

6.0. МЕРЕЊЕ И ЕВАЛУАЦИЈА НА ЗДРАВЈЕТО НА НАСЕЛЕНИЕТО

За испитување на влијанието на факторите на ризик врз појавата на негативни здравствени ефекти и/или болест кај населението, треба да се примени истражувачка методологија која може да даде одговор на прашањето за поврзаноста меѓу изложеноста (експозицијата) и последиците кои се резултат од таа изложеност.

За утврдување на доза – одговор ефектите, во практиката се користат три вида испитувања (студии):

- експериментални (клинички) испитувања,
- епидемиолошки испитувања или испитувања со набљудување,
- токсиколошки испитувања.

Експерименталните (клиничките) испитувања се спроведуваат кај одредени групи на населението. Кај нив се следат и потоа статистички се анализираат клиничките, лабораториските или функционалните промени кои се јавуваат при спроведувањето на клиничкиот експеримент.

← експериментални студии

Кај епидемиолошките испитувања предмет на набљудување е целото население или одделни групи од населението. Кај овие испитувања се следи честотата на јавување на негативните здравствени ефекти и нивната поврзаност со експозицијата.

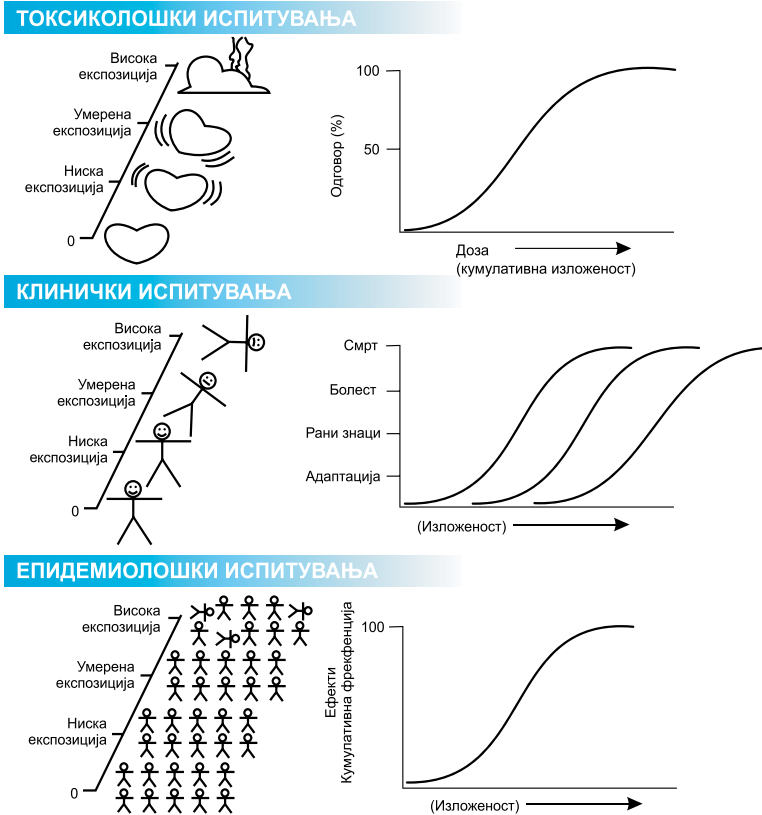
← епидемиолошки студии

Кај токсиколошките испитувања се следат промените на одделни критични органи. Се анализира бројот односно процентот од експерименталните животни кај кои ќе се јават промени на испитуваните органи или функции, како и интензитетот на тие промени во зависност од зголемувањето на дозата на изложеност (кумулятивна изложеност).

← токсиколошки студии

На следната слика илустративно се прикажани субјектите на истражувањето кај различните видови испитувања и промените кои се јавуваат во зависност од дозата на изложеност.

