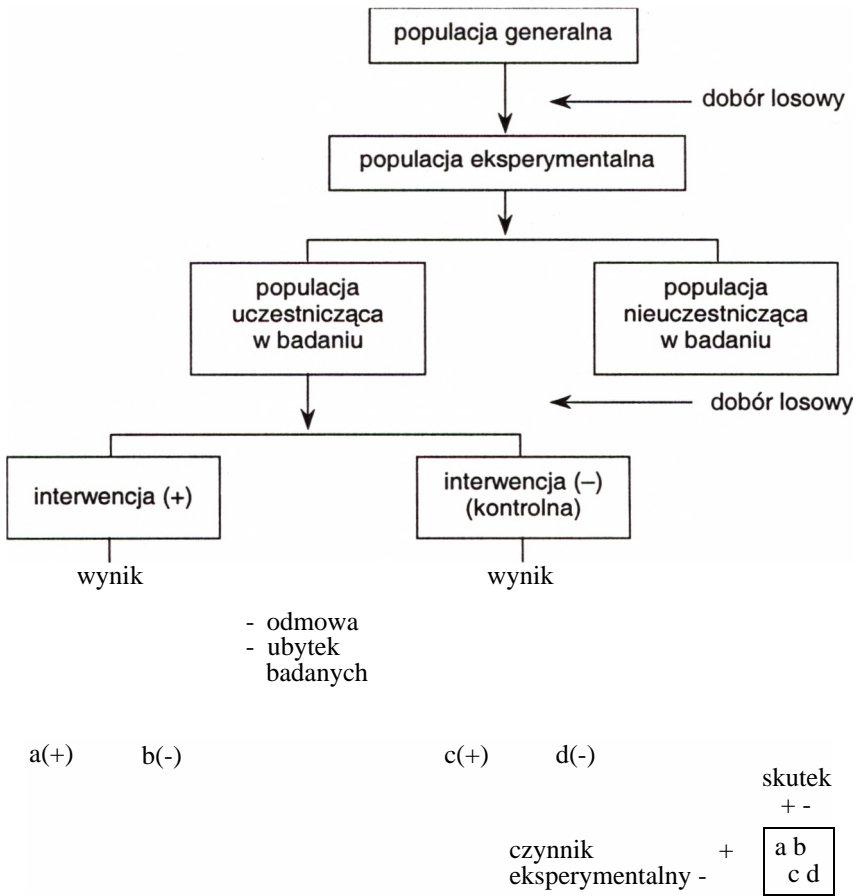
Badania do wiadczenia polegają na **wywołaniu jakiego zjawiska przyrodniczego w ściśle określonych warunkach, które pozwalają prześledzić przebieg tego zjawiska, przy czym interesujący badacza proces jest przez niego sterowany**. Przypomnie należy, że różnicą między metodą do wiadczenia a obserwacyjną polega na tym, że w badaniu obserwacyjnym analizuje się zjawisko w takiej postaci, w jakiej ono wystąpiło spontanicznie w przyrodzie, natomiast w do wiadczeniu stwarza się warunki sprzyjające i odpowiednie do wywołania tego procesu. „Nienaturalność” warunków do wiadczenia polega na tym, że badacz sam decyduje, które czynniki i o jakim natężeniu są istotne dla przebiegu danego zjawiska, natomiast inne, które przebieg zjawiska zakłócają, stara się skutecznie eliminować.

W tym etapie eksperymentu jest rozlosowanie jednostek (osób) do testowanego zabiegu lub do grupy kontrolnej. W klasycznym eksperymencie na zwierzętach, warunki są uproszczone i łatwiejsze dzięki swobodnemu symulowaniu przez badającego odpowiednich sytuacji w grupie zabiegowej i w grupie kontrolnej. Inne dodatkowe zmienne modyfikujące lub zakłócające przebieg do wiadczenia są utrzymane w trakcie trwania do wiadczenia „na stałym poziomie” lub, jak mówimy, są „kontrolowane” przez eksperymentatora. W do wiadczeniach na populacjach ludzkich jest prawie niemożliwe zapewnienie identycznych warunków, w jakich przeprowadza się obserwacje i nie można zapewnić pełnej jednorodności materiału. Jednak udział czynników modyfikujących i zakłócających może być w istotnym stopniu ograniczony właśnie poprzez rozlosowanie badanych do grup, ponieważ wtedy można przyjąć, że zmienne modyfikujące i zakłócające, takie jak wiek, płeć, czy stadium chorobowe, rozłożone będą w porównywanych grupach w sposób losowy i podobny.

Randomizacja eliminuje dowolno wyboru przypadków przez badaj cego



Z powodu dużej zmienności osobniczych reakcji, prawie wszystkie eksperymenty medyczne posiadają równoległe grupy kontrolne. Bardzo rzadko zmienność zjawisk jest tak mała, aby możliwe było zastosowanie tzw. **historycznych grup kontrolnych** (tzn. porównanie nowych rezultatów badania z danymi uzyskanymi w przeszłości). W badaniach eksperymentalnych grup osób, wobec której podejmuje się określone postępowanie, nazywamy **grup zabiegową**, a jednostki nieobjęte tym postępowaniem - **grup kontrolną**. Kolejne kroki przy tworzeniu grupy zabiegowej i kontrolnej w badaniu eksperymentalnym przedstawia rycina 13.1.



**Ryc. 13.1.** Ogólny plan badania eksperymentalnego

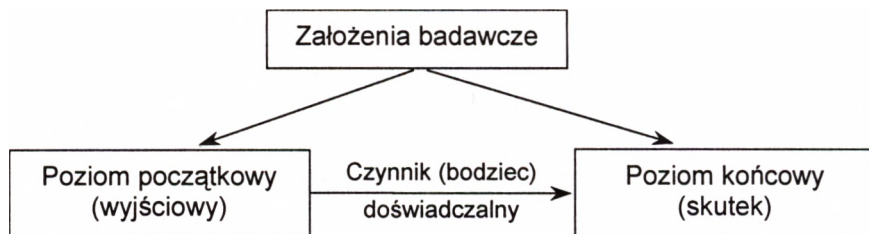
Celem randomizacji w badaniu eksperymentalnym jest utworzenie jednorodnych grup

Nie powinny się różnić między sobą poza testowanym czynnikiem (zabiegiem)



## FORMUŁOWANIE GŁÓWNEGO CELU EKSPERYMENTU

Pierwszym zadaniem eksperymentatora przed rozpoczęciem badania jest oczywiście sformułowanie celu i założeń badawczych. Dobra hipoteza badawcza powinna być nie tylko merytorycznie wartościowa, ale także określa dokładnie poziom początkowy i końcowy eksperymentu. Chociaż stwierdzenie powyższe jest oczywiste - lub może być niewłaściwe, jest to oczywiste - często zapomina się o tym w okresie przygotowania badania.



W tym skrócie, cel badania można by było zawrzeć w pytaniu „Co się stanie, kiedy na stan „x” zadziała czynnik „z””. Tego rodzaju hipoteza jest jednak mało wartościowa, ponieważ nie definiuje poziomu początkowego (wyjściowego) układu doświadczalnego i jego poziomu końcowego (czyli odpowiedzi) po wprowadzeniu czynnika do doświadczalnego. Hipoteza badawcza musi więc określić **mierzalny** poziom wyjściowy, przed zabiegiem i poziom końcowy po zabiegu.

## POZIOM WYJŚCIOWY I KOŃCOWY DO WIADCZENIA

Załóżmy, że zadajemy sobie pytanie: „Czy eucardin jest skutecznym lekiem w leczeniu choroby wieńcowej serca?”, ale to zdanie nie zawiera informacji, o jaki poziom wyjściowy chodzi, tzn. nie wiemy, czy celem badania jest określenie wpływu tego leku na występowanie bólu, czy zapobieganie występowaniu choroby u zdrowych, czy też chodzi o zbadanie wpływu leku na przebieg choroby, tzn. przeciwdziałanie ujemnym skutkom tej choroby u osób, które na nią już poprzednio zachorowały.

Pierwszym krokiem będzie więc sprecyzowanie poziomu początkowego (wyjściowego), który powinien być zmierzony przed zadziałaniem czynnika doświadczalnego. Przyjmijmy, że pytanie zredagowano inaczej, np. „Czy eucardin zmniejsza śmiertelność chorych na zawał mięśnia sercowego?”. W tym przypadku stan wyjściowy (chorzy z zawałem mięśnia sercowego) jest teraz zdefiniowany i wiadomo, jaki skutek będzie mierzony (śmiertelność), ale mimo tego, pytanie dalej nie jest do siebie szczegółowe, ponieważ nie podaje dokładnie, jakich chorych (jakiego stadium chorobowego) będzie dotyczyło. Reakcje na lek mogą być różne, jeśli przeprowadzimy do wiadczenia w różnym czasie chorych o różnym rokowaniu. Stąd albo powinniśmy się ograniczyć tylko do pewnej



ci le określonej grupy (warstwy) chorych o podobnej prognozie choroby lub przeprowadzi do wiadzenia w różnych, ale prognostycznie jednorodnych grupach. Osoby rokujące lepiej powinny być np. umieszczone w jednej grupie, osoby rokujące gorzej w innej.

Określenie reakcji po wprowadzeniu zabiegu jest właściwym głównym celem do wiadzenia, a zatem stan choroby musi być również dokładnie sprecyzowany. Wobec tego, badani mogą reagować niezliczoną ilością sposobów na testowany zabieg, nie udaje się zazwyczaj zebrnąć wszystkich możliwych informacji na ten temat, ale zakres zmiennych, które będą przedmiotem pomiaru i analizy musi być ściśle z góry ustalony.

Poniżej podano kilka przykładów niewłaściwego zdefiniowania celu badania:

- Czy eucardin jest szkodliwy dla zdrowia? (o jak szkodliwie chodzi?);
- Jaka jest optymalna dawka leku? (optymalna dla jakiego celu?);
- Czy eucardin jest dobrym lekiem przeciwbólowym? (dla jakiego rodzaju bólu?);
- Czy eucardin jest skutecznym lekiem w *angina pectoris* (w leczeniu czy zapobieganiu?).

W uzupełnieniu głównego celu badania także wszystkie cele dodatkowe powinny być wyszczególnione, a znaczenie ich dla badania odpowiednio zróznicowane. Potrzeba wyszczególniania wszystkich celów badawczych jest podyktowana koniecznością przeprowadzenia prognostycznej stratyfikacji poziomu wyjściowego badanego materiału. Z uwagi na to, że jednostki wchodzące w skład grup eksperymentalnych mogą mieć różne rokowanie, wybór i klasyfikacja zmiennych dla szczegółowej prognostycznej stratyfikacji materiału będzie uzależniona nie tylko od głównego celu badania, ale także od celów pomocniczych. Na przykład, w badaniu nad środkami antykoncepcyjnymi ta sama grupa kobiet może być **klasyfikowana prognostycznie** w zależności od prawdopodobieństwa zajęcia w ciąży, albo w zależności od ryzyka rozwoju zapalenia zakrzepowego żył. Podobnie u chorych na zawał mięśnia sercowego, klasyfikacja prognostyczna w odniesieniu do czasu trwania epizodów bólowych będzie inną niż klasyfikacja prognostyczna pod względem np. czasu przeżycia pierwszych 30 dni od chwili pierwszego epizodu wiecowego.

Stratyfikacja prognostyczna nie może być zatem przeprowadzana mechanicznie, np. tylko w zależności od wieku, płci, stadium choroby itp., lecz musi wynikać z celów badawczych. Jeżeli celem podstawowym danego do wiadzenia jest ocena skuteczności zapobiegania np. w powstaniu zdarzenia A, to badani powinni być „uwarstwieni” zgodnie z szansą (prognozą) powstania zdarzenia A. Jeżeli interesujemy się również zdarzeniem B (np. objawy uboczne), to być może populacja musi mieć inną stratyfikację dla zdarzenia A.

## CZYNNIK DO WIADCZALNY

Kolejnym krokiem w planowaniu eksperymentu jest precyzyjne zdefiniowanie czynnika do wiadczalnego, jego mocy, składników oraz rodowiska. Przez „czynnik do wiadczalny” rozumiemy jaki bodziec (zabieg) zastosowany w celu wywołania określonego efektu lub dla porównania danego efektu ze skutkami innych zabiegów. W praktyce czynnik do wiadczalny może oznaczać substancje chemiczne (leki), postępowanie chirurgiczne itp.

Moc czynnika odnosi się do jego zdolności osiągnięcia danego efektu, co może zależeć od dawki leku lub czasu trwania terapii oraz sposobu jej działania. Na przykład, jeżeli chcemy sprawdzić hipotezę, czy eucardin zmniejsza śmiertelność po zawale mięśnia sercowego, to musimy zdecydować, jaka będzie moc tego czynnika (dawka). Bardziej złożony problem występuje w doświadczeniach z niektórymi lekami (np. narkotyki, leki przeciwzakrzepowe, insulina), które wymagają różnego indywidualnego dawkowania dla wywołania danego skutku. Jeżeli tego rodzaju leki podawane byłyby w tej samej dawce wszystkim chorym, byłoby to niewłaściwe, ponieważ niektórzy chorzy otrzymaliby za dużo leku, niektórzy za mało.

W badaniach o charakterze opisowym, jak w przypadku badania dynamiki rozwoju dzieci i młodzieży lub starzenia się ustroju, zwykle nie zachodzi potrzeba porównania efektu wywołanego działaniem danego czynnika z innym zabiegiem. Jeżeli badanie sprowadza się do pytania, „Czy ciśnienie krwi zmienia się w procesie starzenia?” lub „Jaka jest częstość zatorów tętnicy płucnej wśród pacjentów hospitalizowanych na oddziałach chirurgicznych?”, to wówczas mogą być niepotrzebne specjalne grupy kontrolne. Najczęściej jednak w badaniach eksperymentalnych zachodzi potrzeba porównania wyników w grupie zabiegowej z grupą kontrolną jako niezbędnego logicznego elementu do doświadczenia. Nie odpowiadamy przecie na pytanie, czy eucardin jest skuteczny, jeżeli nie będziemy mogli porównać jego efektu z sytuacją, gdzie lek ten nie był podawany. Stąd ten czynnik do wiadczalny musi występować w różnym natężeniu (w różnych dawkach), czyli mówiąc inaczej, musi mieć różną „poziomą”. Każdą taką poziomą czynnika nazywamy zabiegiem. W najprostszych doświadczeniach jednoczynnikowych dany czynnik występuje na dwóch poziomach (np. lek „+” i lek „-”), czyli mamy tu do czynienia z dwoma zabiegami.

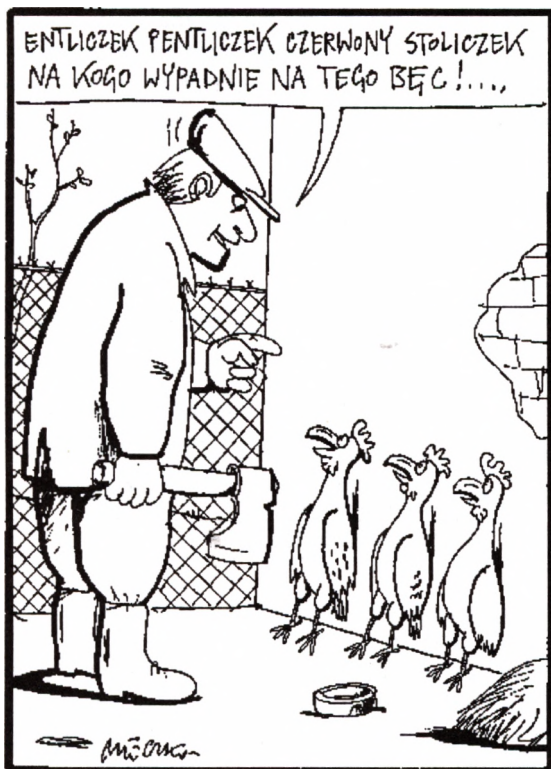
Jest sprawą oczywistą, że wybrany czynnik musi cieli odpowiadać celowi badania. Jeżeli zagadnienie badawcze odnosi się do **skuteczności zabiegu** leczniczego lub profilaktycznego, to porównanie powinno obejmować te grupy badanych bez tego czynnika, której podawano placebo (tj. substytut leku, szczepionki itp.). Kiedy chodzi o określenie **efektywności leku**, porównywalna procedura powinna obejmować wybrany inny zabieg referencyjny. Na przykład, jeżeli chcemy przekonać się, czy eucardin znosi ból wiecownicy (skutecznie), to skutek tego leku powinno się porównać wobec jego braku (placebo); jeżeli chcemy się natomiast przekonać, czy eucardin jest lepszy od innego leku, to jego efektywność powinna być oceniona wobec sprawdzonego w działaniu innego leku.

Przez „skład wewnętrzny” czynnika do wiadczalnego należy rozumieć poszczególne jego elementy. Składnikiem zabiegu chirurgicznego jest np. rodzaj znieczulenia, dla leku składnikami są nośniki (medium), w których są rozpuszczane substancje czynne itp.

Zewn trzne warunki, w jakich dokonuje si zabiegu, stanowi jego „rodowisko”. Dla zabiegów klinicznych rodowisko obejmuje dom, szpital lub inny rodzaj otoczenia, w którym wykonuje si zabieg do wiadczalny, leczenie uzupelniaj ce, wizyty lekarskie itp. Czasami, mimo e porównywane zabiegi maj te same składniki, mog by w rzeczywisto ci nieporównywalne, je li nie s one wykonywane w podobnych warunkach rodowiskowych.

Najcz cie j w do wiadczeniu chodzi o porównanie dwóch zabiegów, zabieg „czynny” w stosunku do zabiegu „biernego”, lub porównanie „nowego” zabiegu w stosunku do „stosowanego dawniej”. Niekiedy celem badania jest okre lenie warto ci kilku czynników dla odró nienia zabiegów lepszych od gorszych. Przykładem tego rodzaju badania byłoby np. porównanie wpływu apsiryny, gardanu, pyralginy wobec placebo na ból migrenowy lub ocena wpływu aspiryny w ró nych dawkach na te same symptomy. Badania z zastosowaniem wielu ró nych zabiegów s trudniejsze w realizacji, a tak e w interpretacji wyników. Innym problemem w tego rodzaju eksperymentach jest to, e porównywane czynniki mog niekiedy wywiera dzia łanie równowa ne, czyli adytywne, a niekiedy synergistyczne albo antagonistyczne. Je li dzia łanie analizowanych leków nie jest równowa ne, tzn. e kombinacja leków dzia ł w inny sposób ni ka dy z nich oddzielnie, wtedy nale y przewidzie wykonanie analizy czynnikowej tzn. zbada nie wszystkich mo liwych kombinacji: aspiryna, gardan, pyralgina (aspiryna x gardan), (gardan x pyralgina), (aspiryna x pyralgina), (aspiryna x pyralgina x gardan).

Dobór losowy  
mo na realizowa  
w ró ny sposób



## SPOSOBY WYKONYWANIA ZABIEGÓW

W zależności od sposobu wykonywania zabiegów w do wiadczeniu, mo na wyró - ni **układy eksperymentalne ci głę i naprzemiennie (czyli szeregowy)**. W układzie ci głę m dana osoba (obiekt) przez cały czas trwania eksperymentu znajduje si pod działaniem tego samego zabiegu. Je li badacz nie jest w stanie zastosowa tego klasycznego schematu eksperymentu i ma do dyspozycji tylko jedn grup eksperymentaln , to wtedy mo e on zastosowa tzw. układ naprzemienny, gdzie ten sam obiekt poddawany jest kolejno działaniu ró nych zabiegów. Technika badania polega na przeprowadzeniu wst pnego okresu obserwacji w celu zmierzenia „zwykłego” (czyli wyj ciowego) poziomu danej cechy, a nast pnie na wprowadzeniu bod ca (ekspozycji) i okre leniu jego skutków. Taki układ do wiadczenia nazywamy naprzemiennym (ang. *cross-over*). W tym układzie do wiadczenia mo liwo porównania reakcji grupy kontrolnej z reakcj grupy zabiegowej jest ograniczona. Wprawdzie mo na zało y , i ka dorazowo przed wprowadzeniem bod ca poziom danej cechy jest taki sam, jak w grupie referencyjnej, ale takiej pewno ci prawie nigdy nie ma.

### a) Model do wiadczenia w układzie ci głę m

Ten klasyczny model do wiadczenia obejmuje dwie grupy badanych, przy czym jedna jest przypisana zabiegowi testowanemu, a druga słu y za grup kontroln . W układzie ci głę m obiekt badania przez cały czas znajduje si pod działaniem tego samego zabiegu, a w ka dej z grup wykonujemy pomiary i obserwacje oddzielnie.

**Wst pny pomiar  
stanu zdrowia**

Zabieg  
(lek)

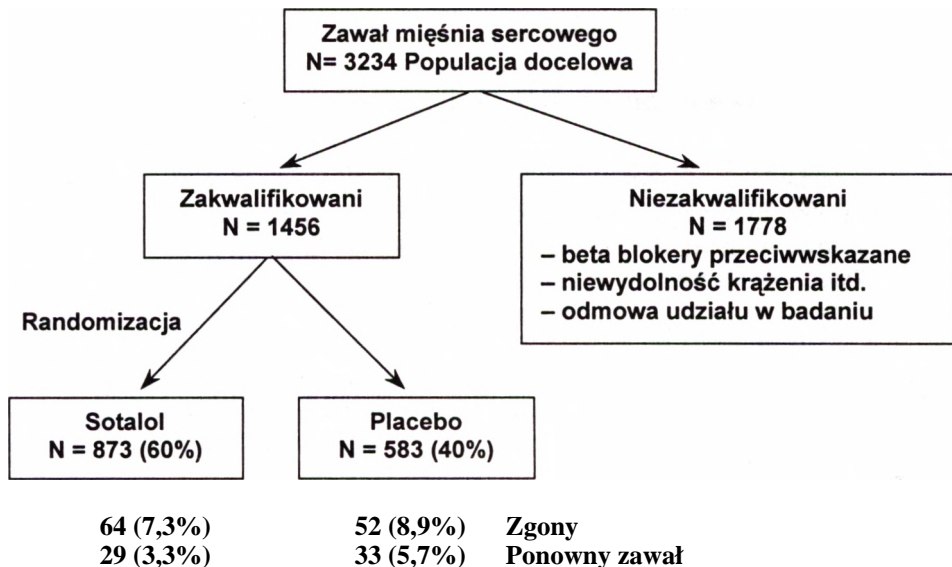
Pomiar stanu zdrowia  
ko cowy

Wyniki badania przedstawiamy nast pnie w tabeli czteropolowej:

Badana zbiorowo	Stan przed zadziałaniem bod ca/zabiegu	Stan po zadziałaniu bod ca/zabiegu
Grupa eksperymentalna	$X_1$	$X_2$
Grupa kontrolna	$X_3$	$X_4$

Porównanie ró nicznych skutków ( $x_1 - x_2$ ) oraz ( $x_3 - x_4$ ) jest podstaw wnioskowania na temat relacji przyczynowo-skutkowych pomi dzy bod cem a reakcj . Je li porównywane grupy s do siebie podobne, z wyj tkiem oczywi cie okre lonego zabiegu (ekspozycji), to wtedy ró nica mi dzy grupami mo e by przypisana działaniu testowanego zabiegu (ekspozycji). Je eli osoby poddane eksperymentowi stanowi reprezentacj populacji docelowej, z której zostały wybrane, wyniki i wnioski takiego eksperymentu mog by uogólnione na t populacj lub inne podobne populacje. Przykładem ekspe-

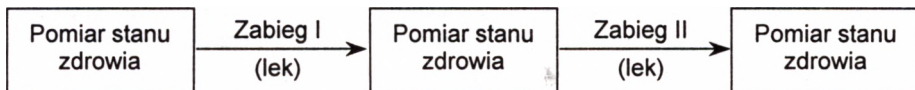
rymentu w układzie ci ętym mo e by do wiadczenie kliniczne nad skuteczno ci so-  
sotalolu w profilaktyce powikła po wie ym zawale mi ńnia sercowego (ryc. 13.2).



**Ryc. 13.2.** Plan i wyniki wieloo rodkowego eksperymentu kontrolowanego nad skuteczno ci sotalolu (320 mg/dz.) w leczeniu zawału mi ńnia sercowego. Pacjenci byli obserwowani przez okres 12 miesi cy (D.G. Julian et al., Lancet, 1982)

## b) Model do wiadczenia w układzie naprzemiennym

Zabiegi „naprzemienne” (ang. *cross-over trials*). Polegaj one na tym, e tej samej grupie badanych podaje si ró ne zabiegi w pewnej kolejno ci, ale ocen skuteczno ci tych zabiegów wykonuje si oczywi cie oddzielnie.



Strategia post powania w tego rodzaju eksperymentcie wynika z zało enia, e bada-  
ny obiekt posiada ten sam poziom wyj ciowy za ka dym razem, kiedy jest ekspozycjo-  
wany na nast pny zabieg. Zało enie takie jest jednak rzadko prawdziwe, poniewa np.  
stan chorego mógł si zmieni pod wpływem poprzednio podanego zabiegu (leku) lub  
w rezultacie naturalnego przebiegu choroby. Dla wył czenia tych mo liwych obci e  
wpływaj cych tendencyjnie na wyniki, stosuje si ró ne typy układów do wiadczañ-

nych, jak np. kwadraty łacińskie, grecko-łacińskie i inne, o których b. dzie mowa pó-  
niej. Trzeba dodać, że eksperyment typu „cross-over” może mieć zastosowanie tylko  
wtedy, je-li pomi-dzy zabiegami mają miejsce odpowiednio długie przerwy pozwalają-  
ce na powrót do stanu wyjściowego badanych.

### c) Model do wiadczenia z układem zabiegów różnicowych

Ten typ badania ma miejsce wtedy, je-li celem badania jest porównanie skuteczno-  
ści zabiegu wykonywanego aktualnie z zabiegiem stosowanym w przeszłości. Je-eli  
obydwie porównywane grupy nie mają zapewnionej tej samej prognostycznej stratyfi-  
kacji i składu wewnętrznego czynnika, to porównanie zabiegów wykonywanych  
w różnym czasie może być różnym powodem obci-e. Jest rzecz zrozumiałą, że  
z biegiem czasu poprawia się diagnostyka, jak i skuteczność uzupełniającego post-  
powania lekarskiego i ten właśnie fakt, a nie nowy zabieg decyduje o lepszych  
skutkach. W badaniach tego rodzaju, grupa obserwowana w późniejszym okresie może  
składać się również z przypadków chorobowych o łagodniejszym przebiegu (z lepszą  
prognozą).

**Materiał eksperymentalny**, czyli grupa osób, która jest przedmiotem badania, nie  
powinien się różnić wami cechami od populacji docelowej, ponieważ uniemożliwia  
to uogólnianie wniosków. Zanim jaka grupa osób zostanie włączona do eksperymentu  
klinicznego i stanie się obiektem badania, osoby te muszą być „przemieszczone” z po-  
pulacji docelowej (dom) do grupy dostępnej badaniu (szpital, klinika, ambulatorium).  
Na przemieszczenie to wpływa wiele decyzji, zarówno zależnych od pacjenta (rodzaj  
dolegliwości), jak i lekarza (diagnoza, kwalifikacja hospitalizacji). Dopływ osób do  
badania może być bardzo wyselekcjonowany i w konsekwencji dana grupa chorych  
nie będzie stanowiła reprezentacji ogółu cierpiących na dany choroba.

Decyzje chorych dotyczące zgłoszenia się do lekarza mogą zależeć od wystąpienia  
objawów chorobowych lub zaniepokojenia swym stanem zdrowia z powodu np.  
nagłej śmierci członka rodziny lub kogo z grona przyjaciół. Mogą to być wynikiem  
wykrycia choroby przypadkowo w badaniach okresowych lub przesiewowych. Z uwa-  
gi na różnorodność przesłanek prowadzących do tej decyzji, pacjenci zgłaszają się do  
lekarza z chorobami w różnym stadium, a zatem z różnymi prognoząmi.

Warto mieć na uwadze, że wybór lekarza czy szpitala przez pacjenta jest często wy-  
nikiem jego opinii o poziomie opieki w danym szpitalu. W momencie, kiedy chory zgłosi  
się do lekarza, nie zawsze oznacza to, że zaakceptuje on wszystkie jego sugestie diagno-  
styczne i lecznicze. Jedną z tych zdarzeń nie jest wynikiem przypadku i skutki tego wy-  
boru mogą rzutować na stan wyjściowy, a także na diagnozę i prognozę choroby.

Rzadko lekarz prowadzący eksperyment w klinice jest pierwszym lekarzem, który  
styka się z pacjentem. Zbiorowo chorych w klinice jest zazwyczaj rezultatem decyzji  
różnych lekarzy. Tak jak chory może mieć różną motywację zgłoszenia się do lekarza,  
tak lekarz z różnymi powodami może przyjąć chorego do szpitala (specjalnie, zainte-  
resowanie przypadkiem itp.). Dalsza selekcja pacjentów do eksperymentu wynika  
z potrzeby ograniczenia badania do tych pacjentów, którzy spełniają kryteria doboru  
i mają ten sam „poziom wyjściowy stan zdrowia”. Decyzje diagnostyczne na temat  
danej choroby, współwystępujących schorzeń i innych cech (wiek, płeć, przebieg cho-

roby) okre laj równie szans wyboru chorego jako obiektu bada . Niedostrzeganie obci e wynikaj cych z selekcji populacji do bada jest jedn z głównych przyczyn braku powtarzalno ci wyników eksperymentów klinicznych.

**^Najcz stsze przyczyny wyl czenia pacjentów z eksperymentu klinicznego:**

1. Du e ryzyko objawów ubocznych (np. zator).
2. Zastosowanie placebo nie byłoby rzecz etyczn .
3. Zabieg czynny prawdopodobnie nie b dzie skuteczny (brak mierzalnych skutków, choroba nie b dzie podatna na zabieg, chory pozostaje w leczeniu pozostaj cym w konflikcie z eksperymentem).
4. Mało prawdopodobne, aby chory przestrzegał zasad eksperymentu (chory niezdyscyplinowany, niedost pny).
5. Mało prawdopodobne, aby chory mógł by obserwowany przez niezbdny okres obserwacji.
6. Praktyczne problemy z uczestnictwem chorego (niech do współpracy, stan u

**Przy wyborze populacji eksperymentalnej powinno si rozwa y nast puj ce pytania:**

1. Czy istnieje podobie stwo cech demograficznych populacji eksperymentalnej i populacji docelowej?

2. Czy populacja eksperymentalna jest łatwo dost pna do bada ? Chodzi tu nie tylko o dost pno w sensie geograficznym. Je li na przykład populacj podstawow stanowi dzieci, to na ogół łatwiej jest zbada dzieci szkolne ni dzieci młodsze, które do szkoły nie ucz szcraj .

3. Czy jest dostatecznie wysoka zapadalno na chorob poddan interwencji zapobiegawczej? Im wy sza jest bowiem zachorowalno , tym mniejsz liczebnie grup wystarczy zbada , aby ujawni korzy ci wynikaj ce z danej interwencji.

4. Jaka powinna by niezbdna liczebno populacji eksperymentalnej? Oczekiwana liczba nowych przypadków choroby lub remisji objawów, które mog si pojawi w porównywanych grupach, s podstaw decyzji na temat niezbdnej liczebno ci populacji. Ze wzgl du na to, e przewidywana zapadalno i oczekiwane ró nice pomi dzy grupami z natury rzeczy mo na oszacowa tylko z pewnym przybli eniem, badaniem obejmuje si znacznie wi cej osób ni wynosi wymagane minimum statystyczne do uzyskania istotno ci przewidywanych ró nic.

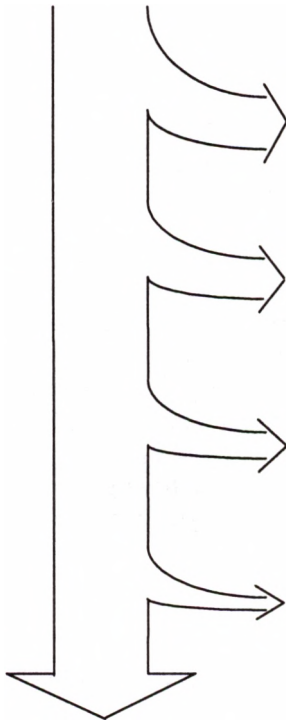
## PRZYDZIAŁ ZABIEGÓW W UKŁADACH CI GŁYCH

Rozlosowania obiektów do zabiegów dokonuje si kilkoma sposobami, np. rzucaniem monety (orzeł - zabieg, reszka - kontrola) lub kostk , przypisaniem chorych z parzystym numerem historii choroby do jednej grupy, a nieparzystym do drugiej (w tym celu posługujemy si czasem dat przyj cia do szpitala lub dat urodzenia cho-

rego). Wymienione sposoby stosuje się raczej w badaniach na małą skalę. W zasadzie rozlosowanie (randomizacja) zabiegu do osób powinno się dokonywać za pomocą tzw. tablic liczb losowych. Tabela liczb losowych zawiera pogrupowane losowo cyfry 0, ..., 9, przy czym każda z nich pojawia się w przybliżeniu z jednakową częstością, ale „bez ładu i składu”.

**Populacja chorych**

WWWW®  
 0000000  
 WWBW  
 0000000  
 ffiWBW



**Wył czeni do eksperymentu**

**Wył czeni z eksperymentu**

00000  
 WWB

Niewyrównana choroba wiecowa

0000  
 88W

Nadcinienie tętnicze krwi

000  
 W W

Arytmia

00  
 H

Niewyrównana niewydolność krążenia

**Ryc. 13.3.** Selekcja materiału klinicznego w badaniach nad wysiłkiem fizycznym w rehabilitacji chorych po zawale mięśnia sercowego



Procedura rozlosowania pacjentów rozpoczyna się zwykle od przygotowania kart z nazwami zabiegu (grupy). Karty te umieszcza się w zapieczętowanych kopertach, które otrzymują kolejne numery ewidencyjne. Je li zgłasza się pierwszy chory kwalifikujący się do badania, otwieramy pierwszą kopertę i przydzielamy go do tej grupy, która jest wpisana na karteczce w środku koperty. Oddzielna randomizacja może na przeprowadzić dla poszczególnych podgrup (warstw), w zależności od ważnych cech charakterystycznych, np. stadium kliniczne choroby.

W badaniach klinicznych porównujemy dwa rodzaje zabiegów decydujemy czy stopniowo, aby po pewnym czasie trwania programu mieć równą liczebność obydwu grup zabiegowych. Wymaga to wprowadzenia takiego ograniczenia, aby liczebność grup była zrównoważona. Jeżeli mamy dwie grupy (A i B), to rzecz wygodniejsza jest uzyskanie liczebności zrównoważonej dla każdej z czterech kolejnych osób. Przydział zabiegów w tych czteroosobowych zespołach może być dokonany według 6 kombinacji:

<b>1. ABBA</b>	<b>4. BABA</b>
<b>2. ABAB</b>	<b>5. AABB</b>
<b>3. BAAB</b>	<b>6. BBAA</b>

Ponieważ kombinacje układów 5 i 6 nie wydają się losowe, możemy je wyeliminować. Korzystając z tabeli liczb losowych, przypisujemy teraz poszczególnym kombinacjom liczby losowe, np. w następujący sposób:

Liczby losowe	Kombinacje zabiegów
<b>00-24</b>	<b>ABBA</b>
<b>25-49</b>	<b>ABAB</b>
<b>50-74</b>	<b>BAAB</b>
<b>75-99</b>	<b>BABA</b>

Punkt rozpoczęcia odczytywania liczb losowych z tabeli wybieramy od przypadkowej strony, od dowolnego wiersza i kolumny. Wyobraźmy sobie, że nasz wybór padł na liczby: 05, 35, 28, 49, 88. Wobec tego pierwszym czterech pacjentów otrzymuje zabiegi według kombinacji ABBA, następnymi czterech ABAB, następnymi czterech BAAB i ostatnimi czterech otrzymuje zabiegi BABA. Listę odczytujemy na odpowiednio wydfu y .

Dla trzech lub większej liczby zabiegów jednym z praktycznych sposobów jest przypisanie zabiegom cyfr losowych w następujący sposób:

**Zabiegi: A, B, C, D**

**Cyfry losowe: 0,1, 2, 3**

Tak jest w tym przypadku, dla zapewnienia zrównoważonej liczebności w grupach zabiegowych, przyjmujemy zasadę, aby np. przy trzech zabiegach z serii 6 pacjentów każdy zabieg nie pojawił się więcej niż dwa razy. Przy czterech zabiegach w każdej z serii 8 pacjentów, każdy z zabiegów nie powinien się powtórzyć więcej niż dwa razy. Z tabeli odczytujemy cyfry losowe, odrzucając takie, którym zabiegi nie zostały przy-

pisane. Na przykład, je li dla 4 rodzajów zabiegów wylosowano cyfry **132400521**, to na tej podstawie przypisujemy o miu chorym nast puj c kolejno zabiegów: **B D C D A A C B**. Je eli która z cyfr pojawiłaby si wi cej ni dwa razy, nale y j opu ci i dolosowa cyfr nast pn . Podobnie jak w poprzednim przypadku dla dwóch zabiegów, nieodpowiedni układ, taki jak **AABBCDD**, mo na arbitralnie wyeliminowa .

