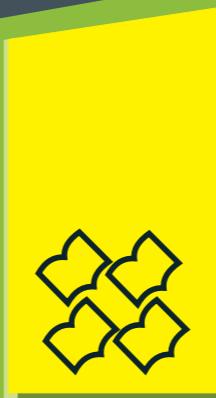




UNIVERZITET U NOVOM SADU  
POLJOPRIVREDNI FAKULTET

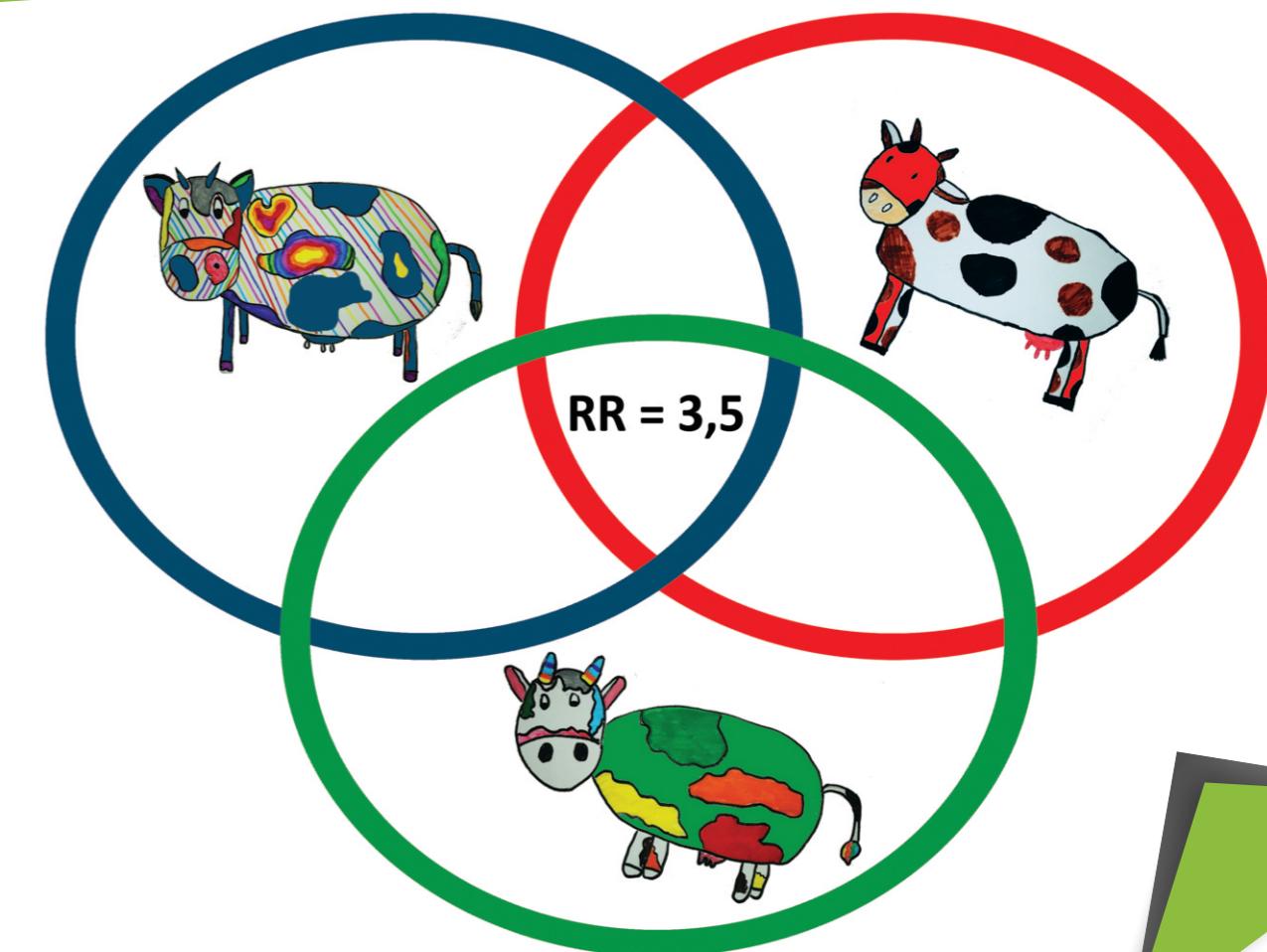
Praktikum iz veterinarske epidemiologije

Prof. dr Aleksandar Potkonjak



# PRAKTIKUM IZ VETERINARSKE EPIDEMIOLOGIJE

Prof. dr Aleksandar Potkonjak



**Prof. dr Aleksandar Potkonjak**

**PRAKTIKUM IZ VETERINARSKE  
EPIDEMIOLOGIJE**

Novi Sad, 2020

**EDICIJA**  
**POMOĆNI UDŽBENIK**

**OSNIVAČ I IZDAVAČ EDICIJE**

Univerzitet u Novom Sadu  
Poljoprivredni fakultet  
Trg Dositeja Obradovića 8  
21000 Novi Sad

**GODINA OSNIVANJA EDICIJE**

1954

**GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK EDICIJE**

dr Nedeljko Tica, redovni profesor, dekan Poljoprivrednog fakulteta

**KOMISIJA ZA IZDAVAČKU DELATNOST**

dr Ljiljana Nešić, vanredni profesor, predsednik

dr Branislav Vlahović, redovni profesor, član

dr Milica Rajić, redovni profesor, član

dr Nada Plavša, redovni profesor, član

CIP - Каталогизација у публикацији  
Библиотеке Матице српске, Нови Сад

619:616-036.22(075.8)(076)

**ПОТКОЊАК, Александар, 1978-**

Praktikum iz veterinarske epidemiologije / Aleksandar Potkonjak. - Novi Sad : Poljoprivredni fakultet, 2020 (Novi Sad : Perins inženjering). - 205 str. : ilustr. ; 30 cm. - (Edicija Pomoći udžbenik / Poljoprivredni fakultet, Novi Sad)

Tiraž 20. - Bibliografija uz svako poglavlje.

ISBN 978-86-7520-508-1

a) Ветерина - Епидемиологија - Практикуми б) Ветеринарска епидемиологија - Практикуми

COBISS.SR-ID 26062345

## **Praktikum iz veterinarske epidemiologije**

### **Autor**

dr Aleksandar Potkonjak, vanredni profesor  
Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

### **Glavni i odgovorni urednik**

dr Nedeljko Tica, redovni profesor  
dekan Poljoprivrednog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

### **Urednik**

dr Marko Cincović, vanredni profesor  
Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

### **Tehnički urednik**

dr Aleksandar Potkonjak, vanredni profesor  
Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

### **Recenzenti**

dr Miroslav Valčić, redovni profesor  
Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

dr Vladimir Petrović, redovni profesor  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

### **Lektura**

Danica Tomaš

### **Likovno i grafičko rešenje korica**

Renata Koler

### **Izdavač**

Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad

Zabranjeno preštampavanje i fotokopiranje. Sva prava zadržava izdavač.

### **Štampa**

Perins Inženjering d.o.o., Novi Sad

### **Štampanje odobrila**

Komisija za izdavačku delatnost, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad

### **Tiraž**

20

### **Mesto i godina štampanja**

Novi Sad, 2020

*Odlukom nastavno-naučnog veća Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu 1000/0102 broj 984/2/6 od 20. 10. 2020. rukopis odobren je za izdavanje kao pomoći udžbenik*



# Predgovor

Moja najveća želja kao nastavnika jeste da studenti koji slušaju predmet Veterinarska epidemiologija na četvrtoj godini studija uspešno savladaju teorijske koncepte i praktične veštine. U to ime, a prema savremenim naučno-stručnim epidemiološkim shvatanjima i pravilima epidemiološke struke, napisao sam ovaj tekst.

„Praktikum iz veterinarske epidemiologije” koncipiran je prema obuci pod nazivom „Osnovi epidemiologije” (*Principles of Epidemiology*)<sup>1</sup>, a napisan prema nastavnom planu i programu integrisanih studija Veterinarske medicine na Univerzitetu u Novom Sadu. Naveo sam sve korišćene literaturne izvore u kojima studenti mogu pronaći šira objašnjenja. Prilikom izrade ovog teksta koristio sam iskustva više autora i katedri u našoj zemlji i širom sveta. S posebnom pažnjom sam sastavljaо radne zadatke u formi rešavanja određenih problema i vodio računa da oni po svojoj težini odgovaraju zadacima koje svakodnevno obavlja epidemiološka služba.

Osnovni cilj mi je bio da se studenti integrisanih studija kroz rešavanje radnih zadataka epidemiološki dobro *ostruče* i sposobne za samostalan rad. Ovaj praktikum, međutim, svakako može biti od pomoći i kolegama kliničarima, kao i istraživačima kojima su u svakodnevnom radu neophodne epidemiološke metode, analize i postulati. „Praktikum iz veterinarske epidemiologije” može biti koristan i studentima Medicinskog fakulteta, a naročito onima koji se usmeravaju za rad po principima *Jedinstvenog zdravlja*.

Želim da naglasim da je najveći broj stranica knjige napisan u proleće 2020, kada je usled epidemije izazvane virusom SARS-CoV-2 bilo proglašeno vanredno stanje i ograničeno kretanje građana naše zemlje – odnosno u vreme kada su svi građani direktno mogli da uvide značaj Epidemiologije kao struke i nauke.

Ogromnu zahvalnost dugujem recenzentima prof. dr Miroslavu Valčiću i prof. dr Vladimiru Petroviću, koji su svojim sugestijama poboljšali kvalitet rukopisa.

U Novom Sadu, 2020.