Слика бр. 7. Приказ на разликите меѓу различните видови испитувања за утврдување на доза (експозиција) - одговор ефектите



6.1. Експериментални (клинички) испитувања

Според начинот на кој се избира примерокот, експерименталните (клинички) испитувања се спроведуваат како:

- **рандомизиран контролиран опит (randomized controlled trial),**
- **нерандомизиран контролиран опит (non-randomized controlled trial).**

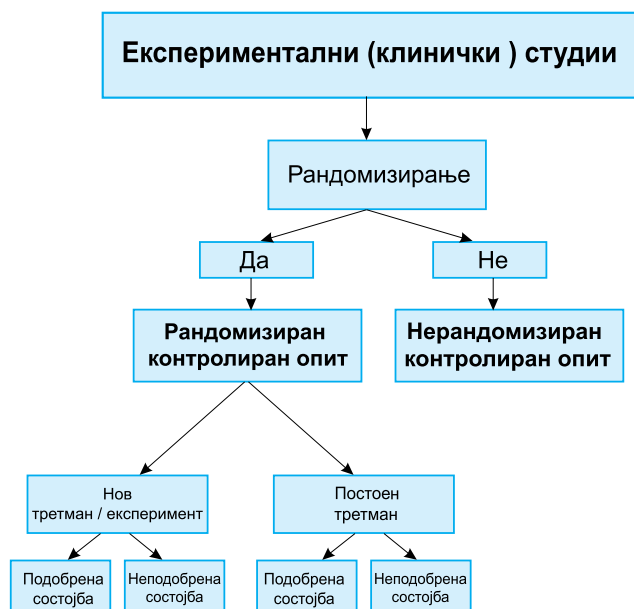
рандомизирање

случаен избор

Кај **рандомизираниот контролиран опит**, како што кажува и самото име, изборот на примерокот се врши по пат на **рандомизирање (случаен избор)**. Тоа значи дека секоја единка од популацијата каде што се спроведува истражувањето има еднакви шанси да биде избрана за учество во клиничкиот експеримент. За практично спроведување на рандомизацијата секоја единка се означува со посебен број, а при изборот се користат стандардни табели на рандомизирани броеви.

При спроведувањето на рандомизираниот опит избраните учесници во истражувањето се делат во две групи – оние кај кои се спроведува новиот третман т.е. експериментот и оние кај кои тој не се спроведува (постоен третман). Во двете групи се набљудува дали има подобрување или влошување во испитуваните параметри. Добиените резултати статистички се обработуваат.

Слика бр.8. Дизајн и основни карактеристики на експерименталните (клинички) испитувања

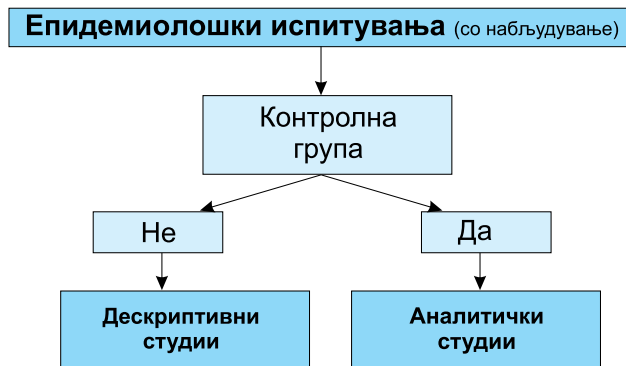


6.2. Епидемиолошки испитувања или испитувања со набљудување

Во зависност од тоа дали набљудувањето се спроведува само кај испитувана или и кај контролна група, епидемиолошките испитувања се делат на:

- **аналитички студии,**
- **дескриптивни студии.**

Слика бр. 9. Основни карактеристики на епидемиолошките испитувања



дескриптивни

Дескриптивни епидемиолошки студии. Кај овие студии, во испитувањето не е вклучена контролна група. Тие не се особено корисни за процена на ризикот, иако даваат значајни податоци за идентификација на приоритетите за понатамошните истражувања. Со дескриптивните епидемиолошки студии се анализираат разликите во појавата на болест кај населението или на испитуваната група според возраста, полот, условите во животната средина и др. Вообичаено овие испитувања даваат корисни податоци за временските, географските и други разлики во јавувањето на испитуваната појава.