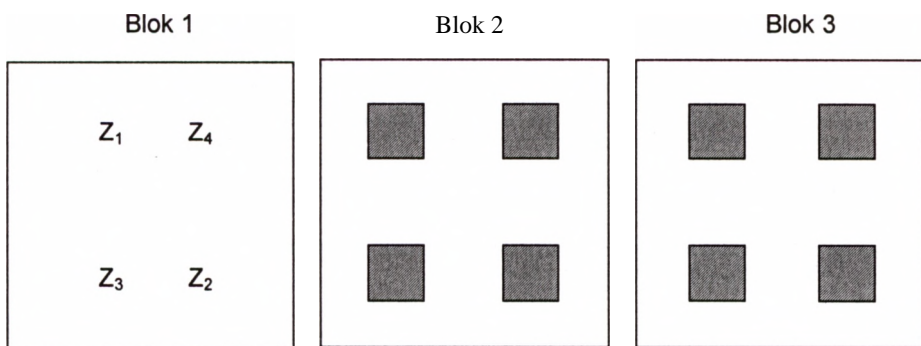
**Dobór parami.** Prosty sposobem ujednolicenia materiału pod wzgl dem zmiennych zakłócaj cych jest tzw. „dobór parami”. Załó my, e chodzi o sprawdzenie warto ci nowego leku. I głównym ródłem niekontrolowanej zmienno ci wyników badania s mi dzy innymi ró nice w stadium choroby i wieku pomi dzy chorymi. Aby te ró dła zmienno ci wył czy , dobieramy chorych pod wzgl dem ich podobie stwa według stadium choroby, płci, wieku itp., czyli innymi słowy **tworzymy pary**. Nast pnie jednemu obiektowi ka dej pary przypisujemy losowo jeden z zabiegów ( $Z_1$ ), a drugiemu obiektowi drugi ( $Z_2$ ). W tej sytuacji zmienno mi dzy chorymi w pomiarze efektu leczniczego, wynikaj ca z ró nicy stanu zdrowia i wieku, nie odgrywa ju roli, poniewa oceniamy teraz tylko ró nice (efekt) pomi dzy podobnymi obiektami ka dej pary oddzielnie.

**Tabela 13.1.** Przykład obliczenia wyników badania w próbie dobranej parami

Liczba par	Para		Ró nica (d)
	Pierwszy obiekt	Drugi obiekt	
1	$Z_1$ 2,8	$Z_2$ 3,2	0,4
2	$Z_2$ 3,1	$Z_1$ 3,1	0,0
3	$Z_2$ 3,4	$Z_1$ 2,9	0,5
4	$Z_1$ 3,0	$Z_2$ 3,5	0,5
5	$Z_2$ 2,7	$Z_1$ 2,4	0,3
6	$Z_1$ 2,9	$Z_2$ 3,0	-0,1
7	$Z_1$ 3,5	$Z_2$ 3,2	0,3
8	$Z_1$ 2,6	$Z_2$ 2,8	0,2
rednia = 0,262			
SD = 0,078			

**Bloki zrandomizowane.** Je eli zamierzamy zastosowa wi cej ni dwa zabiegi (np. testujemy trzy leki w porównaniu z grup kontroln ), rozwini ciem idei doboru parami jest układ do wiadzenia z tzw. „blokami zrandomizowanymi”. Przydział zabiegów jest rozlosowywany (zrandomizowany) w obr bie ka dego takiego bloku. Podobnie jak w przypadku prostego do wiadzenia na zasadzie doboru parami, zmienno pomi dzy obiektami w blokach została wyeliminowana (tzn. poziom wyj ciowy wyrównany).

Przykład bloków zrandomizowanych dla czterech zabiegów:



## PRZYDZIAŁ ZABIEGÓW W UKŁADACH NAPRZEMIENNYCH

Poprzednio mówili my o tym, w jaki sposób w do wiadczeniach ci głych zmniejszy lub wyeliminowa „bł d pochodz cy od badanych” (zmiennie wewn trzn materiału) poprzez pogrupowanie obiektów w bloki. W układzie do wiadczałnym naprzemiennym, czyli szeregowym (*cross-over*), bł d kierunkowy mo e wynika z powi zania odpowiedzi na pierwszy i drugi zabieg wykonywany kolejno na tym samym obiekcie. Dla zabezpieczenia si przed tym bł dem przydzielamy losowo kolejno zabiegów w obr bie ka dego obiektu. W tym celu zalecane jest posługiwanie si tzw. „układem kwadratu łaci skiego”.

Kwadrat łaci ski jest to uporz dkowanie w kwadracie zbioru liter łaci skich (A,B ...) w taki sposób, e adna litera nie wyst puje wi cej ni raz w tym samym wierszu i kolumnie. W układzie kwadratu k x k umiejscowienie k zabiegów w komórkach jest wi c takie, e ka dy zabieg wyst puje tylko raz w ka dym wierszu i kolumnie, a kolejno ich jest losowa. Kwadrat łaci ski 4 x 4 o czterech zabiegach A, B, C, D mo e mie nast puj c posta :

A	B	C	D
B	C	D	A
C	D	A	B
D	A	B	C

Rozpatrzmy przykład do wiadczenia z układem naprzemiennym na temat wpływu diety leczniczej w ci gu trzech dwutygodniowych okresów w grupie chorych z chorob wrzodow . W takiej sytuacji musimy wył czy ró nice pomi dzy chorymi oraz powi zania wzajemne efektów pomi dzy dwutygodniowymi okresami. Poniewa mamy trzy diety (zabiegi), musimy zastosowa kwadrat 3x3. Pierwszy pacjent otrzymuje w ko-

lejszych okresach najpierw diety C, następnie A i B, drugi ten zaczyna od diety B, ale później otrzymuje C i A; trzeci rozpoczyna eksperyment od diety A, później przechodzi do diet B i C.

	Dieta - okresy dwutygodniowe		
	1-2 tyg.	3-4 tyg.	5-6 tyg.
Pacjent 1	C	A	B
Pacjent 2	B	C	A
Pacjent 3	A	B	C

Diety oznaczono literami: A, B, C.

Cały eksperyment nie ograniczy się oczywiście tylko do tych trzech pacjentów, ponieważ liczebność badanych byłaby zbyt mała. Nic nie stoi jednak na przeszkodzie, aby przewidzieć kilka lub nawet kilkanaście tego rodzaju kwadratów. Dla każdej kolejnej trójki pacjentów wybieramy inny układ kwadratu łacińskiego  $3 \times 3$ . Zbiory różnego rodzaju kwadratów łacińskich zamieszczone są w tablicach statystycznych lub podręcznikach statystyki.

Analiza wyników badania według kwadratu łacińskiego odbywa się tak samo, jak w przypadku bloków zrandomizowanych. Efekty zabiegów są szacowane na podstawie średnich w grupach zabiegowych i błędów standardowych, jeżeli analizowane są zmienne ilościowe. Pewnym ograniczeniem przy stosowaniu kwadratu łacińskiego jest konieczność spełnienia warunku, że liczba wierszy, kolumn i zabiegów musi być jednokrotna.

Przedstawiony wyżej przykład ilustruje najczystszy układ do wiadzenia, kiedy element czasu wpływa na jego wynik. Innym przykładem zastosowania tego modelu jest do wiadzenie z udziałem np. kilku obserwatorów i kilku aparatów (przypadki, metody). W takim przypadku wierszom możemy przypisać chorych, a kolumnom instrumenty lub obserwatorów.

#### Kwadrat łaciński $4 \times 4$

Pacjent	Aparat 1	Aparat 2	Aparat 3	Aparat 4
1	$O_1$	$O_4$	$O_3$	$O_2$
2	$O_3$	$O_1$	$O_2$	$O_4$
3	$O_2$	$O_3$	$O_4$	$O_1$
4	$O_4$	$O_2$	$O_1$	$O_3$

$O_{i,4}$  - obserwatorzy

**Kwadrat grecko-łaciński.** Wyobraźmy sobie sytuację, że czterech obserwatorów wykonuje pomiar czynności płuc w ród czterech grup pacjentów w ciągu 4 dni i w 4 różnych porach dnia (rano, południe, wieczór, noc). Mamy w tym przypadku cztery potencjalne źródła zmienności: (a) materiał (chorzy), (b) instrumenty, (c) dni, (d) pory dnia. Zwykły kwadrat łaciński wyglądałby w następujący sposób:

Pory dnia				
Dni	1	2	3	4
1	A	C	B	D
2	D	B	A	C
3	C	A	B	D
4	B	D	C	A

A, B, C, D: ró ne grupy chorych (np. w ró nym wieku, stadium choroby)

W tego rodzaju do wiadzeniach bñ d pochodz cy od obserwatora nie móglby by wył czony i dlatego na ten kwadrat „nakładamy” dodatkowe symbole O1-4, odpowiadaj ce obserwatorom w taki sposób, aby:

- ka dy obserwator tylko jeden raz wykonywał pomiar na jednej grupie pacjentów;
- ka dy obserwator wykonywał pomiary raz w ka dym dniu oraz w ka dej porze dnia.

Po rozlosowaniu („nałoeniu”) symboli literowych obserwatorów układ do wiadzenia wygl dałby w sposób nast puj cy:

- rozlosowanie chorych i obserwatorów wg dni i pory dnia

Dzie	Rano	Południe	Wieczór	Noc
1	P2O3	P4O1	P3O2	P1O4
2	P3O4	P1O2	P2O1	P4O3
3	P1O1	P3O3	P4O4	P2O2
4	P4O2	P2O4	P1O3	P3O1

P1-4 pacjenci, Ou obserwatorzy

Zwró my uwag , e ka dy obserwator tylko jeden raz wykonuje pomiar o tej samej porze dnia, w tym samym dniu i w tej samej grupie chorych.

- to samo w układzie liter grecko-łaci skim

<b>BP</b>	<b>DS</b>	<b>Cy</b>	<b>Aa</b>
<b>Cy</b>	<b>Aa</b>	<b>BP</b>	<b>DS</b>
<b>Aa</b>	<b>Cy</b>	<b>DS</b>	<b>BP</b>
<b>DS</b>	<b>BP</b>	<b>Aa</b>	<b>Cy</b>

Powodem przyj cia nazwy „kwadrat grecko-łaci ski” jest to, e wyst puje tutaj kombinacja liter łaci skich i greckich. Kwadrat grecko-łaci ski zawiera „n” liter łaci skich i „n” liter greckich, rozlosowanych w ten sposób, e ka da litera łaci ska i ka da litera grecka pojawia si tylko jeden raz w danym wierszu i tylko jeden raz w danej kolumnie i ka da z kombinacji liter grecko-łaci skich wyst puje te tylko jeden raz.

Analiza statystyczna wyników takiego do wiadczenia jest podobna jak w przypadku kwadratu łacińskiego. Efekty zależne od dnia tygodnia, pory dnia, chorych i obserwatora są określone przez obliczenie średniej arytmetycznej i błędów standardowych.

**Analiza czynnikowa.** Omówili my dotychczas do wiadczenia, w których mieliśmy do czynienia z zabiegami zestawionymi w pewnej kolejności. Niekiedy jednak naszym zamierzeniem jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób kilka zabiegów wpływa jednocześnie na stan zdrowia pacjenta. Na przykład, chcemy zbadać wpływ nie tylko oddzielny leków A, B i C, lecz interesuje nas ich efekt łączny, np. dwóch z nich lub wszystkich trzech. W takim przypadku tworzymy różne kombinacje leków A, B i C. Eksperyment nazywamy do wiadczeniem czynnikowym, jeżeli wszystkie lub prawie wszystkie kombinacje czynników występują w planowanym układzie.

Przykład z lekami A, B, C (czynniki)

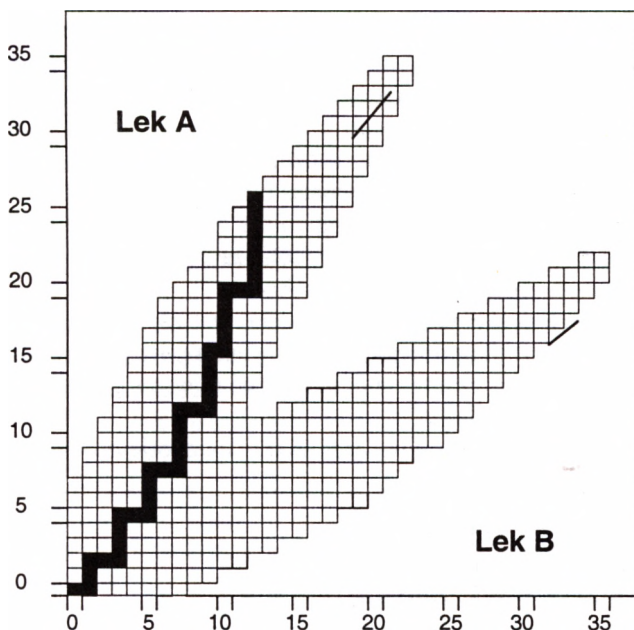
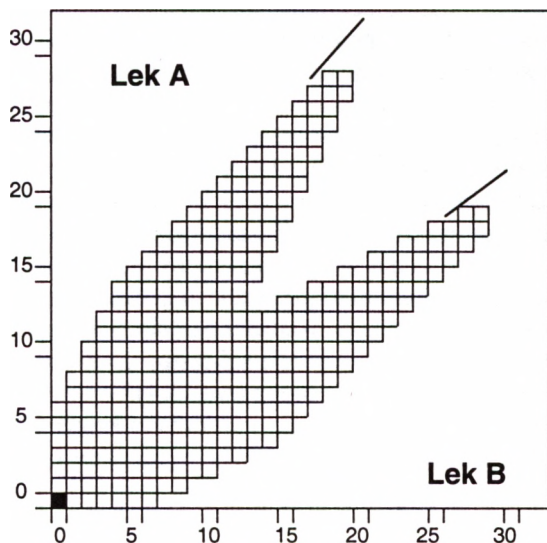
A	B	C	
nie	nie	nie	zabieg 1
nie	tak	nie	zabieg 2
nie	nie	tak	zabieg 3
nie	tak	tak	zabieg 4
tak	nie	tak	zabieg 5
tak	tak	nie	zabieg 6
tak	nie	tak	zabieg 7
tak	tak	tak	zabieg 8

Powyżej przedstawiono eksperyment z trzema czynnikami, ka dy z nich na dwóch poziomach (zabiegi): poziom 1 - lek nie występuje, poziom 2 - lek występuje. W tym przypadku mówimy, że mamy do czynienia z eksperymentem czynnikowym  $2 \times 2 \times 2$ , lub  $2^3$ .

## LICZEBNO JEDNOSTEK DO WIADCZALNYCH

Liczebno jednostek do wiadczalnych może być z góry ściśle ustalona w zależności od czysto statystycznych wymagań wynikających z oceny wielkości różnic, które chcemy wykryć, wariacji mierzonych zmiennych i poziomu ufności oraz statystycznej siły badania. Po danej liczebności próby szacujemy na podstawie wzorów i tabel omówionych w rozdziale na temat doboru próby lub tablic znajdujących się w aneksie tego podręcznika.

Niektóre układy do wiadczenia nie zakładają jednak z góry po danej liczebności próby. Do wiadczenia trwa do chwili uzyskania przekonujących dowodów do weryfikacji hipotezy badawczej. Przykładem tego rodzaju planu do wiadczenia jest tzw. badanie (analiza) sekwencyjna.



Efekt zabiegu A porównuje się z zabiegiem B. Po wybraniu jednej pary pacjentów jednemu choremu losowo przypisujemy zabieg A, a drugiemu zabieg B. Zabiegi powinny być wykonywane jednocześnie, a wyniki oceniane wg skali: zabieg A lepszy, zabieg B lepszy, nie ma różnicy między zabiegami. Jeżeli zabieg A jest lepszy, krzyżem zaznaczamy pole powyżej czarnego kwadratu, jeżeli B jest lepszy, to robimy znak W w polu bezpołudniowo po prawej stronie czarnego kwadratu, natomiast jeżeli nie ma różnicy, wynik jest pomijany. Eksperyment jest zakończony w momencie, kiedy wyznaczona linia przekroczy jedną z linii granicznych. Jeżeli linia preferencji przekroczy barierę górną - zabieg A jest lepszy, jeżeli barierę dolną - zabieg B jest lepszy, jeżeli linia nie przekroczy żadnej z barier - nie ma różnicy między zabiegami (wg Folia Medica Gelgy, no.4).

Ryc. 13.4. Wzór diagramu w eksperymencie sekwencyjnym

**Badanie sekwencyjne.** Analiza sekwencyjna może być stosowana wtedy, jeżeli organizator badania chce podkreślić, który z testowanych zabiegów jest lepszy, natomiast nie interesuje go, na ile jeden jest lepszy od drugiego. Metoda taka pozwala na uzyskanie miarodajnych wyników nawet w odniesieniu do niewielkiej liczby obiektów i polega na tym, że dobrane parami obiekty rozlosowane są do zabiegów, np. A i B, przy czym wyniki każdej pary są oceniane oddzielnie. Może się okazać, że dla obydwu obiektów pary zabiegów A i B będzie sukcesem lub B będzie sukcesem dla jednego obiektu, A zaś dla drugiego, może też zdarzyć sytuacja, w której dla jednego zabiegu nie odnotujemy sukcesu (korzyści). Rezultaty do wiadczenia w postaci punktów preferencji są наносzone na odpowiedni diagram, w którym dwie linie graniczne A1-A2 i B1-B2 zostały wykreślone w taki sposób, aby były dostosowane do wartości określonych przez proporcję sukcesów potrzebnych dla akceptacji zabiegu A, proporcji sukcesów potrzebnych dla akceptacji zabiegu B i przy tego ryzyka popełnienia błędów (ryc.13.4).

Technika jest bardzo prosta i oszczędza sporo czasu i kosztów. Pewnym ograniczeniem tej metody jest trudność znalezienia dwóch jednakowych obiektów (chorych) w tym samym czasie.

**Próba lepa.** Utrzymanie w czasie eksperymentu wszystkich warunków na ustalonym poziomie często sprawia kłopot w badaniach eksperymentalnych na ludziach, ponieważ czynniki natury psychologicznej od strony badanych, jak i obserwatorów mogą być szczególnie trudne do skontrolowania. Na przykład osoby biorące udział w eksperymencie, jeżeli są świadome, który z leków otrzymują, mogą tendencyjnie oceniać swój stan zdrowia. Dlatego często zachodzi potrzeba podawania grupie kontrolnej placebo (tj. substytucji leku, szczepionki). Jeżeli materiał jest zakodowany w taki sposób, że badany nie wie, jaki preparat otrzymuje, eksperyment taki nazywamy „lepym jednostronnie”. Eksperyment „podwójnie lepy” ma miejsce wtedy, kiedy ani obserwator, ani badany nie wiedzą o zakodowaniu do wiadczenia, którym osobom podawano testowany preparat, a którym placebo.

Jednym z głównych celów podawania placebo jest zapewnienie, aby zarówno chory, jak i lekarz byli uczestnikami tego samego rytuału postępowania oraz metod oceny wyników leczenia. Sytuacja taka nie mogłaby mieć miejsca, gdyby w grupie kontrolnej nie symulowano jednego zabiegu.

W do wiadczeniu uczestnikami badania są trzy kategorie osób:

- 1) osoby przeprowadzające zabieg;
- 2) osoby otrzymujące zabieg;
- 3) osoby oceniające skutki zabiegu.

Często osoby, które przeprowadzają zabiegi i oceniają ich skuteczność, są tymi samymi osobami. Jeżeli wiedzą o tym, które osoby otrzymują zabieg, a które stanowią grupę kontrolną, to mogą nieświadomie zmieniać swoje postawy i zachowania w sposób sugestywny dla otoczenia. Im bardziej precyzyjne są kryteria klasyfikacji wyników, tym mniejsze mogą być pojawienia się tych błędów. W przypadku, gdy o zaklasyfikowaniu wyniku decyduje opinia oparta na niejednoznacznych kryteriach, wtedy jest większa możliwość powstania takich błędów. Jeżeli ustalenie zgonu jest zwykle sprawą prostą, to już określenie jego przyczyny należy do zadań łatwych.



Występowanie zgonu jest często rezultatem współdziałania różnych przyczyn, może nawet przyczyn niejasnych dla samego badającego. Opinia na ten temat może być różna w zależności od doświadczenia badających, znajomości zdarzeń poprzedzających zgon, w tym zastosowanego leczenia itp.

Możliwość powstania obciążenia jest nieporównywalnie większa w sytuacji, kiedy ocenia się objawy subiektywne, takie jak: ból, duszność, osłabienie lub depresja. W celu wyeliminowania tendencji w ocenie wyników uczestnicy badania - jeżeli użyto przemyślanej - mogą zostać odpowiednio „oślepiani”, tzn. nie będą wiedzieli, które osoby otrzymały zabieg, a które zabiegu nie otrzymały.

Z kolei dla zabezpieczenia się przed obciążeniem wywołanym działaniem sugestii ze strony osób otrzymujących zabieg (badanych), należy ukryć rodzaj zabiegu tak przed nimi. Uzyskuje się to przez podanie placebo, tzn. substytutu czynnika (zabiegu imitującego cego), ale pozbawionego jakiegokolwiek działania biologicznego. Na przykład placebo szczepionki będzie zawierało fizjologiczny roztwór soli, który przechowywany będzie w identycznej fiolce jak czynna szczepionka.

Metoda pojedynczej lepszej próby polega na tym, że tylko badani nie wiedzą, co otrzymują - zabieg czynny czy placebo. W metodzie podwójnie lepszej próby ani badane osoby, ani prowadzący obserwacje nie są zorientowani, który rodzaj zabiegu jest przydzielony danej osobie. Podwójnie lepsza próba maskuje informacje o zastosowanych zabiegach także przed osobami, których zadaniem jest analiza wyników. Te osoby, które otrzymują placebo lub szczepionkę, mogą na zidentyfikować tylko poprzez numery ewidencyjne, ale informacje te do momentu zakończenia badania i analizy wyników nie są badającym dostępne.

## STANDARYZACJA WARUNKÓW PRZEBIEGU DO WIADCZENIA

W tym zadaniem eksperymentatora jest zapewnienie identycznych warunków przez cały czas trwania do wiadczenia. Bez względu na to, jak dobrze jest zaplanowane do wiadczenia, plan może okazać się bezwartościowy, jeżeli populacja eksperymentalna w przebiegu eksperymentu nie będzie się znajdować w tych samych warunkach. Czas trwania eksperymentu oraz częstość badań kontrolnych będą tu miały istotne znaczenie. Okres obserwacji w chorobach nowotworowych będzie znacznie dłuższy niż w badaniach np. nad ostrymi i przewlekłymi chorobami dróg oddechowych. Jeżeli chcemy określić częstość zaostrzeń w przebiegu przewlekłego nieżytu oskrzeli, to prawdopodobnie badania kontrolne trzeba będzie wykonywać w odstępach miesięcznych. Jeżeli chodzi o średni czas przeżycia i określenie zgonu w chorobach serca, to częstość badań kontrolnych może być ustalona w odstępach półrocznych lub rocznych. Niekiedy częstość badań kontrolnych wyznaczana bywa potrzebą dostarczenia choremu np. nowej porcji leku, sprawdzenia przestrzegania przez niego zaleconego postępowania itp.

Postępowanie dla zmniejszenia strat w badaniu eksperymentalnym i kohortowym może być zmniejszone w okresie rekrutacji i w fazie obserwacji prospektywnej chorych i grupy kontrolnej.

### **W okresie rekrutacji**

1. Wył czy tych, którzy prawdopodobnie nie b d mogli w badaniu uczestniczy .
2. Uzyska informacje, które pozwol na ledzenie losów pacjenta.

### **W czasie obserwacji prospektywnej**

1. Okresowy kontakt bezpo rednio z chorym (telefon, list, porady).
2. Okresowy kontakt po redni (rodzina, przyjaciele, lekarz domowy).

Je eli celem eksperymentu jest ustalenie pojawienia si zdarze zdrowotnych, które nie były obecne w badaniu wst pnym, porównywane grupy powinny mie tak sam szans w zgl dem wykrywalno ci tych zdarze . Szansa b dzie jednakowa, je eli sposób, warunki oraz cz stotliwo bada okresowych b d takie same w obydwu grupach. W przeciwnym razie w grupie, gdzie cz sto bada b dzie wi ksza, mo e by równie wi cej ujawnionych stanów chorobowych jako skutek lepszej ich wykrywalno ci.

Pewnym utrudnieniem do wiadczenia jest sytuacja, gdzie „czynny zabieg” wymaga innego post powania lub nadzoru ni placebo. Na przykład, chory otrzymuj cy przez dłu szy czas leczenie przeciwzkrzepowe musi by okresowo badany przez lekarza w celu sprawdzenia dawkowania leku i przy tej okazji lekarz ma sposobno wykrycia ró nych, mniej lub bardziej wa nych stanów chorobowych, pojawiaj cych si w mi - dzyczasie. Je eli grupa otrzymuj ca placebo nie ma takiej samej szansy rozpoznania tego rodzaju stanów, to wtedy wy szy współczynnik np. objawów ubocznych w grupie otrzymuj cej terapii przeciwzkrzepow mo e by spowodowany lepsz ich wykrywalno ci , a nie rzeczywistymi ró nicami w porównywanych grupach.

Inn przyczyn niejednolitego post powania mo e by ró ny dost p badanych do tzw. „techniki medycznej”. Je eli jedna z grup ma łatwiejszy dost p np. do bada kontrolnych ekg, rtg, czy te innych bada pomocniczych, to wykrywalno pewnych stanów chorobowych b dzie w takiej grupie wi ksza ni w innej. Czasami różdem obci - e mo e by wykonanie tylko w jednej z grup bada przesiewowych, które pozwalaj na wykrycie wczesnych postaci choroby w stadium przedklinicznym.

## **PROBLEMY NATURY ETYCZNEJ**

Badania eksperymentalne s cenn metod naukow , wymagaj c jednak du jej wiedzy i do wiadczenia badawczego. Przed podj ciem takiego badania, eksperymentator musi odpowiedzie na kilka pyta natury etycznej:

**1. Czy poddane ocenie post powanie jest całkowicie bezpieczne i czy istnieje pewno , e zastosowany zabieg nie spowoduje ujemnych skutków u badanego?**

Cz sto na pytanie to jest niezwykle trudno odpowiedzie w sposób jednoznaczny, poniewa w wi kszo ci przypadków obserwuje si działanie uboczne leków czy szczepionek. Znaczenie ubocznych efektów testowanych zabiegów trzeba oceni , bior c pod uwag nie tylko potencjalne korzy ci terapii w bardziej zaawansowanych stadiach chorobowych, lecz tak e stopie odwracalno ci objawów ubocznych.

**2. Czy wstrzymanie się od podawania testowanej szczepionki/leku osobom stanowi cym grup kontroln jest rzecz usprawiedliwion z punktu widzenia etyki lekarskiej?**

Je li nie wiemy z ca ł pewno ci , która ze szczepionek/leków jest wyra nie lepsza - szczepionka/lek dawniej stosowana czy nowy preparat - to wtedy zaniechanie podawania testowej szczepionki/leku pewnej grupie osób mo e by usprawiedliwione.

**3. Jaka grupa osób mo e by poddawana losowemu badaniu kontrolnemu, w którym przecie wyznaczenie metody leczenia (zapobiegania) dokonuje si w sposób przypadkowy?**

Chodzi tutaj o to, aby z punktu widzenia etyki lekarskiej było usprawiedliwione zastosowanie ka dej z porównywanych metod leczniczych (zapobiegawczych). Czyli innymi słowy, organizator badania nie mo e mie całkowitej pewno ci, e jedna z metod jest znacznie lepsza lub bezpieczniejsza ni druga. Je eli jednak dochodzi on do wniosku, e pewnej grupie osób z uwagi na ich dobro powinien zastosowa tylko jedn z metod, wtedy tak grup osób nale y stanowczo z eksperymentu wy ł czy .

**4. Czy zastosowanie placebo w grupie kontrolnej jest rzecz etyczn ?**

Problem ten oczywi cie nie wyst puje wtedy, je li ju istnieje powszechnie przyj ta metoda post powania leczniczego czy zapobiegawczego. W takiej sytuacji losowe badanie kontrolowane mo e mie na celu wy ł cznie ocen warto ci nowego leku (nowej metody zapobiegania) w stosunku do metody u ywanej dawniej. Je li jednak dotychczas nie było pewnej metody lub warto jej nie była dot d sprawdzona, to wówczas zastosowanie placebo jest w pełni usprawiedliwione, a nawet niezb dne.

**5. Czy w trakcie obserwacji mo na posługiwa si metod podwójnie lepej próby?**

W ka dym przypadku eksperymentator powinien stara si , aby obserwacje i ich ocena były wykonywane przy zastosowaniu podwójnej lepej próby. Czasami jest to jednak niemo liwe, poniewa pogarszaj cy si niekiedy stan chorego w toku do wiadczenia mo e wymaga zmiany ustalonych na wst pie dawek leku lub zgoła odmiennych metod leczenia. W takich sytuacjach nale y przewidzie mo liwo złamania kodu i wy ł czenia takich chorych z eksperymentu, pomimo e zmniejszy si mo e przez to warto do wiadczenia. Nie mo na bowiem zapomina o głównej zasadzie etyki lekarskiej, e dobro chorego jest spraw najwa niejsz .

## **LOSOWE BADANIA KONTROLOWANE W MEDYCYNIE ZAPOBIEGAWCZEJ**

Rozwini ciem idei eksperymentu w medycynie zapobiegawczej s tzw. **losowe badania kontrolowane**. Chocia metoda losowych bada kontrolowanych znana jest od do dawna, to jednak w zbyt małym stopniu rozpowszechniono j do oceny post powania zapobiegawczego. Pierwsze wzmianki o badaniach kontrolowanych pochodz z roku 1753, kiedy Lind wypróbował skutek 6 ró nych metod leczenia szkorbutu w pewnej grupie pacjentów. W roku 1933 metoda losowych bada kontrolowanych była zastosowana do oceny skuteczno ci szczepionki BCG w Stanach Zjednoczonych.

Losowe badania kontrolowane profilaktyczne znalazły od wielu lat szerokie zastosowanie do sprawdzenia efektywności nowo wprowadzonych działań zapobiegawczych w chorobach zakaźnych. Badania kontrolowane profilaktyczne w odróżnieniu od badań kontrolowanych klinicznych trwają zwykle dłużej i obejmują większe liczebnie populacje. Jest to spowodowane głównie tym, że współczynnik zapadalności, np. w chorobach zakaźnych jest niski, nawet w okresie epidemii. Na przykład w badaniu nad wartością zapobiegawczego podawania gamma-globuliny w *poliomyelitis* należało badaniami objąć 55 000 dzieci, mimo że obserwacje wykonywane były w rejonie epidemicznym. W innych badaniach nad szczepionką Salka przeciw *poliomyelitis* 400 000 dzieci stanowiło materiał badawczy. Z uwagi na to, że skutki działania czynników zapobiegawczych są często odległe, badania profilaktyczne trwają z reguły dłużej niż badania nad skutecznością leku.

W naszym kraju w latach 1960-1970 prowadzono losowe badania kontrolowane nad bezpieczeństwem i skutecznością szczepień przeciw durowi brzuszemu lub nad bezpieczeństwem i skutecznością szczepień przeciw odrze. W ciągu ostatnich 20 lat coraz częściej sięgamy po te metody w dziedzinie chorób niezakaźnych. Przy tej okazji warto wspomnieć o losowych badaniach kontrolowanych nad zależnościami pomiędzy zmianami diety a zapadalnością na choroby wieńcowe, wpływem leków hipotensyjnych na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu, aspiryny jako protekcji przed zawałem mięśnia sercowego oraz nad zapobiegawczym działaniem fluorowania wody pitnej w próchnicy zębów. Wiele losowych badań kontrolowanych stosowano również do oceny wartości programów badań przesiewowych w raku oskrzela, otępienia, raku sutki i w innych chorobach przewlekłych. Podejmuje się również ostatnio próby wykorzystania losowych badań kontrolowanych do sprawdzenia wartości różnych systemów organizacyjnych opieki zdrowotnej.

## ANALIZA WYNIKÓW

Zebranie wyników w obydwu grupach badanych wymaga pewnego okresu obserwacji. Na przykład dla określenia zachorowalności na daną chorobę zakaźną wystarczy kilka miesięcy od chwili wykonania np. szczepienia ochronnego. W chorobach przewlekłych zachodzi potrzeba wieloletniego okresu obserwacji porównanej z okresowymi badaniami lekarskimi. Oczywiście trudno jest rosnąć wraz z wydłużaniem się czasu wymaganej obserwacji przy obserwacji długofalowej. Trudno jest związane z prowadzeniem obserwacji i metodami analizowania wyników są podobne jak w badaniach prospektywnych.

Jak zaznaczono poprzednio, rezultaty badań eksperymentalnych (prospektywnych) najlepiej analizować za pomocą wskaźników ryzyka względnego, które wyrażają w prosty sposób zależność pomiędzy współczynnikami zapadalności lub umieralności w obserwowanych prospektywnie grupach. Jest to łatwe w sytuacji, gdy u wszystkich badanych rozpoczynamy obserwację w tym samym czasie i okresie jej trwania u wszystkich badanych jest jednakowy.

Wiele badań obejmuje jednak różne okresy obserwacji o różnej długości. Osoby objęte badaniami bywają czasami „zgubione” w trakcie obserwacji lub umierają w różnym

czasie badania i w związku z tym badani są obserwowani przez różny czas. W takich sytuacjach obserwowane zdarzenia analizujemy, uwzględniając:

1) osobolata lub osobomiesiąc ekspozycji (leczenia) jako mianownik dla obliczenia zapadalności lub umieralności;

2) tablice przeżycia (wymieralności).

Wielu autorów uważa, że metoda tablic przeżycia jest lepsza, ponieważ można na tej podstawie bezpośrednio obliczyć prawdopodobieństwo rozwoju choroby lub zgonu z danego powodu w pewnym okresie, a wyliczone ryzyko względne jest ilorazem tych prawdopodobieństw. Trudno cię powstają jednak wtedy, kiedy badana grupa musi zostać podzielona np. według wieku lub płci, przy czym liczebność w każdej z nich jest niewielka, lub wtedy, kiedy osoby włączane są do obserwowanej grupy w różnych punktach czasowych. Wówczas ujawnia się wyszo metody obliczania osobolat ekspozycji.

## Osobolata ekspozycji

Dana osoba objęta eksperymentem jest włączana do badanej grupy wtedy, kiedy rozpoczyna się ekspozycja (np. rozpoczęcie pobierania leku, podjęcie rehabilitacji itp.) i „opuszcza” ją w chwili zgonu, zmiany leczenia lub w momencie zakończenia badania. Z upływem czasu badani starzeją się, a jak wiadomo osoby w starszych grupach wieku mają większe ryzyko zgonu, niezależnie od efektu terapii i fakt ten musi być wzięty pod uwagę w analizie wyników badania. Wyobraźmy sobie, że dana osoba zostaje objęta badaniem w wieku 22 lat i obserwacja trwa aż 35 lat. Szansa zgonu tej osoby np. z powodu raka, jest znacznie większa, gdy ma ona 50 lat, niż kiedy miała 25 lat. Tak więc, dla tej osoby mielibyśmy następujące kilkuletnie okresy ekspozycji w różnych grupach wieku:

**Tabela 13.2.** Okresy ekspozycji wg wieku

Grupy wieku	Osobolata ekspozycji
22-24	3
25-29	5
30-34	5
35-39	5
40-44	5
45-49	5
50-54	5
55-59	3

Jeżeli zbudujemy tego rodzaju tabelę dla wszystkich osób objętych tym badaniem i zsumujemy osobolata ekspozycji w każdej grupie wieku, to otrzymamy sumę osobolat ekspozycji. Dla obliczenia „oczekiwanej” liczby zgonów mnożymy osobolata ekspozycji przez odpowiednie współczynniki w grupie referencyjnej (nieeksponowanej).

Przy tym, że prowadzimy badanie kobiet z niepłodnością i chcemy porównać współczynniki zapadalności na raka sutka w tej grupie z odpowiednimi współczynnikami w populacji generalnej (tab. 13.3). Na podstawie wyników tej analizy możemy

wnosi, że zapadalność na raka sutka u kobiet, które nigdy nie rodziły była o 20% większa niż w populacji generalnej ( $16/13,28 = 1,20$ ).