*Prof. dr Aleksandar Potkonjak*

---

<sup>1</sup> „Principles of Epidemiology”, Distance-learning course (On-Line), United States Department of Agriculture and College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, US



# Sadržaj

<b>1. EPIDEMIOLOŠKO ISTRAŽIVANJE I UZROČNOST</b> .....	1
1.1 FILOZOFSKA OSNOVA KAUZALITETA.....	2
1.2 ISTORIJSKI PREGLED RAZLIČITIH KONCEPATA UZROČNOSTI.....	2
1.3 UZROČNO–POSLEDIČNO ZAKLJUČIVANJE .....	5
1.4 TERMINOLOGIJA KAUZALITETA.....	6
1.5 MODELI KAUZALITETA .....	7
1.6 URADITE ZADATAK .....	15
1.7 LITERATURA.....	17
<b>2. DESKRIPTIVNA EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	20
2.1 UVOD .....	20
2.2 DESKRIPTIVNO-EPIDEMIOLOŠKE STUDIJE.....	21
2.3 ANALIZA DESKRIPTIVNO-EPIDEMIOLOŠKIH PODATAKA.....	24
2.4 URADITE ZADATAK .....	50
2.5 LITERATURA.....	57
<b>3. DIZAJN EPIDEMIOLOŠKIH STUDIJA</b> .....	59
3.1 UVOD .....	59
3.2 TIPOVI EPIDEMIOLOŠKIH STUDIJA.....	59
3.3 EKSPERIMENTALNE STUDIJE.....	61
3.4 ANALITIČKE STUDIJE.....	63
3.5 URADITE ZADATAK .....	70
3.6 LITERATURA.....	74
<b>4. MERE UČESTALOSTI POREMEĆAJA ZDRAVLJA</b> .....	76
4.1 MATEMATIČKE FORME (APSOLUTNI BROJ, ODNOS, PROPORCIJA, INDEKS, STOPA I SRAZMERA).....	76
4.2 KONCEPT JEDINKA–VREME.....	79
4.3 POKAZATELJI OBOLEVANJA .....	79
4.4 POKAZATELJI UGINJAVANJA .....	87
4.5 OSTALI POKAZATELJI UČESTALOSTI POREMEĆAJA ZDRAVLJA .....	87
4.6 PREŽIVLJAVANJE (VREME DO POJAVE DOGAĐAJA) .....	88

4.7	STANDARDIZACIJA I POREĐENJE RAZLIČITIH MERA UČESTALOSTI POREMEĆAJA ZDRAVLJA .....	89
4.8	URADITE ZADATAK .....	91
4.9	LITERATURA.....	93
<b>5.</b>	<b>MERE EFEKATA.....</b>	<b>95</b>
5.1	POJAM RIZIKA .....	96
5.2	VRSTE POVEZANOSTI.....	97
5.3	MERE JAČINE POVEZANOSTI .....	99
5.4	MERE POTENCIJALNOG UTICAJA.....	106
5.5	URADITE ZADATAK .....	113
5.6	LITERATURA.....	118
<b>6.</b>	<b>HIJERARHIJA POPULACIJA, VALIDNOST, PRECIZNOST, GREŠKE I PRISTRASNOST .....</b>	<b>120</b>
6.1	HIJERARHIJA POPULACIJA.....	120
6.2	VALIDNOST .....	122
6.3	PRECIZNOST .....	125
6.4	GREŠKE .....	126
6.5	PRISTRASNOST .....	127
6.6	PRISTUPI ZA REŠENJE PROBLEMA PRISTRASNOSTI .....	139
6.7	URADITE ZADATAK .....	141
6.8	LITERATURA.....	147
<b>7.</b>	<b>EVALUACIJA DIJAGNOSTIČKIH TESTOVA .....</b>	<b>148</b>
7.1	UVOD .....	148
7.2	SAVRŠEN ILI APSOLUTNO POUZDAN TEST .....	148
7.3	SKRINING I POTVRDNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI .....	149
7.4	LABORATORIJSKI KONCEPTI .....	150
7.5	MOGUĆNOST TESTA DA DETEKTUJE BOLESNO ILI ZDRAVO STANJE .....	150
7.6	EVALUACIJA DIJAGNOSTIČKOG TESTA .....	152
7.7	PRIMER ZA EVALUACIJU DIJAGNOSTIČKOG TESTA.....	155
7.8	PRIVIDNA I STVARNA PREVALENCIJA .....	155
7.9	ODNOSI VERODOSTOJNOSTI ( $LR+$ i $LR-$ ).....	156

7.10	KRIVA OPERATIVNE KARAKTERISTIKE PRIMA OCA (ROC KRIVA) .....	157
7.11	URADITE ZADATAK .....	158
7.12	LITERATURA.....	161
<b>8.</b>	<b>EPIDEMIOLOŠKI UPITNIK.....</b>	<b>162</b>
8.1	UVOD .....	162
8.2	KONSTRUKCIJA PITANJA .....	164
8.3	VRSTE PITANJA.....	165
8.4	FORMULISANJE PITANJA.....	169
8.5	STRUKTURA UPITNIKA.....	170
8.6	PRETHODNA PROVERA UPITNIKA .....	170
8.7	ŠIFROVANJE, RAČUNARSKI UNOS I OBRADA PODATAKA.....	171
8.8	PRIMER EPIDEMIOLOŠKOG UPITNIKA.....	171
8.9	URADITE ZADATAK .....	173
8.10	LITERATURA.....	174
<b>9.</b>	<b>UZORAK I UZORKOVANJE .....</b>	<b>175</b>
9.1	UVOD .....	175
9.2	OKVIR UZORKOVANJA .....	176
9.3	VRSTE GREŠAKA .....	177
9.4	TIPOVI UZORKOVANJA.....	178
9.5	ODREĐIVANJE VELIČINE UZORKA .....	183
9.6	URADITE ZADATAK .....	191
9.7	LITERATURA.....	194
<b>10.</b>	<b>ANALIZA RIZIKA .....</b>	<b>195</b>
10.1	UVOD .....	195
10.2	PRIMENA OIE OKVIRA ZA ANALIZU RIZIKA .....	197
10.3	URADITE ZADATAK .....	204
10.4	LITERATURA.....	205



## 1. EPIDEMIOLOŠKO ISTRAŽIVANJE I UZROČNOST

Epidemiologija predstavlja jedinstven primer povezivanja društvenih i prirodnih nauka. Ona je u definisanju uzroka oboljenja evoluirala od monokauzaliteta (jedan uzrok oboljenja) do multikauzaliteta (mreža složenih odnosa više uzroka oboljenja). Pojam ove mreže složenih odnosa više uzroka oboljenja imitira slične i prethodno definisane principe u društvenim naukama. Epidemiologija je, međutim, u poređenju sa društvenim naukama mnogo osetljivija za osnovne biološke modele, kao i sklonija pojednostavljinju uzročno-posledične veze. Paradoksalno, epidemiologija je u cilju identifikovanja pojedinačnih protektivnih faktora razvila izuzetno sofisticirane teorijske modele za prepoznavanje pristrasnosti i identifikaciju pridruženih faktora u istraživanju. Upravo se zato u istraživanju češće koriste opservacione studije u odnosu na eksperimentalne studije ili ankete.

Uzročnost, odnosno kauzalitet bavi se odnosima između uzroka i posledica. U latinskom jeziku kauza (lat. *causa*) označava uzrok, razlog, povod ili pobudu, dok kauzalitet (lat. *causalitas*) označava uzročnost, uzročnu vezu ili odnos između uzroka i posledice. Pitanje koje se može postaviti jeste šta mi zapravo podrazumevamo pod kauzalnošću. Čak se i među ljudima koji izučavaju kauzalitet kao objekat istraživanja sam koncept u velikoj meri oslanja na prethodno lično iskustvo. U mladosti svaka osoba razvija i proverava različita objašnjenja uzroka proživljenih iskustava, što vodi ka većoj kontroli sličnih, u budućnosti mogućih, događaja. Budući da se naša prva spoznaja koncepta kauzaliteta zasniva na sopstvenim direktnim zapažanjima, može se zaključiti da je i ishod koncepta kauzaliteta ograničen na obim posmatranja. Mi obično posmatramo posledice i uzroke koji su odmah očigledni, međutim, kompletan uzročni mehanizam je mnogo složeniji.

U medicinskim naukama kauzalitet se može posmatrati iz najmanje tri perspektive. Prva se odnosi na klasično epistemološko pitanje – kako je uzrok otkriven i koji je najefikasniji model objašnjenja. Ova perspektiva uključuje koncept *luka znanja*, odnosno uloge definisanja odgovarajuće hipoteze i njene provere. Druga perspektiva se odnosi na teret dokazivanja, koji treba da razmotri da li je uzrok odgovoran za oboljenje i koliko je dokaza potrebno prikupiti. Treća perspektiva se tiče načina na koji se tumači odnos između uzroka i posledica, na primer, u različitim modelima (deterministički i stohastički).

Epidemiološka istraživanja se u velikoj meri odnose na izlaganje specifičnih tipova individua prema specifičnim tipovima okruženja. U tom smislu, epidemiolozi teže da uoče to izlaganje i procene njegovu vezu s ishodom (npr. zdravlje, dobrobit, produktivnost) u cilju unapređenja života životinja i njihovih vlasnika. U osnovi se radi o uzročno-posledičnoj povezanosti u prirodi, koja, kada se jednom ustanovi, može da se iskoristi za unapređenje zdravlja, dobrobiti i produktivnosti životinja, kao i kvaliteta i zdravstvene ispravnosti namirnica.

Uzročno-posledična povezanost izlaganja određenim faktorima sa ishodom postoji kao deo složene mreže odnosa između životinja i svih aspekata njihovog okruženja. Zbog toga se epidemiolozi, kako bi što bolje opisali ovu mrežu složenih odnosa više uzroka oboljenja, trude da unaprede dizajn epidemioloških studija i analizu dobijenih podataka. Jedino je istraživanjem uzročno-posledične povezanosti u prirodnim uslovima, odnosno u realnom životu, moguće razumeti i objasniti ovu mrežu složenih odnosa više uzroka oboljenja.

## 1.1 FILOZOFSKA OSNOVA KAUZALITETA

Izučavanja koncepta kauzaliteta podjednako su zastupljena u nauci i filozofiji. Naučnici prvenstveno žele da ustanove uzroke, kako bi objasnili prirodne fenomene, dok filozofi pokušavaju da razumeju prirodu uzročnosti i njenu ulogu u aktivnostima čoveka. Osnovno poznavanje filozofije uzročnosti daje naučnicima mogućnost da procene valjanost i ograničenja njihovih zaključaka u širem kontekstu ljudskih znanja u celini. Kroz istoriju su se, sa pojavljivanjem novih oblasti interesovanja, razvijali i novi koncepti kauzaliteta.