аналитички

Аналитички епидемиолошки студии. Кај аналитичките епидемиолошки студии испитувањето истовремено се спроведува и кај испитувана и кај контролна група. Тие се корисни за идентификација на односот меѓу експозицијата на популацијата или популационите групи и појавата на болест. Во овие студии се анализираат специфичните биолошки маркери, функционалните, биохемиските или клиничките манифестации на болеста, смртноста и други параметри кои се од интерес на истражувањето.

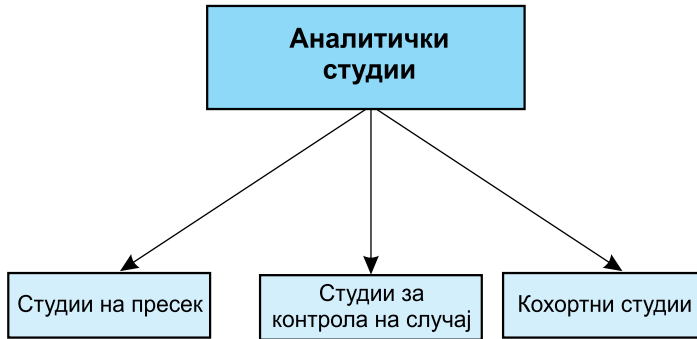
6.2.1. Аналитички епидемиолошки студии

Аналитичките студии се занимаваат со изучување на влијанието на факторите на ризик врз здравјето на испитуваната популација или популациона група.

Според применетиот дизајн на истражувањето, **аналитичките студии** се делат на:

- а) студии на пресек (cross-sectional studies)
- б) студии за контрола на случај (case-control studies),
- в) кохортни студии (cohort studies).

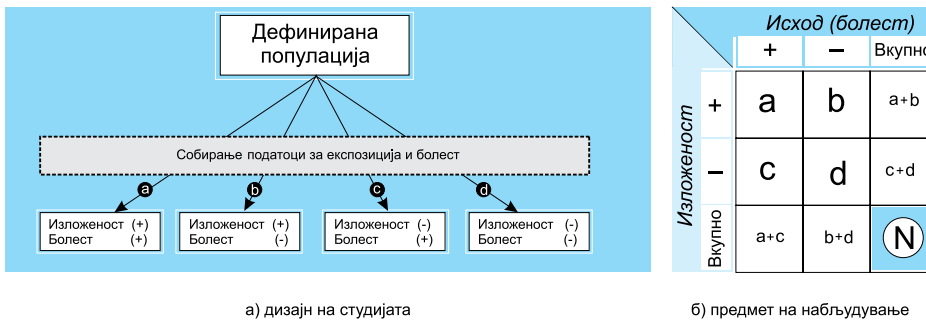
Слика бр. 10. Аналитички епидемиолошки студии



а) Студии на пресек

Кај *студиите на пресек (cross-sectional)* се испитува одредена популација, а тоа е најчесто група на професионално експонирани работници и тоа во еден одреден критичен период на време. Во овие студии за секој субјект од испитуваната популација истовремено се анализира експозицијата и постоењето на болест. Со оглед дека кај студиите на пресек се утврдува присуството на болест кај претходно дефинирана популација во одреден временски период, тие уште се нарекуваат и *студии на преваленција*.

Слика бр. 11. Дизајн, основни карактеристики и предмет на набљудување кај студиите на пресек



Предмет на набљудување кај овој тип студии е секој субјект од претходно дефинираната популациона група (N).