**Tabela 13.3.** Zapadalność w przeliczeniu na osobolata obserwacji

Grupa wieku	Osobolata obserwacji	Zachorowania	Zapadalność w populacji generalnej na 100 000/rok	Oczekiwane liczebności zachorowań
40-44	1401	3	113	1,58*
45-49	1507	3	162	2,44
50-54	1903	4	151	2,87
55-59	1710	5	183	3,13
60-64	1819	1	179	3,26
Ogółem		16		13,28

\* $1401 \times 113/100\ 000 = 1,58$

## Obserwacje prospektywne przewlekłe chorych

Do wiadczenia nad przewlekłymi chorymi należą do najtrudniejszych badań. Łączy się to nie tylko z koniecznością prowadzenia długofalowej obserwacji pacjentów, co zwykle jest bardzo trudne technicznie, ale także ze stwarzaniem niełatwych problemów interpretacyjnych. Wyobraźmy sobie, że podjęto badanie losów chorych na chorobę serca w okresie 10 lat od rozpoczęcia leczenia z powodu tej przyczyny. Załóżmy, że w odniesieniu do wszystkich spośród 207 chorych objętych obserwacją udało się zdobyć informacje dotyczące ich dalszych losów. W przypadku zgonu pacjenta fakt ten odnotowano w historii choroby. Należy zaznaczyć, że chorzy „wstępowali” na list badanych w różnym czasie w ciągu 10 lat. W momencie zakończenia badania część pacjentów żyła, część zmarła, z czego wynika, że pewna proporcja badanych obserwowana była przez pełne 10 lat, natomiast część z nich obserwowano krócej.

Tabela 13.4 zestawia hipotetyczne dane na temat czasu przeżycia obserwowanych chorych, oddzielnie tych, którzy zmarli i tych, którzy nadal żyli w momencie zakończenia badania. Zastanówmy się, w jaki sposób można na ich podstawie określić przebieg i prognozę tej choroby na podstawie tych danych.

**Tabela 13.4.** Prze ycia chorych w eksperymencie klinicznym (dane hipotetyczne)

Okres prze ycia w latach	Pacjenci yj cy w chwili zako czenia bada	Pacjenci zmarli w chwili zako czenia bada
-1	4	34
1 -2	13	23
2-3	13	26
3-4	4	11
4-5	4	1
5-6	14	2
6-7	6	4
7-8	18	7
8-9	6	5
9-10	10	2
Ogółem	92	115

Niektórzy autorzy posługuj si rednimi czasu prze ycia w grupie yj cych i zmarłych. Parametr taki nie oddaje rzeczywistych ró nic pomi dzy grupami, poniewa zale ny jest on od czasu trwania obserwacji poszczególnych przypadków. Mógłby on mie dopiero jakie znaczenie wtedy, gdyby czas obserwacji ka dego przypadku wynosił jednakowo 10 lat. Nie jest to zazwyczaj mo liwe, poniewa badania takie przeci gałyby si zbyt długo.

Bardziej warto ciow informacj mo na uzyska przez obliczenie współczynnika umieralno ci zamiast redniego czasu prze ycia. Wobec stwierdzenia 115 zgonów w grupie 207 pacjentów współczynnik umieralno ci wynosi  $115/207 = 55,5\%$ , ale on tak e jest bez wi ksze go znaczenia, poniewa zale y równie od czasu trwania obserwacji. Je eli obserwacja chorych trwałaby odpowiednio dłu ej, to uzyskano by bez w tpienia współczynnik umieralno ci równy 100%. Współczynnik umieralno ci obliczony na podstawie obserwacji prospektywnej ma tylko wtedy sens, je eli we mie si pod uwag zró nicowany czas trwania obserwacji poszczególnych pacjentów.

### **Współczynnik umieralno ci w przeliczeniu na osobolat obserwacji**

Jednym ze sposobów uwzgl dniania poprawki na czas trwania obserwacji jest obliczenie współczynnika w stosunku do osobolat ekspozycji. Współczynnik taki w liczniku zawierałby liczb zgonów, a w mianowniku sum lat ekspozycji (obserwacji) wszystkich chorych tak zmarłych, jak i yj cych. Bior c pod uwag warto ci rodkowe przedziałów poszczególnych okresów prze ycia, np. dla okresu roku, ka dy z 34 chorych, którzy zmarli w ci gu pierwszego roku obserwacji, wraz z 4 yj cymi „dał” po 0,5 osobolat obserwacji. Ka dy z 23 zmarłych i 13 yj cych, którzy byli obserwowani przez pierwsze dwa lata przyczynił si po 1,5 osobolat. Tak wi c suma osobolat obserwacji wszystkich 184 pacjentów wynosi b dzie  $(34 + 4) \times 0,5 + (23 + 13) \times 1,5 + (10 + 2) \times 9,5 = 793,5$ .

Poniewa w okresie badania stwierdzono 115 zgonów, to współczynnik umieralności w przeliczeniu na osobolat wynosi 14,5 zgonów (na 100 osobolat obserwacji). Opisana metoda może być oczywiście zastosowana także w innych badaniach o charakterze długofalowym, w których chodzi o uwzględnienie czasu trwania ekspozycji na dany czynnik. Ta metoda postępowania nie jest jednak jeszcze wolna od wad. Po pierwsze, współczynnik umieralności jest średni miarę natężenia zgonów w ciągu obserwowanego okresu i nie informuje o dynamice tego zjawiska w krótszych okresach, co czasami jest sprawą ważną. Obciążeniem dodatkowym jest również to, że przy obliczaniu mianownika (np. 100 osobolat) jednakowo traktuje się sytuacje, gdzie 100 osób obserwowano przez rok, 50 osób przez 2 lata lub 10 osób przez 10 lat. Nie wiadomo więc właściwie, o jak liczbę chorych dokładnie chodzi. Stąd też nie można stosować tutaj metod statystycznych do testowania ewentualnych różnic, ponieważ „n” nie jest wartością znaną. Z uwagi na wymienione powyżej wady współczynniki umieralności przeliczane na osobolatę nie mają zbyt szerokiego zastosowania w badaniach długofalowych.

## Umieralność w okresie 5 lat

Przypuśmy, że badanie nas interesowało umieralność w przedziale 5 lat w omawianej grupie. Uwzględniając dane z tabeli, widzimy, że spośród 115 zmarłych, 95 osób zmarło w ciągu pierwszych 5 lat, a 20 w następnym 5-leciu. Spośród 92 pacjentów żyjących, 54 osoby obserwowano do ukończenia 5 lat, podczas gdy 38 było obserwowanych krócej.

Jest kilka sposobów obliczenia współczynnika umieralności w okresie 5 lat. Można to wyrazić odsetkiem osób zmarłych w ciągu 5 lat w stosunku do ogółu obserwowanych ( $95/207 = 45,9\%$ ), ale współczynnik taki jest zbyt „optymistyczny”, ponieważ 38 pacjentów żyjących nie ukończyło jeszcze pięcioletniej obserwacji. Dla wprowadzenia poprawki można byłoby tych 38 pacjentów usunąć z mianownika i wtedy współczynnik wynosiłby 56,2%, co znowu dałoby wynik zbyt „pesymistyczny”, ponieważ tych 38 pacjentów zostałyby całkowicie usunięte z populacji tak jakby w ogóle nie stanowili materiału badania. Byli oni jednak objęci do długim okresem obserwacji, co powinno się w jakiś sposób wziąć pod uwagę.

Metoda, pozbawiona omówionych powyżej wad jest analiza wyników oparta na tzw. tablicach przeżycia. Tablice przeżycia charakteryzują się następującymi cechami:

- cięłe określonym początkiem obserwacji;
- cięłe określonym punktem końcowym obserwacji;
- chorzy obejmowani są obserwacją w różnym czasie, w związku z czym w chwili zakończenia badania okres obserwacji poszczególnych chorych jest różny;
- w chwili zakończenia obserwacji los pewnej liczby chorych może być nieznaną.

## Konstruowanie tablicy przeżycia

Dla spełnienia warunków podanych powyżej dane zawarte w tabeli muszą być przygotowane w taki sposób, jak to przedstawia tabela 13.4. Załóżmy, że los cztery pacjentów nie jest nam znany. Jest to problem, który często występuje w badaniach



długofalowych. Obliczanie współczynników umieralności byłoby rzeczą prostą, gdyby nie osoby „zgubione” w toku obserwacji. W odniesieniu do tych osób robimy założenie, że zostały one zgubione w obserwacji w środku danego przedziału czasu, tj. po upływie połowy danego okresu, oraz że każda z nich miała 0,5 szansy zgonu w ciągu tego okresu. Współczynnik umieralności obliczamy, uwzględniając liczbę zgonów, które rzeczywiście miały miejsce w danym okresie oraz liczbę zgonów oczekiwanych, które wydarzyłyby się w grupie osób wyłaczonych z obserwacji. Tak więc w przedziale czasu  $(x - x + 1)$  poprawiony współczynnik umieralności ( $q_x$ ) wynosi:

$$q_x = d_x \cdot (p_x - W_x) / 2$$

Tabela 13.5. Dane wyjściowe do skonstruowania tabeli przeżywania

Lata od chwili objęcia obserwacji	$P_x$ Liczba żyjących znajdujących się pod obserwacją z początkiem danego okresu	$d_x$ Liczba zgonów w danym okresie	$W_x$ Liczba zgubionych w toku obserwacji
0-1	207	34	4
1-2	169	23	13
2-3	133	26	13
3-4	94	11	4
4-5	79	1	4
5-6	74	2	14
6-7	58	4	6
7-8	48	7	18
8-9	23	5	6
9-10	12	2	10

Dla każdego przedziału czasu w trakcie obserwacji 10-letniej wykonujemy obliczenia tak, jak to zostało pokazane w tabeli. Na podstawie danych z tabeli 13.5 obliczamy wartość  $q_x$ , tzn. szacowane prawdopodobieństwo zgonu w poszczególnych przedziałach czasowych. Kolumna następna podaje wartość  $p_x$ , tzn. liczbę lub inaczej szacowane prawdopodobieństwo przeżycia danego okresu czasu. Wartość  $p_x$  należy interpretować jako prawdopodobieństwo warunkowe, czyli szansę przeżycia okresu czasu  $x+1$  pod warunkiem, że pacjent przeżył poprzednie przedziały czasu, i znajduje się pod obserwacją w początku tego przedziału.

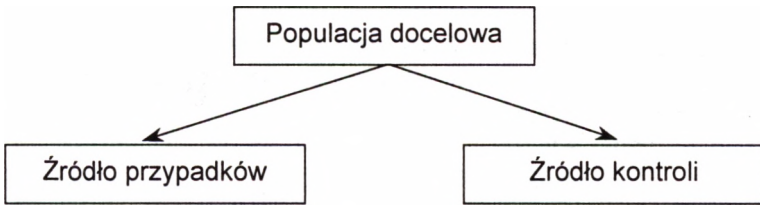
Tabela 13.6. Konstruowanie tabeli prze ycia

Lata od chwili obj cia obserwacji X	Szansa zgonu w danym okresie $q_x$	Szansa prze ycia danego okresu $P_x (1-q_x)$	Skumulowana szansa prze ycia $p_x$
0-1	$34/207(-4/2) = 0,1658$	0,8341	0,8341
1-2	$23/(169-13)2 = 0,1415$	0,8585	$(0,8341 \times 0,8585) = 0,7161$
2-3	$26/(133-13)2 = 0,2050$	0,7945	$(0,7161 \times 0,7945) = 0,5689$
3-4	$11/(94-4)2 = 0,1196$	0,8804	$(0,8804 \times 0,5689) = 0,5008$
4-5	$1/(79-4)2 = 0,0130$	0,9870	$(0,9870 \times 0,5008) = 0,4943$
5-6	$2/(74-14)2 = 0,0298$	0,9701	$(0,9701 \times 0,4943) = 0,4795$
6-7	$7/(58-6)2 = 0,0727$	0,9273	$(0,9273 \times 0,4795) = 0,4446$
7-8	$7/(48-18)2 = 0,1795$	0,8205	$(0,8205 \times 0,4446) = 0,3648$
8-9	$5/(23-6)2 = 0,2500$	0,7500	$(0,7500 \times 0,3648) = 0,2736$
9-10	$2/(12-10)2 = 0,2857$	0,2857	$(0,2857 \times 0,2736) = 0,1954$

Skumulowane prawdopodobie stwo  $p_x$  przedstawia podstawow funkcj tabeli prze ycia. Skumulowana szansa prze ycia 5 lat wynosi 0,494, a nie 0,459, jak obliczono poprzednio. Na podstawie warto ci prawdopodobie stwa skumulowanego mo na wykry li krzyw prze ycia.

# 14. BADANIA OBSERWACYJNE RETROSPEKTYWNE (KLINICZNO-KONTROLNE)

Badania obserwacyjne retrospektywne, czyli „kliniczno-kontrolne” lub „badanie przypadków i kontroli” są dzisiaj cz sto stosowan metod w badaniach klinicznych i nale y oczekiwa , e w najbli szych latach b dziemy wiadkami rozpowszechniania tych bada w innych dziedzinach medycyny. Jakkolwiek sama koncepcja bada retrospektywnych jest znana przynajmniej od stulecia, to solidne podstawy teoretyczne dla nich stworzono stosunkowo niedawno. Rozwin ły si one głównie z dochodze epidemiologicznych w zwalczaniu niewielkich ognisk epidemicznych (np. zatrú pokarmowych) i teraz znajduj szerokie zastosowanie w badaniach nad etiologi chorób niezaka nych i nad czynnikami ryzyka, skuteczno ci terapii, zabiegów profilaktycznych, wydajno ci testów diagnostycznych itd. Warto wniosków pochodz cych z tych bada mo e by bardzo du a, pod warunkiem, e b d one przeprowadzone poprawnie pod wzgl dem metodycznym.

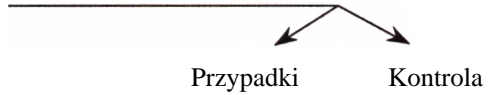


Z punktu widzenia metodologicznego badanie retrospektywne polega na wyborze odpowiedniej grupy przypadków chorobowych wyłonionej z populacji docelowej do zbadania, jaka cz spo ród nich była nara ona (leczona) w przeszło ci. Uzyskany wynik w grupie przypadków porównuje si nast pnie z obserwacjami w grupie kontrolnej, pobranej z tej samej populacji. Taki rodzaj badania nazywamy dlatego retrospektywnym, e w obydwu grupach analizuje si przebyt w przeszło ci ekspozycj na domniemany czynnik sprawczy (lek, ekspozycja na szkodliwo ci zdrowotne). Stwierdzenie w grupie przypadków (chorych) wi kszego odsetka osób ekspozowanych w porównaniu z grup kontroln mo e wskazywa , e mi dzy wyst powaniem choroby a ekspozycj istnieje powi zanie przyczynowo-skutkowe.

## POST POWANIE W BADANIU RETROSPEKTYWNYM

### PLAN BADANIA:

**1 krok: Najpierw wybiera:**



**2 krok: Zmierz**  
**ekspozycj** (leczenie)  
**w przeszło ci**

ekspozycja (+)	a	b
ekspozycja (-)	c	d

ogółem a + c

**3 krok: Porównaj proporcje**  
**eksponowanych** (leczonych)  
**w grupach**

$\frac{a}{a + c}$

vs

$$\frac{b}{b + d}$$

**4 krok: Oblicz iloraz szans ( $I_{sz}$ ); tzn. oszacuj czy szansa ekspozycji jest ró na w grupie przypadków w porównaniu z grup kontroln ?**

$$I_{sz} = a/c : b/d$$

**5 krok: Oblicz proporcj przypadków przypisan (PP) ekspozycji:**

$$PP = p(I_{sz} - 1) / (I_{sz} - 1 + 1)$$

## WYBÓR PRZYPADKÓW

Poprawne przeprowadzenie badania kliniczno-kontrolnego napotyka spore trudności, i cz ce si przede wszystkim z problemem odpowiedniego wyboru zarówno „grupy przypadków”, jak i „grupy kontrolnej”. Obydwie grupy powinny by w zasadzie reprezentatywne dla populacji docelowej. St d, po dokładnym sprecyzowaniu hipotezy badawczej, uwaga badacza powinna skupi si na mo liwie dokładnym zdefiniowaniu „grupy przypadków” i „grupy kontrolnej”. Najszluszniejsze wydaje si przestrzeganie zasady, aby grupa przypadków chorobowych była mo liwie jednorodna pod wzgl dem nozologicznym, poniewa łatwiej jest rozwikła jeden splot przyczynowo-skutkowy ni kilka ró nych jednocze nie. Na przykład, rzecz nierozwa n byłoby przeprowadzenie badania kliniczno-kontrolnego nad „rakiem macicy”, poniewa poj cie takie

obejmuje ró ne jednostki nozologiczne. Je li oddzielnie potraktuje si raka gruczółowego trzonu macicy i raka nabłonkowo-komórkowego szyjki macicy, a badanie ograniczy si tylko do jednej z tych jednostek chorobowych, to post powanie takie b dzie rozs dne.

Ustalaj c zasady doboru przypadków, nie wystarczy ograniczy si do okre lenia tylko jednostki chorobowej, lecz trzeba dokładnie sprecyzowa konkretne stadium kliniczne lub posta choroby poprzez wyszczególnienie charakterystycznych dla niej objawów. Dzi ki dokładnemu zdefiniowaniu objawów chorobowych mo na wybra grup do jednorodn . Zmniejsza si przez to obci enie wyników zmiennymi zakłócaj cymi lub powoduj cymi jednokierunkow selekcj materiału. Post powanie takie mo e si wydawa pozornie sprzeczne z zało eniem, e przypadki i grupa kontrolna powinny by reprezentatywne dla odpowiednich podgrup populacyjnych. S to jednak dwie ró ne rzeczy i sprawa cisłego definiowania przypadków nie jest wcale sprzeczna z potrzeb zapewnienia reprezentatywno ci obydwu porównywanym grupom.

Wa ne jest tak e, aby przypadki były wybrane spo ród zachorowa nowo potwierdzonych klinicznie, poniewa przypadki rozpoznane dawniej, ale dost pne chwilowo w populacji, wykluczaj chorych, u których rozwin ła si równie dana choroba, ale osoby te umarły, wyzdrowiały lub mo e opu ciły dany rejon zamieszkania.

Bardzo trudno jest jednoznacznie odpowiedzie na pytanie, co jest rzecz bardziej wła ciw - pobieranie przypadków z populacji pacjentów hospitalizowanych, czy raczej spoza rodowiska szpitalnego. W zasadzie powinno si wybiera przypadki spo ród pacjentów szpitala, ale tylko wtedy, je li du a proporcja pacjentów z powodu danej choroby jest hospitalizowana. Je eli jednak okoliczno ta nie zachodzi, to wtedy przypadki wybrane z populacji pacjentów szpitala mog si znacznie ró ni od tych wyłonionych spoza szpitala, a wtedy mo liwo uogólnienia wniosków z takiego badania b dzie ograniczona.

W teorii nie jest rzecz konieczn wł czanie do grupy przypadków wszystkich chorych obecnych w danej populacji (np. w okre lonym rejonie geograficznym). Pacjenci pochodz cy z jednej kliniki (szpitala) lub chorzy pozostaj cy w leczeniu u jednego lekarza domowego mog stanowi odpowiednie ró dło przypadków. Wa ne jest jednak to, aby populacja ró dłowa przypadków była mo liwie dokładnie zdefiniowana. Niestety, bez dokładnego zdefiniowania populacji ró dłowej przypadków b dzie niesłychanie trudno wybra odpowiedni grup kontroln w sposób nieobci ony b dem.

## WYBÓR GRUPY KONTROLNEJ

Podobnie jak przy doborze przypadków, definicja grupy kontrolnej ma kluczowe znaczenie dla warto ci badania. Chodzi tu o unikni cie jednokierunkowej selekcji materiału, czyli w praktyce o **zapewnienie jednakowej szansy dostania si do próby osób ekspozowanych tak w grupie kontrolnej, jak w grupie chorych.**

Istotne jest, aby grupa kontrolna była dobierana spo ród tej samej populacji docelowej co grupa przypadków. Wybór ten powinien by dokonany niezale nie od stanu ekspozycji, poniewa grupa kontrolna ma stanowi reprezentacj ekspozycji w popula-

cji. Należy pamiętać, że wybór osób do grupy kontrolnej powinien być dokonany w tym samym czasie co grupa przypadków. W teorii bowiem grupa kontrolna to osoby wyłonione z populacji ródłowej, które potencjalnie „stałyby się przypadkami” w tym samym czasie co osoby chore.

Jeśli szansa dostania się do szpitala osób eksponowanych z grupy przypadków i kontroli jest jednakowa, to oszacowanie ryzyka wystąpienia choroby na podstawie materiału szpitalnego nie jest obciążone z tego tytułu błędem. Błąd oszacowania związku przyczynowo-skutkowego pojawia się dopiero wtedy, jeśli stopień selekcji materiału pod względem ekspozycji jest różny w grupie przypadków i w grupie kontrolnej. Znaczenie tego problemu przeleliśmy na hipotetycznym przykładzie.

Przykład: Obciążenie wyników badania kliniczno-kontrolnego, wynikające ze zróżnicowanej selekcji względem ekspozycji.

<b>1. Populacja docelowa</b>	<b>Przypadki</b>	<b>Kontrole</b>
(50% eksponowanych w obydwu grupach)	N=100 E(+) = 50 E(-) = 50	N = 1000 E(+)= 500 E(-)= 500
	<b>Iloraz szans = <math>50 \times 500 : 500 \times 50 = 1,0</math></b>	
<b>Ila. Populacja badana</b>	<b>Przypadki</b>	<b>Kontrole</b>
50 przypadków i 50 kontroli, jednakowa proporcja selekcji (20%) z populacji docelowej)	10 eksp.(+) 40 eksp. (-)	10 eksp. (+) 40 eksp. (-)
	<b>Iloraz szans = <math>10 \times 40 : 10 \times 40 = 1,0</math></b>	
<b>Ilb. Populacja badana</b>	<b>Przypadki</b>	<b>Kontrole</b>
50 przypadków i 50 kontroli, różna selekcja ekspozycji, (20% w grupie przypadków i 10% w grupie kontroli)	10 eksp. (+) 40 eksp. (-)	5 eksp. (+) 45 eksp. (-)
	<b>Iloraz szans = <math>10 \times 45 : 40 \times 5 = 2,25</math></b>	

Gdybyśmy obliczyli iloraz szans z danych dla populacji ródłowej, to uzyskalibyśmy wskaźnik 1,0, tak jak w tym przypadku, jeśli szansa dostania się do szpitala osób eksponowanych, przypadków i kontroli byłaby jednakowa (Ha). Jeśli jednak stopień tej selekcji nie jest jednakowy (Ilb), to wtedy na podstawie analizy materiału szpitalnego okaże się, że iloraz szans wyniesie 2,25, a nie 1,0. Wynik został zniekształcony z powodu błędnej selekcji. Mimo że proporcje eksponowanych przypadków i kontroli były w populacji pozaszpitalnej jednakowe, szansa dostania się do szpitala osób eksponowanych, stanowiących grupę przypadków, była jednak większa niż wśród nieeksponowanych.

Istnieje pewne rozbieżności na temat szczegółowych zasad dobierania grupy kontrolnej do badania, jeśli chodzi o procedury diagnostyczne. Jedni autorzy uważają, że powinno się w wybranej uprzednio grupie kontrolnej zapewnić wykonanie tych samych badań diagnostycznych, które zostały wykonane w grupie chorych. Zalecenie to jest może słuszne, ale trudne do spełnienia, a często tak jest nieetyczne. Byłoby to w re-

zultacie jednolitego post powania diagnostycznego niewielka cz grupy kontrolnej (powiedzmy 1-2%) mogłaby by wówczas uznana za „przypadki” na skutek wykrycia choroby, o istnieniu której poprzednio nie było wiadomo. Nie mo e to jednak zawa y ujemnie na jako ci badania.

Dobieranie grupy kontrolnej tylko spo ród osób, u których wykonane poprzednio identyczne badania diagnostyczne wykluczyły dan chorob , nie jest idealnym rozwi - zaniem, poniewa ten sam czynnik chorobowy mo e wywoła raz chorob A, innym razem chorob B. Wyobra my sobie, e spo ród pacjentów oddziału chorób płuc do grupy przypadków z rakiem płuc dobrano grup kontroln , zło on z pacjentów hospitalizowanych z powodu przewlekłego nie ytu oskrzeli. Oczywi cie, obydwie grupy zostały przebadane radiologicznie. W takiej sytuacji - chocia by mo e ustalimy zwi zek raka płuc z paleniem tytoniu - wynik b dzie obci ony sporym bł dem. Poniewa palenie tytoniu powoduje równie przewlekły nie yt oskrzeli, w konsekwencji zró nicowanie nara enia mi dzy grupami b dzie niewielkie lub mo e adne. Przy wyborze grupy kontrolnej lepiej wi c posługiwa si po prostu wykazem chorych hospitalizowanych z innych przyczyn i nie przywi zywa przesadnie du ej wagi do tego, aby były wykonane te same badania diagnostyczne co w grupie przypadków.

Cz sto przytaczany jest pogł d, e grupa kontrolna powinna by pod ka dym wzgl dem porównywalna z grup przypadków, z wyj tkiem choroby b d cej przedmiotem zainteresowania badacza. Ten pogł d wynika z bezkrytycznego przeniesienia na badania kliniczno-kontrolne zasad eksperymentu, gdzie obowi zuje reguła, e grupa kontrolna i eksperymentalna nie powinny si ró ni mi dzy sob , z wyj tkiem czynnika eksperymentalnego. Praktycznie rzecz bior c, zasada ta nie mo e by spełniona w badaniu kliniczno-kontrolnym z uwagi na niemo no „sparowania” pod ka dym wzgl dem przypadków z grup kontroln . Co wi cej, dokładne „sparowanie” wzgl dem wielu ró nych cech mogłoby łatwo doprowadzi do zmniejszenia ró nicy nara enia w porównywanych grupach.

Grupy kontrolne s zazwyczaj pobierane spo ród pacjentów hospitalizowanych lub osób z populacji otwartej. Rzadziej tworzy si grupy kontrolne na zasadzie doboru spo ród s iadów, kolegów lub krewnych pacjentów, zakwalifikowanych do grupy przypadków. Dobór losowy grupy kontrolnej z populacji pozaszpitalnej jest w zasadzie korzystniejszy, szczególnie gdy przypadki chorobowe zostały te pobrane losowo z tej populacji. Jest to sposób najbardziej godny polecenia, poniewa zapewnia nie tylko wysoki stopie porównywalno ci mi dzy tak dobranymi grupami, ale równie umo - liwia uogólnienie wniosków. Wybór przypadków i grupy kontrolnej z populacji pozaszpitalnej jest jednak kosztowny i czasochłonny. Inn wad tego sposobu wyboru grup jest trudniejsza współpraca z osobami wybranymi z populacji pozaszpitalnej ni z pacjentami szpitalnymi.

Posługiwanie si pacjentami szpitalnymi jako grup kontroln ma sporo zalet. S oni zwykle łatwo dost pni do bada , maj sporo wolnego czasu i nawi zanie z nimi współpracy nie sprawia na ogół kłopotu. Co wi cej, przebywaj c w szpitalu, znajduj si „psychologicznie” w tych samych warunkach co grupa przypadków. Okoliczno ta ogranicza mo liwo ci zniekształce w przypominaniu sobie przez osoby badane zdarze dotycz cych przeszło ci. Pacjenci szpitalni, jako grupa kontrolna, s ponadto podobni do grupy przypadków pod wzgl dem sposobu ich traktowania, wyznaczonego trybem hospitalizacji. Wad doboru grupy kontrolnej spo ród pacjentów szpitalnych jest jednak to, e pacjenci ci mog wykazywa podobn do grupy klinicznej „ekspozy-

cy etiologicznej”. Dlatego też, dla zmniejszenia tego rodzaju obciążenia, rzecz uzasadniona jest, aby do grupy kontrolnej dobierały osoby spośród różnych kategorii diagnostycznych.

### Przykład z badań kliniczno-kontrolnych w materiale szpitalnym:

Ryzyko zachorowania na wrzód dwunastnicy w zależności od infekcji *H. pylorina* podstawie badań kliniczno-kontrolnych w Krakowie.

	Wrzód XII (-)	Wrzód XII (+)	Ogółem
<i>Helicobacter pylori</i> (-)	331	27	358
<i>Helicobacter pylori</i> (+)	526	103	629
	857	130	N = 987

Iloraz szans:  $103 \times 331 / 526 \times 27 = 2,40$

Proporcja przypadków przypisana ekspozycji (infekcja Hp):

$0,61 (2,4-1) / 0,61 (2,4-1) + 1 = 0,46$

gdzie 0,61 jest proporcją ekspozycji w populacji, co można oszacować na podstawie danych w grupie kontrolnej (526/857).

## LICZBA GRUP KONTROLNYCH

Znaczenie liczby grup kontrolnych jest zagadnieniem spornym. Członkowie autorów uważają, że grup tych nie powinno być więcej niż jedna, a dwie tylko wtedy, gdy jedna grupa jest z jakiejś przyczyny niepełnowartościowa. Innymi słowami, w każdym przypadku badanie kliniczno-kontrolne powinno obejmować przynajmniej dwie grupy kontrolne. Jeżeli rezultaty badań są podobne w obydwu grupach, wzmacnia to wartość wniosków i umożliwia odpowiednie ich uogólnienie.

Jeżeli jest pod dostatkiem przypadków chorobowych i kontrolnych oraz nie ma trudności w zdobywaniu odpowiednich informacji od przypadków i od grupy kontrolnej, to liczebność obydwu grup powinna być jednakowa. Zagadnienie to jest trochę bardziej złożone, jeżeli liczba dostępnych przypadków jest mała lub uzyskanie potrzebnych informacji trudne do osiągnięcia. W takich okolicznościach stosunek liczby osób w grupie kontrolnej do liczby przypadków w grupie klinicznej powinien wynosić 2 : 1, 3 : 1 lub nawet 4:1. Zwiększenie tych proporcji powyżej 4 : 1 na ogół nie przynosi wielkiego zysku w sensie zwiększenia mocy analizy statystycznej wyników. Jeżeli stosuje się kilka grup kontrolnych jednocześnie, to wcale nie jest rzeczą konieczną zapewnienie jednakowej liczebności każdej z tych grup.



## REPREZENTATYWNOCI MATERIAŁU

Przesadna pogoda za reprezentatywnoci materiału niekiedy nie zwi ksza precyzji wyników badania. Wprawdzie reprezentatywnoci materiału pozwala na uogólnienie wniosków w stosunku do populacji docelowej, ale nie mo e to odby si kosztem precyzji wyników. Je eli we miemy pod uwag pełny zbiór ró nych stadiów danej choroby, to okaza si mo e, e nasilenie działania biologicznego danego czynnika chorobotwórczego lub dobroczynny wpływ terapii bywa odmienny w ró nych stadiach choroby. Na przykład ryzyko wyst pienia raka oskrzela u palaczy tytoniu jest znacznie wy sze u starszych ni u młodszych osób. Ryzyko wzgl dnie wynosi rednio około 10,0, ale przecie nie jest ono rozło one jednakowo we wszystkich grupach wiekowych. Informacja taka nie ma wi kszego znaczenia dla wnioskowania dotycz cego populacji docelowej, zło onej z ró nych grup wiekowych. Co wi cej, obliczony przedział ufności dla ryzyka wzgl dnego (redniego) znajdowałby si w zbyt szerokim zakresie. Dobrym rozwi zaniem zatem jest szacowanie parametrów ryzyka wzgl dnego, powiedzmy w 4 lub 5 grupach wieku, ale z powodu małych liczebnie grup mo e to by niemo liwe. St d lepiej jest, w pewnych okoliczno ciach, ograniczy si tylko do jednej lub dwóch grup wieku. W tej sytuacji zyskujemy na dokładno ci oszacowania ryzyka tylko w tych grupach i rezygnujemy z mo liwo ci uogólnienia wniosków na pozostałe grupy wiekowe.

Potrzeb zapewnienia pełnej reprezentatywnoci przypadków chorobowych uzasadnia si nieraz potrzeb zwi kszenia rzetelno ci wyników badania, w przekonaniu, e ma to chroni przed jednokierunkowym doborem materiału. Jest to w pewnej mierze nieporozumienie, poniewa rzetelno wyników badania zale y przede wszystkim od cistej definicji „przypadku”, a nie ró dła materiału, z jakiego on pochodzi. Je li przypadki s ci le zdefiniowane, to oszacowanie zwi zków mi dzy badanymi zmiennymi jest zwykle precyzyjne, natomiast przy braku ci le zdefiniowanych kryteriów doboru przypadków postulat reprezentatywnoci traci sens.

## BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE GNIAZDOWE

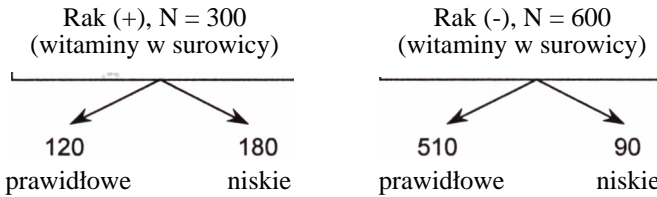
Badania kliniczno-kontrolne gniazdowe znajduj do cz sto zastosowanie w badaniach nad biomarkerami ryzyka w chorobach przewlekłych, zwłaszcza nowotworowych. Wyobra my sobie przykładowo, e chcieliby my stwierdzi , czy pewne wska niki biochemiczne od ywienia (np. niski poziom witamin antyoksydacyjnych w surowicy krwi) s zwi zane ze zwi kszonym ryzykiem zachorowania np. na raka oł dka. W takim razie, w klasycznym podej ciu badacz musiałby pobra próbki krwi od du ej kohorty osób (powiedzmy 10 000) wolnych od raka i nast pnie przez długi okres (10-20 lat) obserwowa t kohort dla okre lenia zapadalno ci w grupach osób, które np. miały niskie i wysokie poziomy witamin surowicy krwi w badaniu wst pnym.

Badanie „klinikczno-kontrolne gniazdowe” jest praktyczn modyfikacj tego podej cia badawczego i polega na tym, e pobrane próbki krwi byłyby zamra ane i prze-

chowywane do wykonania analizy biochemicznej w terminie późniejszym. Przypu-  
my, że po 10 latach obserwacji ustalilibyśmy rozpoznanie raka wątroby u 300 osób  
spośród 10 000 obserwowanych. Oznaczamy dopiero teraz poziom witamin w ska-  
nikowych u tych 300 chorych i powiemy w grupie kontrolnej licząc 600 osób.

### Przykład badania „kliniczno-kontrolnego gniazdowego”:

Krew pobrana od 10 000 osób

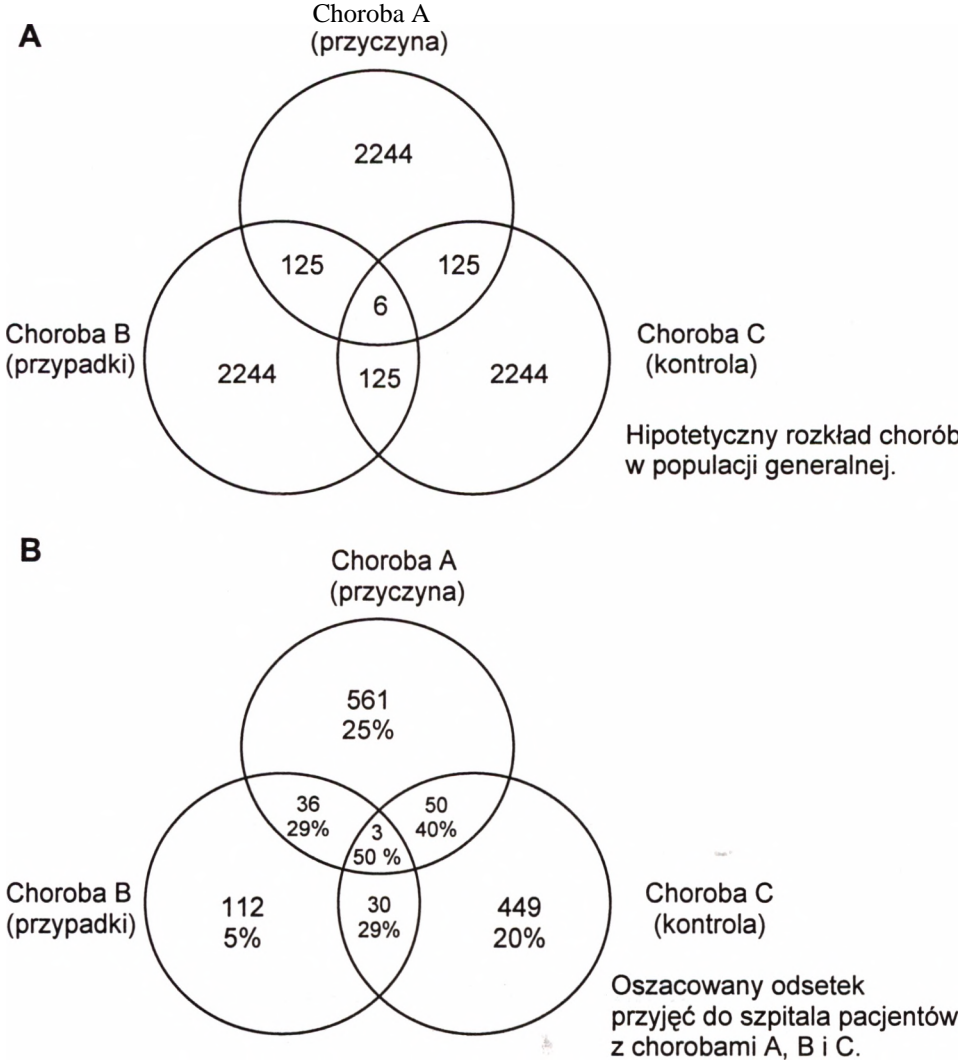


## PARADOKS BERKSONA

W badaniu kliniczno-kontrolnym realizowanym w warunkach szpitalnych, a mają-  
cym np. na celu ustalenie powiązań między dwoma chorobami, należy uważać, że trzeba  
pamiętać o problemach różnorodnej selekcji materiału pacjentów w szpitalu.  
Prawie zawsze częstość występowania choroby wśród pacjentów szpitala różni się mniej  
lub bardziej od ich rozpowszechnienia w populacji generalnej. Wynika to głównie  
z tego, że szansa hospitalizacji z powodu różnych chorób nie jest jednakowa i na ogół  
bardziej prawdopodobna jest hospitalizacja pacjenta z dwoma lub trzema chorobami  
niż z jedną.