### 1.1.1 KLASIČNI PERIOD

U klasičnom periodu Aristotel je definisao doktrinu *četiri uzroka*. Ova četiri uzroka zaista su četiri različita objašnjenja ili razloga za pitanja *zašto* su i *kako* su stvari takve kakve jesu. Prema Aristotelu četiri uzroka su: ideja (*causa formalis*), materija (*causa materialis*), pokretački uzrok (*causa efficiens*) i svrha (*causa finalis*). Objasnjenje uzroka oboljenja principom *univerzuma prirodnih zakona* u antičkoj Grčkoj, u skladu je s ovim filozofskim učenjem. Aristotelov akcenat na svrsi jedino zadovaljavajuće objašnjava zašto su stvari takve kakve jesu, dok ova doktrina nije mogla da objasni druge prirodne fenomene (npr. Zašto se telo ubrzava dok pada?).

### 1.1.2 SHOLASTIČKI PERIOD

Iako su hrišćanski srednjovekovni filozofi načelno usvojili Aristotelove ideje, oni su ipak, za razliku od Aristotela, bili usredsređeni na Boga kao opštег pokretačkog uzroka. Ideja da je bolest izazvana božanskim gnevom u skladu je sa sholastičkim filozofskim učenjem i imala je veliki uticaj na koncept apsolutnog dobra i zla. Tokom sholastičkog perioda predmet rasprave je bio da se ustanovi u kojoj su meri ljudi sekundarni pokretački uzrok stvari.

### 1.1.3 MODERNI PERIOD

Debata o uzročnosti naročito se produbila u takozvanom modernom periodu filozofije. Počevši s francuskim filozofom Dekartom, ona je, iako kompleksna, u osnovi imala za cilj da pojednostavi i sekularizuje klasične i sholastičke koncepte uzročnosti. U nauci je erozija klasičnog i sholastičkog pogleda započela od Galileja. U svojoj knjizi *Discorsi e Dimostrazioni Matematiche*, objavljenoj 1638. godine, on je naglasio potrebu da se događaji objašnjavaju matematičkim terminima: *kako* (opis) i *zašto* (objašnjenje). U nauci se sve više traži ovakvo fizičko i matematičko objašnjenje prirodnih fenomena, ali se i raspravlja o tehnikama uzročno-posledičnog zaključivanja.

## 1.2 ISTORIJSKI PREGLED RAZLIČITIH KONCEPATA UZROČNOSTI

Epidemiologija je bazirana na ideji da uzroci i ishodi jesu deo mreže složenih odnosa. Shodno tome, epidemiolozi baziraju svoja istraživanja na ideji da višestruki uzroci mogu dovesti do jednog ishoda, kao i da jedan uzrok može dovesti do višestrukih ishoda.

Čovek je na najnižem stepenu svog razvoja, verovao u uroke i demonske sile duhova. Demonska teorija nastanka bolesti je u monoteističkoj religiji zamenjena verovanjem da bolest

nastaje kao kazna usled neposlušnosti prema Bogu. Takvi primeri su naročito mnogobrojni u Bibliji. Ova shvatanja, međutim, samo su logična posledica nemogućnosti da se objasni pravi uzrok oboljenja. Ovaj pristup uzrocima oboljenja bio je naročito prihvaćen u srednjem veku.

Metafizički period karakteriše shvatanje da neke okultne sile, sile izvan stvarnosti, izazivaju oboljenja. Metafizička medicina je prihvatala prirodne zakone, ali se nije služila naučnim pristupima i principima. Smatralo se da Mesec i nebeska tela u velikoj meri utiču na nastanak i tok bolesti.

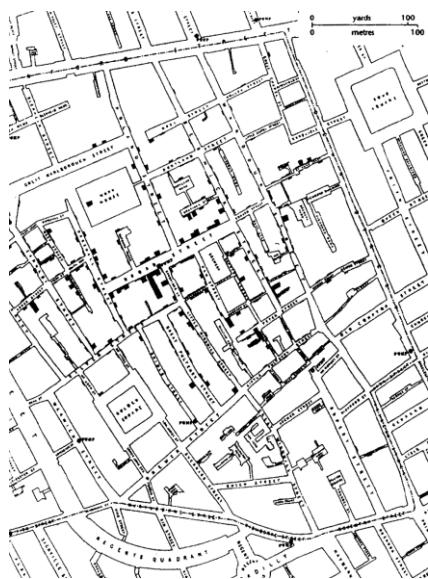
Grčki lekar Hipokrat je još 400 godina p. n. e. u knjizi *On Airs, Waters, and Places* predstavio multikausalni koncept pojave oboljenja. Naime, u vreme metafizičke ideje nastanka oboljenja, Hipokrat je pojavu oboljenja dovodio u vezu sa faktorima iz spoljašnje sredine i sa životnim stilom obolelog.

O teoriji contagiona pisao je Frakastoro. On je u svom delu *De contagion, contagiosis morbis et eorum curatione libri*, objavljenom 1546. godine, prepostavio da se pacijent može zaraziti direktnim i indirektnim kontaktom, kao i sa daljine.

U vekovima kasnije glavna paradigma uzroka oboljenja postaje humoralna teorija nastanka oboljenja, koja u osnovi prepostavlja poremećaj u telesnim tečnostima pacijenta. Ovu teoriju je, još u drugom veku nove ere, detaljno razradio Galen. Galen je pisao o postojanju četiri telesne tečnosti, tvrdeći da je pojava oboljenja uslovljena promenom odnosa i/ili količine ovih telesnih tečnosti.

Za razvoj uzročno-posledične veze u epidemiologiji i utvrđivanje kauzaliteta neophodno je pomenuti Hjumova pravila. Britanski filozof Dejvid Hjum je 1739. godine u svojoj knjizi *Treatise of Human Nature* naveo osam pravila po kojima se sudi o uzrocima i posledicama. Kao deduktivista, tvrdio je da se kauzalitet zasniva na iskustvu, a iskustvo na prepostavci da su budući modeli u prošlosti i da upravo to vodi ka kružnoj logici.

Potom je u periodu od 1750. do 1885. godine opet postala interesantna multifaktorijalna priroda uzroka nastajanja oboljenja. U ovom periodu pojava oboljenja oslanja se na teoriju mijazmi, koju je razvio Galen, a koja podrazumeva postojanje *lošeg vazduha*. U to vreme je britanski lekar Džon Snou bio vrlo skeptičan prema činjenici da kuga i kolera nastaju kao posledica lošeg vazduha. U epidemiji kolere u Londonu 1854. godine Džon Snou je primenom opservacione studije i upitnika ispravno zaključio da su javne česme u Brod stritu (sada Brodvik strit, region Soho) pravi izvor kolere, s obzirom na to da je uzročnik bio prisutan u vodi kontaminiranoj fekalijama. U ovoj epidemiji Snou je identifikovao grupisanje slučajeva obolelih od kolere upisivanjem broja obolelih ljudi na geografsku kartu. Svoja zapažanja je objavio 1885. godine u drugom izdanju knjige *On the Mode of Communication of Cholera*. Primenom epidemioloških metoda i uzročno-posledičnog zaključivanja Snou je otkrio izvor infekcije, iako tada nije bio poznat uzročnik kolere *Vibrio cholerae*. Ovo istraživanje pojave kolere u Londonu posebno je značajno za razvoj teorije kauzalnosti i epidemiologije uopšte, te se Džon Snou smatra ocem moderne epidemiologije.



Slika 1. Prikaz karte Džona Snoua iz 1854. godine (Soho, region u Londonu u vreme pojave kolere) (ref. 33)

U istom razdoblju je i britanski filozof Džon Stjuart Mil u knjizi *A System of Logic*, objavljenoj 1843. godine, definisao četiri principa (poznatija kao Milovi kanoni), koja su značajno uticala na razvoj epidemiologije i uzročno-posledičnog zaključivanja o uzrocima oboljenja. Mil je, kao induktivista, definisao kanone slaganja, razlike, zajedno slaganja i razlike, ostataka i pratećih varijacija. Ovi kanoni se baziraju na principu upoređivanja i danas se koriste kao metodi za izvođenje hipoteze (metod razlike, metod slaganja, metod pratećih varijacija i metod analogije).

U to vreme je počela da se razvija i teorija klica. Ova teorija pun svoj smisao dobija u tzv. zlatnom periodu bakteriologije, tačnije u vreme kada Robert Koh i Luj Paster uspevaju da izoluju većinu uzročnika bakterijskih infekcija. Jakob Henle je začeo određene koncepte kauzaliteta još 1840. godine, koje je kasnije razradio Koh (1884. i 1890. godine). Ovi koncepti kauzaliteta opisani u knjizi *On Miasmata and Contagie* iz 1938. godine, danas su poznati kao Henle–Kohovi postulati. U to vreme slične postulate su predstavili Edvin Klebs i Fridrih Lefler.

Pola veka kasnije je uočeno da pojedinačni uzroci nisu odgovorni za određene hronične bolesti. Tada, u cilju otkrivanja višestrukih uzroka oboljenja, započinju istraživanja u široj populaciji. Najpoznatiji je primer istraživanja *Framingham Heart Study* iz 1948. godine. U ovoj opservacionoj studiji, koja je izvedena kao prospektivna kohortna studija, praćeni su faktori rizika za nastanak hroničnih kardiovaskularnih oboljenja kod ljudi.