Во согласност со дизајнот и основните карактеристики на истражувањето кои се прикажани на слика бр. 11, водечки параметри од интерес кај студиите на пресек се:

$PV_{(e)} = a : (a+b)$	←	присуство (преваленција) на болест кај експонираните лица $PV_{(e)}$
$PV_{(ne)} = a : (a+b)$	←	присуство (преваленција) на болест кај неекспонираните лица $PV_{(ne)}$
$PE_{(b)} = a : (a+b)$	←	присуство (преваленција) на експозиција кај лицата со болест $PE_{(b)}$
$PE_{(bb)} = a : (a+b)$	←	присуство (преваленција) на експозиција кај лицата без болест $PE_{(bb)}$

За утврдување на поврзаноста меѓу експозицијата и болеста кај студиите на пресек постојат две можности:

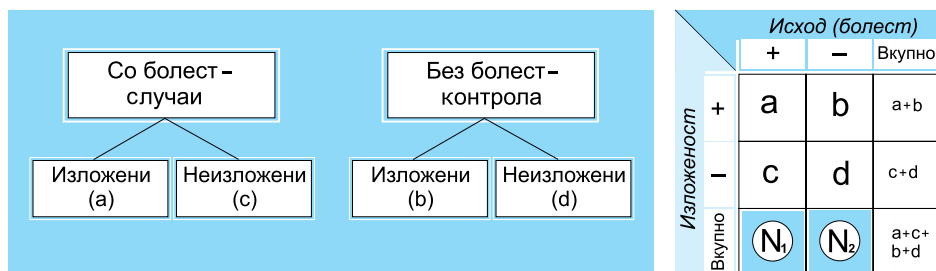
- 1) да се спореди преваленцијата на болест кај експонираните лица со преваленцијата на болест кај неекспонираните лица;
- 2) да се спореди преваленцијата на експозицијата кај лицата со болест со преваленцијата на експозицијата кај лицата без болест.

б) Студии за контрола на случај

Кај *студиите за контрола на случај (case-control studies)*, се идентификува групата поединци со болест, кои вообичаено се нарекуваат - **случаи**, и групата поединци без болест, кои се нарекуваат - **контрола**.

Понатаму во двете групи се бараат единките кои биле и оние кои не биле изложени (експонирани) кон факторот на ризик. Добиените податоци во текот на испитувањето се споредуваат за да се види дали има разлика во однос на учеството на експозицијата во појавата на болест.

Слика бр. 12. Дизајн и предмет на набљудување кај студиите за контрола на случај



а) дизајн на студијата

б) предмет на набљудување

Предмет на набљудување кај студиите за контрола на случај е популацијата со и популацијата без болест (N_1+N_2). Во продолжение кај двете испитувани групи (случаи и контрола) се анализира придонесот (учество) на изложеноста кон појавата на болеста.

Во согласност со дизајнот и основните карактеристики на истражувањата кои се прикажани на слика бр.12, најзначајни параметри кои се добиваат при овој тип на студии се:

учество на експозицијата кај лицата со болест $UE_{(b)}$



$$UE_{(b)} = a : (a+c)$$

учество на експозицијата кај лицата без болест $UE_{(bb)}$



$$UE_{(bb)} = b : (b+d)$$

Доколку експозицијата има влијание во појавата на болест, тогаш треба да се очекува вредноста на пропорцијата што го означува учеството на експозицијата кај лицата со болест да биде статистички значајно поголема од вредноста на пропорцијата која го означува учеството на експозицијата кај лицата без болест ($UE_{(b)} > UE_{(bb)}$).

в) Кохортни студии

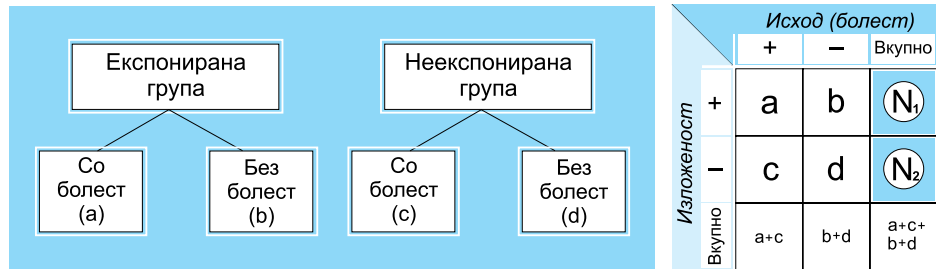
Целта на *кохортните студии* (*cohort studies*) е да се утврди дали има поврзаност (асоцијација) меѓу експозицијата на одредени ризик - фактори и појавата на болест.