Znaczenie różnicowania hospitalizacji w poszczególnych chorobach dla znie-  
kształcenia wyników badania, zwanego „paradoksem Berksona”, zostanie omówione na  
hipotetycznym przykładzie trzech chorób A, B i C, przy czym choroba A byłaby do-  
mniemana przyczyną choroby B (przypadki), ale ta ostatnia nie pozostawałaby w ja-  
kimkolwiek związku z chorobą C (grupa kontrolna). W naszym przykładzie choroba A -  
nadciśnienie tętnicze krwi, choroba B - dychawica oskrzelowa, choroba C - urazowe  
złamanie kości. Diagram Venna (ryc. 14.1 A) przedstawia hipotetyczny rozkład czę-  
stości tych chorób w populacji generalnej składającej się np. z 50 000 mieszkańców.  
Przyjmijmy, że współczynnik chorobowości dla każdej z tych chorób wynosi 5%,  
a występowanie tych chorób jest niezależne od siebie, tzn. że pojawienie się choroby A  
nie wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia chorób B i C u tej samej osoby. Stąd  
ogółem 2500 osób cierpiałyby na chorobę A, 125 z nich na chorobę A+B, 125 na A+C,  
a 6 na choroby A+B+C. Zestawiając wynik takiego badania w tabeli 2x2, musimy  
podjąć decyzję dotyczącą osób z chorobami B+C. Ponieważ takie osoby są wliczane

zazwyczaj do grupy przypadków, grupa kontrolna zawiera powinna osoby z chorob C, ale bez choroby B. Obliczony iloraz szans, który w przybli eniu okre la ryzyko wzgl dnie w naszym hipotetycznym przyk adzie wynosi 1,0,  $[(131 \times 2244) : (125 \times 2369)]$ , czyli nie wskazuje na wsp ółwyst powanie chorób A i B (tab. 14.1).



Ryc. 14.1. Przyk ad ilustruj cy paradoks Berksona

**Tabela 14.1.** Wyniki badania kliniczno-kontrolnego w populacji generalnej

	Choroba B (przypadki)	Choroba C(a) (kontrola)
Choroba A (+)	(125 + 6)	125
Choroba A (-)	(2244+ 125)	2244
(a) bez choroby B Iloraz szans = $(125 + 6) \times 2244 / (2244 + 125) \times 125 = 1,0$		

Zało my teraz, e badanie to nie jest wykonane w populacji generalnej, ale w materiale pacjentów szpitalnych, gdzie szansa hospitalizacji poszczególnych grup chorych nie jest jednakowa. Przypu my, e pacjenci z chorob A przyjmowani s w 25%, z chorob B tylko w 5%, a z chorob C w 20%. Na tej podstawie - zgodnie z regułami prawdopodobie stwa - mo na oszacowa odsetek przyj do szpitala pacjentów z chorobami A+C i B+C (ryc. 14. IB).

Je eli w tak dobranym materiale szpitalnym spróbowaliby my okre li iloraz szans (tab. 14.2), to okazałyby si , e wynosi on teraz 2,5, co sugeruje, e mi dzy nadci nieniem a dychawic oskrzelow istnieje zwi zek.

**Tabela 14.2.** Wyniki badania w materiale chorych hospitalizowanych

	Choroba B (przypadki)	Choroba C(a) (kontrola)
Choroba A (+)	(36 + 3)	50
Choroba A (-)	(112 + 30)	449
(a) bez choroby B. Iloraz szans = $(36 + 3) \times 449 / (112 + 30) \times 50 = 2,5$		

W populacji generalnej analizowane choroby wyst powały niezale nie od siebie i jasne jest, e b ł d pojawił si na skutek zró nicowania selekcji materiału szpitalnego chorych. Ró ne wska niki procentowe hospitalizacji poszczególnych chorób spowodowały sztucznie nadwy k przypadków z chorobami A+B w materiale szpitalnym.

## OBCI ENIA WYNIKAJ CE Z RÓ NEJ WYKRYWALNO CI CHOROBY

Problem obci e bada kliniczno-kontrolnych b ł dami wynikaj cych ze zró nicowanej wykrywalno ci chorób jest z reguły niedoceniany. Jednak e wi kszo klinicystów jest wiadoma faktu, e niektóre choroby, np. nowotwory zło liwe, choroby zakrzepowo-naczyniowe oraz wiele innych przewlekłych schorze mo e wyst powa w przedklinicznej lub bezobjawowej formie, które nie tylko umykaj uwadze chorego, ale tak e lekarza i choroby te dopiero wykrywane bywaj na stole sekcyjnym. Aby

zrozumieć rolę obci e przy wykrywaniu chorób i odpowiednio planowa strategię zmierzając do ich eliminowania, powinniśmy zdać sobie sprawę z kolejnych etapów procesu diagnozowania choroby, począwszy od momentu stanu „anonimowo ci” chorego w domu do ostatecznego rozpoznania choroby.

Chory w domu może odczuwać pewne niepokojące objawy chorobowe lub nie mieć ich wcale. Choroba może manifestować się w formie symptomów alarmujących, np. krwawienie z dróg rodnych lub może dawać objawy nikłe, np. guzek sutka. Chory może się wtedy zgłosić do lekarza lub objaw zbagatelizuje. Jeśli chory zgłosił się po poradę lekarską, lekarz albo poweźmie włączyć cię podejrzenie lub nie; może pacjenta poddać wstępnym badaniom lub uznać to za rzecz zbyteczną; lekarz może wreszcie skierować pacjenta na potwierdzające badania lub od tego odstąpić. Jeśli badanie takie zostanie wreszcie wykonane i choroba rozpoznana, pacjent staje się „przypadkiem klinicznym”.

1. Chory w domu -----> nie  
 ^tak
2. Czy wystąpiły objawy? -----> nie  
 |tak |
- Czy objawy zauważył? -----> nie  
 |tak |
- Czy chory zgłosił się do lekarza? -----> nie  
 |tak |
- Czy lekarz podjął wstępne  
 rozpoznanie? " \* nie  
 ^tak |
- Czy lekarz przeprowadził badanie?-----\*nie  
 1“ 1
- Czy lekarz skierował chorego na \_\_\_\_\_> .  
 badania uzupełniające?  
 ^tak v
- Czy diagnoza została ustalona? -----> nie  
 ^tak nie j,
- Chory sklasyfikowany jako przypadek Choroba nie została rozpoznana

Ryc. 14.2. Procedura i etapy wyłaniania chorych z populacji generalnej

Istotnym źródłem błędów w wykrywalności choroby jest różnica na dostępną i korzystanie przez chorych z opieki lekarskiej. Jeżeli np. chora pozostaje w leczeniu z powodu nadciśnienia, to zwykle najczęściej zgłasza się do lekarza i stwierdza szansa wykrycia, np. guza sutki, chociaż ten nie powoduje żadnych objawów. Bywa też, że z powodu jakiejś choroby pacjent zostaje zmuszony do dokładnego badania diagnostycznego, w toku którego jest „przypadkowo” wykryta inna, groźniejsza choroba, bądź jeszcze w okresie bezobjawowym.

Innym źródłem błędów jest fakt, że lekarz, wiedząc który z badanych jest narażony na szkodliwy czynnik, w sposób podświadomy feruje tendencyjne opinie diagnostyczne. Na przykład, jeżeli anatomopatolog, badając wycinek endometrium, dowiedział się, że chora otrzymuje estrogeny, jego decyzja diagnostyczna może być zależna od tej dodatkowej informacji (rozpoznanie fałszywie pozytywne).

Ważnym źródłem jednostronnej selekcji materiału chorych do szpitala może być nie tylko tzw. paradoks Berksona (selekcja przy hospitalizacji), ale skierowanie diagnostycznych pacjentów przez „lekarzy pierwszego kontaktu”. Ponieważ lekarze postępują w tym względzie do arbitralnie. Niektórzy chorzy bądź mieli większą szansę przyjścia do szpitala tylko dlatego, że jedni zostali skierowani na odpowiednie badania diagnostyczne, a inni badaniom takim nie zostali poddani. Sprawy te należy myśleć z paradoksem Berksona, bądź czym „fenomenem statystycznym”, wynikającym z tego, że chorzy z wieloma chorobami mają większe prawdopodobieństwo przyjścia do szpitala niż inni chorzy.

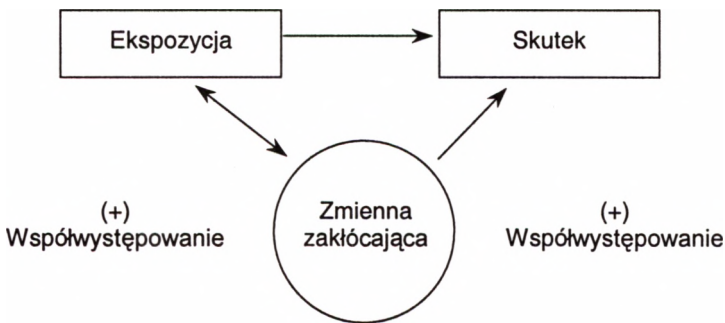
Te omówione wyżej problemy błędów, wynikających z różnej wykrywalności choroby i skierowania na leczenie szpitalne z leczenia otwartego, są bardzo trudne do uniknięcia. W badaniach kliniczno-kontrolnych operujemy przypadkami rozpoznanymi w pierwszym etapie procesu diagnostycznego i trudno dokładnie określić siły działające po drodze na selekcję przypadków do szpitala.

**Źródła innych błędów.** Poszukiwanie czynników np. etiologicznych w badaniach kliniczno-kontrolnych przeprowadza się retrospektywnie, tzn. już po ustaleniu rozpoznania choroby, zwykle na podstawie wywiadu lub danych z odpowiedniej dokumentacji lekarskiej lub innej. Zbierane retrospektywnie dane o ekspozycji mogą być błędne różnymi błędami. Błędem ten może wynikać po prostu z faktu zapomnienia przez badanych zdarzeń z przeszłości. Inne błędy wynikają z braku wiedzy chorych na temat spraw, o które mogą być zapytywani (przebyte choroby, stosowane leczenie). Udzielone odpowiedzi na pytanie, co do ewentualnej przyczyny choroby, w dużej mierze będą zależne od stanu psychofizycznego pacjenta, jego wyobrażenia o przyczynie choroby i ich współpracy w badaniach.

Ze strony badającego, na błąd pomiaru określonych zmiennych wpływa podświadomie sugestia wynikająca z wcześniejszej znajomości rozpoznania choroby lub ekspozycji. Jeżeli lekarz zna wcześniej rozpoznanie choroby, może podświadomie bardziej dociekliwie poszukiwać pewnych danych o ekspozycji (leczeniu) w grupie chorych niż w grupie kontrolnej. Dla uchronienia się przed tego rodzaju błędem powinno się wcześniej ustalić sposób uzyskiwania danych o zmiennych niezależnych (leczeniu, stylu życia, rodowisku), które powinny być zbierane najlepiej przez osoby nieznające rozpoznania choroby.

## ZNACZENIE ZMIENNYCH ZAKŁÓCAJĄCYCH

Obserwowany wpływ badanego czynnika na zdrowie może być zniekształcony przez tzw. zmienne zakłócające. Mogą one działać w kierunku ujemnym (zmniejszając estymowane skutki) lub dodatnim (zwiększając skutki). W skrajnych przypadkach mogą nawet zmienić kierunek zależności zgodnie z definicją, przez czynnik zakłócający rozumiemy taką cechę, która współwystępuje nie tylko z daną ekspozycją, ale także z badanym skutkiem zdrowotnym, ale nie ma po średniego udziału w analizowanym procesie patologicznym (ryc. 14.3). Na rycinie przedstawiono różnokierunkowy wpływ zmiennej zakłócającej na wynik badania.

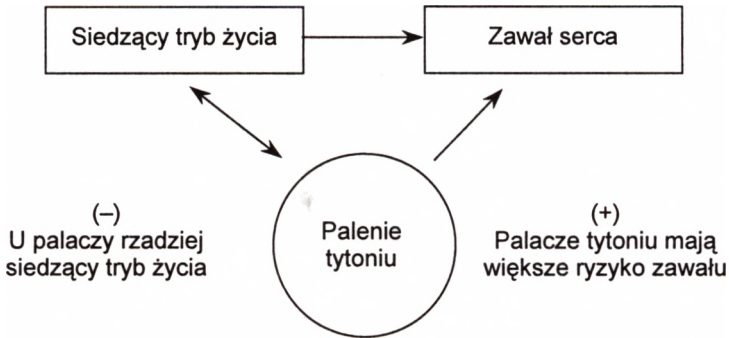


**Ryc. 14.3.** Zmienna zakłócająca: cecha powiązana z ekspozycją i skutkiem zdrowotnym

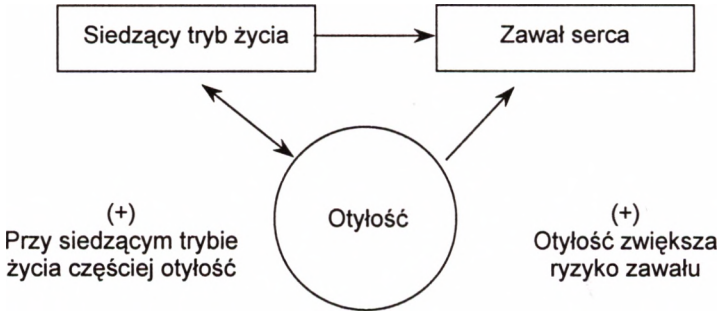
Wykrycie zmiennej zakłócającej jest względnie łatwe, jeśli porówna się w pierwszej analizie efekt przy obecności podejrzanej zmiennej i powtórnie, po jej wyłączeniu. Metody kontrolowania zmiennych zakłócających są różnorodne. W okresie planowania badania można wyeliminować wpływ zmiennych zakłócających przez:

- 1) ograniczenie zbioru badanych (wyłączenie osób potencjalnie powodujących zakłócenia);
- 2) dobór parametrów według cechy potencjalnie zakłócającej wyniki;
- 3) rozlosowanie czynników w badanym materiale (możliwe tylko w badaniach eksperymentalnych).

## PRZYKŁAD ZMIENNEJ ZAKŁÓCAJĄCEJ (1)



## PRZYKŁAD ZMIENNEJ ZAKŁÓCAJĄCEJ (2)



Ryc. 14.4. Przykłady zmiennych zakłócających

W trakcie analizy wyników ukończonego już badania, wpływ zmiennych zakłócających można wyeliminować lub powołać do ograniczenia poprzez:

- 1) ograniczenie analizy do części materiału, w której zmienne zakłócające nie występują;
- 2) „uwarstwienie materiału”, tzn. podzielenie materiału według zmiennych zakłócających i wykonanie analizy w każdej z tych warstw oddzielnie;
- 3) przeanalizowanie całego materiału przy zastosowaniu standaryzacji wyników na zmienne zakłócające lub metod statystycznych wielowymiarowych (regresja liniowa, regresja logistyczna).

Od zmiennych zakłócających należy odróżnić zmienne modyfikujące, które występują wtedy, jeśli wpływ narażenia jest różnicowany na różnych poziomach czynnika modyfikującego, np. w grupach wieku, zawodu lub płci. O ile zakłócenie jest istotnym



obci eniem badania, które mo e powa nie zniekształci wyniki, to okre lenie znaczenia cech modyfikuj cych skutki zmiennych niezale nych jest jednym z zada prowa dz cego badanie.

## **WYTYCZNE DO PRZYGOTOWANIA PLANU BADANIA KLINICZNO-KONTROLNEGO**

### **I. Zadania wst pne**

1. Czy przygotowa e staranny przegl d pi miennictwa na temat danego problemu? Czy oceni e krytycznie poprzednie wyniki bada ?  
Czy zapozna e si z wcze niejszymi wynikami bada na zwierz tach, ludziach, tak e z badaniami klinicznymi lub epidemiologicznymi?
2. Czy stwierdzi e , w jakim zakresie wyst puj niedostatki naszej wiedzy? Czy twoje badania odpowiedz ewentualnie na nowe pytania lub czy potwierdz dane wymagaj ce dodatkowego wyja nienia?
3. Jakie jest istotne znaczenie twojego badania i kto odniesie z tego korzy ci?

### **II. Problemy badawcze**

1. Co jest gównym celem badania? Czy badanie b dzie badaniem wst pnym, czy badaniem analitycznym?
2. Jakie s gówny hipotezy badawcze? Czy s one sformułowane jasno, w sposób zwarty i w taki sposób, e mog one by sprawdzone w badaniu?
3. Czy nie zamierzasz zaj si zbyt wieloma problemami?
4. Czy zmienne zale ne (choroba) i czy zmienne niezale ne (czynniki) zosta y jasno zdefiniowane?
5. Czy gradient ekspozycji (terapii) zosta ł prawidłowo okre lony, aby uzyska zale no dawka - odpowied ?
6. Czy zamierzasz zbada ł czny efekt kilku czynników (leków)?
7. Czy zmienne modyfikuj ce efekt badanych czynników zosta ł uwzgl dniony (czynniki genetyczne, wiek, stan spo eczno-ekonomiczny itp.)?

### **III. Plan badania**

1. Czy badanie kliniczno-kontrolne jest metod z wyboru?  
Czy nie lepiej zaplanowa badanie prospektywne lub badanie eksperymentalne?
2. Czy niezb dne jest okre lenie z góry liczebno ci przypadków i kontroli?  
Jakie jest najmniejsze ryzyko wzgl dne wykrywalne w tym badaniu?
3. Czy w badaniu przewiduje si „blinding”?

#### IV. Definicja przypadków i ich dobór

1. Czy przypadki są zdefiniowane w sposób cisły? Czy sprecyzowano kryteria włączenia i wyłączenia badanych?
2. Czy przypadki to nowe zachorowania czy zachorowania rozpoznane dawniej?
3. Czy przypadki będą „pobrane” z populacji generalnej, czy z populacji pacjentów szpitalnych?
4. Jakie techniki diagnostyczne zostaną zastosowane dla potwierdzenia rozpoznania?
5. Czy wybór przypadków nie jest dowolny (np. zależny od ekspozycji/terapii)?

#### V. Definicja grupy kontrolnej i jej wybór

1. Jakiego jest źródła grupy kontrolnej (pacjenci szpitala, mieszkańcy rejonu)?
2. Ile jednostek „kontrolnych” przypada będzie na jeden przypadek?
3. Czy możesz uzasadnić potrzebę większej liczby jednostek kontrolnych?
4. Czy w przypadku pacjentów szpitala, jednostki kontrolne wybrane zostaną spośród różnych grup diagnostycznych, czy tylko z pewnych kategorii, jeżeli tak, to z jakich powodów? Czy pacjenci zostaną wyłączeni z grupy kontrolnej? Dlaczego?
5. Czy zaplanowano losowy dobór grupy kontrolnej?  
Czy dobór pacjentów nie zależy od ekspozycji/terapii?
6. Czy planuje się indywidualny dobór parami, czy dobór na zasadzie równego rozkładu cech (*frequency matching*)? Według jakich cech planuje się dobór parami? Dlaczego? Czy kontrolowanie zmiennych zakłócających nie może być zapewnione poprzez stratyfikację materiału w toku analizy?

#### VI. Realizacja projektu badawczego

1. W jaki sposób zostaną zebrane dane na temat choroby i zmiennych niezależnych? Czy wywiady z chorymi zostaną przeprowadzone bezpośrednio czy przez ankietę? Czy zostaną sporządzone wypisy z historii choroby? Czy należy przygotować odpowiednie formularze dla przyniesienia np. wyników badań pomocniczych lub badania przedmiotowego?
2. Czy wylistowałeś wszystkie zmienne i cechy, które potrzebujesz i czy sprawdziłeś, czy zastosowane pomiary będą stosowane dla celu badania? Czy uzyskasz porównywalną wartość danych dla przypadków i kontroli? Czy nie zapomniałeś o zmiennych zakłócających?
3. Czy pomyślałeś o wydajności badania? Czy wszystkie mało istotne dane zostały z projektu usunięte?
4. Czy wykonałeś badanie pilotowe dla sprawdzenia rzetelności (powtarzalności) metod pomiarowych, które zamierzasz zastosować w badaniu? Czy sprawdziłeś trafność metod pomiaru?

5. Kto będzie odpowiedzialny za zbieranie danych i zapewnienie wysokiej jakości danych? Kto będzie nadzorował na bieżąco zespół badawczy?
6. Jeśli zespół badawczy składa się z kilku badaczy, to czy upewniłeś się, że różnice między nimi nie wpłyną na uzyskane wyniki?
7. Czy przygotowałeś wszystkie instrukcje przeprowadzania badania, kodowania itd.?
8. Czy przeprowadziłeś szkolenie zespołu badawczego?
9. Czy przewidujesz założenie komputerowej bazy danych, która ułatwiłaby ci później odszukiwanie potrzebnych informacji i zastosowanie późniejszych standardowych pakietów statystycznych na etapie analizy danych?

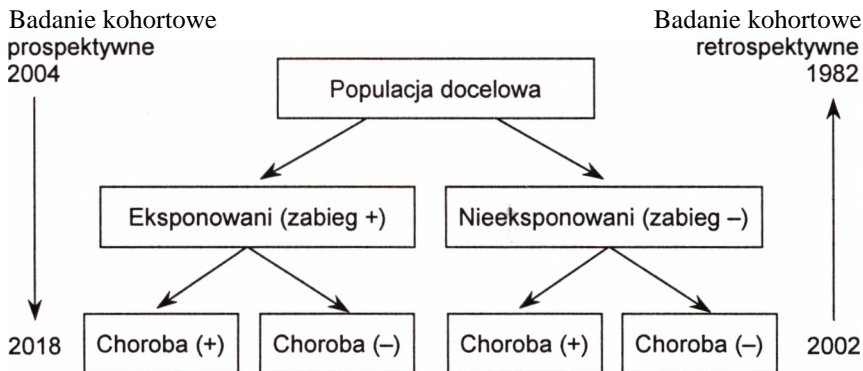


# 15. BADANIA OBSERWACYJNE PROSPEKTYWNE (KOHORTOWE)

Badania obserwacyjne prospektywne stanowi ważny rodzaj badań służących weryfikacji hipotez na temat etiologii chorób i skuteczności terapii lub profilaktyki. Badania te charakteryzują się tym, że:

- 1) grupy badanych (kohorty), które mają być objęte badaniami, wybierają się nie według kryterium choroby, jak w badaniach retrospektywnych, ale niezależnie od tego, czy są one ekspozycjonowane na określony czynnik (zabieg, leczenie);
- 2) wybrane kohorty obserwuje się przez pewien czas dla ustalenia zależności pomiędzy tempem pojawiania się nowych zachorowań lub ich skutków (pogorszenie zdrowia, zgony) w powiązaniu z ekspozycją na domniemane czynniki.

W badaniach kohortowych zamiast „posuwać się do tyłu” w naturalnej historii chorób (jak w badaniach retrospektywnych), obserwację prospektywną prowadzi się w grupach ekspozycjonowanych i nieekspozycjonowanych na domniemany czynnik (lek, szczepionka, rodzaj zabiegu), w poszukiwaniu domniemanego skutku (choroby). Realizacja takiego badania trwa często wiele lat i polega na okresowej kontroli stanu zdrowia osób objętych lub zdobywaniu informacji na ten temat z tzw. wtórnych materiałów statystycznych (np. karty szpitalne, karty zgonu, dane z badań okresowych). Jeżeli współczynnik zapadalności na dany zmian chorobowy jest wyższy w grupie ekspozycjonowanych (zabieg +), to wtedy wynik taki potwierdza hipotezę o związku przyczynowo-skutkowym.



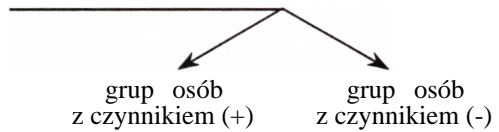
Ryc. 15.1. Ramy czasowe w hipotetycznym badaniu kohortowym prospektywnym i retrospektywnym na przestrzeni 20 lat

Wyró niamy **badania kohortowe retrospektywne i kohortowe prospektywne**. Rozró nienie zale y od tego, czy w danej kohorcie analizuje si zachorowania i ich przyczyny, które miały miejsce w przeszło ci, czy te prowadzi si ci gł obserwacji na bie co i rejestruje si zachorowania i ich powi zania z czynnikami sprawczymi w miar pojawiania si ich w toku obserwacji długofalowej. Rozró nienie mi dzy ty- mi dwoma rodzajami bada kohortowych jest wa ne nie tylko z powodu ró nic poj - ciowych i interpretacyjnych, lecz tak e z powodu zagadnie czysto praktycznych.

## POST POWANIE W BADANIU PROSPEKTYWNYM

### PLAN BADANIA:

1 krok: najpierw wybierz:



2 krok: nast pnie przez pewien czas obserwuj stan zdrowia obydwu grup	nowe zachorowania	a	b
	zdrowi -----> c	c	d
	ogółem	a + c	b + d

3 krok: porównaj proporcje chorych w obydwu grupach (zapadalno )

a	vs	b
a + c		b + d

4 krok: oblicz ryzyko wzgl dne (RW) =  $Z_e / Z_o$   
(gdzie  $Z_e$  = zapadalno w grupie eksponowanych, a  $Z_o$  = zapadalno w grupie kontrolnej, tzn. nieeksponowanej)

5 krok: oblicz ryzyko przypisane ekspozycji (RP) =  $Z_e - Z_o$

W niektórych sytuacjach, np. w badaniu białaczki w ród pacjentów leczonych promieniami rentgena z powodu wskaza lekarskich, łatwiej jest wybra kohorty „retrospektywne”. W tym przypadku kohort eksponowan byłaby np. grupa pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi w kr gośłupie, która była poddawana leczeniu promieniami rentgenowskimi w przeszło ci. Je li z kart klinicznych du ej grupy tych pacjentów odtworzymy nast pnie współczynniki zachorowalno ci na białaczk i porównamy je nast pnie z zachorowaniami na t chorob w grupie kontrolnej (nienapromieniowanej), wtedy b dziemy mieli do czynienia z badaniem kohortowym retrospektywnym.

Obydwa zdarzenia (ekspozycja i zachorowania) miały miejsce w przeszłości, ale wybór grup i metoda analizy wyników były takie, jak w klasycznym badaniu prospektywnym, gdzie wybór grup (kohorty ekspozowanej i nieekspozowanej) odbywa się przed wystąpieniem skutku (choroby). Badania kohortowe retrospektywne są szczególnie przydatne w sytuacjach, kiedy szkodliwa ekspozycja może się nie ujawnić w krótkiej stosunkowo obserwacji i może nie być możliwa obserwacja jej następstw w toku cięgiego biegu tego monitorowania przez wiele lat od chwili wystąpienia pierwszej ekspozycji.

Klasycznym przykładem badań kohortowych prospektywnych są historyczne już obserwacje przeprowadzone przez R. Doiła i B. Hilla w Anglii nad wpływem palenia tytoniu na wystąpienie raka oskrzela. Autorzy ci w roku 1951 rozśleli 40 tysięcy kwestionariuszy do lekarzy w Wielkiej Brytanii w celu zebrania informacji o rozpowszechnieniu nawyku palenia tytoniu w tej grupie zawodowej. Po sklasyfikowaniu respondentów według nawyku palenia tytoniu dokonano szczegółowego podziału badanych w zależności od liczby wypalanych papierosów. W pięć lat później obliczono współczynniki umieralności z powodu raka oskrzela w każdej z wydzielonych podgrup.

**Tabela 15.1.** Współczynniki umieralności z powodu raka płuc u mężczyzn w grupach wieku (w przeliczeniu na 1000 osób) w zależności od nawyku palenia tytoniu według Doiła i Hilla

Wiek	Liczba zgonów z powodu raka płuc	NP	Współczynnik zgonów u palących papierosy/dz.		
			1-14	15-24	25
35-54	10	0.00	0.19	0.17	0.26
55-64	24	0.00	0.32	0.52	3.10
65-74	31	0.00	1.35	3.24	4.81
75 i +	19	0.07	2.78	2.07	4.16
Ogółem	84	0.07	0.47	0.86	1.66

NP - osoby niepalące

## WYBÓR KOHORTY EKSPONOWANEJ

Kohorta ekspozowana (zabieg +) jest dobierana z uwagi na to, że podlega jakiejś szczególnej ekspozycji (zabiegowi), której skutki zdrowotne mają być rzetelnie ocenione, lub stanowi szczególnie wartościowe źródło informacji, które może ułatwić ocenę skutków zabiegu leczniczego czy profilaktycznego. Klasycznym przykładem są tu badania nad wystąpieniem raka płuca u robotników mających styczność z azbestem lub górników narażonych na radon. Niektóre grupy populacyjne są szczególnie pożyteczne w badaniach kohortowych, będąc ze względu na dogodność prowadzenia badania grupami (okresowych), będąc ze względu na łatwą identyfikację przypadków zachorowań. Przykładem takiej grupy mogą być np. kobiety ciążne lub inne grupy osób poddawanych badaniom okresowym. Okres cięgiej obserwacji w przypadku kobiet w ciąży jest do krótki, a dane dotyczą stanu zdrowia i przebiegu ciąży

oraz innych okoliczności dostępną w tej samej instytucji (lekarz rejonowy lub przychodnia przyszpitalna). W dodatku te dwa rodzaje informacji są rejestrowane zwykle w tym samym dokumencie (historia choroby).

W badaniu prospektywnym, kohorta eksponowana może być wyznaczona według granic administracyjnych, geograficznych, rodzaju zabiegu itp. W doborze tych kohort ważną rzeczą jest dostępność populacji do badań, ich stabilność, porównywalność standardu opieki medycznej oraz dostępność innych danych.

## WYBÓR KOHORTY KONTROLNEJ

W badaniach prospektywnych zwykle posługujemy się jedną grupą kontrolną, która powinna być możliwie podobna do grupy osób poddanych działaniu czynnika pod względem liczebności i struktury, ale cechującej się brakiem danego czynnika.

## ZBIERANIE DANYCH O CZYNNIKACH I ICH SKUTKACH ZDROWOTNYCH

Jeżeli uprzednio nie było rozeznania na temat narażenia w populacji, to jeszcze przed rozpoczęciem badania należy zebrać informacje z dostępnej dokumentacji do sklasyfikowania członków kohorty w zależności od ekspozycji będącej przedmiotem badania. Jeżeli kohorta została dobrana pod kątem jakiej ekspozycji, to w zasadzie można na wszystkich jej członków traktować jako jednolicie narażonych, ale znacznie lepiej sklasyfikować badanych w zależności od stopnia narażenia (choćby w szerokich klasach), ponieważ możliwe jest wtedy określenie relacji typu „dawka - odpowiedź”. Przy zbieraniu danych o narażeniu należy upewnić się również, czy różnice odnoszące się do ekspozycji nie łączą się z jakimiś cechami demograficznymi badanych osób (wiek, płeć), które mogą determinować występowanie choroby.

W celu uzyskania wiarygodnych współczynników zapadalności konieczne jest wyłączenie z badanych kohort tych osób, które chorowały na tę chorobę już w momencie rozpoczęcia badania. Stąd też jeszcze przed rozpoczęciem obserwacji prospektywnej trzeba dysponować informacjami o stanie zdrowia wszystkich członków kohorty.

Informacje o ekspozycji i jej ewentualnych skutkach zdrowotnych można podzielić na kategorie w zależności od sposobu ich uzyskiwania:

- 1) zapisy o zagrożeniach rodowiskowych i dane z dokumentów lekarskich (wtórne materiały statystyczne);
- 2) specjalnie organizowane badania medyczne członków kohorty;
- 3) specjalnie organizowane badania rodowiskowe.



Ponieważ do badań kohortowych potrzebne są duże populacje, wymaga się prostych i ekonomicznych sposobów uzyskiwania takich danych. W niektórych badaniach stosuje się ankiet pocztowe. Praktyczne i łatwe jest też uzyskiwanie potrzebnych danych z innych materiałów lub dokumentów już istniejących. Dane z tych zapisów mają wiele zalet i są często wiarygodnym źródłem informacji. Są one szczególnie przydatne wtedy, jeśli można je uzyskać dla prawie wszystkich członków kohorty. Po drugie, umożliwiają one klasyfikację badanych w zależności od ekspozycji jeszcze przed uzyskaniem informacji o skutkach zdrowotnych w przebiegu obserwacji prospektywnej.

Rutynowe źródła informacji medycznej powinny odnosić się do możliwie wszystkich zachorowań lub zgonów, które faktycznie wystąpiły wśród badanych. Niestety, rutynowe źródła nie dostarczają danych o tych osobach, które z powodu migracji (zmiana miejsca zamieszkania, zmiany zawodu, pracy) lub z innych przyczyn nie znajdują się już dalej pod nadzorem instytucji, z której czerpie się informacje. Choć dane o zgonach są zadowalającym miernikiem występowania takich chorób, jak białaczka czy rak płuc, ale w innych chorobach o niskich wskaźnikach śmiertelności nie mają dużego znaczenia.

Niejednokrotnie dane na temat stanu zdrowia, z pomiarów laboratoryjnych (jak np. stężenie lipidów w surowicy krwi, ciężar ciała, ciśnienie krwi, konstytucja fizyczna) są rejestrowane w dokumentach medycznych w sposób niejednorodny. W niektórych sytuacjach nie można zdobyć tej informacji o ekspozycji z wtórnych materiałów statystycznych. W takich przypadkach należy przeprowadzić specjalne badania stanu zdrowia członków kohorty oraz wykonać pomiary odpowiednich zagrożeń rodowiskowych.

Specjalnie organizowane badania medyczne poszczególnych członków kohorty dostarczają znacznie więcej informacji o badanych jednostkach niż dokumentacja rutynowa. Wadą tych badań jest to, że na wynik orzeczenia lekarskiego może wpływać pod wiadomym uprzednim wiedzą lekarza (obserwatora) o kategorii narażenia badanych. Stąd konieczność zabezpieczenia się przed tego rodzaju obciążeniami, np. przez unieruchomienie badanych dostępu do odpowiednich zapisów o zagrożeniach rodowiskowych (próba ślepa) i przestrzeganie surowo rytmu i terminów badań okresowych w obydwu grupach (eksponowanej i kontrolnej).

## LICZEBNOŚĆ BADANYCH W GRUPACH

W celu określenia niezbędnej liczebności badanych w grupach, z reguły konieczne jest wziąć pod uwagę:

- 1) spodziewanej częstości choroby przy założeniu braku szkodliwego wpływu ekspozycji;
- 2) oczekiwanej wielkości efektu ekspozycji na zapadalność (umieralność);
- 3) poziomu istotności statystycznej dla odrzucenia hipotezy zerowej (tzn. hipotezy o braku szkodliwego wpływu czynnika).

Dopiero, mając te dane, można oszacować szansę wykrycia różnicy o określonej wielkości przy odpowiedniej liczebności próby. Informacja ta jest niezbędna do zaplanowania badania.

**Zalety i wady metody prospektywnej.** Porównuj c korzy ci z bada prospektyw-nych i retrospektywnych, nale y stwierdzi , e dla zmierzenia wpywu i okre lenia znaczenia ró nych czynników etiologicznych, terapeutycznych czy zapobiegawczych w przebiegu naturalnej historii choroby, bardziej przydatne s badania prospektywne ni retrospektywne. Znaczenie bada prospektywnych jest bardzo zbli one do warto ci eksperymentu, pod warunkiem jednak, e grupy badanych b d niezwykle starannie dobierane. Metoda bada prospektywnych wyró nia si wieloma korzy ciami w stosunku do metody retrospektywnej, poniewa w toku tych bada mo na:

- 1) okre li dokładnie mierniki bezpo redniego ryzyka rozwoju choroby w populacji (współczynnik zapadalno ci, współczynnik remisji choroby, umieralno ci) w powi zaniu z zagro eniami rodowiskowymi;
- 2) zmniejszy b d y w pozyskiwaniu potrzebnych informacji w badanych czynnikach, poniewa kryteria i procedury diagnostyczne mo na ci le ustali i wystandaryzowa ;
- 3) ustali relacj badanych czynników, tak e w stosunku do innych chorób (w badaniu retrospektywnym mamy mo liwo analizowania tylko jednej choroby).