Šezdesetih godina prošlog veka razvijen je koncept epidemiološkog trijasa: uzročnik (agens) – domaćin – okruženje (sredina). Navedeni epidemiološki trijas poznat je još i kao *Gordonov trijas*. U ovom modelu komponente uzroka moraju biti zajedno prisutne (istovremeno ili uzastopno). Ovaj kompleks faktora dovoljan je da izazove pojavu oboljenja zbog čega se drugačije naziva *dovoljan uzrok*. Klasičan primer komponentnog modela uzroka u veterinarskoj epidemiologiji jeste ispoljavanje specifičnog genetskog deficit-a kod živine. Ukratko, kada se živila s ovim genetskim deficitom hrani kukuruzom, pojaviće se diskoloracija kože i ekstremiteta. Kod živila koja nema ovaj genetski poremećaj, a hrani se kukuruzom, opisani poremećaj se neće pojaviti. Isto tako se neće pojaviti ni kod živila s genetskim poremećajem koja ne konzumira kukuruz. Jasno je da je za pojavu diskoloracije kože i ekstremiteta živilne

potrebno prisustvo oba faktora (i genetski poremećaj i ishrana kukuruzom), kao i da uklanjanjem jednog faktora (npr. ishrane kukuruzom) ne dolazi do ispoljavanja ovog poremećaja, što može da se iskoristi u prevenciji. Pored navedenog koncepta i Hil je 1965. godine definisao kriterijume za uzročno-posledično zaključivanje.

Nešto kasnije je Kenet Rotman definisao koncept neophodnog i dovoljnog uzroka, koji je objavljen 1976. godine. Osamdesete godine prošlog veka obeležio je i Mervin Saser, svojim radovima (iz 1973. i 1977. godine) o uzročno-posledičnom mišljenju, u kojima je predstavio kriterijume kauzalnosti. Iste decenije Alfred Evans revidira Henle–Kohove postulate, navodeći da su oni ograničeni samo na uzročnike bakterijskih infekcija, te da zato nisu primenljivi na uzročnike virusnih infekcija, niti na uzroke hroničnih oboljenja. Zbog toga 1976. godine predlaže objedinjeni koncept kriterijuma za utvrđivanje kauzaliteta.

Početkom devedesetih godina definisan je koncept epigeneze, koji je trebalo da eksplicitno poveže strukturu uzroka i uočene rizike za pojavu oboljenja na molekularnom i genetskom nivou. Kasnije su uočena ograničenja ovog pristupa.

### 1.3 UZROČNO-POSLEDIČNO ZAKLJUČIVANJE

Prvo pitanje koje se može postaviti jeste: Šta je uopšte uzrok? Jedan od odgovora glasi – Uzrok je nešto što ima posledicu. U epidemiologiji se pod uzrokom može podrazumevati nešto što menja učestalost pojave oboljenja, stanje zdravlja ili povezane faktore u populaciji. Ova pragmatična definicija uzroka dovoljna je za epidemiološka istraživanja, ali ne treba izgubiti izvida ni činjenicu da filozofi hiljadama godina ulažu napore od objasne prirodu kauzalnosti.

Važno je znati da se uzrok ne može logički izvesti samo iz činjenice da su dva događaja povezana. To što se grom javlja posle munje ne znači da je grom izazvan pojavom munje. Iako se ove dve pojave uvek javljaju jedna za drugom, to ne predstavlja nikakav dokaz da su one u uzročno-posledičnoj vezi. Fizičari su objasnili da su grom i munja zapravo deo iste pojave (atmosfersko električno pražnjenje), samo se munja vidi pre nego što se čuje grom, jer svetlost putuje brže od zvuka. U epidemiologiji je dobro poznat aksiom *povezanost ne znači kauzalitet*. Zbog svega navedenog, možemo reći da za uzročno-posledično zaključivanje nije dovoljno samo posmatranje, nego je neophodno i razumevanje.

Epidemiološki pristup uzročno-posledičnom zaključivanju sastoji se od vrednovanja potencijalnih uzroka iz dva nekumulativna ugla. Prvi ugao se odnosi na rezultate dobijene u komparativnim, eksperimentalnim ili opservacionim studijama, dok se drugi ugao odnosi na razmatranje neepidemioloških dokaza. To ne podrazumeva izjave o statističkoj značajnosti.

Opšte je poznato da se naučni zaključci izvode primenom indukcije i dedukcije. Induktivno zaključivanje odnosi se na proces stvaranja generalizovanih zaključaka o uzroku oboljenja na osnovu ponovljenih zapažanja. Dva dobra primera za induktivno uzročno-posledično zaključivanje o uzroku oboljenja dali su Džon Snou i Edvard Džener. Obojica su rešila vrlo značajne zdravstvene probleme. Džon Snou je otkrio izvor infekcije i mehanizam širenja kolere u Londonu 1854. godine, dok je Edvard Džener zapazio da se muzačice obolele od muzačkih krvžica ne mogu zaraziti virusom velikih boginja, te je na osnovu tog zapažanja 1796. godine razvio efikasnu vakcinu protiv velikih boginja.

Indukcija predstavlja osnov modernog naučnog istraživanja jer zahteva zasebno posmatranje događaja, zbog čega je često u vezi s pozitivizmom, filozofskim terminom koji opisuje naučne studije koje se baziraju na objektivnoj analizi podataka i koje isključuju neproverene spekulacije. Zbog toga što generiše instrumentalno znanje ovaj pristup je postao

sinonim za moderan naučni metod. On je, međutim, samo jedan od načina sticanja saznanja i ne predstavlja celu sliku.

Dobar primer za induktivno zaključivanje jeste pojava slinavke i šapa u Velikoj Britaniji 2001. godine, kada su epidemiološka istraživanja na terenu otkrila nedokazanu sumnju da se oboljenje proširilo ilegalnim transportom stoke i tako pružila potpuniji uvid u transmisiju oboljenja. Ovo ukazuje i na to da pozitivizam isključuje moralne i etičke sudove (npr. o socijalnim i psihološkim efektima mera kontrole pojedinih oboljenja), koji su jedino mogući refleksijom kritičkog znanja.

Deduktivno zaključivanje se odnosi na proces donošenja zaključaka o tome da postoji opšti zakon prirode, koji ima određenu primenu u pojedinačnom ili lokalnom slučaju. Proces dedukcije započinje postavljanjem hipoteze, koja se posledičnim zapažanjima može ili dokazati ili osporiti. Razvoj skepticizma u osamnaestom veku karakteriše deduktivno zaključivanje. Iako su ideje Dejvida Hjuma važne za razvoj kauzaliteta u epidemiološkom smislu, one su i danas predmet rasprave. Hjum tvrdi da samo zapažanje o tome da jedan događaj prethodi drugom nije dokaz da je prethodni događaj prouzrokovao naknadni, jer kao prvo, čak i ako je takva pojava zapažena više puta, ne može se isključiti slučajnost, a kao drugo, prethodno uočeni obrasci ne mogu garantovati da će se pojaviti i u buduće.

Novi koncept u epidemiološko izučavanje uzročno-posledične veze uveo je Tomas Bajes. Bajes je smatrao da su svi oblici zaključaka zasnovani na validnosti postavljenih premlisa, kao i da nijedan zaključak ne može biti zasigurno poznat. On je istakao da zaključci ne mogu da postoje u vakuumu i da činjenice koje imamo pre niza posmatranja utiču na naše tumačenje tih zaključaka o uzrocima. On je prvi induktivno primenio statističku verovatnoću. Njegov metod podrazumeva izračunavanje učestalosti pojave događaja u prošlosti i verovatnoće da će se isti događaj pojaviti u budućnosti. Bajesov pogled na verovatnoću predstavlja način registrovanja stepena verovanja, koji mogu biti ojačani ili oslabljeni brojčanim podacima. Dobar primer primene Bajesovog metoda jeste izračunavanje verovatnoće pojave oboljenja kod individue, bez obzira na rezultate dijagnostičkih testova.

Značajnu promenu u uzročno-posledičnom zaključivanju uneo je Karl Popper svojom izjavom da naučna hipoteza nikada ne može biti dokazana ili ocenjena kao istinita, ali da dokazi mogu ukazati na to da je lažna. U epidemiološkim istraživanjima uzročnosti najveći doprinos Popovog pristupa jeste sistematičan pregled već poznatih činjenica, nakon kojeg se postavlja vrlo precizna hipoteza, koja se testira ograničenim i fokusiranim brojem dokaza za pobijanje. Na taj način se izbegava primena preobimnih epidemioloških upitnika.

U skorije vreme je Tomas Kun ukazao na to da iako jedno zapažanje može oboriti hipotezu, ona i dalje, u mnogo drugih situacija, može biti tačna. Ovo Kunovo zapažanje je veoma značajno zbog toga što otvara prostor za konsenzus u naučnom mišljenju.

Hipoteza o uzročno-posledičnoj vezi može se potvrditi ili odbaciti na osnovu četiri metoda: čvrstina, autoritet, intuicija i naučno istraživanje.

## 1.4 TERMINOLOGIJA KAUZALITETA

Osnovno pitanje u epidemiologiji jeste da li su uzrok i posledica uzročno-posledično povezani. Uzrok predstavlja izlaganje određenom faktoru i označava se jednostavno kao izlaganje (*exposure*), odnosno *E*, dok se posledica označava kao oboljenje (*disease*), odnosno *D*.

Potrebno je podsetiti da svrha epidemiologije nije u tome da se ustanovi uzrok oboljenja u pojedinačnim slučajevima. Umesto toga ona nastoji utvrditi povezanost između izlaganja i učestalosti pojave oboljenja u populaciji, tako što, osim izlaganja u istoj populaciji, prati i

povezanost drugih faktora. Ovi faktori mogu biti pridruženi, tj. mogu voditi u izobličenost mera efekata, i označavaju se kao *F* (*Factors*).

Povezanost ukazuje na vezu između izlaganja *E* i pojave oboljenja *D* i implicira da izlaganje može biti uzrok oboljenja. Često se ovo izlaganje označava kao faktor rizika. Kauzalitet ukazuje na stvarni mehanizam koji vodi od izlaganja faktorima rizika u oboljenje. Ne treba zaboraviti da uočavanjem povezanosti nije dokazan kauzalitet.