Кај **кохортните студии** (*cohort studies*) се идентификуваат две групи поединци кои вообичаено се нарекуваат: **експонирана група** и **неекспонирана група**.

Кај овие испитувања, и во експонираната и во неекспонираната група се бараат единките кај кои има и оние кај кои нема знаци за болест.

За квантификација (мерење) на влијанието на експозицијата, т.е. на испитуваниот ризичен фактор врз здравјето на испитаниците, резултатите понатаму статистички се обработуваат.

Слика бр. 13. Дизајн, основни карактеристики и предмет на набљудување кај една кохортна студија



а) дизајн на студијата

б) предмет на набљудување

Предмет на набљудувањето кај кохортните студии е популацијата што е и онаа што не е изложена (експонирана) на штетните ризик - фактори (N1+N2). Врз основа на податоците за изложеноста, понатаму се следи појавата (развојот) на болест и кај изложената (a) и кај неизложената група (c).

Овие студии вообичаено се спроведуваат во подолг временски период и според начинот на кој тие се изведуваат се делат на:

- ретроспективни или историски кохортни студии,
- проспективни или лонгитудинални кохортни студии.

Кај ретроспективните кохортни студии во почетокот на истражувањето се утврдуваат лицата со и без болест, а потоа наназад (ретроспективно) се бараат податоци за експозицијата.

Кај проспективните кохортни студии во почетокот на истражувањето се дефинира експонираната и неекспонираната популациона група и во наредниот период регуларно, во утврдени временски интервали, се проверува дали дошло до појава на болест.

Во обата случаја се применува истиот дизајн на истражување. Оттука, и кај проспективните и кај ретроспективните истражувања, најзначајните параметри кои се добиваат, а се во согласност со дизајнот и со основните карактеристики прикажани на слика бр. 13, се:

$$AR_{(e)} = a : (a+b)$$



апсолутен ризик кај експонираната група што означува јавување на болест (пропорција на болест) кај експонираната група.

$$AR_{(ne)} = c : (c+d)$$



апсолутен ризик кај неекспонираната група што означува јавување на болест (пропорција на болест) кај неекспонираната група.

Доколку постои поврзаност меѓу појавата на болест и експозицијата, тогаш би требало да се очекува вредноста на апсолутниот ризик кај експонираната популација да биде поголема од вредноста на апсолутниот ризик кај неекспонираната популација ($AR_{(e)} > AR_{(ne)}$).

6.3. Мерки за утврдување на поврзаноста кај епидемиолошките испитувања

Независно од применетиот дизајн, основна цел на секое епидемиолошко испитување е да се утврди дали постои поврзаност (асоцијација) меѓу појавата на болест и експозицијата. Со други зборови, вниманието е насочено кон утврдување на зголемувањето или намалувањето на фреквенцијата на јавување на некоја болест како последица на одредена експозиција.

Пред да се пристапи кон утврдување на поврзаноста меѓу овие две појави (болест и експозиција), неопходно е најнапред да се дефинира поимот **апсолутен ризик**.

Апсолутен ризик претставува појава на некоја болест во одредена популациона група што ја отсликува големината на тој ризик во моментот на испитувањето (AR).

Со оглед на тоа што овој параметар сам за себе не ги дефинира разликите во ризикот кај експонираната и неекспонираната група, туку само укажува на присуството на болест, практично не постои можност да се заклучи дали експозицијата е здружена со зголемен ризик за заболување кај одредена популациона група.