Z drugiej strony badania prospektywne stwarzaj pewne niedogodno ci, w ró d których trzeba wymieni :

- 1) wysokie koszty i trudno ci organizacyjne, poniewa potrzebne s du e grupy populacyjne do badania i wymagany jest długi okres obserwacji;
- 2) konieczno zapewnienia tego samego standardu diagnostycznego w toku długotletnich obserwacji prospektywnych;
- 3) nieprzydatno do badania chorób o niskich współczynnikach zapadalno ci;
- 4) udział badanych maleje wraz z upływem czasu i kohorta staje si w coraz wi kszym stopniu wyselekcjonowana (wpyw tej selekcji na uzyskane wyniki mo e zosta oceniony przez porównanie tych badanych, u których przeprowadzono badanie kliniczne, z grup osób, u których bada nie udało si przeprowadzi ).

## 16. REDAGOWANIE MASZYNOPISU PRACY (PUBLIKACJI)

Zanim podejmie się decyzję przygotowania maszynopisu pracy (raportu z badań) przeznaczonej do publikacji w czasopiśmie naukowym, należy wcześniej zastanowić się, co będzie jej przedmiotem oraz czy posiadamy dostateczny materiał do tego typu opracowania. Prace naukowe przedstawiają mogące być wyniki eksperymentów, rozważania teoretycznych, badań obserwacyjnych lub dane kazuistyczne stanowiące o postępie naszej wiedzy. Oczywiście bardzo trudno jest z punktu widzenia samego autora ocenić, czy wyniki badań, którymi dysponuje, będą jakimś choćby drobnym przyczynkiem do rozwoju wiedzy i poznania nowych faktów. Ocenę taką znacznie ułatwia spojrzenie niejako „od końca” na wyniki pracy, czyli przede wszystkim na wnioski wynikające z przeprowadzonych badań w odniesieniu do hipotez i założeń wstępnych. Może to być dla czytelnika trochę niezrozumiałe, ponieważ wydaje się, że pozostaje w sprzeczności z tym, co z uporem podkreślało wcześniej - aby każde prace zaczyna od sformułowania hipotez i celów. Jest to jednak sprzeczność tylko pozorną.



Pamiętajmy, że czym innym jest prowadzenie badania, a czym innym pisanie pracy. Opracowanie naukowe nie jest i nie może być tylko poprawnym sprawozdaniem z badań, gdy w tym przypadku główny punkt ciężkości spoczywa przede wszystkim na umiejętnym przedstawieniu wyników badań. Zastanów się więc należy, czy wyniki badań wnoszą coś naprawdę ciekawego do omawianego zagadnienia.

Dobrze jest spróbować przedyskutować uzyskane rezultaty z bardziej doświadczonymi pracownikami nauki, niekoniecznie tylko z przyjaciółmi. Jeśli chce się naprawdę, aby praca była dobrze przedstawiona, trzeba nieraz wziąć pod uwagę gorzkie uwagi krytyczne. Nawet bardzo surowy recenzent, jeśli autor zwróci się do niego o radę odpowiednio wcześniej przed opublikowaniem lub przesłaniem do publikacji wyników pracy budzących „kontrowersje”, udzieli cennych rad i wskazówek. Stąd, nie należy tracić tej szansy i bez względu na pozycję zawodową, dotychczasowe osiągnięcia oraz wysokie przekonanie o własnej kompetencji, które zwykle jest w pełni uzasadnione, nie wahajmy się w toku nieformalnej dyskusji poddawać konfrontacji rezultatów własnych badań z ocenami innych pracowników nauki.

Jeżeli autor dojdzie do wniosku, że dysponuje wynikami, które warto przedstawić szerszemu gronu, to musi się zastanowić nad formami ich publikacji - czy będzie to dłu-

gi, czy krótki artykuł, a może po prostu wstępne doniesienie lub komunikat. Je li zdecydowano już, jak form b dzie miał artykuł, autor musi wybrać rodzaj czasopisma. Przy wyborze czasopisma trzeba kierować się głównie tym, czy artykuł ma być adresowany do szerokiego kręgu czytelników, czy też do wąskiej grupy specjalistów. Dobrze jest wziąć pod uwagę również to, czy czasopismo reprezentuje dobry poziom naukowy (*impact factor*), ma odpowiednio duży nakład i jak długo trzeba oczekiwać na ukazanie się publikacji od chwili złożenia maszynopisu do redakcji. Maszynopis nie powinien być przekazany do publikacji, je li był już publikowany uprzednio lub ma być wydany w innym czasopiśmie. Maszynopisy nie powinny być jednocześnie rozpatrywane przez redakcje kilku czasopism.

Przekazując redakcji czasopisma maszynopis, autor powinien określić, do jakiej kategorii piśmiennictwa naukowego tekst ten może być zaliczony: (a) praca naukowa oryginalna; (b) doniesienie wstępne; (c) artykuł poglądowy. Tekst należy do kategorii oryginalnych, gdy przyczynia się do istotnego rozszerzenia znajomości pewnego problemu oraz gdy jest opracowany w taki sposób, że pracownik naukowy o odpowiednich kwalifikacjach może powtórzyć spostrzeżenia autora i ocenić jego wnioski lub skontrolować dokładnie wyniki analiz i rozważań, które doprowadziły autora do jego wniosków. Tekst należy do kategorii publikacji wstępnych (komunikatów), gdy przynosi jedną lub kilka nowych informacji naukowych, nie jest jednak na tyle szczegółowy, aby umożliwić czytelnikowi zweryfikowanie danych.

Je li zdecydowano się na czasopismo, sięgnąć trzeba po instrukcje dla autorów. Niektóre czasopisma umieszczają takie instrukcje w każdym numerze, niektóre udostępniają je dopiero w odpowiedzi na przesłany prób do redakcji. Zapoznanie się z ujęciem i stylem artykułów na te same lub zbliżone tematy, opublikowanych w tym czasopiśmie, do którego dany artykuł jest przeznaczony, może dostarczyć także cennych wskazówek co do wymaganej formy i układu pracy.

Przedmiot opracowania powinien być wyłożony w sposób jak najbardziej zwięzły, językiem prostym z pominięciem poj rzadko używanych. Terminów właściwych bardzo w swoim dyscyplinom naukowym należy używać jedynie wówczas, gdy są one w pełni akceptowane przez innych specjalistów z danej dziedziny. Je eli używanie nowych terminów jest naprawdę niezbędne, trzeba je dokładnie zdefiniować. Należy unikać zarówno argonu klinicznego, jak też języka potocznego. Nie powinno się nadużywać mało znanych skrótów, ponieważ tego rodzaju praktyka utrudnia w dużym stopniu zrozumienie artykułu.

Publikacja dzieli się na pewne części, które wynikają z rodzaju i specyfiki badania. Ogólnie jednak każda praca zawiera następujące części:

- 1) wykaz autorów;
- 2) tytuł;
- 3) streszczenia (abstrakt);
- 4) wprowadzenie;
- 5) materiał i metody;
- 6) wyniki badania ;
- 7) dyskusja;
- 8) wnioski;
- 9) notka informacyjna o finansowaniu badania ;
- 10) piśmiennictwo.

**1. Wykaz autorów.** Je li praca została wykonana tylko przez jednego autora, w takim przypadku nie ma żadnych problemów. Je li praca była wspólnym dziełem kilku osób, ich nazwiska powinny być umieszczone w wykazie autorów. Rozwój badań zespołowych niesie problemy etyczne związane z ustaleniem udziału w badaniach i pierwsze miejsce autorstwa, zwłaszcza w dużych zespołach. Na ogół uważa się, że w pracy zespołowej pierwsze miejsce wśród autorów ma wyższą wartość niż pozostaje. Przyczynia się do tego fakt, że cytowanie prac opiera się często na przytaczaniu nazwiska pierwszego autora, stąd takie nazwisko ma największe szanse utrwalenia się w pamięci czytelników.

Istnieje kilka metod ustalenia kolejności współautorów publikacji zespołowych. Pierwszy z nich to tzw. układ logiczny, w którym główny autor znajduje się na pierwszym miejscu, a pozostali umieszczani są kolejno według malej wagi wkładu. Innym sposobem jest alfabetyczny układ autorów, przy czym nazwisko głównego autora umieszcza się często na początku lub na końcu pracy. Ten sposób może być dezorientujący, ponieważ trudno określić, kto jest głównym autorem publikacji, a więc kto odpowiada za jej treść. Najlepiej chyba stosować logiczny układ nazwisk współautorów.

Istnieje powszechna zgoda, że autorami pracy zespołowej powinny być tylko te osoby, które w niej czynnie uczestniczyły. Chodzi tutaj o formułowanie założeń i planu badań, ich wykonanie, a także analizę wyników, ich krytyczną ocenę oraz ostateczne zredagowanie pracy. Jest przy tym również wiele czynności pomocniczych, jednak niedających, jak się wydaje, praw do autorstwa. Dotyczy to osób, które wykonywały rutynowe badania. Dokonywanie rutynowej statystycznej analizy wyników przy korzystaniu z gotowych pakietów programów statystycznych tego nie uzasadnia współautorstwa. Indywidualne udziały osób, które tworzyły koncepcję badań, planowały, wykonywały i ostatecznie opracowały publikację, zaznaczyć można przez podanie w przypisie zakresu pracy każdego z autorów. Delikatnym problemem jest ewentualne współautorstwo kierownika zespołu, którego czynności w związku z daną publikacją ograniczały się tylko do uwag natury redakcyjnej. Przyjety w naszych redakcjach system podawania nazwiska bezpodległego kierownika przy nazwie instytucji w nagłówku pracy lub też w przypisie, dostatecznie go honoruje. Nie dotyczy to oczywiście publikacji z badań, w których kierownicy biorą czynny udział w badaniach. Niektórzy kierownicy wymuszają swoje współautorstwo w pracach młodszych współpracowników, ale jest rzeczą nieetyczną przypisywanie współautorstwa pracy przełożonemu, je li nie wniósł on istotnego wkładu do badań. Zdarza się, że niektórzy młodzi pracownicy naukowi umieszczają nazwisko przełożonych powodowani wdziękami za okazaną im pomoc, a by może ich opatrzenia pracy przyciągać czytelnika nazwiskiem. Dobrze jest, aby sobie uwiadomili, że może to dać niezamierzone skutki. Kierownicy są zazwyczaj znanymi naukowcami i czytelnicy mogą być skłonni im właśnie przypisać wszystkie zasługi badania. Zjawisko to według Mertona nazywane jest „efektem w. Mateusza”, ponieważ w biblijnej przypowieści o talentach mówi się: „każdemu bowiem kto ma, będzie dodane, tak że nadmiar będzie. Temu zaś kto nie ma, zabierze się nawet to, co ma”.

**2. Redagowanie tytułu.** Redagowanie tytułu jest rzeczą względnie prostą, je li ma się ściśle sprecyzowane wnioski i wiadomo dokładnie, co chce się w pracy powiedzieć. Tytuł nie może być zbyt długi i powinien zawierać tylko jeden temat lub problem.

**3. Wprowadzenie (Wstęp).** Wstęp do pracy jest miejscem, gdzie powinno się nakreślić problematykę pracy oraz umiejscowić przedmiot opisywanych badań w większym

szej grupie zagadnie . Wst p, który przedstawia tylko zało enia projektu bada i zaczyna si od słów „celem niniejszej pracy było”, jest nieporozumieniem. Najcz cie mamy do czynienia z kiepskimi wst pami, w których autorzy podaj kilka zda zaczerpni tych z podr cznikowych i uwa aj , e „załatwili spraw ”. Jest to post powanie, które wiadczy le o autorach i dowodzi braku szerszego spojrzenia na własną dziedzin twórczo ci naukowej. Ze wst pu czytelnik powinien dowiedzie si , w jakiej dziedzinie mie ci si opisywany przedmiot bada , jaki jest zakres tej dziedziny i co dotychczas zrobiono i co jest do zrobienia. Omówi tu tak e nale y na podstawie przegl du pi miennictwa dotychczasowe osi gni cia na dany temat. W tej cz ci pracy podaje si krótkie rozwini cie tematu i uzasadnienie celowo ci przeprowadzenia bada . Przytacza lub cytowa nale y tylko te szczegóły, które wi si bezpo rednio z prac . Przegl d musi by odpowiednio wyselekcjonowany i tak napisany, aby nie zm czył czytelnika i nie zniech cił go do przeczytania dalszych cz ci pracy.

5. **Materiał i metody.** W tej cz ci nale y omówi dobór materiału i metod słu - cych weryfikacji przedstawionych wcze niej szczegółowych hipotez. Nie mo na zapomina o powołaniu si w tym miejscu równie na metody analizy statystycznej wyników. Nale y opisa w logicznej kolejno ci poszczególne metody w taki sposób, aby inny badacz mógł je powtórzy lub co najmniej oceni warto tych metod i osi gni - tych wyników. Je li zastosowane metody s dobrze znane i były opublikowane, nie trzeba ich dokładnie opisywa , lecz wystarczy poda odpowiednie pi miennictwo. Je eli w pracy stosowano odczynniki lub leki, powinno si poda nie tylko ich nazwy fabryczne, ale tak e skład chemiczny producenta, wysoko dawek, technik zabiegów itp.

Przy opisie materiału nale y okre li liczebno i struktur materiału, kryteria doboru grup. W przypadku do wiadcze przeprowadzonych na ludziach umie ci trzeba informacj o sposobie uzyskania zgody tych osób na udział w eksperymencie. W przypadku bada na zwierz tach nale y obok ich liczby poda pochodzenie, ras , wiek, sposób ywienia i metody przydziału zwierz t do grup do wiadzalnych.

6. **Wyniki bada .** Wyniki bada musz by przedstawione w sposób logiczny i ogranicza si tylko do tych rezultatów, które maj cisly zwi zek z podstawowymi tezami pracy. Opisuj c wyniki, nie powinno si podawa drobiazgowo surowych danych. Wyniki mo na zestawi w tabelach i wykresach. Niewskazane jest powtarzanie w tek cie danych liczbowych, które czytelnik znale mo e w tabelach lub na wykresach. W opisie nale y zwróci czytelnikowi uwag na szczególnie charakterystyczne wyniki.

Tabele i ryciny powinny by opisywane dokładnie (tytuł tabeli, oznaczenia wierszy, kolumn, znaczenie poszczególnych symboli liczb, jednostki miar), tak aby były one zrozumiałe bez odsyłania do tekstu.

7. **Dyskusja.** Spotykamy si tutaj z nieporozumieniem, polegaj cym na tym, e w dyskusji bardzo cz sto autorzy powtarzaj mo e w troch innym porz dku wszystko to, co ju powiedzieli wcze niej w podrozdziale „Wyniki”. Dyskusja powinna by w pewnym sensie podsumowaniem rezultatów pracy, ale na tle naszej dotychczasowej wiedzy na dany temat i na tle spostrze e innych autorów. Autor powinien powiedzie tutaj, w jakiej mierze wyniki jego bada s zgodne z rezultatami innych autorów. Je eli istniej pewne niezgodno ci, nale y si stara je wyja ni i przedyskutowa . Czasami jest rzecz niezbd n omówienie teoretyczne rezultatów bada .

To właśnie tutaj jest okazja, aby dokładnie uwypuklić, co w artykule stanowi własny wkład autora, a co jest dorobkiem innych. Z wielką sumiennością należy również nakreślić możliwe błędne drogi i samokrytycznie wyszczególnić niedostatki pracy. Autor powinien się też powstrzymać od propagowania z nadmiernym optymizmem wartości własnych badań, wszechstronnie ci wniosków oraz możliwości szerokiego zastosowania wyników swoich badań. Takie oceny zostawmy innym niezależnym ekspertom.

Jeśli trzeba, w dyskusji można na krytycznie ocenić wartość innych prac pod względem merytorycznym, lecz pod żadnym pozorem nie wolno atakować autorów po nazwisku. W przypadku cytowania cudzych prac należy to zrobić dokładnie. W dyskusji autor powinien podnieść wszystkie ważne argumenty na rzecz sformułowanych tezy, ale powinien unikać spekulacji, które mają niewiele wspólnego z wynikami wcześniej przedstawionych badań.



**8. Wnioski.** Jeśli wnioski zostały już omówione i uzasadnione w dyskusji, trzeba jedynie je teraz krótko wymienić. Należy sobie uświadomić, że wniosek nie jest powtórzeniem wyników badań - ponowne ich cytowanie nie ma najmniejszego sensu - ale uogólnionym stwierdzeniem odnoszącym się do danej problematyki badawczej. Wnioski, znajdując się na końcu artykułu, zawierają jego kwintesencję. Z wniosków ma wynikać, w jakim stopniu praca jest oryginalna i stanowi nowość. Przy okazji formułowania wniosków autorzy dopiero wtedy zauważają niewielką wartość własnej pracy i w celach „ratunkowych” za wszelką cenę próbują wcisnąć we wnioski stwierdzenia lub chociażby coś z treści artykułu.

Jest kilka rodzajów wniosków, które dyskredytują publikację. Najbardziej rozpowszechnionym sposobem „podpierania” wartości pracy jest posługiwanie się wnioskami stwierdzeniami wyjętymi z omówienia wyników badań lub z analizy piśmiennictwa. Przez to wnioski stają się spekulatywne i jako takie umniejszają wartość pracy, ponieważ nie odnoszą się do prezentowanych wyników badania. Nie chodzi przecież o to, aby naszych „rewelacji” nie ujawniać, lecz o to, aby były one poparte rzetelnymi i sprawdzalnymi wynikami. To właśnie wnioski z wykonanej pracy ujawniają niedostatki projektu badań, metodologii, nie wspominając nawet o jasności myślenia autora.

**9. Streszczenie.** Redakcje czasopism dają zwykle, aby praca była zakończona krótkim streszczeniem, które w zasadzie jest przeznaczone dla czytelnika, który pracy jeszcze nie przeczytał. Streszczenie ma potrójny cel: (1) zainteresowanie czytelników tematem i całością artykułu, tak aby to skłoniło niezdecydowanych do zapoznania się

z nim szczegółowo; (2) dostarczenie czytelnikowi interesującej go tematu marginesowo jak najwięcej informacji, bez potrzeby czytania całego artykułu; (3) ułatwianie pracy redakcji czasopism analityczno-dokumentacyjnych w reprodukowaniu streszczenia autorskiego. Streszczenie powinno być zwięzłe, ale przejrzyste pod względem treści i wnioski zawarte w artykule i nie powinno zawierać informacji lub stwierdzeń niewystępujących w tekście artykułu oraz nie może być obciążone szczegółami o drugorzędnym znaczeniu. Streszczenie powinno tworzyć kompletną całość. Jeśli jest to możliwe, podane jest raczej podanie dokładnych wyników liczbowych najważniejszych wyników, niż ograniczenie się do wskazania tego, co podlegało badaniu.

Jeśli streszczenie zawiera wyniki do wiadomości, zaleca się również podać niektóre szczegóły dotyczące zastosowanych metod. W przypadku opisywania nowych metod należy podać zasady, na których się one opierają, ich zakres stosowania oraz stopień dokładności wyników. Streszczenie nie powinno być pisane w pierwszej osobie oraz nie powinno zawierać odsyłaczy szczegółowych (numerowanych), wykresów lub tabeli występujących w artykule. Chociaż streszczenie musi być jak najbardziej zwięzłe, jednak nie powinno spełniać warunków krótkiej informacji naukowej. Ogólnie biorąc, nie powinno ono zawierać więcej niż 200-250 słów.

Czasami niezbędne jest umieszczenie dodatkowej notki informacyjnej dotyczącej szczegółów pomocy finansowej w badaniach, uzyskanej pomocy technicznej lub rad innych osób, którym przy okazji należy wyrazić podziękowanie.

**10. Pi miennictwo.** W pi miennictwie należy podać publikacje, z których autor rzeczywiście korzystał przy opracowaniu wyników badań. Sposób podawania pi miennictwa zależy od zwyczajów stosowanych w danym czasopiśmie, do którego ma się zamiar przesłać pracę.

**Rady kołowe.** Nie można dobrze przygotować maszynopisu pracy, jeśli nie zrobi się przedtem jej szczegółowego planu. Niektórzy radzą, aby każda część artykułu była pisana oddzielnie. Po ukończeniu tych części w całość można wprowadzić odpowiednie poprawki. To może ułatwić ocenę wzajemnych proporcji pomiędzy różnymi częściami pracy. Po skomponowaniu w całość takiej składanki trzeba zacząć od początku pracę nad składnią i językiem. Jest to bardzo interesujący etap pracy, kiedy analiza tekstu służy syntezie rozumowania i prostocie wypowiedzi.



Jeśli praca została już napisana, dobrze jest odłożyć ją na kilka dni lub nawet tygodni. Po kilku dniach trzeba ją jednak ponownie przeczytać, zrobić poprawki i odłożyć znowu na jakiś czas. Drogi czytelniku, nie wysyłaj wie o upieczonym „gorzego” maszynopisu do redakcji!!! Po dwóch tygodniach należy przeczytać jeszcze raz bardzo



uwa nie cały tekst, przeanalizowa jeszcze raz wyniki, zestawienia tabelaryczne i ryciny, popracowa nad gramatyką i językiem. Wtedy zobaczysz, ile to jeszcze pracy czeka autora przed odesłaniem maszynopisu do redakcji. Ale im mniej autor będzie się oszczędzał, tym więcej będzie miał satysfakcji i tym mniejsze będzie ryzyko odrzucenia pracy przez redakcję. Wszelkie zaniedbania w przygotowaniu rękopisu nie tylko powodują straty czasu redaktorów i recenzentów, ale ponadto nasuwają wątpliwość co do wartości naukowej przedstawionej pracy. Nie należy liczyć na to, że redakcja czasopisma podejmie trud usunięcia z artykułu niejasności i niezręczności stylistycznych.



# 17. ANEKS

**Tabele określające minimalną liczebność próby w badaniach nad zdrowiem populacji.**

**(Za zgodą wydawcy przedruk tabel z monografii: S. K. Lwanga i S. Lemeshow „Sample size determination in health studies. A practical manual, World Health Organization”, Geneva, 1991).**

## Spis tabel

1. Oszacowanie proporcji osób z poszukiwanymi cechami (chorobami) w populacji przy określonej precyzji bezwzględnej (tab. 1a-1b).
2. Oszacowanie proporcji osób z poszukiwanymi cechami (chorobami) w populacji przy określonej precyzji względnej (tab. 2a i 2b).
3. Testowanie hipotezy na temat proporcji danej cechy w populacji (tab. 3a-3c).
4. Oszacowanie różnic między proporcjami z dwóch prób przy określonej dokładności bezwzględnej (tab. 4a-c).
5. Testowanie hipotezy o proporcjach z dwóch prób nie różniących się między sobą (tab. 5a-h).
6. Badania kliniczno-kontrolne - minimalna liczebność grup potrzebna do oszacowania wskaźnika ilorazu szans z określoną precyzją względną (tab. 6a-h).
7. Badania kliniczno-kontrolne - testowanie hipotezy zerowej dla ilorazu szans (ISZ) (tab. 7a-b).
8. Badania kohortowe - oszacowanie wskaźnika ryzyka względnego (RW) przy określonej precyzji względnej (tab. 8a-h).
9. Badania kohortowe - określenie liczebności próby dla testowania hipotezy na temat ryzyka względnego (tab. 9a-c).
10. Weryfikowanie hipotezy o występie choroby w populacji nieprzekraczającej pewnej wartości granicznej (tab. 10a-j).
11. Liczebność próby, jeżeli proporcja cechy w danej populacji jest równa określonej wartości granicznej (tab. 11 a-c).
12. Testowanie hipotezy o współczynnikach zapadalności dla określonej precyzji względnej (tab. 12).
13. Testowanie hipotezy, czy współczynnik zapadalności jest równy jakiejś szczególnej wartości (tab. 13a-d).
14. Badanie kohortowe - testowanie hipotezy o istotnej różnicy współczynników zapadalności z dwóch różnych prób (tab. 14a-d).

## 1. Oszacowanie proporcji osób z poszukiwanym cechem (chorob) w populacji przy określonej precyzji bezwzględnej (tab. 1a-1b)

Wyznaczenie liczebności próby wymaga znajomości w przybliżeniu częstości poszukiwanej cechy (choroby) w populacji, poziomu ufności i po danej precyzji bezwzględnej oszacowania tego parametru. Jeżeli nie mamy rozróżnienia na temat częstości choroby, to przyjmujemy jako wartość bezpieczną 50%.

### Potrzebne dane:

(a) Przewidywana częstość choroby	P
(b) Poziomy poziom ufności	95 lub 90%
(c) Dokładność bezwzględna oszacowania (w %)	d

### Przykład 1:

Miejscowy wydział zdrowia zamierza określić chorobowość na grupie dzieci. Jak wielka powinna być przebadana grupa, aby określić prawdziwą częstość choroby z dokładnością 5% i dla 95% poziomu ufności, jeżeli prawdziwa częstość choroby prawdopodobnie nie przekracza 20%?

W tab. 1a dla  $P = 0,20$  i  $d = 0,05$  znajdujemy liczbę 246, co oznacza, że należy wylosować z populacji próbę o liczebności 246 dzieci.

## 2. Oszacowanie proporcji osób z poszukiwanym cechem (chorob) w populacji przy określonej precyzji względnej (tab. 2a i 2b)

### Potrzebne dane:

(a) Przewidywana częstość danej cechy (choroby)	P
(b) Poziomy poziom ufności	95 lub 90%
(c) Względna precyzja szacunku	e

### Przykład 2:

Jaka jest proporcja dzieci prawidłowo zaszczepionych w jakiej populacji, gdzie estymowana dokładność parametru wynosi 10%?

- (a) Przewidywana proporcja zaszczepionych dzieci: 50%
  - (b) Przedział ufności 95%
  - (c) Względna precyzja szacunku 10% (pomiędzy 45% a 55%)
- Odszukana liczebność badanych wynosi 384 (tab. 2a).

## 3. Testowanie hipotezy na temat proporcji danej cechy w populacji (tab. 3a-3c)

Tabele 3a-c odnoszą się do określenia liczebności próby dla stwierdzenia, czy proporcja danej cechy w populacji jest równa jakiejś określonej wartości.

**Potrzebne dane:**

(a) Warto testowanej hipotezy	$P_o$	
(b) Przybliżona proporcja danej cechy w populacji	$P_a$	
(c) Poziom istotności	5%	
(d) Siła testu		90 lub 80%
(e) Hipoteza alternatywna: albo $P_a < P_o$ albo $P_a > P_o$ (test jednostronny) lub $P_a \neq P_o$ (test dwustronny)		

**Przykład 3:**

Przypomy, że w przeszłości 5-letnie przeżycie pacjentów na raka pewnego rodzaju wynosiło 50%. Jaka powinna być liczba badanych, jeżeli badacz chciałby mieć pewność, że przeżywalność dzisiaj (40%) jest istotnie niższa (poziom istotności 5% i siła testu 90%)?

Rozwiązanie:

(a) Warto testowanego współczynnika przeżycia	50%
(b) Przybliżony współczynnik przeżycia w populacji	40%
(c) Poziom istotności	5%
(d) Siła testu	90%
(e) Alternatywna hipoteza (test jednostronny)	<50%.

W tab. 3a znajdujemy, że dla  $P_o = 0,50$  i  $P_a = 0,40$  wielkość próby powinna wynosić 211.

**4. Oszacowanie różnic między proporcjami z dwóch prób przy określonej dokładności bezwzględnej (tab. 4a-c)****Potrzebne dane:**

(a) Przewidywane proporcje	$P_1$ i $P_2$
(b) Poziom istotności	95 lub 90%
(c) Dokładność bezwzględna (obustronnie w stosunku do różnic między porównywanymi proporcjami, w %)	$d$
(d) Wartość pomocnicza	$V = P_j(1 - P_i) + P_2(1 - P_2)$

Wartość pomocniczą  $V$  odczytujemy z tab. 4a z kolumny dla  $P_2$  i wiersza  $P_1$ . Tabele 4b i 4c podają minimalną liczbę próby dla poziomu istotności 95 lub 90%.

**Przykład 4:**

Jaka powinna być liczebność każdej z dwóch grup dla określenia, czy występuje 5-procentowa różnica proporcji danej cechy w dwóch populacjach (prawdziwe proporcje  $P_1$  i  $P_2$  nie są znane).

**Rozwiązanie:**

(a) Przewidywane proporcje cechy w populacjach $P_1$ i $P_2$ nie znane	50 i 50% (wybór bezpieczny)
(b) Poziom istotności	95%

(c) Dokładno bezwzględna 5%

(d) Warto pomocnicza (V) 0,5

Z tabeli 4b dowiadujemy się, że przy  $d = 0,05$  i  $V = 0,5$  liczebność każdej z prób wyniesie 769 osób.

### Przykład 5:

W badaniu wstępnym u 50 rolników zatrudnionych przy irygacji terenów stwierdzono pasowatość u 40% z nich, a w innej grupie 32%. Jeśli podejmowałyby się badanie główne na większej grupie osób, to jakie powinny być liczebności każdej z grup przy przewidywanej różnicy 5%.

### Rozwiązanie:

(a) Przewidywane proporcje w porównywanych grupach 40%, 32%

(b) Poziom ufność ci 95%

(c) Dokładno bezwzględna 5%

(d) Warto pomocnicza 0,46

Według tabeli 4b dla  $d = 0,05$  i  $V = 0,46$  liczebność każdej z grup powinna wynosić 707.

### 5. Testowanie hipotezy, że proporcje z dwóch prób nie różnią się między sobą (tab. 5a-h)

#### Potrzebne dane:

- |  |                 |
|--|-----------------|
| (a) Testowana różnica między proporcjami przy założeniu hipotezy zerowej                                       | $P_1 - P_2 = 0$ |
| (b) Przewidywane wartości proporcji  | $P_1$ i $P_2$   |
| (c) Poziom istotność ci  | 5%              |
| (d) Siła testu   | 90 lub 80%      |
| (e) Hipoteza alternatywna: albo $P_1 - P_2 > 0$ lub $P_1 - P_2 < 0$ (test jednostronny) lub $P_1 - P_2 \neq 0$ |                 |

Tabele 5a-h służą do wyliczenia minimalnej liczebności grup, dla poziomu istotności 5%, siły testu statystycznego 90 i 80%, jedno- i dwustronnego oraz w przypadku niewielkich proporcji (poniżej 5%). Tabele 5e-h stosuje się tylko wtedy, gdy proporcja jest mniejsza niż 5%.

### Przykład 6:

Przy przypadku, że proporcja pacjentów, u których pojawiają się powikłania po zabiegu A, wynosi 5%, podczas gdy proporcja powikłań pojawiających się po zabiegu B wynosi 15%. Jaka powinna być liczebność każdej z grup chorych, aby można było odpowiedzieć na pytanie: Czy zabieg B niesie z sobą istotnie większe ryzyko powikłań niż zabieg pierwszy?

**Rozwi zanie:**

1. Warto testowanej ró nicy proporcji 0
2. Przybli ona proporcja powikła 5%, 15%
3. Poziom istotno ci 5%
4. Hipoteza alternatywna (jednostronna)  $P_1 - P_2 < 0$

Tabela 5a podaje, e dla  $P_1 = 0,05$  i  $P_2 = 0,15$  liczebno ka dej z grup powinna wynosi 153.

**6. Badania kliniczno-kontrolne - minimalna liczebno grup potrzebna do oszacowania wska nika ilorazu szans z okre lon precyzj wzgl dn (tab. 6a-h).**

**Potrzebne dane:**

(a) Dwie informacje z wymienionych musz by znane:

- Prawdopodobne prawdopodobie stwo „ekspozycji” w grupie przypadków  $P_1^*$
- Prawdopodobie stwo ekspozycji w grupie kontrolnej  $P_2^*$
- Przybli ony wska nik ilorazu szans  $I_{sz}$

(b) Poziom ufno ci

95% lub 90%

(c) Precyzja wzgl dna

e

W tab. 6a-h podano minimaln liczebno próby dla poziomu ufno ci 95 i 90% i wzgl dnej precyzji szacunku (10%, 20%, 25% i 50%). Je li  $I_{sz} > 1$ , dla okre lenia liczebno ci grup na podstawie tab. 6 potrzebne s dane na temat  $P_2^*$  i  $I_{sz}$ .

**Przykład 7:**

W pewnym rejonie, gdzie zatrucia pokarmowe stanowi du e zagro enie zdrowia publicznego, około 30% populacji pobiera wod z zanieczyszczonych ródeł. Planuje si badanie, aby okre li iloraz szans zachorowania z dokładno ci 25% warto ci prawdziwej (przybli ona warto  $I_{sz} = 2$ ). Jaka powinna by liczebno przypadków i liczebno kontroli?

**Rozwi zanie:**

1. Prawdopodobie stwo ekspozycji w grupie przypadków ?
2. Prawdopodobie stwo ekspozycji w grupie kontrolnej 30%
3. Przybli ony wska nik  $I_{sz}$  2
4. Poziom ufno ci 95%
5. Wzgl dna precyzja oszacowania 25%

Z tab. 6c odczytujemy, e dla  $I_{sz} = 2$  i  $P_2^* = 0,3$  liczebno ka dej próby powinna wynie 408.

## 7. Badania kliniczno-kontrolne - testowanie hipotezy zerowej dla ilorazu szans (Isz) (tab. 7a-b)

### Potrzebne dane:

Warto testowa ilorazu szans dla hipotezy zerowej	$Isz_0 = 1$
(a) Dwie informacje spośród wymienionych są potrzebne:	
• Prawdopodobna ekspozycja przypadków	$P_1^*$
• Prawdopodobna ekspozycja kontroli	$P_2^*$
• Poziom istotności	5%
(b) Siła testu statystycznego	90 lub 80%
(c) Hipoteza alternatywna (dwustronna)	$ISZ_a \neq ISZ_0$

W tab. 7a i 7b podano minimalną liczbę grup dla poziomu istotności 5% i siły testu 90 i 80%. Dla określenia liczebności na podstawie tab. 7, kiedy  $Isz > 1$ , potrzebne są wartości  $P_2^*$  i  $Isz$ .

### Przykład 8:

Ze względu na to, że skuteczność realizowanych szczepień BCG w zapobieganiu gruźlicy była dyskusyjna, zaplanowano badanie dla sprawdzenia programu szczepień w grupie przypadków tbc i w grupie kontrolnej. Dostępne dane pozwalają przewidzieć, że około 30% osób z grupy kontrolnej nie jest szczepionych. Prowadzone badanie przyniosło wyniki, że  $Isz$  różni się istotnie od 1 (przyjmijmy za istotne  $Isz = 2$ ). Jaka powinna być liczebność każdej z grup?

### Rozwiązanie:

Warto testowa $Isz$	1
Prawdopodobna ekspozycja przypadków (szczepienia)	?
Prawdopodobna ekspozycja kontroli	30%
Poszukiwany $Isz$	2
Poziom istotności	5%
Siła testu	80%
Hipoteza alternatywna	$Isz \neq 1$

W tab. 7b podano, że dla  $Isz = 2$  i  $P_2^* = 0,30$  liczebność każdej z grup powinna wynosić 130.

## 8. Badania kohortowe - oszacowanie wskaźnika ryzyka względnie (RW) przy określonej precyzji względnie (tab. 8a-h)

### Potrzebne dane:

(a) Dwie informacje spośród wymienionych są niezbędne:	
• Prawdopodobieństwo choroby u ekspozowanych	$P_1$
• Prawdopodobieństwo choroby u nie ekspozowanych	$P_2$
• Przybliżone ryzyko względnie	RW
(b) Poziom ufności	95%
(c) Precyzja względnie	E



W tab. 8a-h podano minimalne liczebno ci próby wyliczone dla poziomów ufno ci 95 i 90% i precyzji 10%, 20%, 25% i 50%. Je li  $RW > 1$ , dla okre lenia liczebno ci próby z tab. 8 potrzebne s dane o  $RW$  i  $P_2$ . Je eli  $RW < 1$ , warto ci  $P_i$  i  $1/RW$  znajduj zastosowanie.

### Przykład 9:

Przypu my, e planuje si badanie nad przewlekłym bronchitem i ekspozycj na zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego. Jaka powinna by liczebno ka dej z grup (eksponowanej i nieeksponowanej), je li chodziłoby o ustalenie ryzyka wzgl dnego z dokładno ci  $\pm 50\%$  warto ci rzeczywistej ryzyka wzgl dnego ( $RW = 2$ ) oraz dla poziomu ufno ci 95%. Cz sto choroby w ród nieeksponowanych wynosi 20%.

### Rozwi zanie:

- |  |      |
|--|------|
| (a) Prawdopodobie stwo choroby w ród eksponowanych | ?    |
| Prawdopodobie stwo choroby u nieeksponowanych      | 20%  |
| Przybli one ryzyko wzgl dne                        | 2    |
| (b) Poziom ufno ci                                 | 95%  |
| (c) Wzgl dna precyzja oszacowania                  | 50%. |

Z tab. 8d odczytujemy, e dla  $RW = 2$ , i  $P_2 = 0,20$ , liczebno próby wyniesie 44 dla ka dej z grup.