Pri utvrđivanju uzročno-posledične veze treba obratiti pažnju na nivo agregacije i hijerarhije uzročnog mehanizma. Ovo je u vezi s pitanjem da li se uzrok identificuje na nivou individue ili populacije. Kada se razmatra uzrok oboljenja na nivou populacije, treba obratiti pažnju na heterogenost populacije.

Odličan primer za razumevanje ovih termina predstavlja pojava skorbata kod mornara. Kada se posmatra nivo agregacije, skorbut može biti sagledan iz ugla obolelih pojedinaca na jednom brodu ili iz ugla obolelih brodova u jednoj floti. Kada posmatra sam uzrok skorbata, biohemičar vidi nedostatak askorbinske kiseline, nutricionista vidi nedostatak citrusa, psiholog vidi odbijanje mornara da jedu zdravu hranu, a sociolog vidi loše rukovođenje brodom. Ovo ukazuje na različit nivo hijerarhije uzročnog mehanizma. Uzroci se moraju meriti na istom nivou agregacije i hijerarhije. Kada su uzroci često prisutni u populaciji, onda ih je vrlo teško uočiti. Oni i tada, međutim, mogu biti *stvari uzroci* i u tom slučaju se označavaju kao *ubikvitarni uzroci*.

Uzroci i oboljenja, u stvari, predstavljaju promenljive vrednosti (variabile). One predstavljaju bilo koji uočeni događaj koji može da se menja. Dobri primjeri su starost, telesna masa jedinki i broj obolelih jedinki.

Povezanost predstavlja stepen zavisnosti ili nezavisnosti između dve promenljive vrednosti pri čemu postoje dva tipa – nestatistička povezanost i statistička povezanost. Nestatistička povezanost između oboljenja i prepostavljenog uzročnog faktora jeste povezanost koja je plod slučajnosti. Na primer, *Mycoplasma felis*, iako se može izolovati iz oka mačaka s konjunktivitisom, nije uzrok ovom oboljenju jer može biti prisutna i kod 80% zdravih mačaka. Kod ovog tipa povezanosti faktor se ne može proglašiti uzrokom oboljenja.

Statistička povezanost se sreće onda kada se promenljive vrednosti češće javljaju zajedno nego što je to kod slučajnog pojavljivanja. To je pozitivna povezanost, za razliku od negativne statističke povezanosti, kada se dve promenljive vrednosti ređe sreću zajedno. Nisu, međutim, svi faktori pozitivne statističke povezanosti u isto vreme i uzroci oboljenja.

## 1.5 MODELI KAUZALITETA

S obzirom na prepostavku da višestruki uzroci mogu dovesti do jednog ishoda, kao i da jedan uzrok može dovesti do višestrukih ishoda, epidemiolozi su razvili konceptualne modele kauzaliteta. U modelima kauzalitata može da se prati povezanost i interakcija između direktnih i indirektnih uzroka oboljenja.

Danas se najčešće primenjuju dva osnovna modela kauzaliteta: Rotmanov model neophodnog i dovoljnog uzroka i model mreže složenih odnosa više uzroka oboljenja. Značaj ova dva modela je u tome što posmatraju multikauzalnu prirodu. S druge strane, primena Henle–Kohovih postulata danas je vrlo ograničena budući da ovi postulati posmatraju monokauzalnu prirodu, što je i bio razlog da ih Alfred Evans revidira još 1976. godine.

### 1.5.1 HENLE-KOHOVI POSTULATI

Skoro sto godina su Henle–Kohovi postulati korišćeni kao referentna tačka za procenu uzročno-posledične veze između novog uzročnika i klinički ispoljenog oboljenja. Postulati su služili i kao polazna tačka za definisanje mnogih koncepata kauzaliteta kod hroničnih oboljenja.

#### SAVREMENA FORMULACIJA HENLE-KOHOVIH POSTULATA

1. Isti uzročnik mora biti prisutan u svakom slučaju oboljenja.
2. Uzročnik mora biti izolovan iz obolelih domaćina u čistoj kulturi.
3. Izolat mora izazvati oboljenje kod zdrave i prijemčive životinje nakon inokulacije.
4. Uzročnik se mora reizolovati iz obolele, prethodno inokulisane životinje.

U vreme kada se smatralo da je svako oboljenje uslovljeno jednim specifičnim uzročnikom, Henle–Kohovi postulati su se mogli primenjivati bez ograničenja. Na primer, uzročnici antraksa, tetanusa i tuberkuloze zadovoljavaju ove postulate.

Još tada je uočeno da postulati ne mogu u potpunosti biti primenjeni na uzročnike tifoidne groznice, difterije, lepre i povratne groznice. Tada je osnovna zamerka bila da ova oboljenja ne mogu da se izazovu kod eksperimentalnih životinja. U decenijama kasnije uočeni su nedostaci i ograničenja ovih postulata. Ovi postulati ne daju odgovor na pitanje da li je dotični mikroorganizam jedini i potpuni uzročnik oboljenja. Potpuno je jasno da se postulati ne mogu primeniti kod oboljenja polimikrobijalne etiologije, kod asimptomatskih ili hroničnih kliconoša, kod lizogenih bakterija, kod uzročnika koji ne mogu da se kultivisu u *in vitro* uslovima, kontaminiranih kultura i sl.

Robert Hjubner je 1957. godine ukazao na problem pri primeni Henle–Kohovih postulata na virusu i predstavio virusološku dilemu. S epidemiološkog aspekta, ovo znači da pri kauzalnom zaključivanju treba uzeti u obzir i faktore spoljašnje sredine i genetske osnove domaćina. Istovremeno, ovi postulati sa stanovišta epidemiologije ne daju odgovor na pitanje o uzrocima oboljenja neinfektivne etiologije (metabolička, nasledna, mentalna i sl.). Henle–Kohovi postulati predstavljaju istorijsku referntnu tačku za utvrđivanje kauzaliteta kod infektivnih oboljenja, ali danas njihova rigidna primena ne dolazi u obzir.

Savremene metode molekularne biologije, kao i epidemiologije, mogu da pomognu u prevazilaženju uočenih ograničenja Henle–Kohovih postulata u definisanju etiologije infektivnih oboljenja.

### 1.5.2 EVANSOVI POSTULATI

U Kohovo vreme nije bilo moguće (a čak nije ni danas) da se uzročnik izoluje iz organizma baš svake obolele jedinke, kako je nalagao prvi postulat. Dešavalo se da se ne ispune ni drugi uslovi na kojima se insistiralo. Probu vremena ovi postulati nisu izdržali, ali su bili vizionarski i ukazivali na značaj utvrđivanja uzročno-posledične veze između prepostavljenog uzročnika i posledične pojave bolesti.

Već je rečeno da je Jakob Henle začeo određene koncepte kauzaliteta još 1840. godine. On je tada imao 31 godinu i već radio kao profesor anatomije u Cirihu. Koncepte kauzaliteta kasnije je razradio njegov student Robert Koh, predstavivši ih 1884. i 1890. godine. Koh je zaključio da, ukoliko su zadovoljeni svi postulati, prisustvo uzročnika kod domaćina nije slučajnost. Ovi koncepti kauzaliteta opisani su u knjizi *On Miasmata and Contagie* (1938), a danas su poznati kao Henle–Kohovi postulati.

Henle–Kohovi postulati su svoj značaj imali u zlatnom periodu bakteriologije, kada su Robert Koh i Luj Paster uspeli da izoluju većinu uzročnika bakterijskih infekcija.

## EVANSOVI POSTULATI

1. *Prvalencija oboljenja treba da je značajno veća u grupi jedinki izloženih prepostavljenom uzroku u odnosu na kontrolnu grupu neizloženih jedinki.*
2. *Izlaganje prepostavljenom uzroku treba da je češće prisutno u grupi jedinki s oboljenjem u odnosu na kontrolnu grupu jedinki bez oboljenja kada su konstantno prisutni svi faktori rizika.*
3. U prospективnim studijama *incidencija oboljenja* treba da je značajno veća u grupi jedinki izloženih prepostavljenom uzroku u odnosu na kontrolnu grupu neizloženih jedinki, što se vidi u prospективnim studijama.
4. Pojava oboljenja *vremenski prati* izlaganje prepostavljenom uzroku s distribucijom inkubacionih perioda, koji odgovaraju Gausovoj normalnoj raspodeli.
5. *Spektar* ispoljenih kliničkih simptoma i/ili znakova kod domaćina treba da prati izlaganje prepostavljenom uzroku zajedno s logičkim biološkim gradijentom od pojave blagih do teških slučajeva.
6. *Merljiv odgovor domaćina* (npr. antitela, tumorske ćelije) prati izlaganje prepostavljenom uzroku i redovno se pojavljuje kod onih jedinki kod kojih nije postojao ranije ili se povećava kod onih jedinki kod kojih je ranije postojao. Ovakav obrazac se ne pojavljuje kod jedinki koje nisu bile izložene na isti način.
7. U eksperimentalnim uslovima oboljenje treba da se javi sa većom incidencijom u grupi životinja ili ljudi koja je izložena prepostavljenom uzroku, nego u kontrolnoj grupi neizloženih. Eksperimentalni uslovi se odnose na istraživanja izvedena u laboratoriji, kod volontera, ili kontrolisano izlaganje u realnom životu.
8. *Uklanjanjem ili modifikacijom* prepostavljenih uzroka ili vektora treba da se smanji incidencija oboljenja (npr. uklanjanje specifičnog infektivnog uzročnika ili promena ishrane).
9. *Prevencija ili modifikacija* odgovora domaćina na izlaganje prepostavljenom uzroku treba da smanji ili eliminiše pojavu oboljenja (npr. imunizacija).
10. Svi odnosi i parametri treba da imaju biološki i epidemiološki smisao.

omogućila je identifikaciju nekih virusa kod zdravih jedinki, što je bilo sporo u primeni do tada razvijenih kriterijuma za utvrđivanje uzročnika. Dobar primer jeste nalaz antiga virusa (coxsackie, ECHO, adenovirus) kod zdravih osoba. Poseban problem predstavljali su virusi koji nisu mogli da se kultivisu u uslovima *in vitro*. Tada je bio razvijen protokol za seroepidemiološko istraživanje uzročnika oboljenja i definisani su elementi imunoloških dokaza kauzaliteta.