За утврдувањето на поврзаноста меѓу појавата на болест и експозицијата се применуваат два генерални принципа, и тоа:

1. *утврдување на односот на ризикот* меѓу експонираната и неекспонираната група (ratio of the risk), се пресметува според следнава формула:

ризик од болест кај експонирана популација

ризик од болест кај неекспонирана популација

2. *утврдување на разликата во ризикот* меѓу експонираната и неекспонираната група (difference in the risk), се пресметува според следнава формула:

**(ризик од болест кај експонирана популација) -
(ризик од болест кај неекспонирана популација).**

6.3.1. Мерки за утврдување на поврзаност кај кохортните студии

Врз основа на податоците добиени во текот на една кохортна студија, чиј дизајн и основни карактеристики се прикажани на слика бр.13, може да се пресметаат следните индикатори кои укажуваат на поврзаноста меѓу експозицијата и болеста.

$$RR = \frac{AR_{(e)}}{AR_{(ne)}} = \frac{a:(a+b)}{c:(c+d)}$$



Релативен ризик . Релативниот ризик (relative risk или RR) треба да даде одговор на прашањето каков е односот меѓу апсолутниот ризик за појава на болест кај експонираната популација, наспроти апсолутниот ризик за појава на болест кај неекспонираната популација.

Толкување:

RR = 1 значи дека нема асоцијација меѓу болеста и експозицијата т.е. нема разлика во ризикот,
RR > 1 значи дека ризикот кај експонираната популација е поголем отколку ризикот кај неекспонираната популација. Тоа е доказ за постоење позитивна поврзаност која може да биде причина за појавата на болеста (possibly causal),

RR < 1 значи дека ризикот кај експонираната популација е помал отколку ризикот кај неекспонираната популација. Тоа е доказ за постоење негативна поврзаност која може да претставува заштита во однос на појавата на болест (possibly protection).

$$AtP = AR_{(e)} - AR_{(ne)} = a:(a+b) - c:(c+d)$$



Атрибутивен ризик. Атрибутивниот ризик (attributable risk или AtR) претставува разлика меѓу апсолутниот ризик на болеста кај експонираната $AR_{(e)}$ и кај неекспонираната популација $AR_{(ne)}$.

$$PAtR = \frac{Pp \times (RR - 1)}{Pp \times (RR - 1) + 1}$$



Популационен атрибутивен ризик. Популационен атрибутивен ризик (population attributable risk percentage или PAtR) претставува процент од популацијата со болест во вкупната популација (експонирана и неекспонирана), при што анализираната болест е последица на изложеност на специфичниот фактор - факторот на ризик. Процентата се прави врз основа на податоците за релативниот ризик, како и врз основа на податоците за присуството на ризичниот фактор во популацијата (Pp).

Pp = процент од популацијата која е изложена на влијание на факторот на ризик
RR= релативен ризик

Односна веројатност. Овој односно нарекуваат уште и однос на наттегнување.



$$OR = \frac{a:b}{c:d} = \frac{ad}{bc}$$

Во кохортните студии, односот на веројатноста (odds ratio или OR) се дефинира како можност една појава/болест да се манифестира и претставува однос од бројот на можности појавата/болеста да се појави и бројот на можности таа да не се појави.

$$OR = \frac{\text{веројатност кај експонираната единка да се појави болест}}{\text{веројатност кај неекспонираната единка да се појави болест}}$$

Како основа за математичката пресметка се зема апсолутниот ризик кај експонираната група кој се пресметува по формулата $a : (a+b)$ и апсолутниот ризик кај неекспонираната група $c : (c+d)$. Но со оглед на тоа што (a) во општата популација е многу мало во однос на (b), исто како што (c) е многу мало во однос на (d), за поедноставување на пресметките се поаѓа од фактот дека $a : (a+b) \sim a/b$ и $c : (c+d) \sim c/d$.