### 9. Badania kohortowe - okre lenie liczebno ci próby dla testowania hipotezy na temat ryzyka wzgl dnego (tab. 9a-c)

#### Potrzebne dane:

- |  |                  |
|--|------------------|
| (a) Warto $RW$ dla hipotezy zerowej                      | $RW_0 = 1$       |
| (b) Dwie informacje z wymienionych s konieczne:          |                  |
| • Przybli one prawdopodobie stwo choroby u eksponowanych | $P_i$            |
| • Przybli one prawdopodobie stwo u nie eksponowanych     | $P_2$            |
| • Przybli one $RW$                                       | $RW_a$           |
| (c) Poziom ufno ci                                       | 95%              |
| (d) Siła testu statystycznego                            | 80 i 90%         |
| (e) Hipoteza alternatywna                                | $RW_a \neq RW_0$ |

W tab. 9a-c zamieszczono minimaln liczebno próby dla poziomu istotno ci 5% i dla siły testu 90, 80 i 50% (testy obustronne).

Je li  $RW > 1$ , warto ci  $P_2$  i  $RW_a$  s niezb dne. Je eli  $RW < 1$ , warto ci  $P_j$  i  $1/RW_a$  powinny by zastosowane.

### Przykład 10:

W wieloo rodkowym badaniu eksperymentalnym prowadzi si ocen skuteczno ci dwóch metod chemioterapii. Pacjenci b d rozlosowani do grup otrzymuj cych lek A i lek B, po czym przeprowadzi si obserwacje przez 5 lat dla okre lenia cz sto ci nawrotów choroby. Lek A jest lekiem nowym i b dzie mógł by wprowadzony do leczenia tylko wtedy, gdy zmniejszy o połow ryzyko nawrotów (tzn.  $RW_a = 0,5$ ). W przypadku leku B wiadomo, e nawroty wyst puj w 35%. Jaka powinna by liczebno

ka dej z badanych grup, je eli chce si mie du ufno (90%) odrzucenia hipotezy zerowej ( $RW_q = 1$ ).

**Rozwi zanie:**

- |   |          |
|---|----------|
| (a) Hipoteza zerowa RW                                | 1        |
| (b) Przybli one ryzyko wzgl dne nawrotów w grupie A ? |          |
| • Przybli one ryzyko nawrotów w grupie B              | 35%      |
| • Przybli one RW                                      | 0,5      |
| (c) Poziom istotno ci                                 | 5%       |
| (d) Siła testu  | 90%      |
| (e) Hipoteza alternatywna                             | $RW * 1$ |

Z tab. 9a odczytujemy, e przy  $RW_a = 0,5$  ( $1/RW_a = 2$ ) i  $P_2 = 0,35$  ( $P_i = 0,175$ ) liczebno próby wyniesie 135 (przez interpolacj ).

**10. Weryfikowanie hipotezy o cz sto ci choroby w populacji nieprzekraczaj cej pewnej warto ci granicznej (tab. 10a-j)**

**Potrzebne dane:**

- |   |       |
|---|-------|
| (d) Przybli ona cz sto choroby w populacji        | P     |
| (e) Wielko populacji                              | N     |
| (f) Maksymalna liczba osób posiadaj cych dan cech | $d^*$ |
| (g) Poziom ufno ci                                | 95%   |

Tabele 10a-j słu do ustalenia minimalnej liczebno ci grupy przy poziomie ufno ci 95% i 90% i warto ci  $d^*$  od 0 do 4.

**Przykład 11:**

W pewnej szkole liczej 2500 uczniów chcemy okre li , jak du grup dzieci nale y zbada , je li nie wi cej ni dwoje dzieci cierpi na paso tyty, a nale y z ufno ci 95% stwierdzi , e poziom chorobowo ci w tej grupie uczniów nie przekracza 10%?

**Rozwi zanie:**

- |  |      |
|--|------|
| (a) Przybli ona cz sto choroby nie przekracza    | 10%  |
| (b) Wielko populacji                             | 2500 |
| (c) Maksymalna liczbaprzypadków choroby w próbie | 2    |
| (d) Poziom ufno ci                               | 95%  |

Z tab. 10c odczytujemy, e dla  $P = 0,10$  i  $N = 2500$ , liczebno próby powinna wynosi 61 dzieci.

**11. Czy proporcja cechy w danej populacji jest równa okrelonej warto ci granicznej (tab. 11a-c)**

**Potrzebne dane:**

- |  |            |
|--|------------|
| (a) Warto testowa proporcji dla hipotezy zerowej | $P_0$      |
| (b) Przewidywana warto proporcji                 | $P_a$      |
| (c) Poziom ufno ci                               | 95 lub 90% |
| (d) Siła testu statystycznego                    | 90 lub 80% |

Tabela 11 a-c zawiera liczebno próby dla poziomu istotności 5% i siły 90,80 i 50% (dla testu jednostronnego).

### Przykład 12:

W pewnym dużym mieście lokalne władze zamierzają osiągnąć wysoki odsetek zaszczepionych (90%). Z uwagi na obecność epidemii w jednej z dzielnic miasta podejrzewa się, że odsetek zaszczepionych wynosi tam 50% lub nawet mniej.

Powstaje pytanie: Jak wiele osób należałoby przebadać w każdym z rejonów miasta, aby mieć 90% pewności rozpoznania rejonu, gdzie docelowy odsetek szczepień (tylko 10% nie zaszczepionych) został rzeczywiście zrealizowany?

### Rozwiązanie:

- |   |     |
|---|-----|
| (a) Wartość testowa proporcji                           | 50% |
| (b) Przewidywana wartość proporcji (nie zaszczepionych) | 10% |
| (c) Poziomostwo   | 5%  |
| (d) Siła testu statystycznego                           | 90% |

W tab. 11a podano, że powinno się wybrać do badania przynajmniej po 10 osób w każdym z rejonów przy wartości granicznej  $d^* = 2$ . Jeżeli stwierdzi się, że nie dwoje dzieci nie zaszczepionych prawidłowo, należy podjąć szczepienia uzupełniające.

## 12. Testowanie hipotezy o współczynnikach zapadalności dla określonej precyzji względnej (tab. 12)

### Potrzebne dane:

- |                                |              |
|--------------------------------|--------------|
| (a) Względna precyzja szacunku | £            |
| (b) Poziomostwo                | 99, 95 i 90% |

Tabela 12 pomaga w wyliczeniu minimalnej liczebności próby.

### Przykład 13:

Jaka powinna być liczebność próby wylosowanych pacjentów objętych obserwacją perspektywną, jeżeli badacz chciałby określić zapadalność na jaką chorobę z dokładnością  $\pm 10\%$  przy 95% poziomie ufności.

### Rozwiązanie:

- |                             |     |
|-----------------------------|-----|
| (a) Dokładność względna 10% |     |
| (b) Poziomostwo             | 95% |

Z tab. 12 odczytujemy, że dla  $\epsilon = 0,1$  i 95% poziomu ufności liczebność próby powinna wynosić 385.

### 13. Testowanie hipotezy, czy współczynnik zapadalności jest równy jakiejś szczególnej wartości (tab. 13a-d)

#### Potrzebne dane:

(a) Wartość testowa współczynnika zapadalności dla hipotezy zerowej	$A_0$
(b) Przybliżona wartość współczynnika zapadalności populacyjnej	$A_a$
(a) Poziom istotności	5%
(b) Siła testu statystycznego	90%
Hipoteza alternatywna: albo $A_a > A_0$ albo $A_a < A_0$ (test jednostronny) albo $A_a \neq A_0$ (test dwustronny)	

Z tab. 13a-d odczytujemy minimalną liczbę próby dla poziomu istotności 5%, siły testu statystycznego 90 i 80% (test jedno- i dwustronny).

#### Przykład 14:

Z badań długofalowych wynika, że w małej grupie osób zapadalność w roku na pewną chorobę wynosi 40%. Jaka powinna być minimalna wielkość próby dla zweryfikowania hipotezy, że współczynnik zapadalności wynosi 40%, a nie 50% (przy 5% poziomie istotności)?

#### Rozwiązanie:

(a) Wartość testowa współczynnika zapadalności	40%
(b) Przewidywany współczynnik zapadalności	50%
(c) Poziom istotności	5%
(d) Siła testu statystycznego	90%
(e) Hipoteza alternatywna (test jednostronny), zapadalność	$> 40\%$

Z tab. 13a odczytujemy, że dla  $A_0 = 0,40$  i dla  $A_a = 0,50$  minimalna liczba próby wynosi 169.

### 14. Badanie kohortowe - testowanie hipotezy o istotności różnic współczynników zapadalności z dwóch różnych prób (tab. 14a-d)

Tabele służą do określenia istotności różnic pomiędzy współczynnikami zapadalności z dwóch grup, przy czym pacjenci mogą być włączani do badań w tym samym czasie i są monitorowani do momentu pojawienia się danego skutku lub są wprowadzani do badania w różnym czasie w zależności od ich dostępu, ale są obserwowani do pewnego ustalonego punktu czasowego.

**Potrzebne dane:**

- |  |               |
|--|---------------|
| (a) Wartość testowa różnicy między współczynnikami zapadalności przy założeniu hipotezy zerowej                                    | ~ 0           |
| (b) Przybliżona wartość współczynników zapadalności  | i $A < 2$     |
| (c) Poziom istotności  | 95%           |
| (d) Siła testu statystycznego  | 90 lub 80%    |
| (e) Hipoteza alternatywna: albo $X_1 - X_2 > 0$ albo $X_1 - X_2 < 0$ (test jednostronny) albo $X_1 - X_2 \neq 0$ (test dwustronny) |               |
| (f) Czas obserwacji (jeżeli określony)   | — $A < 2 > 0$ |

Jeżeli badanie jest zakończone w pewnym określonym punkcie czasowym, zanim u wszystkich badanych pojawi się określona choroba (cecha), mówimy, że obserwacje są cenzorowane. Z tab. 14a-d można odczytać liczebność próby dla poziomu istotności 5% i siły testu statystycznego 90 i 80%, jednostronnego lub dwustronnego - pod warunkiem, że czas badania nie jest ustalony z góry, a obydwie grupy są jednakowej liczebności. Nie zamieszczono tabel dla wyliczenia liczebności próby dla planu badania z ustalonym z góry czasem trwania obserwacji z uwagi na wiele potrzebnych parametrów.

**Przykład 15:**

Badanie kohortowe zmierza do ustalenia zależności między działaniem hałasu przemysłowego (grupa ekspozowana) pod kątem uszkodzenia słuchu w porównaniu z kohortą pracowników mniej narażonych na hałas. Pracownicy będą obserwowani przez cały okres życia lub do momentu pojawienia się uszkodzenia słuchu. Wstępne obserwacje pozwalają przypuszczać, że zapadalność (roczna) na uszkodzenie słuchu wynosi około 25%. Ilu pracowników powinno być objętych tymi badaniami kohortowymi dla zweryfikowania hipotezy, że zapadalność na uszkodzenie słuchu w obydwu grupach jest jednakowa, przy 5% poziomie istotności i sile testu statystycznego 80%. Hipotezą alternatywną jest twierdzenie, że pracownicy zatrudnieni przy mniejszym hałasie nie różnią się pod względem zapadalności na uszkodzenie słuchu od populacji generalnej (10%).

**Rozwiązanie:**

- |   |                |
|---|----------------|
| (a) Wartość testowa różnicy pomiędzy współczynnikami zapadalności   | 0              |
| (b) Przybliżone współczynniki zapadalności  | 25% i 10%      |
| (c) Poziom istotności   | 5%             |
| (d) Siła testu statystycznego   | 80%            |
| (e) Hipoteza alternatywna (test dwustronny)   | $X_1 \neq X_2$ |
| (f) Czas trwania badania  | nie dotyczy    |
| (g) W tab. 14d znajdujemy, że dla $X_1 = 0,25$ i $A \cdot 2 = 0,10$ minimalna liczebność każdej z grup wynosi powinna 23. |                |

Illegible vertical text on the left margin, possibly a page number or reference code.

0.95	1825	CO CO MCO b EFCO0m co -CDD0m «
0.88		M' M' M' GDOCEY 'MCO m EDM a 00in CDD
0.80		m M' M' GDOCEY 'MCO m EDM a 00in CDD
0.72		00e 0 000 b e GFCM 0 00 GMOCM
0.60		b b 00 MCDY m 00 CBT - GCE b in 9
0.50		00b 00 MCDY m 00 CBT - GCE b in 9
0.40		00b 00 MCDY m 00 CBT - GCE b in 9
0.30		00b 00 MCDY m 00 CBT - GCE b in 9
0.20		00b 00 MCDY m 00 CBT - GCE b in 9
0.10		00b 00 MCDY m 00 CBT - GCE b in 9
0.05		00b 00 MCDY m 00 CBT - GCE b in 9

Pröba < 5.



z e s Oszacowa

okreś precyzi

(a) Poziom ufności 95%

$\frac{P}{\epsilon}$	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95
0,01	729904	345744	217691	153664	115366	89637	71344	57624	46953	38416	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,02	182476	86436	54423	38416	28368	22409	17836	14406	11738	9604	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,03	81100	38416	24188	17074	12008	9960	7927	6403	5217	4268	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,04	45619	21609	13606	9604	7000	5602	4459	3602	2935	2401	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,05	29196	13830	8708	6147	4500	3585	2854	2305	1878	1537	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,06	20275	9604	6047	4268	3136	2401	1900	1537	1304	1067	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,07	14896	7056	4443	3136	2200	1700	1300	1000	958	784	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,08	11405	5402	3401	2401	1800	1400	1100	800	734	600	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,09	9011	4268	2688	1897	1400	1100	800	600	580	474	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,10	7299	3457	2177	1537	1100	800	600	470	470	384	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,15	3244	1537	968	683	500	400	300	209	209	171	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,20	1825	864	544	384	280	200	150	117	117	96	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,25	1168	553	348	246	180	130	100	75	75	61	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,30	811	384	242	171	128	90	70	52	52	43	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,35	596	282	178	125	94	70	55	38	38	31	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,40	456	216	136	96	72	55	45	29	29	24	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0,50	292	138	87	61	46	36	29	23	19	15	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Próba < 5.



Tabela 2 (cd.)

(b) Pozioni ufno ci 90%

0,95	M CD8CD O EEM 00'M CD< « « « « M E0 000LOM EEM
0,90	b CMM000'M b O C00LD< « « « o b-EG CCMUCDM CO,
0,85	L OM 00V GO LDCM0 CM0LD< « « b O C0CCECD LDMCM
0,80	LOY CMCY 0000CM000 b 00CD< « CDEB- MCM y- 00CCE
0,75	0 IRGMMI W Y 0 O GOM O b- CO< CDEM CCECDP# EDM YM
0,70	b CCECD'MCMY CCECACECCCD- LO LCCM MCEM M- LDCM
0,65	Y CCECF GCD- 00 C0CCECCDCMCD MCE CCELOM CEM
0,60	O O'M00CM 00CACE O LDCD LD- b- 00 MCM- b- L0CCEM
0,55	M L00'M CO CCMY0 00LD O C0M CD EEM C0CCEM M LDCM y
0,50	o LD- CMCACM 0 00CO CM y- s* CCEB b- L0MCEM MCEMCEM y
0,45	M 00LD- CCE D- 00- b C0C y- CO 0 CCECEM CCELDM EEM 00LCCM CM
0,40	E 000 b- M0000'M G0Y LPLDCRCD COM Y CCECEM CCELDM- L CDMCEM
0,35	L CM'M T O CCECD CCECCO CO y O CCECEM CCECEM CCECEM CCELOM CCEM
0,30	Y LDCCECDMCD O y 00 O CCELD E0 CCECEM CCECEM CCEM y
0,25	LDO Mb LD- 00CCEM CO O CEY CM 00CEM CCECEM CCECEM CCECEM
0,20	X O LD b GD CCMY CO 0000CO 000 CCECEM CCECEM CCECEM CCECEM
0,15	M LDO0'M CCECECECECEM CO LOCY CCECEM CCECEM CCECEM CCECEM CCECEM
0,10	MCCEM CCECEM LD- LDCMCEM CCECEM 000 CCECEM CCECEM CCECEM CCECEM
0,05	Y M 0 MCECEM b LD LDCO E Y CO LOM LDCM y CCECEM CCECEM CCECEM
P	O O CCECEM LDCD- 00GD- LD L00 L00 O
ε	O O O O O O O O O O O O O O O O O O

Próba < 5.

**Tabela 3.** Testowanie hipotezy na temat proporcji danej cechy w populacji (a)

Poziom istotno ci 5%, siła 90%, test jednostronny

0,95	« « « « « « « « ID 00y-ID M b y- CMCCDEM
0,90	« « « « ID CD- CD_y_ 0 0 CDCMCM CD
0,85	ID CD0y_ v_ CMCDQ COO 00CD
0,80	« « « « ID 00_y_ CD_* CMCMCCD 00CD
0,75	« « « ID b- CD_ LO_ O CD 60 CO b- LO ID
0,70	* « ID b- CD CMCD CM CD y_ co CD_ E E 00
0,65	« ID b- CD CMCD CM y_ C CD ID 0_ LO E CM
0,60	« CD0_y_ y_ CM0 U) V) CM0 00y_ CD_ CM y_
0,55	ID 00 ID CMCMCCCM b- ID 0000 CDCM0
0,50	CD_ y_ t_ CM CD U) y_ CM0 00CM E ID co EM 0 CD
0,45	00CM_ CD 0000 C_ CMCCCMCM ID y_ 0 ID
0,40	0 CD CD 08 ID CD_ 00 CM LDC CM y_ 00 CD^
0,35	CM CD 00 ID E E y_ CM CD CM CD- ID «
0,30	00CCD_ CD CD_ b_ CD_ CM CD CM CD- LO « «
0,25	ID C U) y_ CD CD_ 00 CD y_ ID y_ CD- LD « * *
0,20	0 CD_ C CDCMCM_ CD y_ 001^ ID « « «
0,15	CD0 ID CM CD_ b* CD 00 CD LO « « « «
0,10	CM CD_ CM y_ CD- CDD « « « « «
0,05	EM CD CM ID y_ 00 ID « « « « « * « «
0,01	0 ID_ ID 0 LO ID 0 E 0 0 ID 0 ID 0 ID



0.50	ID	0	0	0	0	0	ID	0	0
26273 LCCD3 r 03CO ID P* CM 00 ED3 EB CM ED8 CM CLCM	CM GOLO LOGO 03CO gb- LCCM ED CM CM y y-	ID M' MCM* M 9 M CM y M- 00 y- 25 CC 0003 CM 3 CM y M- 00 y-	CMCO CM000 CM b 03'M T-00 24 CC 03 CM 03 CM CM CM	'M 'M CMCO 00 88 CM >M T-00 89 CM 1 CM 03 CM CM CM y y-	LO y GO 03 GDM b CCELD 00:M 00 y- 03 CM CM 00 CM 03 LDC CM y y-	'M M 03 00 03 b* 0 CCO CO 000 y- 80 CM 0 T h* 000 ID CM y y 000 y-	ID 680 0 LD03 co M CM 03 + LCCM 08* CCG 003 Lr y co M CM CM y	'M MID h 00 CM 3 LCM CO 00 CD 00 CM 0 T CM LCC CM y y y CDM F-EDM	LO CCCO 0 D M 03 q LD- CM 00 CDD LOV CM CM CM CM CM y

:- miejsce od Po i (1 - Po)  
Próba < 5.

Tabela 3 (cd.)

(d) Poziom istotno ci 5%, siła 80%, test dwustronny

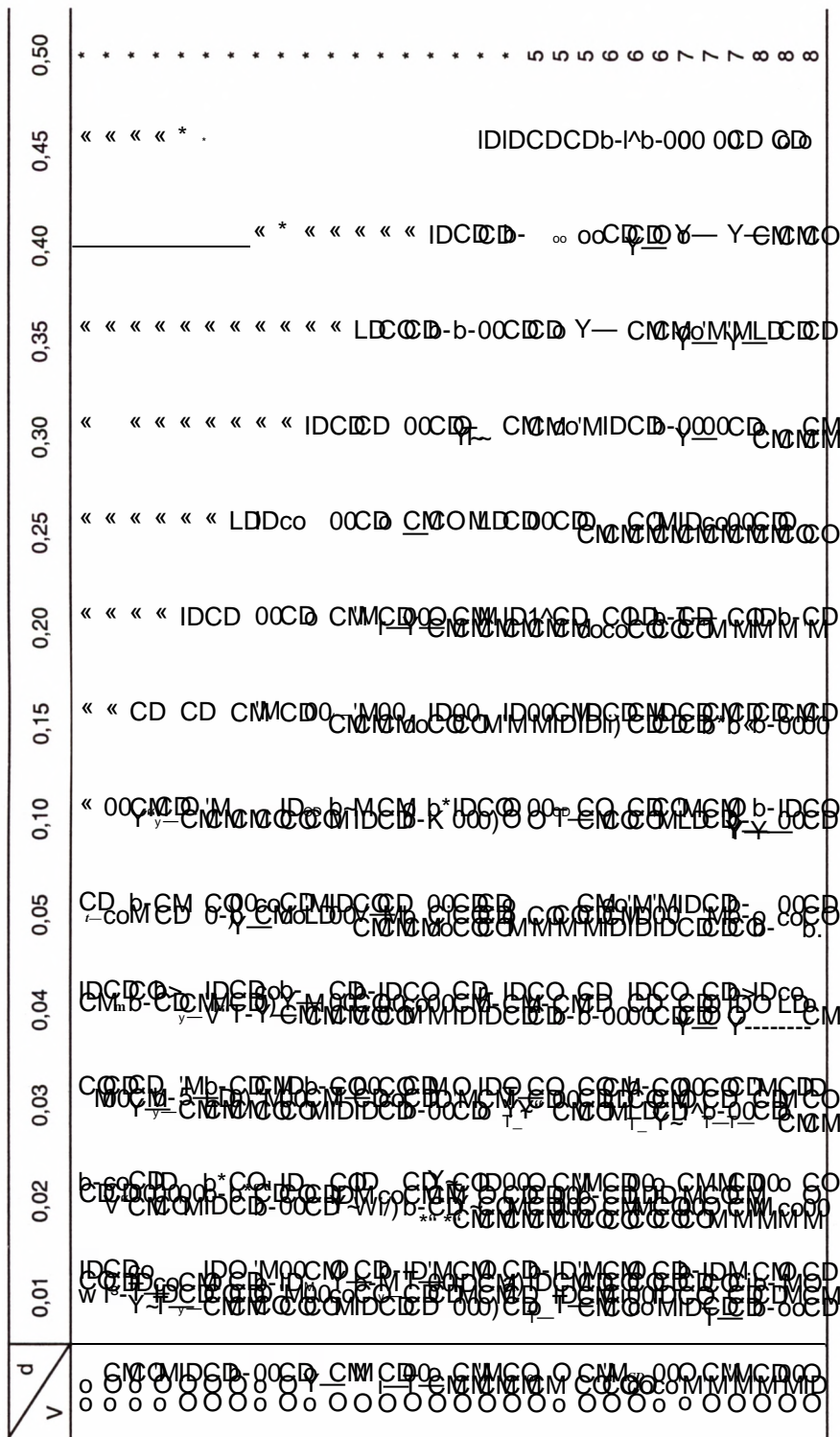
$X$	$ P_a - P_0 $	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

X – miejsce od  $P_0$  i  $(1 - P_0)$ .  
\* Próba < 5.



Tabela 4 (cd.)

(b) Poziom ufno ci 95%



\* Proba < 5.





10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000

0.95	« « ID CD* 000) _ CQ DO 600) 00 CCM CM
0.90	« LDCD- 000 y y y y CMM b y CCM CD b CD- 00 M
0.85	ID CD 0)0 y y y y CMLD00 CCE CCE C0) y C00 00 C0
0.80	CD* o 0 00 CDE) M CMD) 0) 0) 0) M 00b- CM
0.75	b- 000 00 CDD LDCM CCE CCE C0) LDC) C0) C0
0.70	000 y y y y CMM C M CCE CCE C0) C0) C0) C0)
0.65	000 y y y y CMM C M CCE CCE C0) C0) C0) C0)
0.60	0 CMM 0) LDC C0 b LDC C0 LDC C0 C0) C0) C0)
0.55	v- M 00M C0 C0 600) CCM LDC C0 C0) C0) C0)
0.50	0 0
0.45	0 0
0.40	0 0
0.35	0 0
0.30	0 0
0.25	0 0
0.20	0 0
0.15	0 0
0.10	0 0
0.05	0 0
0.00	0 0

Tabela 5 (cd.)

(b) Poziom istotności 5%, siła 80%, test jednostromny

P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,00
0,05	0,05	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,10	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,15	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,20	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,25	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,30	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,35	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,40	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,45	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,50	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,55	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,60	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,65	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,70	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,75	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,80	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,85	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,90	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	0,95	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
0,05	1,00	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

Próba < 5.

**Tabela 5** (cd.)

(c) Poziom istotno ci 5%, siła 80%, test dwustronny

o <sub>id</sub> <sup>a</sup>	CD <sub>2</sub> - CM <sub>0</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub>
o <sub>i</sub>	CD <sub>2</sub> - CM <sub>0</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub>
o <sub>id</sub> <sup>a</sup>	ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub>
o <sub>i</sub>	ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub>
o <sub>id</sub> <sup>a</sup>	ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub>
o <sub>i</sub>	ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub>
o <sub>id</sub> <sup>a</sup>	ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub>
o <sub>i</sub>	ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub>
X /	T - CM <sub>0</sub> ID <sub>1</sub> CD <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> - CM <sub>2</sub> GCD <sub>1</sub> LDO
/ <sup>e1</sup>	O O O O O O O O O O O O
/ <sub>o</sub>	O O O O O O O O O O O O

X - miejsce od P<sub>1</sub> (1 - P<sub>1</sub>), P<sub>2</sub>







Tabela 5 (cd.)

(g) Poziom ist

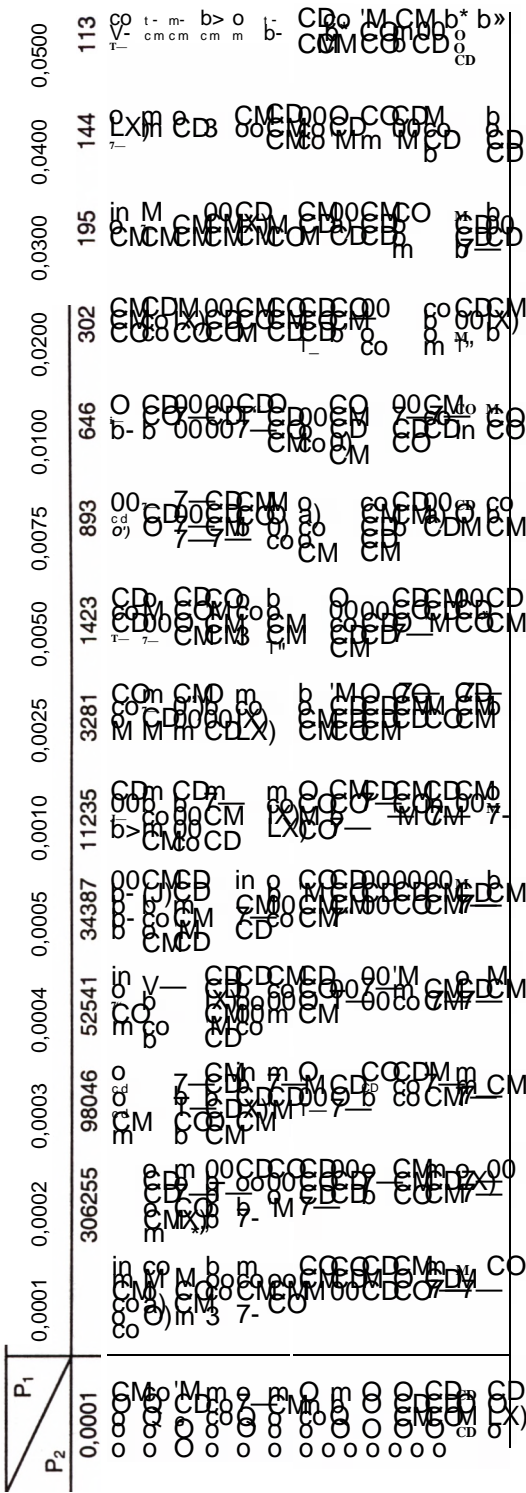


Tabela 5 (cd.)

(h) Poziom istotności 5%, siła 80%, test dwustronny, niewielkie proporcje

$P_2 \backslash P_1$	0,0001	0,0002	0,0003	0,0004	0,0005	0,0010	0,0025	0,0050	0,0075	0,0100	0,0200	0,0300	0,0400	0,0500
0,0001		228767	73239	39247	25686	8392	2451	1063	667	483	226	146	107	85
0,0002	228767		388498	114367	58099	12840	3050	1224	745	530	241	153	112	88
0,0003	73239	388498		546575	154470	19179	3671	1374	815	572	253	160	116	91
0,0004	39247	114367	546575		704104	29040	4356	1523	882	611	264	165	119	93
0,0005	25686	58099	154470	704104		45727	5132	1675	948	648	275	171	123	95
0,0010	8392	12840	19179	29040	45727		11604	2562	1294	836	323	193	136	104
0,0025	2451	3050	3671	4356	5132	11604		9118	2916	1561	465	255	171	127
0,0050	1063	1224	1374	1523	1675	2562	9118		15447	4542	776	368	230	164
0,0075	667	745	815	882	948	1294	2916	15447		21680	1289	514	299	204
0,0100	483	530	572	611	648	836	1561	4542	21680		2254	719	383	250
0,0200	226	241	253	264	275	323	465	776	1289	2254		3789	1110	561
0,0300	146	153	160	165	171	193	255	368	514	719	3789		5277	1484
0,0400	107	112	116	119	123	136	171	230	299	383	1110	5277		6728
0,0500	85	88	91	93	95	104	127	164	204	250	561	1484	6728	







Tabela 6 (cd.)

(c) Poziom ufino ci 95%, dokladno wzgl dna 25%

UJ	CO	COD	0500	05	CDSO	UDCM	CM	04	0D
UD	CMD	CD	00	CM	004	EM	00	0500	4
Ud	ID	000000	UDCO	Y	0005	4	00	UJb	CCM
UJ	ID	00	CM	00	CD	01	4	CM	04
O	CO	0500	3	CDCD	00	05	00	b>	CD
UJ	OC	CM	05	CD	UD	00	CD	004	4
ID	U*	LOG	EM	b	GB	UUD	05	UD	05
UJ	00	ID	ID	1	UD	4	CM	UD	00
o	ID	CC	05	CM	0	4	0	4	0
Hi	1	00	CC	00	UD	03	00	05	00
LO	CM	04	CM	00	DD	00	HE	4	05
LD	UUD	05	CM	00	06	0	CM	04	UD
O	00	CM	CD	UD	05	Y	00	00	00
UJ	05	CD	05	CM	DD	CM	00	0	00
UJ	CD	05	00	CM	UD	UD	CD	CM	0
UJ	00	05	00	CM	03	UD	4	00	00
UJ	0	CM	05	00	CD	CM	0	0	00
0	00	05	00	UD	05	0	0	0	00
N/J	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Dla lsz < 1 wybierz kolumny odpowiadaj cy Pi\*.





Tabela 6 (cd.)

(f) Poziom ufno ci 95%, dokladno wzgl dna 20%

O	b	a	b	b	ID	a	CM	r	88	GD	O	b	00e
LD	e	CM	CM	)	b	00	CD	D	D	LD	L	D	L
LD	CO	00	ID	00	LDC	D	D	D	D	00	ID	60	r
0	a	CD	00	CD	00	b	0	CM	60	00	00	0	ID
EM	a	CO	a	00	CD	a	00	CD	00	EM	CM	D	00
0	CD	CM	00	CD	00	CM	00	CD	00	CM	00	00	00
M7	CD	CM	00	CD	00	CM	00	CD	00	CM	00	00	00
ID	ID	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00
LD	00	ID	00	b	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
CD	b	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
ID	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
8	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00
cd	b	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
ID	b	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
CM	b	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
0	CM	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
ID	CM	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
cm*	b	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
0	a	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00
cm*	00	CM	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00
ID	a	GO	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
0	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
CM	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00
0	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
1	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD	00	CD
N/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Dla lsz < 1 wybierz kolumny odpowiadaj ce 1/lisz i wiersz odpowiadaj cy Pl\*.



Tabela 6 (cd.)

(h) Poziom ufino ci 90%, dokładnie wzgl dna 50%

5,00	692	IB CO G00a GDD GO t CD	3 8 8 8 8 8 8 8
BD	0000 00 000a 00	CCCO P00 EMOC DSM	ID
ID	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	CNCM b b b b b b b b b b b b	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
EM	CMD CD b G0000	CNCM CC CD IDCMD 000	b 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0	e 0 CM 0 000 0000	GM CML P000 CD 0 0 0 0	b 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	0 C O P P 0 0 0 0 0 0 0 0	CM 0 0 EM 000 0 MD	b 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	0 0 0 0 0 0 0 0 EM EP DC 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	b 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	GM GM C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	b 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
8	b 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	co' b 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	0 0 8 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	cm' 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	CM 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	CM 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	cm' 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
ID	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	CM 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
N /	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
04	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Dla lsz < 1 wybierz kolumny odpowiadaj ce 1/lisz i wiersz odpowiadaj cy Pl\*.





Tabela 7 (cd.)

(b) Poziom istotno ci 5%, siła 80%, test dwustronny

Isz <sub>a</sub>	1,25	1,50	1,75	2,00	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	3,75	4,00	4,25	4,50	4,75	5,00
P <sub>2</sub> *	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Dla Isz<sub>a</sub> < 1 wybierz kolumny odpowiadaj ce 1/Isz<sub>a</sub> i wiersz odpowiadaj cy P<sub>2</sub>.\*







**Tabela 8 (cd.).**

(d) Poziom ufno ci 95%, dokladno 50%

RW	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,70	0,80	0,90	
P <sub>2</sub>	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	13	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	16	14	11	7	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

\* Próba < 5.  
 Poniewa RW = P1/P2, RW < 1/P2.  
 Dla RW < 1 wybierz kolumn odpowiadaj c 1/RW i wiersz odpowiadaj cy Pi.

0 0 0

P 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 00

5,00	28765	CDTCDse00ceCD CDECEMCD CDBLDCM
ID	t	CM CDP ID O 00 CM CDECD CDO 00 CM CDECD CM
ID	b	b O CMCNEDP CM CDECD CDO 00 CM CDECD CM
ID	CM	LDCEP ID O CD CM CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	0	S 000 x b 0 b 0 CM CDECD CDECD CDECD 732
ID	co"	O CMC CMO 0 b 00 CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	coD	LD 0 00 00 b 00 CM CDECD CDECD CDECD 767
ID	co	O CMC CMO 00 b 00 CD CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	co'	ID b CD CDECD CDECD CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	cm"	LDCEP CDECD CDECD CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	cm"	o b CDP 00 CDP 00 CDP 00 CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	cm"	S 000 CDB O b 00 CDECD CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	8	00 CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	.	CD CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	0	y b CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	0	y CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD
ID	0	00 CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD CDECD CM CDECD CDECD

Poniewa RW = Pi/P2, RW < 1/P2. Dla RW < 1 wybierz kolumn odpowiadaj c 1/RW i wiersz odpowiadaj cy Pi.





Tabela 8 (cd.)

(g) Poziom ufno ci 90%, dokladno 25%

	5,00	CP <sub>1</sub> co CD <sub>2</sub> b <sub>1</sub> b <sub>2</sub> y <sub>1</sub> y <sub>2</sub>
	4,75	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> in b <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>
	4,50	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> ID <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub>
	4,25	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> ID <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub>
	4,00	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub>
	3,75	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub>
	3,50	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub>
	3,25	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub>
	3,00	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub> CO <sub>9</sub>
	2,75	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub> CO <sub>9</sub> CO <sub>10</sub>
	2,50	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub> CO <sub>9</sub> CO <sub>10</sub> CO <sub>11</sub>
	2,25	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub> CO <sub>9</sub> CO <sub>10</sub> CO <sub>11</sub> CO <sub>12</sub>
	2,00	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub> CO <sub>9</sub> CO <sub>10</sub> CO <sub>11</sub> CO <sub>12</sub> CO <sub>13</sub>
	1,75	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub> CO <sub>9</sub> CO <sub>10</sub> CO <sub>11</sub> CO <sub>12</sub> CO <sub>13</sub> CO <sub>14</sub>
	1,50	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub> CO <sub>9</sub> CO <sub>10</sub> CO <sub>11</sub> CO <sub>12</sub> CO <sub>13</sub> CO <sub>14</sub> CO <sub>15</sub>
	1,25	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub> CO <sub>9</sub> CO <sub>10</sub> CO <sub>11</sub> CO <sub>12</sub> CO <sub>13</sub> CO <sub>14</sub> CO <sub>15</sub> CO <sub>16</sub>
	1,00	CO <sub>1</sub> ID <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> CO <sub>4</sub> CO <sub>5</sub> CO <sub>6</sub> CO <sub>7</sub> CO <sub>8</sub> CO <sub>9</sub> CO <sub>10</sub> CO <sub>11</sub> CO <sub>12</sub> CO <sub>13</sub> CO <sub>14</sub> CO <sub>15</sub> CO <sub>16</sub> CO <sub>17</sub>
RW		0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
P <sub>2</sub>		0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Poniewa RW = P1/P2, RW < 1/P2.  
Dla RW < 1 wybierz kolumn odpowiadaj c 1/RW i wiersz odpowiadaj cy Pi.