Ubroj je bilo uočeno da imunološki kriterijumi nisu primenjivi na istraživanje uzročnika kuru i Krocfield–Jakobovog oboljenja. Zato 1974. godine Ričard Džonson i Džo Gibs definišu kriterijume za utvrđivanje uzročnika sporo virusnih infekcija i hroničnih neuroloških oboljenja.

Kada su herpes virusi bili označeni kao potencijalni uzročnici tumora, definisani su seroepidemiološki kriterijumi za utvrđivanje uzročno-posledične veze između virusa i tumora.

Alfred Evans sa Jejla, za života najpoznatiji seroepidemiolog, pošao je od Henle–Kohovih postulata i radikalno ih izmenio i razradio. On je naveo da su njihovi postulati ograničeni samo na uzročnike bakterijskih infekcija, te da nisu primenljivi na uzročnike virusnih infekcija, niti na uzroke hroničnih oboljenja, zbog čega je 1976. godine predložio objedinjeni koncepciju kriterijuma za utvrđivanje kauzaliteta.

Njegovoj reviziji Henle–Kohovih postulata prethodili su brojni drugi kriterijumi i modeli koji su dopunjavalii ove postulate. Tomas Rivers je 1937. godine saopštio uslove za uspostavljanje specifične uzročno-posledične veze između virusa i oboljenja. On je uključio virusološke i imunološke kriterijume.

Robert Hjubner 1957. godine dodaje i prevalenciju i saopštava neophodne uslove za dokazivanje virusa kao uzročnika specifičnih oboljenja ljudi.

Razvojem imunoloških tehnik za dokazivanje antiga virusa, elektronske mikroskopije za direktno dokazivanje virusa, kao i kulture tkiva, animalnih modela i pilečih embriona za izolaciju virusa, otvaraju se novi problemi za primenu Henle–Kohovih, Riversovih ili Hjubnerovih kriterijuma za dokazivanje uzročnika.

Primena ovih savremenih tehnika

Potom Jerusalmi i Palmer utvrđuju kriterijume za utvrđivanje uzroka hroničnih oboljenja, koje dopunjava Lilienfeld. Kao rezultat ovih brojnih radova 1976. godine, Evans je predložio objedinjeni koncept kriterijuma za utvrđivanje kauzaliteta.

U originalnom radu iz 1965. godine, u kojem su saopšteni ovi objedinjeni kriterijumi kauzaliteta, Evans navodi napomenu da pretpostavljeni uzrok može biti prisutan u spoljašnjoj sredini ili neadekvatnom odgovoru domaćina.

Evansovi postulati kauzaliteta mogu da se primene na utvrđivanje uzroka oboljenja infektivne i neinfektivne etiologije, što predstavlja njihovu osnovnu vrednost.

Važna odlika Evansovih postulata jeste ta što oni postavljaju vezu između pretpostavljenog uzroka i oboljenja, koja je statistički značajna, što podrazumeva analizu grupe jedinki, a ne pojedinih, obolelih jedinki. Statistička obrada i dokaz značajnosti, međutim, nisu istovremeno i potvrda da se radi o uzročniku. Treba u tom cilju razjasniti pojavu bolesti sa stanovišta objašnjavanja toka i redosleda događaja od uzroka ka efektu, na različitim nivoima.

### 1.5.3 EPIDEMIOLOŠKI (GORDONOV) TRIJAS

Model epidemiološkog (Gordonovog) trijasa najjednostavnije objašnjava višeuzročnost i prikazuje odnos uzročnika (agensa), domaćina i okruženja (sredine) kao determinanti za pojavu oboljenja. Ovaj model je od značaja za epidemiologiju infektivnih oboljenja.

U našoj školi epidemiologije kao dogma prisutan je Vogralikov lanac infekcije (nazvan po ruskom epidemiologu), koji Centar za suzbijanje i prevenciju bolesti iz SAD navodi kroz sledećih šest karika lanca transmisije: 1) uzročnik, 2) izvor uzročnika, 3) izlazna vrata, 4) put prenosa, 5) ulazna vrata i 6) osetljiv domaćin.

Determinante vezane za uzročnika odnose se na vrstu mikroorganizma i njegovu patogenost i virulenciju, dok determinante vezane za domaćina uključuju faktore poput vrste, rase, starosti i pola životinja. Geografski položaj, klimatski faktori, način uzgajanja životinja i slično predstavljaju determinante vezane za spoljašnju sredinu.



Slika 2. Epidemiološki (Gordonov) trijas (ref. 13)

### 1.5.4 ROTMANOV MODEL KOMPONENTE I UZROKA

Proces i probleme uzročno-posledičnog zaključivanja razradio je američki epidemiolog Kenet Rotman. Ovaj model se zasniva na konceptu dovoljnih i neophodnih uzroka.

Dovoljan uzrok uvek dovodi do pojave oboljenja. Drugim rečima, ako je faktor prisutan, onda se oboljenje neizbežno pojavljuje. Iskustvo i istraživanja ukazuju da postoji veoma malo faktora koji su dovoljni sami po sebi za pojavu oboljenja. Daleko češće je zastupljena grupa faktora koji se kombinuju i postaju dovoljan uzrok. Ova grupa faktora predstavlja multifaktorijsku etiologiju oboljenja.

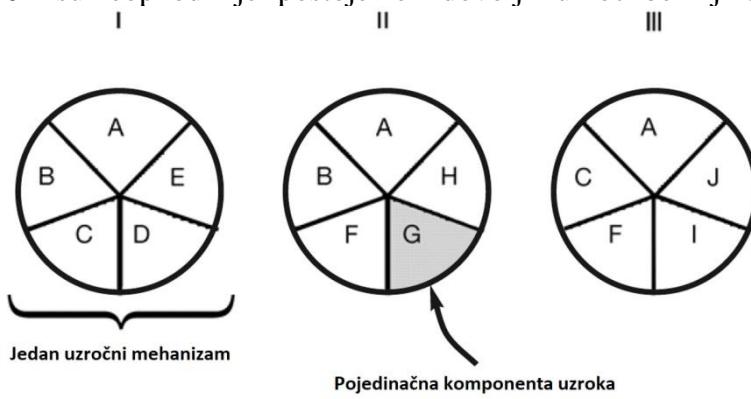
Danas je u savremenoj epidemiologiji opšte prihvaćen princip multikauzalnosti, odnosno višeuzročnosti. Tako je komponenta uzroka jedan od brojnih faktora koji u kombinaciji predstavljaju dovoljan uzrok. Komponenta se često opisuje kao jedan uzrok. Faktori mogu biti istovremeno prisutni ili pratiti jedan drugog u određenom lancu događaja. Kada postoji nekoliko lanaca događaja sa jednim ili više zajedničkih faktora, onda govorimo o mreži lanaca događaja i možemo da predstavimo mrežom složenih odnosa više uzroka oboljenja. Pojedina oboljenja mogu biti prouzrokovana različitim dovoljnim uzrocima. Različiti dovoljni uzroci mogu, ali ne moraju, imati pojedine zajedničke komponente.

Kada neki uzrok predstavlja komponentu svakog dovoljnog uzroka, onda je on neophodan uzrok. Stoga, da bi se oboljenje pojavilo, neophodan uzrok mora biti prisutan. Neophodan uzrok jeste onaj uzrok bez kojeg oboljenje ne može da se pojavi, odnosno onaj faktor koji će uvek biti pristan ukoliko se oboljenje pojavi. Može se reći da je uzrok neophodan ako obavezno prethodi bolesti. To što bolesti nema bez neophodnog uzroka ne mora da znači da će se u njegovom prisustvu pojaviti.

Teoretski posmatrano, svaki činilac može biti samo neophodan uzrok, samo dovoljan uzrok, i jedno i drugo ili ni jedno, ni drugo. Sledstveno, postoje četiri kombinacije uticaja različitih činilaca na bolest  $Y$ :

1.  $X$  je neophodno i dovoljno da izazove  $Y$ . I  $X$  i  $Y$  su uvek prisutni zajedno i ništa osim  $X$  nije potrebno da se izazove  $Y$ .  $X \rightarrow Y$ .
2.  $X$  je neophodno, ali ne i dovoljno da izazove  $Y$ .  $X$  mora da bude prisutno kada je  $Y$  prisutno, ali  $Y$  nije uvek prisutno kada je tu  $X$ . Neki drugi faktor mora takođe da postoji.  $X + Z \rightarrow Y$ .
3.  $X$  nije neophodno, ali je dovoljno da izazove  $Y$ .  $Y$  je prisutno kada je  $X$  tu, ali  $X$  može, ali ne mora, biti prisutno kada je prisutno  $Y$ , zato što  $Y$  ima i druge uzroke i može da se pojavi bez  $X$ .  $X \rightarrow Y; Z \rightarrow Y$ .
4.  $X$  nije ni neophodno, ni dovoljno da izazove  $Y$ .  $X$ , međutim, može, ali ne mora, biti prisutno kada je prisutno  $Y$ . Ali, ako je  $X$  prisutno uz  $Y$ , još neki dodatni faktor mora biti prisutan. Ovde je  $X$  doprinoseći uzrok  $Y$  u nekim uzročnim nizovima.  $X + Z \rightarrow Y; W + Z \rightarrow Y$ .

Na slici 3 prikazana je paradigma Rotmanovog modela komponente i uzroka. Na ovoj shemi  $A$  predstavlja jedini neophodan uzrok jer se pojavljuje u svim dovoljnim uzrocima. Preostali uzroci  $B$  i  $J$  nisu neophodni jer postoje neki dovoljni uzroci bez njih.



Slika 3. Paradigma Rotmanovog modela komponente i uzroka (ref. 42)

Ova paradigma Rotmanovog modela komponente i uzroka može se predstaviti primerom za nastanak respiratornog oboljenja goveda.