Пример:

Кај група од 1000 испитаници со зголемен крвен притисок, што претставува фактор на ризик т.е. експозиција, коронарна болест се развила кај 63 од нив. Кај другите 1000 испитаници без зголемен крвен притисок, коронарна болест се развила само кај 7. Дали постои поврзаност меѓу зголемиот крвен притисок (експозиција) и коронарната болест?

Табела бр. 2. Дистрибуција на пациентите со и без зголемен крвен притисок во однос на појавата на коронарна болест

	Болест (+)	Болест (-)	Вкупно
Експозиција (+)	63 (a)	937 (b)	1000 (a+b)
Експозиција (-)	7 (c)	993 (d)	1000 (c+d)

*апсолутен ризик кај експонираната група $\Rightarrow AR(e) = a : (a+b) = 63 : 1000 = 0,063$

*апсолутен ризик кај неекспонираната група $\Rightarrow AR(ne) = c : (c+d) = 7 : 1000 = 0,007$

*релативен ризик $\Rightarrow RR = \frac{a : (a+b)}{c : (c+d)} = \frac{63 : 10^3}{7 : 10^3} = 9$

Вредноста на релативниот ризик што во овој пример изнесува 9 означува дека ризикот за појава на коронарна болест кај лицата со зголемен крвен притисок е за 9 пати поголем отколку кај лицата без зголемен крвен притисок (без експозиција т.е. фактор на ризик).

*атрибутивен ризик $\Rightarrow AtR = a : (a+b) - c : (c+d) = 63 : 10^3 - 7 : 10^3 = 56 : 10^3 = 89\%$

Вредноста на атрибутивниот ризик во овој пример означува дека 56 случаи или 89% од вкупно 63 забележани случаи на коронарна болест се последица на зголемиот крвен притисок (експозиција) т.е. дека факторот на ризик е причина (придонесува) за 89% од сите регистрирани случаи на коронарна болест.

Толкување:

OR= 1

значи дека експозицијата не е во врска со појавата на болест,

OR> 1

значи дека експозицијата е позитивно поврзана со болеста (поголема експозиција води кон почесто јавивање на болест)

OR < 1

значи дека експозицијата е негативно поврзана со болеста (намалување на експозицијата води кон намалување на фреквенцијата на јавување на болеста)

*популационен атрибутивен ризик \Rightarrow
$$ParR = \frac{Pp \times (RR. - 1)}{Pp \times (RR. - 1) + 1} = \frac{0,4 \times (9-1)}{0,4 \times (9-1)+1} = \frac{3,2}{4,2} = 76,2 \%$$

Ако се претпостави дека Pp изнесува 0,4 т.е. дека 40% од целокупната популација има зголемен крвен притисок, тогаш од дадениот пример произлегува дека 76% од сите случаи на коронарна болест што се јавуваат во популацијата се последица на хипертензијата.

*однос на веројатност \Rightarrow
$$OR = ad : bc = (63 \times 993) : (7 \times 937) = 62\,559 : 6559 = 9,5$$

Односот на веројатност во овој пример покажува дека веројатноста да се јави коронарна болест кај лицата со хипертензија е за 9,5 пати поголем отколку кај лицата без хипертензија.

6.3.2 Мерки за утврдување на поврзаноста кај студиите за контрола на случај

Кај студиите за контрола на случај предметот на истражување се единките со болест кои ги нарекуваме случаи и оние без болест, кои ги нарекуваме контрола. Поради тоа, кај овие студии не може да се испитува апсолутниот ризик за појавата на болест. Тоа е причината што не може да се пресметува ниту релативниот ризик. Во овие студии се испитува влијанието на експозицијата т.е. факторот на ризик во појавата на болеста, за што се користи односот на веројатноста. Во формулата за пресметување се користени симболите кои се употребени во дизајнот и основните карактеристиките на студиите за контрола на случај прикажани на слика бр. 12.