Tabela 8 (cd.)

(h) Poziom ufno ci 90%, dokladno 50%

RW P <sub>2</sub>	1,00	1,25	1,50	1,75	2,00	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	3,75	4,00	4,25	4,50	4,75	5,00
0,01	1116	1003	928	874	834	803	778	757	740	726	713	703	693	685	678	671	665
0,02	552	496	459	432	412	396	383	373	365	357	351	346	341	337	333	330	327
0,03	365	327	302	284	271	260	252	245	240	235	231	227	224	221	219	217	215
0,04	271	243	224	211	200	193	186	181	177	173	170	168	165	163	161	160	158
0,05	215	192	177	166	158	152	147	143	139	137	134	132	130	128	127	126	124
0,10	102	91	83	78	74	71	68	66	64	63	62	61	60	59	58	57	57
0,15	64	57	52	48	46	43	42	40	39	38	38	37	36	36	35	35	34
0,20	46	40	36	33	31	30	29	28	27	26	25	25	24	24	24	23	23
0,25	34	30	27	25	23	22	21	20	19	18	18	18	17				
0,30	27	23	21	19	17	16	16	15	14								
0,35	21	18	16	15	13	12	12	11									
0,40	17	15	13	11	10	10	9										
0,45	14	12	10	9	8												
0,50	12	10	8	7	6												
0,55	10	8	6	5													
0,60	8	6	5														
0,70	5	*															
0,80	*	*															
0,90	*																

\* Próba &lt; 5.

Poniewa RW = P1/P2, RW &lt; 1/P2.

Dla RW &lt; 1 wybierz kolumn odpowiadaj c 1/RW i wiersz odpowiadaj cy Pi.

**Tabela 9.** Badania kohortowe - okre lenie liczebno ci próby dla testowania hipotezy na temat ryzyka wzgl dnego

(a) Poziom ufno ci 5%, dokladno 90%, test dwustronny

RW <sub>a</sub>	P <sub>2</sub>									
0,01	1,25									
0,02	1,50									
0,03	1,75									
0,04	2,00									
0,05	2,25									
0,10	2,50									
0,15	2,75									
0,20	3,00									
0,25	3,25									
0,30	3,50									
0,35	3,75									
0,40	4,00									
0,45	4,25									
0,50	4,50									
0,55	4,75									
0,60	5,00									
0,70										
0,80										

Poniiewa RW<sub>a</sub> = P1/P2, RW<sub>a</sub> < 1/P<sub>2</sub>.  
 Dla RW<sub>a</sub> < 1 wybierz kolumn odpowiadaj c 1/RW<sub>a</sub> i wiersz odpowiadaj cy P<sub>1</sub>.

Tabela 9 (cd.)

(b) Poziom ufno ci 5%, dokladno 90%, test dwustronny

$P_2 \backslash RW_a$	1,25	1,50	1,75	2,00	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	3,75	4,00	4,25	4,50	4,75	5,00
0,01	27946	7752	3785	2319	1606	1199	943	769	644	552	481	425	379	342	311	285
0,02	13814	3827	1866	1142	789	589	462	376	315	269	234	207	184	166	151	138
0,03	9103	2518	1226	749	517	385	302	245	205	175	152	134	119	107	97	89
0,04	6747	1864	906	553	381	283	222	180	150	128	111	97	87	78	70	64
0,05	5334	1471	714	435	299	222	174	141	117	100	86	76	67	60	54	49
0,10	2508	686	330	200	136	100	77	62	51	43	37	32	28	25	22	20
0,15	1566	425	202	121	82	59	45	36	29	24	20	17	15	13	11	10
0,20	1095	294	138	82	54	39	29	23	18	15	12	10	8	7	6	5
0,25	812	215	100	58	38	27	20	15	12	9	7	6	5	4	3	2
0,30	623	163	74	42	27	19	13	10	7	5	4	3	2	1	1	1
0,35	489	125	56	31	19	13	9	7	5	4	3	2	1	1	1	1
0,40	388	97	42	23	14	8	6	5	4	3	2	1	1	1	1	1
0,45	309	76	32	16	10	7	5	4	3	2	1	1	1	1	1	1
0,50	247	58	23	11	7	5	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1
0,55	195	44	16	8	5	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1
0,60	152	32	12	6	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0,70	85	18	7	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0,80	35	10	5	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Poniewa  $RW = P1/P2, RW < 1/P2$ .Dla  $RW < 1$  wybierz kolumn odpowiadaj c  $1/RW$  i wiersz odpowiadaj cy  $P_1$ .

Tabela 9 (cd.)

(c) Poziom ufno 5%, dokładno 50%, test dwustronny

RW <sub>a</sub> P <sub>2</sub>	1,25	1,50	1,75	2,00	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	3,75	4,00	4,25	4,50	4,75	5,00
0,01	13675	3794	1853	1136	787	588	462	377	316	271	236	209	186	168	153	140
0,02	6760	1873	914	559	387	289	227	185	155	133	115	102	91	82	75	68
0,03	4455	1233	601	367	254	189	148	121	101	86	75	66	59	53	48	44
0,04	3302	913	444	271	187	139	109	89	74	63	55	49	43	39	35	32
0,05	2611	721	350	214	147	110	86	70	58	50	43	38	34	30	27	25
0,10	1228	337	162	98	67	50	39	31	26	22	19	17	15	13	12	11
0,15	767	209	100	60	41	30	23	18	15	13	11	9	8	7	6	6
0,20	536	145	69	41	27	20	15	12	10	8	7	6	5	*	*	*
0,25	398	106	50	29	19	14	10	8	7	5	*	*	*	*	*	*
0,30	306	81	37	22	14	10	7	6	*	*	*	*	*	*	*	*
0,35	240	62	28	16	10	7	5									
0,40	191	49	22	12	7	5										
0,45	152	38	16	9												
0,50	122	29	12	6												
0,55	96	22	9													
0,60	75	17														
0,70	42															
0,80	18															

\* Próba &lt; 5.

Poniewa  $RW = P1/P2, RW < 1/P2$ .miadającą  $1/RW_a$  m  $\bar{L}$   $\bar{C}_{form}$   $\bar{C}_{ajacy}$



Tabela 10 (cd.)

(c) Poziom ufności 95%,  $d^* = 2$ 

N \ P	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50	0,40	0,30	0,20	0,10	0,05	0,025	0,0125
	100	4	6	7	8	10	13	18	27	48	77	100
200	5	6	7	8	11	14	19	28	54	98	155	200
1000	5	6	7	8	11	14	19	29	60	118	227	417
2000	5	6	7	8	11	14	19	30	61	122	238	455
2500	5	6	7	8	11	14	19	30	61	122	242	467
5000	5	6	7	8	11	14	19	30	61	123	246	486
10000	5	6	7	9	11	14	19	30	61	123	248	493
15000	5	6	7	9	11	14	19	30	61	124	248	497
20000	5	6	7	9	11	14	19	30	61	124	251	502
25000	5	6	7	9	11	14	19	30	62	124	251	502
50000	5	6	7	9	11	14	19	30	62	125	251	502
$\infty$	5	6	7	9	11	14	19	30	62	125	251	502

(d) Poziom ufności 95%,  $d^* = 3$ 

N \ P	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50	0,40	0,30	0,20	0,10	0,05	0,025	0,0125
	100	6	7	9	10	13	16	22	32	58	88	100
200	6	7	9	11	13	17	23	34	66	116	176	200
1000	6	7	9	11	13	17	24	36	74	145	275	501
2000	6	7	9	11	13	17	24	37	75	150	291	552
2500	6	7	9	11	13	17	24	37	75	150	297	571
5000	6	7	9	11	13	17	24	37	75	152	303	596
10000	6	7	9	11	13	17	24	37	75	152	305	607
15000	6	7	9	11	13	17	24	37	75	152	306	610
20000	6	7	9	11	13	17	24	37	75	153	307	614
25000	6	7	9	11	13	17	24	37	76	153	307	618
50000	6	7	9	11	13	17	24	37	76	155	309	619
$\infty$	6	7	9	11	13	17	24	37	76	155	309	619

Tabela 10 (cd.)

(e) Poziom ufno ci 95%, d =

$\alpha, \beta$	$r^*$	0,70
b- r*. is.		10
		10
		10
		10
		10
		10
		10
		10
		10
		10
		10
		10

$\infty$

(f) Poziom ufności 90%, d\* = 0

$\frac{P}{N}$	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50	0,40	0,30	0,20	0,10	0,05	0,025	0,0125
100	2	2	2	3	4	5	7	10	20	37	78	94
200	2	2	2	3	4	5	7	11	21	41	78	120
1000	2	2	2	3	4	5	7	11	22	44	87	168
2000	2	2	2	3	4	5	7	11	22	45	89	175
2500	2	2	2	3	4	5	7	11	22	45	90	177
5000	2	2	2	3	4	5	7	11	22	45	91	181
10000	2	2	2	3	4	5	7	11	22	45	91	182
15000	2	2	2	3	4	5	7	11	22	45	91	182
20000	2	2	2	3	4	5	7	11	22	45	91	184
25000	2	2	2	3	4	5	7	11	23	45	92	184
50000	2	2	2	3	4	5	7	11	23	46	92	184
$\infty$	2	2	2	3	4	5	7	11	23	46	92	184



Tabela 10 (cd.)  
 (g) Poziom ufno ci 90%, d

o: O  
 CMinr^oooooooooooooooooooo  
 ccccccccccccccccccccccccc

o: O  
 O8O  
 lomminioioininioioio

o: O  
 CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC

∞  
 ∞

(h) Poziom ufności 90%, d\* = 2

P	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50	0,40	0,30	0,20	0,10	0,05	0,025	0,0125
100	4	5	6	7	9	12	16	23	43	71	100	100
200	4	5	6	7	9	12	16	24	47	86	141	199
1000	4	5	6	7	9	12	16	25	51	101	195	366
2000	4	5	6	7	9	12	16	25	52	104	203	391
2500	4	5	6	7	9	12	16	25	52	104	206	401
5000	4	5	6	7	9	12	16	25	52	105	209	414
10000	4	5	6	7	9	12	16	25	52	105	210	418
15000	4	5	6	7	9	12	16	25	52	105	211	424
20000	4	5	6	7	9	12	16	25	52	105	211	426
25000	4	5	6	8	9	12	17	25	52	105	212	427
50000	4	5	6	8	9	12	17	25	52	106	212	427
∞	4	5	6	8	9	12	17	25	52	106	212	427

Tabela 10 (cd.)  
(i) Poziom ufno ci 90%, d



**Tabela 11.** Liczebność próby, jeśli proporcja cechy w danej populacji jest równa określonej wartości granicznej  
(a) Poziom istotności 5%, siła 90%, test jednostronny ( $P_a < P_0$ )

$P_0$	0,10		0,15		0,20		0,25		0,30		0,35		0,40		0,45		0,50		
$P_a$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	
0,05	16	76	6	40	3	25	2	18	2	13	1	10	1	10	1	8	1	6	0
0,10	378	45	109	14	54	8	33	5	22	4	16	3	12	2	10	2	10	2	2
0,15	498	84	137	25	66	13	39	8	26	6	19	4	14	3	14	4	14	3	3
0,20		601	132	161	38	75	19	44	12	29	8	20	6	20	6	20	6	6	6
0,25		686	186	180	52	83	25	48	15	31	10	10	10	10	10	10	10	10	10
0,30		753	242	195	66	88	31	50	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
0,35		804	298	205	88	88	31	50	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
0,40		837	352	211	93	93	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
0,45		853	402	211	93	93	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
$P_0$	0,55		0,60		0,65		0,70		0,75		0,80		0,85		0,90		0,95		
$P_a$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	$d^*$	$n$	
0,05	0	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1
0,10	2	8	2	7	2	7	2	7	2	7	2	7	2	7	2	7	2	7	2
0,15	3	8	3	9	3	7	3	7	3	7	3	7	3	7	3	7	3	7	3
0,20	5	11	5	11	5	9	5	9	5	9	5	9	5	9	5	9	5	9	5
0,25	7	16	7	16	7	12	7	12	7	12	7	12	7	12	7	12	7	12	7
0,30	12	22	9	16	7	12	5	9	4	7	3	5	2	5	2	5	2	5	2
0,35	22	33	15	22	10	16	8	11	5	8	4	6	3	6	3	5	2	5	2
0,40	43	52	25	32	16	22	11	15	8	11	6	8	5	8	4	6	3	5	2
0,45	104	93	48	51	27	31	17	21	12	14	8	10	6	8	5	7	4	6	3
0,50	444	210	114	91	51	49	29	30	18	19	12	13	8	10	6	7	4	6	3
0,55	834	834	477	203	120	87	53	46	29	27	18	17	12	13	8	9	6	5	3
0,60		496	191	123	80	53	42	29	24	17	14	10	8	7	5	4	3	2	1
0,65		746	501	176	122	72	52	36	27	20	15	11	8	7	5	4	3	2	1
0,70		676	488	156	116	62	48	30	24	17	14	10	8	7	5	4	3	2	1
0,75		589	455	131	104	49	34	24	18	14	10	8	7	5	4	3	2	1	0
0,80		589	455	131	104	49	34	24	18	14	10	8	7	5	4	3	2	1	0
0,85		589	455	131	104	49	34	24	18	14	10	8	7	5	4	3	2	1	0
0,90		589	455	131	104	49	34	24	18	14	10	8	7	5	4	3	2	1	0

**Tabela 11 (cd.)**  
**(b) Poziom istotności 5%, siła 90%, test jednostronny ( $P_a < P_0$ )**

$P_0 \backslash P_a$	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,05	n 184 d* 11	n 60 d* 4	n 32 d* 2	n 21 d* 1	n 15 d* 1	n 11 d* 1	n 8 d* 0	n 7 d* 0	n 5 d* 0
0,10	n 283 d* 32	n 83 d* 10	n 368 d* 60	n 42 d* 5	n 26 d* 3	n 18 d* 2	n 13 d* 2	n 10 d* 1	n 8 d* 1
0,15	n 441 d* 95	n 103 d* 18	n 441 d* 95	n 103 d* 18	n 50 d* 9	n 30 d* 4	n 20 d* 4	n 14 d* 3	n 11 d* 2
0,20	n 501 d* 133	n 119 d* 27	n 501 d* 133	n 119 d* 27	n 50 d* 9	n 30 d* 4	n 20 d* 4	n 14 d* 3	n 11 d* 2
0,25	n 548 d* 173	n 133 d* 37	n 548 d* 173	n 133 d* 37	n 50 d* 9	n 30 d* 4	n 20 d* 4	n 14 d* 3	n 11 d* 2
0,30	n 583 d* 213	n 142 d* 47	n 583 d* 213	n 142 d* 47	n 58 d* 10	n 35 d* 10	n 23 d* 7	n 13 d* 3	n 7 d* 1
0,35	n 606 d* 252	n 149 d* 57	n 606 d* 252	n 149 d* 57	n 67 d* 26	n 22 d* 8	n 15 d* 4	n 10 d* 3	n 7 d* 2
0,40	n 617 d* 288	n 153 d* 66	n 617 d* 288	n 153 d* 66	n 19 d* 7	n 13 d* 5	n 9 d* 3	n 7 d* 2	n 5 d* 1
0,45									

$P_0 \backslash P_a$	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95
0,05	n 5 d* 0	n 5 d* 1	n 5 d* 1	n 5 d* 1	n 5 d* 1	n 5 d* 1	n 5 d* 1	n 5 d* 1	n 5 d* 1
0,10	n 6 d* 1	n 6 d* 2	n 6 d* 2	n 6 d* 2	n 6 d* 2	n 6 d* 2	n 6 d* 2	n 6 d* 2	n 6 d* 2
0,15	n 8 d* 2	n 8 d* 3	n 8 d* 3	n 8 d* 3	n 8 d* 3	n 8 d* 3	n 8 d* 3	n 8 d* 3	n 8 d* 3
0,20	n 11 d* 3	n 11 d* 4	n 11 d* 4	n 11 d* 4	n 11 d* 4	n 11 d* 4	n 11 d* 4	n 11 d* 4	n 11 d* 4
0,25	n 16 d* 5	n 16 d* 7	n 16 d* 7	n 16 d* 7	n 16 d* 7	n 16 d* 7	n 16 d* 7	n 16 d* 7	n 16 d* 7
0,30	n 24 d* 9	n 24 d* 12	n 24 d* 12	n 24 d* 12	n 24 d* 12	n 24 d* 12	n 24 d* 12	n 24 d* 12	n 24 d* 12
0,35	n 38 d* 15	n 38 d* 17	n 38 d* 17	n 38 d* 17	n 38 d* 17	n 38 d* 17	n 38 d* 17	n 38 d* 17	n 38 d* 17
0,40	n 68 d* 30	n 68 d* 33	n 68 d* 33	n 68 d* 33	n 68 d* 33	n 68 d* 33	n 68 d* 33	n 68 d* 33	n 68 d* 33
0,45	n 154 d* 74	n 154 d* 80	n 154 d* 80	n 154 d* 80	n 154 d* 80	n 154 d* 80	n 154 d* 80	n 154 d* 80	n 154 d* 80
0,50	n 615 d* 317	n 615 d* 340	n 615 d* 340	n 615 d* 340	n 615 d* 340	n 615 d* 340	n 615 d* 340	n 615 d* 340	n 615 d* 340
0,55	n 600 d* 317	n 600 d* 340	n 600 d* 340	n 600 d* 340	n 600 d* 340	n 600 d* 340	n 600 d* 340	n 600 d* 340	n 600 d* 340
0,60	n 573 d* 353	n 573 d* 353	n 573 d* 353	n 573 d* 353	n 573 d* 353	n 573 d* 353	n 573 d* 353	n 573 d* 353	n 573 d* 353
0,65	n 534 d* 534	n 534 d* 534	n 534 d* 534	n 534 d* 534	n 534 d* 534	n 534 d* 534	n 534 d* 534	n 534 d* 534	n 534 d* 534
0,70	n 483 d* 483	n 483 d* 483	n 483 d* 483	n 483 d* 483	n 483 d* 483	n 483 d* 483	n 483 d* 483	n 483 d* 483	n 483 d* 483
0,75	n 419 d* 419	n 419 d* 419	n 419 d* 419	n 419 d* 419	n 419 d* 419	n 419 d* 419	n 419 d* 419	n 419 d* 419	n 419 d* 419
0,80	n 342 d* 342	n 342 d* 342	n 342 d* 342	n 342 d* 342	n 342 d* 342	n 342 d* 342	n 342 d* 342	n 342 d* 342	n 342 d* 342
0,85	n 253 d* 253	n 253 d* 253	n 253 d* 253	n 253 d* 253	n 253 d* 253	n 253 d* 253	n 253 d* 253	n 253 d* 253	n 253 d* 253
0,90	n 150 d* 150	n 150 d* 150	n 150 d* 150	n 150 d* 150	n 150 d* 150	n 150 d* 150	n 150 d* 150	n 150 d* 150	n 150 d* 150

† Próba < 5.

**Tabela 11 (cd.)**  
 (c) Poziom istotności 5%, siła 50%, test jednostronny ( $P_a < P_o$ )

$P_o \backslash P_a$	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,05	n 98 d* 4	n 35 d* 1	n 20 d* 1	n 13 d* 1	n 10 d* 0	n 7 d* 0	n 6 d* 0	n 5 d* 0	n 5 d* 0
0,10	n 138 d* 13	n 44 d* 4	n 26 d* 3	n 23 d* 2	n 15 d* 1	n 10 d* 1	n 8 d* 0	n 6 d* 0	n 5 d* 0
0,15	n 174 d* 26	n 51 d* 7	n 26 d* 3	n 26 d* 3	n 16 d* 2	n 11 d* 1	n 8 d* 1	n 6 d* 0	n 5 d* 0
0,20	n 203 d* 40	n 203 d* 40	n 11 d* 1	n 28 d* 5	n 17 d* 3	n 11 d* 2	n 8 d* 1	n 5 d* 0	n 2 d* 0
0,25	n 228 d* 57	n 228 d* 57	n 57 d* 15	n 228 d* 57	n 62 d* 15	n 29 d* 7	n 17 d* 4	n 11 d* 2	n 2 d* 0
0,30	n 247 d* 74	n 247 d* 74	n 74 d* 19	n 247 d* 74	n 247 d* 74	n 65 d* 19	n 30 d* 9	n 17 d* 5	n 5 d* 1
0,35	n 260 d* 91	n 260 d* 91	n 91 d* 23	n 260 d* 91	n 260 d* 91	n 260 d* 91	n 107 d* 23	n 68 d* 17	n 27 d* 10
0,40	n 268 d* 107	n 268 d* 107	n 107 d* 27	n 268 d* 107	n 268 d* 107	n 268 d* 107	n 268 d* 107	n 271 d* 68	n 121 d* 27
0,45	n 271 d* 121	n 271 d* 121	n 121 d* 27	n 271 d* 121	n 271 d* 121	n 271 d* 121	n 271 d* 121	n 271 d* 121	n 271 d* 121

$P_o \backslash P_a$	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95
0,05	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †
0,10	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †
0,15	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †	n † d* †
0,20	n 5 d* 0	n 5 d* 1	n 6 d* 1	n 6 d* 1	n 6 d* 1	n 6 d* 1	n 6 d* 1	n 6 d* 1	n 6 d* 1
0,25	n 8 d* 2	n 8 d* 2	n 8 d* 2	n 8 d* 2	n 8 d* 2	n 8 d* 2	n 8 d* 2	n 8 d* 2	n 8 d* 2
0,30	n 11 d* 3	n 11 d* 3	n 11 d* 3	n 11 d* 3	n 11 d* 3	n 11 d* 3	n 11 d* 3	n 11 d* 3	n 11 d* 3
0,35	n 17 d* 5	n 17 d* 5	n 17 d* 5	n 17 d* 5	n 17 d* 5	n 17 d* 5	n 17 d* 5	n 17 d* 5	n 17 d* 5
0,40	n 30 d* 12	n 30 d* 12	n 30 d* 12	n 30 d* 12	n 30 d* 12	n 30 d* 12	n 30 d* 12	n 30 d* 12	n 30 d* 12
0,45	n 67 d* 30	n 67 d* 30	n 67 d* 30	n 67 d* 30	n 67 d* 30	n 67 d* 30	n 67 d* 30	n 67 d* 30	n 67 d* 30
0,50	n 268 d* 134	n 260 d* 134	n 260 d* 134	n 260 d* 134	n 260 d* 134	n 260 d* 134	n 260 d* 134	n 260 d* 134	n 260 d* 134
0,55	n 260 d* 143	n 260 d* 143	n 260 d* 143	n 260 d* 143	n 260 d* 143	n 260 d* 143	n 260 d* 143	n 260 d* 143	n 260 d* 143
0,60	n 247 d* 148	n 247 d* 148	n 247 d* 148	n 247 d* 148	n 247 d* 148	n 247 d* 148	n 247 d* 148	n 247 d* 148	n 247 d* 148
0,65	n 228 d* 148	n 228 d* 148	n 228 d* 148	n 228 d* 148	n 228 d* 148	n 228 d* 148	n 228 d* 148	n 228 d* 148	n 228 d* 148
0,70	n 203 d* 142	n 203 d* 142	n 203 d* 142	n 203 d* 142	n 203 d* 142	n 203 d* 142	n 203 d* 142	n 203 d* 142	n 203 d* 142
0,75	n 174 d* 142	n 174 d* 142	n 174 d* 142	n 174 d* 142	n 174 d* 142	n 174 d* 142	n 174 d* 142	n 174 d* 142	n 174 d* 142
0,80	n 138 d* 110	n 138 d* 110	n 138 d* 110	n 138 d* 110	n 138 d* 110	n 138 d* 110	n 138 d* 110	n 138 d* 110	n 138 d* 110
0,85	n 98 d* 83	n 98 d* 83	n 98 d* 83	n 98 d* 83	n 98 d* 83	n 98 d* 83	n 98 d* 83	n 98 d* 83	n 98 d* 83
0,90	n 6 d* 4	n 6 d* 4	n 6 d* 4	n 6 d* 4	n 6 d* 4	n 6 d* 4	n 6 d* 4	n 6 d* 4	n 6 d* 4
0,95	n 11 d* 11	n 11 d* 11	n 11 d* 11	n 11 d* 11	n 11 d* 11	n 11 d* 11	n 11 d* 11	n 11 d* 11	n 11 d* 11
0,90	n 52 d* 46	n 52 d* 46	n 52 d* 46	n 52 d* 46	n 52 d* 46	n 52 d* 46	n 52 d* 46	n 52 d* 46	n 52 d* 46

† Próba &lt; 5.

**Tabela 12.** Testowanie hipotezy o współczynnikach zapadalności dla określonej precyzji względnej

e	Poziom ufności		
	99%	95%	90%
0,01	66358	38417	27061
0,02	16590	9605	6766
0,03	7374	4269	3007
0,04	4148	2402	1692
0,05	2655	1537	1083
0,06	1844	1068	752
0,07	1355	785	553
0,08	1037	601	423
0,09	820	475	335
0,10	664	385	271
0,12	461	267	188
0,14	339	197	139
0,16	260	151	106
0,18	205	119	84
0,20	166	97	68
0,22	138	80	56
0,24	116	67	47
0,26	99	57	41
0,28	85	50	35
0,30	74	43	31
0,32	65	38	27
0,34	58	34	24
0,36	52	30	21
0,38	46	27	19
0,40	42	25	17
0,42	38	22	16
0,44	35	20	14
0,46	32	19	13
0,48	29	17	12
0,50	27	16	11

**Tabela 13.** Testowanie hipotezy, czy współczynnik zapadalno ci jest równy jakiej szczególnej warto ci (a) Poziom istotno ci 5%, siła 90%, test jednostronny

0,95	« « LDCDD0CDCMD CD M3 LO b p 00M-CM CM8 CDCDD0 CM8 EM
0,90	« LOIDb 000 CCD CDCD GCMEMCO co y-y-y-CMCMWID y- CMEM EM EM
0,85	« IDCdb CD y-y-CDD O CODIDb y- EM O y-y-CMCO y-CMCO CM CO EM
0,80	« IDCdb CDCMED O co GCMEMCO ID LOO GD y-CMCO EM EM EM EM EM
0,75	« IDCDD00 C00IDb b LDG y- CM00 CM D M' O y-y-y-CM0 LDG y- CM00 EM LDCM O
0,70	« IDCDD0 y-ID CMCO to M' GCD GD GO y-ID CMCO (001) EM GD 80b EM=CD
0,65	« LD b CDC00CD 000 LDCM 00 co GD 00 LD y-y-EM CD y-co CO ID m- y- 00 LD
0,60	ID b O T-EM8 p GCMEMCO GCMEMCO LO O y-T-EM8 LD y-EM CM CO y- b LO
0,55	* CD00CM b 000 O CB G0LDG0 ID LOGD y-EM CM8 CM8 CO 00CD coCM
0,50	CD DCO b CMCD (y-β) 00 LCM M- 000 ID CM0 b (y-β) 00 LCM M- 000 ID
0,45	ID b O CDCD CMCD GCMEMCO CED 00CD y-y-EM EM 8 EM CD00CM8 y-y-
0,40	LD b CM CCDD 9 GCM CO Gb CM00 co CM y-EM O CD 8 EM 00LDCCM y- y- CM
0,35	ID 00 LD =COO EB b GCMEMCO LOCCO CM CD y-CO0 EB 8 EM CM y- y-
0,30	LO p b CB GCM GCM0 LOGO O CD00b y-CMDEB CM CO ID CM y- y- y-
0,25	CD co b CD CM 00 LD 00 y- y- CM CD00b b CDCD EM CM 8 CM y- y-
0,20	b CM CD EB b 00 M- CD00b b CDCD LDLD y- CM8 CLDCM y- y-
0,15	0 b GCMCO00 00b CDCDIDID « « « « y-CO y- y-
0,10	CM LD 00 00b CDCDID _____ « y- y-
0,05	y 000CDD « « « * « « « « « « « « « y- y-

Próba < 5.





Tabela 13 (cd.)

(c) Poziom istotności 5%, siła 90%, test dwustronny

in o' o'	Lo co s co q... CMb	CDM	CM	EM	CMCD	
o' o'	ID CD S O) y" co-	CM	CM	CM	CM	CM
ID o'	ID co oo ce V-	M	00	M	CM	CM
o'	ID CD 00 O	CM	CM	CM	CM	CM
ID o'	ID S 00 q, ce	y"	CM	CM	CM	CM
o' o'	ID o) y in e	CM	CM	CM	CM	CM
ID o'	L O- cd cm co	CM	CM	CM	CM	CM
o' o'	CD- O CO CD	CM	CM	CM	CM	CM
ID o'	COO y- y-	CM	CM	CM	CM	CM
ID o'	co 00 CM b* 00	CM	CM	CM	CM	CM
ID o'	CD d ce y b	CM	CM	CM	CM	CM
o' o'	CD CO 00 LD 00	CM	CM	CM	CM	CM
ID o'	1^ T- O O CM CD	in	o	CD	CD	CD
o' o'	b « CO 00 CM 1- 0 CM	00	r	y	b	M
ID o'	00 r- r ca	CM	CM	CM	CM	CM
o' o'	O CO S M-	CM	CM	CM	CM	CM
ID o'	T CO CM CM 00 M T	CD	00	CD	CD	CD
o' o'	00 V V CM D-	CD	in	LD	«	«
LO o'	1 CD CO in	«	«	«	«	«

Próba < 5.

**Tabela 13** (cd.)

(d) Poziom istotno ci 5%, siła 80%, test dwustronny



Tabela 14 (cd.)

LOCD- cr)	CCCD- CDM- LDCM- CD- y~VEMEMCOMED)ED	22	895	422			
LOCD00CT- M	EMCTCTIBCTO- CT) EMENCO- y- CM- CT)	3	3790	1004			4235
LOCD00- CMLDen- LDM- 00CT- LDCM- CD- y- y- ENCOM- ED- b- >- CD)		3	3369	3790			1004 4235
LOb- 00- C- C- C- CT) - C- C- M- S- y- y- ENENM- ED- y- LDC- CT)		4	3369	895			422
LOb* 00- y- r- 00- LD- CT- EN- 00- CM- y- y- ENCO- D- CO- CM- CM- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		5	2974	793			376 225
CD- CT- C- M- D- CT- C- C- C- M- C- D- y- y- ENENM- M- C- P- y- CM- LDC- M- CM- CM-		6	697	332			199 136
CD- b- CT- C- C- M- C- C- C- D- LDC- C- M- y- y- ENCO- LDC- Den- 00- M- C- P- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		7	291	176			120 90
CD00- M- y- CT- C- C- T- C- C- D- C- C- M- M- y- y- ENENM- y- LDC- C- C- P- y- EN- M- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		8	153	106			79 62
CD00- T- ED- b- M- C- D- LD- 00- b- CD- y- y- ENCO- C- M- y- C- C- O- EN- CM- CM- CM- CM-		9	92	69			55 45
CD00- C- M- 00- CT) - C- M- 00- LDC- C- C- C- C- C- y- y- CM- LDC- P- CM- y- C- C- C- C- y- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		10	60	48			39 34
CDen- M- EM- CT- CT- CT- LD- y- 00- C- C- D- b- >- y- y- ENCO- y- CT- y- y- y- y- LDC- C- C- D- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		11	41	34			29 26
b- y- C- C- T- C- C- C- b- LDC- M- C- C- T- C- C- C- y- y- ENCO- LDC- C- C- D- C- M- LDC- M- LDC- M- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		12	29	25			22 20
CM- C- C- C- M- en- M- C- C- C- T- C- CM- y- LD- C- D- T- C- C- M- C- C- M- CM- CM-		13	22	19			17 16
00- M- CT- C- T- C- D- M- C- C- T- C- b- en- M- y- y- CM- C- C- C- C- C- M- LDC- C- C- M- C- M- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		14	16	15			14 13
0000- LO- CM- C- C- C- C- C- T- en- M- b- LD- y- y- LO- CM- C- C- C- C- C- C- C- M- CM- y- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		15	13	12			11 11
0- CT- C- C- C- C- C- T- C- C- T- C- M- 0- C- M- C- C- M- y- y- CM- CM- CM- CM- CM- CM- CM- y- y- y- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		16	10	10			9 9
M- en- C- C- en- C- M- M- CM- y- O- C- T- C- y- y- LD- LDC- CM- CM- y- y- y- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		17	8	8			8 7
en- CM- CT- C- T- 0- M- C- M- D- CT) 000000b>b- y- y- CM- y- y- y- y- y- y- y- y- y- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		18	7	6			6 6
CTM- Q- 0000b- b- C- C- C- C- C- C- C- C- D- b- y- y- y- y- y- y- y- y- y- y- y- y- y- CM- CM- CM- CM- CM- CM-		19	5	5			5 5

OT-r-wodchcvo / AF / I do idokderndoidors  
 oooooooooooooo 0,75 0,80 0,85 0,90 0,95

**Tabela 14** (cd.)

(c) Poziom istotno ci 5%, siła 90%, test dwustronny

05	o	EM	00	EM	co	Lo	CD	CD	EM	EM	0	7197
05	T	~	y	y	CM	08	LD	CD	05	0	0	7197
CD	T	co	y	EM	08	M	00	05	00	T	00	6440
05	y	~	y	EM	00	ID	05	05	00	CO	EM	1522
05	y	~	y	00	CM	05	M	LD	EM	EM	00	638
05	EM	h	0	CD	co	CM	05	05	CO	EM	0	339
0	y	y	y	CM	CD	05	05	05	05	05	05	152
0	y	co	y	CM	00	ID	05	05	05	05	05	134
0	y	y	y	CM	4	CD	05	05	05	05	05	93
0	y	~	y	CM	00	05	05	05	05	05	05	67
0	y	~	y	CM	00	05	05	05	05	05	05	57
0	y	~	y	CM	00	05	05	05	05	05	05	44
T	~	y	~	EM	00	05	05	05	05	05	05	38
0	y	~	y	EM	00	05	05	05	05	05	05	34
CM	ID	CC	CM	ID	05	05	05	05	05	05	05	27
CO	0	co	00	05	05	05	05	05	05	05	05	22
T	~	CO	00	05	05	05	05	05	05	05	05	18
h	»	0	0	00	co	00	00	00	00	00	00	15
CM	05	EM	00	ID	00	05	05	05	05	05	05	12
0	LO	co	co	EM	05	05	05	05	05	05	05	10
0	id	CM	CC	CM	0	0	0	0	05	05	05	9



# LITERATURA ZALECANA

- Crombie I.K. and Davies H.T.O., *Research in Health Care. Design, Conduct and Interpretation of Health Services Research*. John Wiley and Sons, 1997.
- Haddix A.C., Teutsch S.M., Shaffer P.A. and Dunet D.O., *Prevention Effectiveness - A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation*. Oxford University Press, 1996.
- Kleinbaum D.G., Kupper L. and Morgenstern H., *Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods*. Van Nostrand Reinhold, 1982.
- Lwanga S.K. and Lemeshow S., *Sample size determination in health studies. A practical manual*. WHO, Geneva 1991.
- McDowell I. and Newell C., *Measuring Health. A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. Oxford University Press, 1996.
- Meinert C.L., *Clinical Trials. Design, Conduct and Analysis*. Oxford University Press, 1986.
- Murray D.M., *Design and Analysis of Group-randomized Trials*. Oxford University Press, 1998.
- Rothman K.J. and Greenland S. (eds), *Modern Epidemiology*. Second edition. Lippincott-Raven, 1998.
- Sackett D.L., Haynes R.B., Guyatt G.H. and Tugwell P., *Clinical Epidemiology - A Basic Science for Clinical Medicine*. Little Brown and Company, 1991.

## ZALECANE PAKIETY STATYSTYCZNE DO ANALIZY WYNIKÓW BADA

1. SYSTAT 8.0 STATISTICS, by SPSS (1998).
2. SigmaPlot4.0 for Windows 95, NT &3.1, 1997.
3. nQuery Advisor 2.0. Study Planning Software, Statistical Solution Ltd, 1997.
4. EPI INFO version 6.02 (CDC/WHO, 1994).





# SŁOWNICZEK TERMINÓW

## A

**Antagonizm**, przeciwieństwo synergizm (ang. *antagonism*) - sytuacja, w której efekt dwóch lub większej liczby czynników jest mniejszy niż suma ich oddziaływań.

**Asocjacja** (ang. *association*) - w najogólniejszym znaczeniu stopień zależności między dwiema lub więcej zmiennymi losowymi, jeżeli mogą być mierzone ilościowo lub jakościowo.

## B

**Badania eksperymentalne** (ang. *experimental study*) - wybór planowanej interwencji (zabiegów profilaktycznych, leczniczych), której spodziewany skutek jest oceniany przez porównanie wyników w grupie (grupach) poddawanej zabiegowi w stosunku do grupy kontrolnej. Ponieważ przydział osób do grup dokonuje się w sposób losowy, badania te nazywa się testami losowymi badaniami kontrolowanymi. W badaniach interwencyjnych grupy poddawane interwencji tworzy się w sposób arbitralny.