Komponente uzroka	Dovoljni uzroci			
	I	II	III	IV
<i>Mannheimia haemolytica</i>	+	+		
Respiratorni sincicijalni virus goveda	+		+	
Faktori stresa		+	+	+
Druge bakterije (npr. <i>Histophilus somni</i> )				+

Tabela 1. Primer četiri hipotetička dovoljna uzročna modela za nastanak respiratornog oboljenja goveda (Ref. 2)

### 1.5.5 HILOVI KRITERIJUMI UZROČNE POVEZANOSTI

Austin Bradford Hil bio je pionir u medicinskoj statistici i epidemiologiji, a takođe i koautor najslavnijeg epidemiologa današnjice Ričarda Dola iz Oksforda, u nizu radova o vezi između pušenja i karcinoma pluća kod ljudi. Njegov rad pod nazivom *The environment and disease: Association or causation* imao je nemerljiv uticaj na epidemiologe. Ironično, ovaj rad je postao poznat i značajan po nečemu što mu nije bila svrha, a to je kontrolna lista za kriterijume uzročne povezanosti. Hil je obezbedio 8 razmatranja za procenu da li uočena povezanost uključuje kauzalnu komponentu ili ne, ali je izbegao da egzaktno definiše uzročnost:

1. *Jačina povezanosti.* Jačina povezanosti predstavlja razliku u učestalosti obolevanja između izloženih i neizloženih jedinki. To je veličina nepodudarnosti između obolelih i neobolelih jedinki u odnosu na izloženost prepostavljenom uzroku. On je prikazao visok odnos rizika između nivoa izlaganja pušenju duvana i incidencije karcinoma pluća kod ljudi. Snažna povezanost verovatnije poseduje uzročnu komponentu u odnosu na umerenu povezanost.
2. *Konzistentnost.* O konzistentnosti se govori ukoliko do istog nalaza dolazi više istraživača, ispitujući različite populacije i koristeći različite metodske pristupe. Za Hila ponovno zapažanje povezanosti uključuje različite jedinke, mesta, okolnosti i vreme. Povezanost je uočena više puta.
3. *Specifičnost.* Jedan jedini činilac dovodi do jednog jedinog efekta. U širem smislu, specifičnim bi mogao da se smatra odnos u kojem promena jednog činioca dovodi do određenog efekta, a u uslovima kada se, osim te dve, sve ostale promenljive veličine održavaju na približno konstantnom nivou. Faktor utiče posebno na određeni ishod ili populaciju.
4. *Vremenski sled.* On označava neophodnost da prepostavljeni uzrok prethodi očekivanoj posledici, a ne da se na nju nadovezuje. O uzročnosti ne može da se govori dok se jasno ne pokaže da je prepostavljeni uzrok prethodio očekivanoj posledici. Ovo je najvažniji kriterijum i jedini koji mora biti jasno pokazan. Faktor mora prethoditi ishodu za koji se prepostavlja da izaziva.
5. *Odnos doze i efekta.* Što je prepostavljeni uzrok duže prisutan i što je stepen izloženosti intenzivniji, verovatnoća efekta je veća. Hil je favorizovao linearne odnose povezanosti između nivoa izlaganja i ishoda, na primer između broja popuštenih cigareta dnevno i stope smrtnosti karcinoma pluća kod ljudi. Ishod se uvećava monotono rastućom

funkcijom sa povećavanjem doze izlaganja ili prema funkciji predviđenoj biološkom teorijom. Kada je oblik odnosa doze i ishoda kompleksan, posebno kada se radi o nemonotonoj funkciji, to bi zahtevalo daleko složenije biološko objašnjenje.

6. *Biološka prihvatljivost/Koherentnost.* Uočena povezanost se može objasniti biološkim teorijama. U odsustvu takvih teorija zapažanje može biti novo u epidemiologiji i ne bi se trebalo suviše lako odbaciti samo zato što je čudno. Pretpostavka (ili hipoteza) o uzročnoj povezanosti treba da je u skladu s postojećim biomedicinskim shvatanjima (npr. patogenezi određene bolesti), dok nalaz (ili zaključak) o uzročno-posledičnoj vezi ne bi trebalo u osnovi da bude u suprotnosti sa sadašnjim opštepoznatim činjenicama i važećim teoretskim postavkama. Ovo je koristan, ali najkonzervativniji kriterijum. Konzervativan je stoga što otežava afirmaciju radikalnih naučnih prodora u nepoznato, te ga treba primenjivati s merom.
7. *Eksperiment.* Ako je moguće, hipoteza o uzročnoj povezanosti trebalo bi da bude potvrđena i eksperimentom. Uzročnost je verovatnija ako se zasniva na ispitivanju nasumično odabranih jedinki u eksperimentu. Za Rotmana i Grinlanda nije bilo jasno da li je Hil mislio na dokaze iz eksperimenata na životinjama ili ljudima. Jasno je da postoje etička ograničenja za izvođenje eksperimenata uopšte, te da su dopušteni samo preventivni i terapijski ogledi.
8. *Analogija.* Podatak da neki agens izaziva određenu bolest olakšava prihvatanje hipoteze da drugi, vrlo sličan agens, ima isti efekat. Ovo može nekada da pomogne lakšem prihvatanju uočene povezanosti kao uzročne.

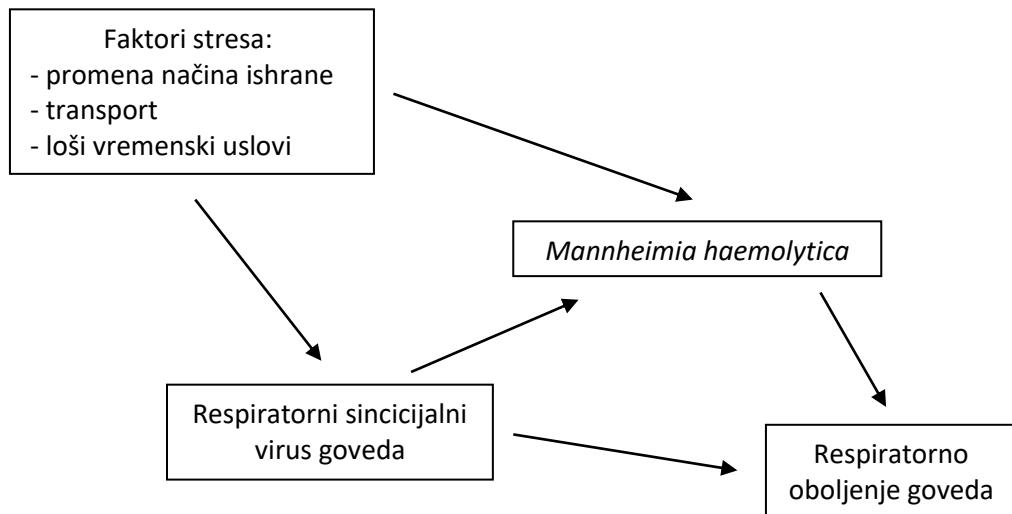
Mada je prihvatanje apsolutnog dokaza u domenu filozofske apstrakcije, postojanje navedenih kriterijuma snažan je argument u prilog uzročnoj povezanosti. Retko su svi ovi kriterijumi prisutni, ali ukoliko ih je više, veća je verovatnoća da se radi o uzročnom odnosu.

Čak i ako je svih 8 kriterijuma ispunjeno, to još uvek ne znači da je povezanost uzročna. Teoretski gledano, uzročnost nije ni moguće apsolutno dokazati. Nabrojane kriterijume treba shvatiti samo kao pomoć pri orijentaciji koliko je verovatno da je uzročno-posledični odnos zaista prisutan. U toj proceni neki kriterijumi, ako se bukvalno shvate i čvrsto slede, mogu čak više da štete, nego da koriste.

Upravo na ovo ukazuje i Hilova rečenica iz originalnog rada: „Nijedan od mojih 8 pogleda na uzročno-posledičnu vezu ne mogu doneti neosporan dokaz za hipotezu o povezanosti uzroka i posledice ili protiv nje, i nijedan pogled ne treba primeniti kao *sine qua non*“. U pomenutom radu on se kritički osvrće na primenu testova značajnosti i određivanje *p*-vrednosti i za  $X^2$  test kaže da je „kao vatra, dobar sluga, a loš gospodar“. Hil veruje u *stvaran život*, što otvara vrata epidemiološkom načinu razmišljanja u cilju donošenja odluka.

### 1.5.6 MODEL MREŽE UZROČNOSTI

Drugi način konceptualizacije kako se više faktora kombinuje da bi izazvalo oboljenje jeste putem mreže uzročnosti koja se sastoji od indirektnih i direktnih uzroka. Ovaj koncept se zasniva na nizu međusobno povezanih lanaca ili strukturi mreže i uključuje i vremenski povezuje faktore prikazane u modelu komponente i uzroka.



Slika 4. Model mreže uzročnosti za nastanak respiratornog oboljenja goveda (Ref. 2)

## 1.6 URADITE ZADATAK

**A) Opišite uzročnost tako što ćete odrediti uzročnik, domaćina i spoljašnju sredinu:**

Pročitajte osnovne činjenice o antraksu i odgovorite na pitanja.

1. Uzročnik

---

---

2. Domačin

---

---

3. Okruženje

---

---

Antraks je antropozoonoza. Uzročnik antraksa je *Bacillus anthracis*, gram pozitivan bacil, koji stvara sporu i produkuje kapsulu i toksin. Veoma otpornim sporama kontaminirano zemljište predstavlja izvor infekcije. Životinje se najčešće zaraze hranom ili vodom. Najprijećivije su ovce, koze, goveda, konji i svinje. U slučaju vanredne epidemiološke situacije moguća mera je vakcinacija životinja.