$OR = \frac{a:c}{b:d} = \frac{ad}{bc}$
--

Толкување:

OR= 1
значи дека експозицијата не е во врска со појавата на болест,

OR > 1
значи дека експозицијата е позитивно поврзана со болеста (поголема експозиција води кон почесто јавување на болест);

OR < 1
значи дека експозицијата е негативно поврзана со болеста (намалувањето на експозицијата води кон намалување на фреквенцијата на јавување на болеста).

Однос на веројатноста. Односот на веројатност (odds ratio или OR) дава можност да се процени веројатноста дека случајот со болест бил експониран, наспроти веројатноста дека и контролниот случај т.е. случајот без болест бил исто така експониран на факторот на ризик.

$$OR = \frac{\text{можност дека случајот со болест бил експониран}}{\text{можност дека контролниот случај бил експониран}}$$

Како основа за математичката пресметка се земаат податоците за учеството на експозицијата кај лицата со болест, кој се пресметува по формулата **a: (a+c)** и за учеството на експозицијата кај лицата без болест, кој се пресметува по формулата **b: (b+d)**. Но, повторно со оглед на тоа дека (a) во општата популација е многу мало во однос на (c) исто како што (b) е многу мало во однос на (d), за поедноставување на пресметките се поаѓа од фактот дека $a:(a+c) \sim a/c$ и $b:(b+d) \sim b/d$.

Пример:

Ако се претпостави дека од 10 испитаници со коронарна болест, 6 имале зголемен крвен притисок, кој претставува фактор на ризик т.е. експозиција, а од 10 без коронарна болест само 3 имале зголемен крвен притисок, колкав е односот на веројатноста?

Табела бр. 3. Дистрибуција на пациентите со коронарна срцева болест и зголемен крвен притисок

	Болест (+)	Болест (-)
Експозиција (+)	6 (a)	3 (c)
Експозиција (-)	4 (b)	7 (d)
Вкупно	10	10

$$OR = (a \times d) : (b \times c) = (6 \times 7) : (4 \times 3) = 42 : 12 = 3,5$$

Резултатот добиен во овој пример покажува дека веројатноста да се добие коронарна болест е за 3,5 пати поголема кај лицата со зголемен крвен притисок (експозиција) во однос на оние кои немаат крвен притисок т.е. дека зголемениот крвен притисок како фактор на ризик, за 3,5 пати ја зголемува можноста за појава на коронарна болест.

6.4. Метаанализа

Со оглед дека резултатите од различните епидемиолошки студии може значајно да се разликуваат, па дури и суштински да се противречни меѓу себе, вниманието на стручната јавност и на оние што се одговорни за донесување на одлуките се насочува кон систематско прегледување на што поголем број од расположливите епидемиолошки податоци кои се достапни во литературата. Овој процес се нарекува метаанализа.

Метаанализа претставува статистичка анализа на голем број резултати од повеќе поединечни студии, со цел да се обезбеди интегрирање на податоците.

Мета-анализата овозможува агрегирање на објавените резултати од повеќе студии. Тоа најчесто се прави со податоците кои се добиваат при рандомизираните контролирани опити, но се применува при систематските опити, како и при кохортните студии и студиите за контрола на случај.

Најзначаен проблем кај метаанализата е квантитативниот впечаток што го оставаат врз истражувачот едноставните мерки на поврзаност, како што се релативниот ризик или односот на веројатност. Тие бројки може многу лесно да создадат лажно чувство на сигурност во однос на големината на ризикот кај популацијата или испитуваната популациона група.

Тенденцијата прекумерна и неоправдана доверба во бројките, може да доведе до неоправдано игнорирање на многу објективни заклучоци кои се наметнуваат од една сериозна и обемна метаанализа.

Анализата на епидемиолошките податоци во рамките на метаанализата и нивната понатамошна употреба остава многу отворени прашања, како што се:

- како да се надмине неконзистентноста на податоците од анималните и хуманите истражувања (проблем на интерполација на резултатите)?
- дали и како да се користат некомплетните епидемиолошки податоци?
- како да се интерпретираат резултатите од повеќе епидемиолошки студии кои се разликуваат меѓу себе?