**Badania interwencyjne** (ang. *intervention study*) - patrz Badania eksperymentalne.

**Badania opisowe** (ang. *descriptive study*) - badania, których głównym celem jest opracowanie podstawowych parametrów statystycznych (średnich, odchyłek, proporcji) dla całej populacji lub jej części.

**Badanie prospektywne** (ang. *prospective study*) - przeważnie wieloletnia obserwacja określonych grup chorych lub grup ludzi eksponowanych i nieeksponowanych na dany czynnik chorobotwórczy, terapeutyczny lub zapobiegawczy. Badanie przesiewowe - zastosowanie stosunkowo prostych i niekosztownych testów diagnostycznych w badaniach dużych grup ludzi w celu wykrycia wczesnych stadiów chorobowych.

**Badanie retrospektywne, kliniczno-kontrolne** (ang. *case-control, case referent study*) - wybór odpowiedniej grupy przypadków chorobowych w celu zbadania, jaka część spośród nich była narażona w przeszłości na domniemany czynnik etiologiczny. Uzyskany wynik w grupie chorych porównuje się z obserwacjami w grupie kontrolnej.

**Badanie wstępne, próbnego pilotażowe** (ang. *pilot study*) - badanie zazwyczaj na małą skalę, poprzedzające badanie główne w celu uzyskania informacji mogących zwiększyć efektywność badania głównego (np. testowanie metod diagnostycznych, wyznaczenie niezbędnej liczby próby itd.).

**Biologiczny czynnik chorobotwórczy** (ang. *biologic factor/cause*) - żywe organizmy, głównie drobnoustroje chorobotwórcze, robaki lub stawonogi (bakterie, produkty ich przemiany materii, rozpadu lub autolizy), które mogą powodować choroby u człowieka lub zwierząt.

- Błąd (ang. *error*)** - różnica między wartościami rzeczywistymi i zaobserwowanymi (zmierzonymi).
- Błąd losowy, czyli przypadkowy (ang. *random error*)** - odchylenia pomiaru, których wielkość i znak zależą wyłącznie od przypadku i można je określić za pomocą krzywej rozkładu normalnego (krzywa Gaussa). Wielkość błędów przypadkowych można oszacować, biorąc pod uwagę dostatecznie dużą liczbę pomiarów (patrz: odchylenie standardowe).
- Błąd systematyczny, czyli nielosowy (kierunkowy) (ang. *bias, systematic error*)** - błąd w ocenie uzyskanych wyników, którego źródłem mogą być wadliwy dobór próby, błędny podział jednostek badania, niewłaściwa interpretacja diagnostyczna, błędy w dokumentacji i błędy powstałe przy przetwarzaniu danych.
- Błąd pomiaru (ang. *measurement error*)** - oznacza różnicę między wartością obserwowaną a wartością oczekiwaną lub rzeczywistą. Powstaje na skutek niedokładności obserwatora lub instrumentów pomiarowych.
- Błąd próby losowej (ang. *random sampling error*)** - różnica pomiędzy parametrami w populacji generalnej a ich oszacowaniem na podstawie próby.
- Błąd standardowy (ang. *standard error*)** - odchylenie standardowe statystyki z próby.

## C

- Cechy ilościowe, mierzalne (ang. *continous variable*)** - w przeciwieństwie do cech jakościowych są to informacje wyrażone liczbowo (wysokość, masa ciała).
- Cechy jakościowe (ang. *categorical variable*)** - charakterystyka przedmiotu badania, którą można zaklasyfikować do odpowiednich kategorii jedynie według pewnych kryteriów jakościowych, w odróżnieniu od cechy ilościowej, której wartość daje się wyrazić liczbowo. Na przykład płeć, rasa są cechami jakościowymi, natomiast wiek jest cechą ilościową. Bardzo często cechy jakościowe mają charakter dychotomiczny, tzn. każdy element populacji może być zaliczony do jednej z dwu grup, zależnie od tego, czy ma określoną wartość cechy. Dla niektórych cech odpowiednią jest również klasyfikacja wielokrotna, np. podział ludności na grupy według różnych grup krwi.
- Choroba zakaźna (ang. *infectious disease*)** - choroba wywołana przez biologiczny czynnik chorobotwórczy, który przynosi się od osoby chorej do zdrowej.
- Chorobotwórczość, patogenność (ang. *pathogenicity*)** - zdolność danego drobnoustroju (czynnika) do wywołania pewnych zmian patologicznych lub określonej choroby.
- Chorobowość (ang. *disease prevalence*)** - liczba chorych ogółem z określonych chorób w grupie ludności narazonej na zachorowanie, stwierdzona w danym przedziale czasu (przeważnie roku).
- Chorobowość punktowa (ang. *point prevalence*)** - liczba chorych na określone choroby ogółem w krótkim okresie (przeważnie w danym dniu) w stosunku do liczby ludności narazonej na zachorowanie.
- Częstość względną (ang. *relative frequency*)** - liczba określonych elementów w stosunku do ogólnej liczby elementów.
- Czułość testu diagnostycznego (ang. *diagnostic sensitivity*)** - zdolność testu do prawidłowego rozpoznania choroby, tam gdzie ona występuje.

**Czynnik etiologiczny (ang. *etiologic factor*)** - biologiczny, chemiczny, fizyczny lub inny czynnik wywołujący choroby; czynnikiem etiologicznym może być również nadmiar, brak lub niedobór np. składnika pożywienia lub elementów otaczającego środowiska.

**Czynnik ryzyka (ang. *risk factor*)** - termin stosowany w epidemiologii przynajmniej w trzech znaczeniach: 1. Cecha lub ekspozycja zwiększająca prawdopodobieństwo określonego zdarzenia, np. wystąpienia choroby. Niekoniecznie jest to przyczyna choroby (marker ryzyka). 2. Cecha lub ekspozycja zwiększająca prawdopodobieństwo choroby lub innego zdarzenia (przyczyna). 3. Przyczyna, która może być modyfikowana przez interwencję zmniejszającą prawdopodobieństwo zachorowania (czynnik poddający się modyfikacji).

## D

**Dobór parami (ang. *matching*)** - oznacza wybrane pary podobnych jednostek (osób), przy czym np. jedna osoba z tej pary otrzymuje zabieg A, a druga zabieg B.

**Do wiadczenia (ang. *experiment*)** - celowe wywołanie określonego zjawiska lub jego zmiany w warunkach sztucznie stworzonych w celu zbadania i wyjaśnienia jego przebiegu.

## E

**Effekt kohorty (ang. *cohort effect*)** - zmienne stanu zdrowia pomiędzy różnymi generacjami (kohortami) ludności, uzależniona od przemian środowiskowych oraz innych przeobrażeń, którym te pokolenia podlegają w ciągu swego trwania.

**Effekt synergistyczny (ang. *synergistic effect*)** - wzajemne oddziaływanie dwóch lub więcej czynników występujących razem, które jest silniejsze od sumy skutków zdrowotnych wywołanych przez każdy z nich oddzielnie. Oznacza to wzmocnienie efektów zdrowotnych działania jednego czynnika wywołane obecnością innego.

**Ekspozycja (ang. *exposure*)** - narażenie lub czas narażenia na wszelkie czynniki o domniemanym lub pewnym działaniu szkodliwym na urządzenie człowieka.

**Epidemiologia (ang. *epidemiology*)** - dział medycyny, nauka zajmująca się badaniem czynników i warunków związanych z występowaniem i szerzeniem się chorób oraz stanów patologicznych o różnej etiologii, a także z występowaniem różnych stanów i cech fizjologicznych w zbiorowiskach ludzkich.

**Epidemiologiczne badanie kontrolowane (ang. *epidemiologic controlled trial*)** - ściśle zaplanowane badanie ludności, zmierzające do oceny skuteczności i bezpieczeństwa określonej metody leczenia lub rodzaju zapobiegawczego, którego wpływ ocenia się przez porównanie grupy poddanej działaniu badanego czynnika z grupą kontrolną.

**Epidemiologiczny wywiad (ang. *epidemiologic interview*)** - zbieranie informacji o czynnikach mogących mieć wpływ na wystąpienie choroby u poszczególnych osób.

**Eradykacja (ang. *eradication*)** - patrz Wykorzenie choroby.

**Estymacja (ang. *estimation*)** - patrz Oszacowanie.

## F

**Formularz (ang. *form, questionnaire*)** - w teorii badań reprezentacyjnych może oznaczać pytanie, mających na celu dostarczenie informacji o badanym obiekcie. Jest również synonimem kwestionariusza. Formularz może być wypełniony przez ankietera, który dociera do respondenta w celu uzyskania informacji, lub przez samego respondenta, jeżeli jest przesyłany pocztą.

## G

**Grupa kontrolna (ang. *control group*)** - odpowiednio dobrana grupa ludzi lub zwierząt, niepoddana działaniu badanego czynnika, służy do porównania z podobnie dobraną grupą, narazoną lub poddaną działaniu tego czynnika.

## H

**Historia naturalna choroby (ang. *natural history of disease*)** - przebieg choroby w zbiorowości ludzkiej lub zwierzęcej uwarunkowany czynnikami osobniczymi i rodowiskowymi.

**Iloraz szans (ang. *odds ratio*)** - oszacowanie ryzyka względnego na podstawie ilorazu wskaźnika ekspozycji w grupie chorych i w grupie kontrolnej.

## J

**Jednostki losowania (ang. *sampling unit*)** - jednostki, na jakie populacja generalna jest podzielona lub przyjmuje się, że jest podzielona. Definicja jednostki losowania może być oparta na pewnych naturalnych kryteriach, np. jednostkami losowania mogą być gospodarstwa domowe, osoby, karty badania. W przypadku losowania wielostopniowego jednostki losowania zmieniają się wraz ze stopniami losowania.

## K

**Kategoria (ang. *category*)** - jednorodna klasa lub grupa populacji generalnej, której elementami są pewne obiekty lub miary. Kategoria może być wyodrębniona według skończonej liczby charakterystyk lub zgodnie z podziałem obszaru zmienności danej cechy. Na przykład ludzie mogą być podzieleni według stanu zdrowia na zdrowych i chorych lub według wieku (1-5, 6-10, 11-15 lat itd.).

**Korelacja (ang. *corrélation*)** - ogólnie oznacza współzależność między zmiennymi o charakterze ilościowym lub jako ilościowym.

**Krzywa liczebności (ang. *distribution*)** - graficzne przedstawienie cięgiego rozkładu liczebności; na osi odciętych zaznaczone są wartości zmiennych losowych, a na osi rzędnych liczebności.

**Krzywa rozkładu (ang. *distribution curve, function*)** - wykres częstości odkładanej na osi rzędnych, gdy na osi odciętych odkładane są wartości zmiennej losowej.

**Kwestionariusz (ang. *questionnaire*)** - pisemny zestaw pytań przygotowany w celu uzyskania informacji od respondenta o pewnym zagadnieniu lub grupie zagadnień.

## L

- Liczba oczekiwana** (*expected number*) - przeciwna wartość otrzymana ze znanego rozkładu czystości jakiejś cechy w próbie lub w populacji generalnej.
- Liczby losowe** (*random numbers*) - zbiory liczb stosowanych do wyboru prób losowych. Słone określone za pomocą postępowania wykorzystującego tego mechanizm losowy i w najprostszej postaci składają się z ciągu cyfr od 0 do 9, występujących losowo z jednakowymi prawdopodobieństwami.
- Liczba teoretyczna** (*ang. theoretical distribution value*) - liczba elementów próby, która wystąpiłaby w określonym przedziale zmienności zmiennej losowej, gdyby populacja generalna miała postulowany teoretyczny rozkład prawdopodobieństwa (p. randomizacja).
- Linia regresji** (*ang. regression line*) - linia będąca graficznym przedstawieniem zależności pomiędzy dwiema zmiennymi ilościowymi.
- Losowanie** (*ang. random sampling*) - metoda wyboru jednostek losowania, w której każda taka jednostka ma znane prawdopodobieństwo wyboru. Zwykle, pozornie przypadkowy wybór jest niewystarczający dla zagwarantowania losowości, jeżeli dokonuje go wybrana osoba, dlatego w celu likwidacji subiektywnych obciężeń zawartych w indywidualnym wyborze stosowane są tablice liczb losowych.
- Losowanie bezpośrednie** (*ang. direct sampling*) - sytuacja, w której jednostki losowania są aktualnymi elementami populacji.
- Losowanie proporcjonalne** (*ang. proportional sampling*) - metoda wyboru liczby jednostek z różnych warstw proporcjonalnie do liczebności warstw.
- Losowanie proste** (*ang. simple random sampling*) - wybór, w którym każda element populacji ma równe szanse dostania się do próby, a kolejne losowania są niezależne (jak np. w losowaniu ze zwracaniem).
- Losowanie systematyczne** (*ang. systematic random sampling*) - metoda polegająca na systematycznym wyborze jednostek losowania według przyjętej zasady.
- Losowanie wielostopniowe** (*ang. multistage random sampling*) - schemat, w którym próba losowana jest etapami, a jednostki w każdym etapie są wylosowane z większego zespołu jednostek wybranych losowo w etapie poprzednim.
- Losowanie zespołowe** (*ang. cluster sampling*) - jeżeli podstawowe jednostki losowania w populacji występują w grupach lub zespołach (np. członkowie gospodarstwa domowego), to losowanie polega niekiedy na wyborze próby składającej się z zespołów, a następnie na obserwacji każdej jednostki badania w losowanych zespołach.
- Losowe badania kontrolowane** (*ang. randomized controlled trial*) - patrz Badania eksperymentalne.
- Losowo** (*ang. random*) - oznacza z jednakowymi szansami.

## M

- Mediana** (*ang. median*) - wartość zmiennej losowej dzieląca uporządkowany zbiór obserwacji na połowy.
- Miara położenia** (*ang. distribution function parameters*) - wielkość określająca położenie środka (wartości centralnej) rozkładu cechy w populacji lub w próbie, np. średnia arytmetyczna, mediana lub wartość modalna.

**Moc testu statystycznego (ang. *test power*)** - prawdopodobieństwo odrzucenia hipotezy alternatywnej, gdy jest ona fałszywa.

**Model (ang. *statistical model*)** - w analizie statystycznej jest to sformalizowane ujęcie pewnej teorii lub sytuacji przyczynowej. Jest on wyrażony zazwyczaj za pomocą symboli, tzn. w postaci matematycznej, chociaż spotykane są również modele w postaci wykresów.

## N

**Nomogram (ang. *nomogram*)** - rodzaj wykresu, na którym naniesione są wartości pewnych zmiennych występujących w danym wzorze, skalowane w taki sposób, że odpowiadające sobie wartości każdej zmiennej leżą na linii prostej przecinającej wszystkie skale.

## O

**Obciążenie (ang. *bias*)** - efekt zniekształcający dokładnie wynik statystycznego w sposób systematyczny, w odróżnieniu od błędów losowych, których oddziaływanie jest różnokierunkowe (przypadkowe).

**Obciążenie wywiadu (ang. *interviewing bias*)** - obciążenie w odpowiedzi lub zapisach informacji, będące bezpośrednim wynikiem działania ankietera. Obciążenie może być rezultatem między innymi niepowodzenia w skontaktowaniu się z właściwym respondentem, trudnościami w nawiązaniu właściwych kontaktów z respondentem, udzielania niedokładnych lub błędnych informacji lub systematycznych błędów w zapisie odpowiedzi, popełnianych przez ankietera.

**Odchylenie (ang. *deviation*)** - wartość zmiennej losowej obliczona względem pewnego ustalonego punktu, zazwyczaj średniej.

**Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)** - najczęściej stosowana miara rozproszenia zmiennej losowej dookoła jej wartości przeciętnej, równa dodatniemu pierwiastkowi kwadratowemu z wariancji. 68% wszystkich wyników powinno się mieścić w granicach jednego odchylenia standardowego średniej, a 99,7% - w granicach średniej  $\pm 3$  x odchylenie standardowe.

**Operat losowania (ang. *sampling frame*)** - wykaz, mapa lub inna specyfikacja jednostek losowania, zawierająca potrzebne informacje o populacji podlegającej określonemu planowi losowania.

**Oszacowanie (ang. *estimation*)** - wnioskowanie o liczbowych wartościach mierzonych wielkości charakteryzujących populację generalną na podstawie niekompletnych danych, takich jak próba. Jeżeli dla każdego nieznanego parametru wynikiem estymacji jest pewna liczba, to estymacja nazywana jest punktowa. Jeżeli szacowany jest pewien przedział, który prawdopodobnie zawiera dany parametr, to estymacja nazywana jest przedziałowa.

## P

**Parametr (ang. *parameter*)** - liczba stała odnosząca się do jakiejś cechy charakteryzującej populację (np. średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe).

- Patogeneza (ang. *pathogenesis*)** - przypuszczalny mechanizm, za pomoc którego czynnik etiologiczny powoduje występienie choroby; nale y odró ni patogenezy od etiologii, okre laj cej domniemane przyczyny choroby, które inicjuj mechanizmy patogenne. Kontrolowanie przyczyn mo e prowadzi do zapobiegania chorobie.
- Podział dychotomiczny (ang. *dichotomisation*)** - podział jednostek pewnej populacji na dwie grupy. Definicja grup mo e by oparta na zmiennej mierzalnej, lecz cz - cie jest oparta na jako ciowych charakterystykach lub cechach.
- Populacja generalna (ang. *general population*)** - sko czona lub niesko czona zbiorowo , której elementy s przedmiotem obserwacji.
- Prawdopodobie stwo (ang. *probability*)** - poj cie wyra aj ce przypuszczenie lub graniczn cz sto wzgl dn w niesko czonym ci gu zdarze losowych.
- Prawdopodobie stwo *a posteriori* (ang. *probability a posteriori*)** - warto prawdopodobie stwa oparta mi dzy innymi na obserwacjach z jednego lub wi cej dowiadcze losowych; poj cie przeciwne poj ciu prawdopodobie stwa *a priori*, tj. prawdopodobie stwa okre lanego, zanim zrealizuje si zdarzenie losowe. Prawdopodobie stwo *a posteriori* najwygodniej jest definiowa za pomoc prawdopodobie stw warunkowych.
- Proporcja (ang. *proportion*)** - stosunek dwóch wielko ci, przy czym warto licznika ( $x$ ) jest cz ci mianownika. Zgodnie z definicj , proporcja ( $p$ ) przyjmuje warto ci (dziesi tne) od 0,0 do 1,0. Mo e te by wyra ona jako procent.
- Próba (ang. *sample*)** - cz populacji generalnej wybierana do bada .
- Próba losowa (ang. *random sample*)** - próba wybrana z populacji drog losowania.
- Próba obci ona (ang. *biased sample*)** - próba otrzymana w badaniu reprezentacyjnym obci onym, tzn. w badaniu zawieraj cym systematyczny bł d. Badanie reprezentacyjne nielosowe jest cz sto, chocia niekoniecznie, obci one (szczególnie, gdy opiera si na subiektywnych s dach wybranych ekspertów).
- Próba podwójnie lepa (ang. *double blind procedure*)** - procedura polegaj ca na tym, e ani badany, ani obserwator nie wiedz , kto z badanych nale y do grupy do wiadczalnej, a kto do grupy kontrolnej. Celem eksperymentu lepego jest wyeliminowanie obci e i uprzedze chorych i eksperymentatora. Je eli eksperymentator ma zasady przydziału do grup, ale chory ich nie zna, eksperyment jest lepy pojedynczo.
- Próba reprezentatywna (ang. *representative sample*)** - w ogólnym znaczeniu próba, która jest reprezentatywna dla całej populacji generalnej. Mo e by rozumiana jako próba wybrana za pomoc schematu losowania, który daje wszystkim jednostkom jednakowe szanse wyboru, czy te jako próba, która jest typowa pod wzgl dem pewnych charakterystyk niezale nie od metody, za pomoc której została wybrana. Wydaje si , e znaczenie drugie jest bardziej wła ciwe.

## R

- Randomizacja, rozlosowanie (ang. *randomisation*)** - przydział losowy badanych obiektów (osoby, zwierz ta) do grupy do wiadczalnej i kontrolnej.
- Ranga (ang. *rank*)** - liczba oznaczaj ca miejsce danej obserwacji w wyborze uporzkowanym według pewnego kryterium, np. według kryterium wielko ci zmiennej (wysoko , ci nienie krwi).

- Reakcja (ang. *reaction*)** - zachowanie si jednostki w wyniku zastosowania pewnego bod ca. Mo e to by reakcja na lekarstwo, np. w do wiadzczeniach biologicznych, lub reakcja na pytanie o informacje, np. w badaniach reprezentacyjnych w populacji ludzkiej.
- Rozkład liczebno ci (ang. *distribution*)** - reguła, według której liczebno ci elementów pewnej populacji s przyporz dkowe odpowiadaj cym im warto ciom zmiennej losowej. Dla obserwacji z próby rozkład liczebno ci jest zazwyczaj uj ty w formie tabeli zawieraj cej pogrupowane realizacje ci tej zmiennej losowej. Teoretycznym odpowiednikiem rozkładu liczebno ci w rachunku prawdopodobie stwa jest rozkład prawdopodobie stwa zmiennej losowej.
- Rozkład procentowy (ang. *frequency distribution*)** - rozkład cz sto ci wzgl dnej, w którym przyjmuje si , e cała liczebno jest równa 100%, a indywidualne liczebno ci klasowe wyra one s w odsetkach całej liczebno ci.
- Rozrzut (ang. *dispersion*)**, dyspersja, rozproszenie - miar rozrzutu jest zazwyczaj rednie odchylenie wzgl dem pewnej warto ci centralnej (np. przeci tne odchylenie, odchylenie standardowe).
- Ryzyko (ang. *risk*)** - prawdopodobie stwo, e jakie zdarzenie wyst pi, np. e dana osoba zachoruje lub umrze w okre lonym czasie lub wieku.
- Ryzyko przypisane (ang. *attributable risk*)** - współczynnik choroby w grupie osób eksponowanych, którym mo na przypisa nara enie.
- Ryzyko przypisane populacji (ang. *population attributable risk*)** - jest to wielko współczynnika choroby w całej populacji, któr mo na przypisa nara eniu.
- Ryzyko wzgl dne (ang. *relative risk*)** - stosunek współczynników choroby (zwykle zapadalno ci lub umieralno ci) w grupie nara onej do współczynników w grupie nienara onej.
- Ryzyko zachorowania (ang. *risk of disease*)** - szansa, z jak okre lona osoba mo e zachorowa na jak chorob lub ulec wypadkowi. Ryzyko zachorowania mo na wyliczy ze współczynników zapadalno ci.

## S

- Skojarzenie (ang. *association*)** - patrz Asocjacja.
- Statystyka demograficzna (ang. *demographic statistics*)** - systematyczna tabulacja informacji dotycz cych urodze , mał e stw, zgonów na podstawie rejestrów.
- Swisto testu diagnostycznego (ang. *test specificity*)** - zdolno testu do wykluczenia choroby tam, gdzie jej rzeczywi cie nie ma.
- Szacunek (ang. *estimation*)** - warto liczbowa uzyskana z próby statystycznej i odnosz ca si do populacji generalnej (np. rednia arytmetyczna, odchylenie standardowe z próby).
- Szereg czasowy (ang. *time series*)** - ci g uporz dkowych obserwacji charakteryzuj cych zmiany zjawiska w czasie.
- Szczepienie (ang. *vaccination*)** - zastosowanie szczepionki w celach zapobiegawczych (szczepienie ochronne) lub leczniczych; w zale no ci od stopnia uodpornienia osób poddawanych szczepieniom rozró nia si szczepienia pierwotne, podstawowe i przypominaj ce.
- Synergizm, synergia (ang. *senergy*)** - sytuacja, w której ł czny efekt dwóch lub wi kszej liczby czynników jest wi kszy ni suma ich pojedynczych efektów.



- miertelno** (ang. *case fatality rate*) - liczba zgonów z powodu danej choroby w stosunku do liczby zachorowań na tę chorobę, przeważnie wyrażana w odsetkach.
- redni czas trwania choroby** (ang. *average duration of disease*) - ogólna liczba dni choroby w danym okresie (a) podzielona przez rednią liczbę osób eksponowanych na ryzyko zachorowania w tym czasie lub (b) podzielona przez liczbę osób chorych w tym czasie albo podzielona przez liczbę okresów choroby w tym czasie.

## T

- Tablica, tabela** (ang. *table*) - w najogólniejszym znaczeniu uporządkowanie zbioru obserwacji, np. według wielkości cechy. Przykładem uporządkowania tego typu może być rozkład liczebności, który jest szeregiem rozdzielczym uporządkowanym według wzrastającej wartości zmiennej losowej.
- Tablica czteropolowa** (ang. *2x2 table*) - nazwa tablicy liczebności o wymiarach 2x2; nazwa pochodzi od czterech pól (komórek), na które podzielona jest cała liczebność materiału według dwu cech dychotomicznych.
- Tablica wymieralności** (ang. *life table*) - pokazuje, ile osób grupy urodzonych w tym samym roku (zazwyczaj podstawą tablicy jest 10 000) przeżyje określony wiek lub umrze w określonych przedziałach wieku.
- Test Chi<sup>2</sup>** - tego x. Najczęściej spotykanymi testami typu s: (a) test zgodności liczebności empirycznych z liczebnościami hipotetycznymi w wyspecjalizowanych przedziałach klasowych, (b) porównanie wariancji obserwowanej z hipotetyczną w przypadku osób pochodzących z populacji o rozkładzie normalnym, (c) test niezależności między dwiema cechami.
- Test t** - test statystyczny oparty na rozkładzie t-Studenta. Służy do weryfikacji statystyk z małych prób.
- Trend** - długookresowa tendencja zmian w szeregu czasowym.
- Trend liniowy** (ang. *linear trend*) - trend określony wzorem  $y = a + bt$ , gdzie t jest zmienną czasową, a i b pewnymi parametrami.
- Trend sekularny** (ang. *secular trend*) - trend występujący przez wiele lat, np. przez stulecia (w odróżnieniu od trendów krótkookresowych).

## U

- Umieralność ogólna** (*crude mortality rate*) - liczba zgonów w stosunku do ogólnej liczby ludności na określonym terenie, stwierdzona w określonym przedziale czasu (miesiąc, rok), wyrażona współczynnikiem. Umieralność dotyczy całej populacji, np. grup płci i wieku lub określonej choroby nazywa się szczegółową lub specyficzną.

## W

- Wariancja** (ang. *variation*) - miernik rozproszenia w zbiorze liczb; w sensie statystycznym - przeciwna suma kwadratów odchyła poszczególnych liczb ze zbioru redniej tego zbioru liczbowego.

- Warstwowanie (ang. stratification)** - podział populacji na czynniki, które są nazywane warstwami, szczególnie w celu wyboru próby, gdy określone czynniki próby wybierane są z odpowiednich warstw.
- Wielobok liczebności (ang. frequency polygon)** - forma prezentacji graficznej rozkładu liczebności, w której wysokości rzędnych odpowiadające liczebnościom klas są wykreślone dla środków przedziałów klasowych, a kolejne punkty są połączone odcinkami linii prostych.
- Wrażliwość, podatność osobnicza (ang. susceptibility)** - stan organizmu sprzyjający rozwojowi w nim określonych drobnoustrojów.
- Wskaźnik zgonów standaryzowany (ang. standardized death rate)** - stosunek obserwowanych zgonów we wszystkich grupach wiekowych danej populacji do liczby zgonów oczekiwanych dla tej populacji przy założeniu, że każda z grup wieku (i płci) ma jakiś wybrany standardowy współczynnik umieralności.
- Współczynnik (ang. rate)** - iloraz, którego charakterystycznymi cechami są element czasu w mianowniku oraz występowanie wyrażonej korespondencji pomiędzy licznikiem a mianownikiem.
- Współczynnik chorobowości chwilowej (ang. point prevalence rate)** - liczba chorób (okresy choroby lub osoby chore) w danym punkcie czasu w stosunku do liczby osób ekspozowanych na ryzyko zachorowania w tym czasie.
- Współczynnik chorobowości okresowej (ang. period prevalence rate)** - liczba chorób (okresy choroby lub osoby chore) występująca ogółem (nowych i dawnych) w danym przedziale czasu w stosunku do liczby osób ekspozowanych na ryzyko zachorowania w tym czasie.
- Współczynnik korelacji (ang. correlation coefficient)** - miara współzależności między zmiennymi losowymi. Jest to liczba z przedziału  $(-1, 1)$ , przyjmująca wartość 0, gdy nie występuje korelacja.
- Współczynnik regresji liniowej (ang. coefficient of linear regression)** - nachylenie prostej skorelowanych zmiennych względem osi poziomej.
- Współczynnik umieralności, ogólnej, czy stkowej (ang. mortality rate)** - określa prawdopodobieństwo zgonu z powodu przyczyn chorobowych ogółem (współczynnik ogólny) lub z powodu wybranych przyczyn (współczynnik czystkowy) w populacji w określonym przedziale czasu.
- Współczynnik zapadalności (ang. incidence rate)** - liczba chorób (liczba okresów chorobowych lub chorych) rozpoczynających się w określonym czasie w stosunku do liczby osób ekspozowanych na ryzyko zachorowania.
- Współczynnik standaryzowany (ang. standardized rate)** - współczynnik (chorób, zgonów), w którym wyeliminowano różnicę struktur wieku i płci porównywanych populacji.
- Wykorzenienie choroby, eradykacja (ang. eradication)** - zlikwidowanie choroby zakaźnej na określonym obszarze w wyniku wyeliminowania czynnika chorobotwórczego.

## Z

**Zabieg (ang. treatment, intervention)** - w doświadczeniach: bodziec zastosowany w celu określenia jego wpływu na sytuacje eksperymentalne lub w celu porównania jego wpływu z efektami innych zabiegów. W praktyce zabieg może oznaczać sub-

stancje chemiczne, pewne post powanie lub co , co podlega kontroli zgodnie z wymogami eksperymentu.

**Zabieg lepy (ang. *blind treatment*)** - w celu zachowania symetrii lub innych cech charakterystycznych układu eksperymentalnego korzystne jest niekiedy przyjąć założenie, że do pewnych jednostek stosowane są zabiegi pozorne, mimo iż w rzeczywistości nie są one stosowane. Zabiegi takie nazywamy lepymi.

**Zachorowalno (ang. *incidence*)** - patrz Zapadalno .

**Zależno (ang. *relation*)** - zdarzenia są zależne wtedy, gdy na prawdopodobieństwo wystąpienia jednego z nich wpływa drugie zdarzenie.

**Zapadalno , zachorowalno (ang. *incidence*)** - liczba nowych zachorowań na określonych chorobach w stosunku do liczby ludności na określonym terenie, stwierdzona w określonym przedziale czasu (miesiące, rok), wyrażona współczynnikiem.

**Zdarzenie losowe (ang. *random event*)** - zdarzenie, którego prawdopodobieństwo realizacji jest określone przez pewien rozkład prawdopodobieństwa.

**Zmienna (ang. *variable*)** - ogólnie każda wielkość, która zmienia się. W sensie matematycznym zmiennymi nazywamy wielkości, które mogą przyjmować wartości z określonego zbioru wartości. Zwyczajowo zmiennymi nazywane są również pewne charakterystyki niemierzalne, np. płeć, choroba.

**Zmienna niezależna (ang. *independent variable*)** - nazwa używana w analizie regresji dla zmiennej niezależnej zmiennych zależnych. W tym ujęciu jest to nazwa „zmienna objaśniająca”.



# SKOROWIDZ

- Analiza czynnikowa 92
  - sekwencyjna 93
  - wyników 98
- Asocjacja 67
- Badanie(a) analityczne 21
  - diagnostyczne równoległe 64
    - seryjne 64
    - wielokrotne 64
  - eksperymentalne 75
    - cel 75
    - rodzaje badań 82-94
    - wywiad lekarski 55
  - gniazdowe 111
  - kliniczno-kontrolne 105
  - kohortowe 123
  - kontrolne losowe 75
  - naukowe 9
  - obserwacyjne retrospektywne 105
  - prospektywne 123
    - post powanie 124
  - przesiewowe 13
  - retrospektywne 105
  - sekwencyjne 92
  - wzorcowe 61
- Bloki zrandomizowane 88
- Błąd aparaturowy 50
  - pierwszego rodzaju 32
  - drugiego rodzaju 32
  - obserwatora 51
  - próby 31
- Czułość testu diagnostycznego 61
- Czynnik(i) do wiadczalności 80
  - konieczny 72
  - ryzyka 11
  - wystarczający 72
- Dawka progowa 69
- Definicja choroby 60
- Diagnozowanie choroby 11
- Dobór próby arbitralny 37
  - losowy 37
- Dowody na rzecz związków przyczynowych 67
- Eksperyment 21
  - podwójnie ślepy 94
- Etapy cyklu badawczego 20
- Formułowanie planu badania 25
- Formułowanie pytania 57
- Grupa kontrolna 76
  - przypadków 106
  - zabiegowa 76
- Hipoteza robocza 19
  - sprawdzanie 20
  - zerowa 32
- Iloraz szans 106
- Klasyfikacja chorób 60
- Klasyfikowanie prognostyczne 79
- Kohorta eksponowana 124
  - kontrolna 124
- Koncepcja przyczynowości 73
- Kryteria diagnostyczne 60
- Krzywa ROC 64
- Kwadrat grecko-łaciński 91
  - łaciński 89
- Kwestionariusz wywiadu lekarskiego 55
  - budowa 56
- Liczba grup kontrolnych 110
- Liczba jednostek do wiadczalności 92

## Losowanie 37

- etapy 38
- proste 38
- proporcjonalne 39
- stałej liczby jednostek 40
- systematyczne 41
- warstwowe 39
- zespolowe 40

## Metoda(y) oceny trafności diagnozy lekarskiej 59

- zbieranie wywiadu standaryzowanego 58

## Moc czynnika do wiadczalnego 80

## Model deterministyczny 15

## Model(e) do wiadczenia w układzie ciętym 82

- naprzemiennym 83
- z układem zabiegów różnicowych 84

## Model probabilistyczny 15

## Norma kliniczna 17

## Norma statystyczna 17

## Obciążenie badań kliniczno-kontrolnych

- wynikające z różnic wykrywalności choroby 114

## Obliczanie niezbiędnej liczby prób 137-204

## Ocena procedur diagnostycznych 59

## Operat losowania 38

## Osobolota ekspozycji 99

## Paradoks Berksona 112

## Plan badania 25

## Populacja eksperymentalna 75

- eksponowana 29
- docelowa 29
- generalna 29
- różdłowa 29

## Pomiar zmiennych 49

## Postulaty Henlego-Kocha 67

## Poziomkości do wiadczenia 78

- wyjściowy mierzalny 78

## Powtarzalność pomiaru 49

## Precyzja pomiaru 53

## Predykcja diagnostyczna

- dodatnia 63

## - ujemna 63

## Problemy natury etycznej 98

## Prognozowanie choroby 13

## Próba lepa 94

## Redagowanie maszynopisu pracy 129

## Reprezentatywność materiału 111

## Ryzyko względnego 124

## Selekcja materiału 30

## Skala(e) Guttmana 47

- ilorazowa 45
- Likerta 47
- nominalna 43
- pomiarowe proste 43
- porządkowa 44
- przedziałowa 44
- Thurstone'a 47
- złożona 47

## Skuteczność zabiegów 11

## Standaryzacja warunków przebiegu do wiadczenia 95

## Statystyczna siła badania 33

## Stratyfikacja prognostyczna materiału 79

## Swoistość testu diagnostycznego 62

## Tabele liczebności próby do badań 137-204

## Tablica(e) przebiegu 102

- konstruowanie 103

## Test(y) diagnostyczne 59-64

## Trafność pomiaru 52

## Zabiegi lecznicze 11

## Zależność bezwarunkowa 71

- typu przyczyna-skutek 71
- warunkowa 71

## Zapobieganie chorobom 14

## Zmienna(e) uniwersalne

- zakłócające 117

## Znaczenie zmiennych zakłócających 117

## Związek przyczynowy 67

## ródło(a) błędów

- pomiarów 49











Podręcznik przedstawia szczegółowo elementy projektu badawczego w dziedzinie medycyny oraz omawia zasady jego realizacji. Opisuje dokładnie kolejne kroki w formułowaniu zarówno problemu badawczego, jak i zasady doboru optymalnego planu badawczego, którego realizacja ma udzielić odpowiedzi na stawiane pytania. Problemy metodyczne zostały przedstawione w sposób przejrzysty i interesujący. Autor unika hermetycznego języka statystyki i kładzie nacisk na stronę logiczną oraz koncepcję badań, a nie na statystyczne opracowanie ich wyników. Publikacja zainteresuje nie tylko studentów medycyny i początkujących pracowników nauki, lecz także przedstawicieli dyscyplin pokrewnych. Podręcznik ten może być z powodzeniem stosowany na zajęciach z metodologii badań także w innych dyscyplinach przyrodniczych.

[www.wuj.pl](http://www.wuj.pl)