**B) Za dva modela faktora rizika i zdravstvenih ishoda utvrdite da li su neophodni ili dovoljni uzroci:**

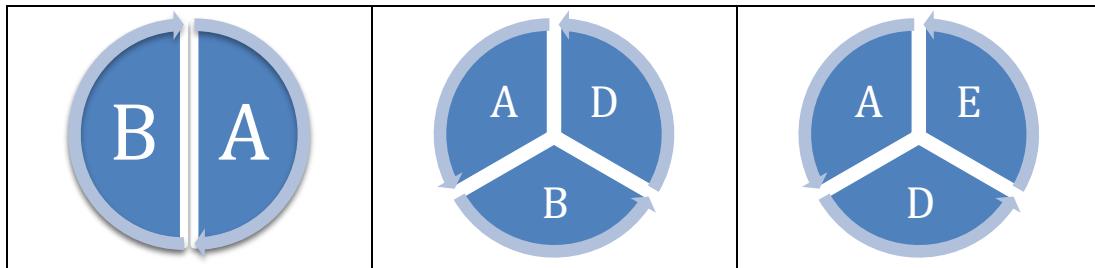
1. *Bacillus anthracis*/Antraks

---

2. Kontakt kože s jakom kiselinom/Opeketina

---

**C) Dijagrami predstavljaju tri modela uzroka za oboljenje X. Zaokružite šta prema Rotmanu predstavlja komponenta uzroka A:**



- a) A je dovoljna komponenta uzroka za oboljenje X u populaciji.
- b) A je neophodna komponenta uzroka za oboljenje X u populaciji.
- c) B je neophodna komponenta uzroka za oboljenje X u populaciji.

**D) Pročitajte rad koji se odnosi na istraživanje pojave akutnog infektivnog oboljenja kod korisnika plaže u Sidneju (ref. 26 ) i odgovorite na pitanja:**

U studiji korisnika plaže u Sidneju izlaganje je definisano razlikovanjem ispitanika koji su plivali u zagađenoj vodi, ispitanika koji su plivali u čistoj vodi i ispitanika koji uopšte nisu plivali. Na osnovu ovog scenarija popunite praznine u sledećoj izjavi:

1. Varijabila izloženosti ima \_\_\_\_\_ kategorije, od kojih je jedna \_\_\_\_\_.  
Prvi izbor: 2, 3, 4, 5; Drugi izbor: nije plivao, zagađena voda, plivao, voda nije zagađena
2. Kada se uzmu u obzir i plivanje i zagađenje vode, koji je od sledećih izbora pogodan za definisanje varijable izloženosti u studiji korisnika plaže u Sidneju:  
\_\_\_\_\_.  
Izbor:
  - a)  $E = 0$  ako nije plivao,  $E = 1$  ako je plivao u zagađenoj vodi;
  - b)  $E = 0$  ako nije plivao,  $E = 1$  ako je plivao u nezagađenoj vodi;
  - c)  $E = 0$  ako nije plivao,  $E = 1$  ako je plivao u zagađenoj vodi,  $E = 2$  ako je plivao u nezagađenoj vodi;
  - d)  $E = 0$  ako nije plivao,  $E = 1$  ako je plivao.
3. Zdravstveni ishod ima \_\_\_\_\_ kategorije.  
Izbor: 2, 3, 4, 5
4. Postoje najmanje \_\_\_\_\_ kontrolnih varijabila.  
Izbor: 2, 3, 4, 5
5. Koji od sledećih navoda nije kontrolna varijabila? (zaokružite tačne odgovore)
  - a) Starost;
  - b) Status plivanja u drugim danima;
  - c) Status plivanja na dan intervjeta.

## 1.7 LITERATURA

- Udžbenici, poglavja u udžbenicima i monografije:***
1. Dicker RC, Coronado F, Koo D, Parrish RG. Principles of epidemiology in public health practice; an introduction to applied epidemiology and biostatistics, Third Edition. Atlanta, US: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
  2. Dohoo IR, Martin WS, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada: AVC, Inc.; 2003.
  3. Gerstman BB. Epidemiology kept simple : an introduction to traditional and modern epidemiology, Second Edition. Hoboken, New Jersey, US: Wiley –Liss; 2003.
  4. Hernán MA, Robins JM. Causal inference : What If. Boca Raton, Florida, US: A Chapman & Hall Book; CRC Press/Taylor & Francis; 2020.
  5. Hidalgo FD, Sekhon JS. Causality. In: Badie B, Berg–Schlosser D, Morlino L, editors. International encyclopedia of political science. Thousand Oaks, California: SAGE Publications, Inc.; 2011. p. 203–10.
  6. Huneman P, Lambert Gr, Silberstein M. Classification, Disease and Evidence : New Essays in the Philosophy of Medicine. Dordrecht, Netherlands: Springer Science+Business Media; 2015.
  7. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. ActivEpi Companion Textbook : A supplement for use with the ActivEpi CD-ROM. New York, US: Springer; 2003.
  8. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. A Pocket Guide to Epidemiology. New York, US: Springer; 2007.
  9. Last JM. A dictionary of epidemiology, Fourth edition. New York, US: Oxford University Press, Inc.; 2001.
  10. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet U Beogradu; 2001.
  11. Miettinen OS. Epidemiological Research: Terms and Concepts. Dordrecht, Netherlands: Springer Science+Business Media B.V; 2011.
  12. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology – an introduction. Hawkshead Lane, North Mymms, Hatfield, Hertfordshire, UK: Epidemiology Division, Department of Veterinary Clinical Sciences, The Royal Veterinary College, University of London; 2002.
  13. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology : an introduction. Chichester, West Sussex, UK: Wiley–Blackwell; 2010.
  14. Radovanović Z. Terenska epidemiologija : istraživanje epidemije. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2000.
  15. Radovanović Z, Radovanović I, Spasić M, Todorović B, Petrović B, Veličković Z, et al. Epidemiologija, 3. izmenjeno izdanje, udžbenici: 102. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2012.
  16. Rothman KJ. Epidemiology : an introduction. New York, US: Oxford University Press; 2002.
  17. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology, Second edition. Philadelphia, Pennsylvania, US: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
  18. Thrusfield M. Veterinary epidemiology, Third edition. Oxford, UK: Blackwell Science, Ltd; 2007.
  19. Toma B, Vaillancourt JP, Dufour B, Eloit M, Moutou F, Marsh W, et al. Dictionary of veterinary epidemiology. Ames, Iowa, US: Iowa State University; 1999.
  20. Valčić M. Opšta epizootiologija. Beograd, Srbija: M. A. Valčić; 1998.

### *Originalni radovi*

21. Bergman BP. Commentary: Edmund Alexander Parkes, John Snow and the miasma controversy. *International journal of epidemiology*. 2013; 42(6):1562–5.
22. Botti C, Comba P, Forastiere F, Settimi L. Causal inference in environmental epidemiology: the role of implicit values. *Science of The Total Environment*. 1996; 184(1): 97–101.
23. Broadbent A. Causation and models of disease in epidemiology. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 2009; 40(4):302–11.
24. Brody H, Vinten-Johansen P, Paneth N, Rip MR. John Snow revisited: getting a handle on the Broad Street pump. *The Pharos of Alpha Omega Alpha—Honor Medical Society Alpha Omega Alpha*. 1999; 62(1) :2–8.
25. Cameron D, Jones IG. John Snow, the broad street pump and modern epidemiology. *International journal of epidemiology*. 1983; 12(4): 393–6.
26. Corbett SJ, Rubin GL, Curry GK, Kleinbaum DG. The health effects of swimming at Sydney beaches. The Sydney Beach Users Study Advisory Group. *American journal of public health*. 1993; 83(12): 1701–6.
27. Ducheyne S. J.S. Mill's Canons of Induction: From True Causes to Provisional Ones. *History and Philosophy of Logic*. 2008; 29(4):361–76.
28. Evans AS. Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited. *The Yale journal of biology and medicine*. 1976; 49(2): 175–95.
29. Feezer LW. Theories concerning the causation of disease. *Am J Public Health (N Y)*. 1921; 11(10): 908–12.
30. Grimes DJ. Koch's Postulates—Then and Now. *Microbe Magazine, American Society for Microbiology*. 2006; 1(5): 223–8.
31. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965; 58(5): 295–300.
32. Hofler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerging themes in epidemiology*. 2005; 2: 11.
33. Koch T, Denike K. Medical Mapping: The Revolution in Teaching-and Using—Maps for the Analysis of Medical Issues. *Journal of Geography*. 2004; 103(2):76–85.
34. Koch T. The Map as Intent: Variations on the Theme of John Snow. *Cartographica: The International Journal for Geographic Information and Geovisualization*. 2004; 39(4):1–14.
35. Lilienfeld DE. John Snow: the first hired gun? *American journal of epidemiology*. 2000; 152(1):4–9.
36. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". *Bull World Health Organ*. 2005; 83(10):792–5.
37. Miettinen OS. Commentary III - Lack of evolution of epidemiologic “methods and concepts”. *Sozial- und Präventivmedizin*. 2004;49(2):108–9.
38. Morabia A. History of epidemiologic methods. *Sozial- und Präventivmedizin*. 2001;46(1):3–4.
39. Morabia A. Hume, Mill, Hill, and the sui generis epidemiologic approach to causal inference. *American journal of epidemiology*. 2013;178(10):1526–32.
40. Morabia A. On the origin of Hill's causal criteria. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1991;2(5):367–9.

41. Paneth N, Vinten-Johansen P, Brody H, Rip M. A rivalry of foulness: official and unofficial investigations of the London cholera epidemic of 1854. *American journal of public health*. 1998;88(10):1545–53.
42. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *American journal of public health*. 2005;95 Suppl 1:S144–50.
43. Rothman KJ. Causes. *American journal of epidemiology*. 1976;104(6):587–92.
44. Rothman KJ. Commentary I – Interaction and evolution in epidemiology. *Sozial- und Präventivmedizin*. 2004;49(2):105–6.
45. Stellman SD. Issues of causality in the history of occupational epidemiology. *Sozial- und Präventivmedizin*. 2003;48(3):151–60.
46. Susser M. A conversation with Mervyn Susser. Interview by Nigel Paneth. *Epidemiology* (Cambridge, Mass). 2003;14(6):748–52.
47. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *American journal of epidemiology*. 1991;133(7):635–48.
48. Susser MW. Commentary II – Evolution of some epidemiologic methods and concepts in selected textbooks of the 20th century: a review. *Sozial- und Präventivmedizin*. 2004;49(2):107.
49. Tulodziecki D. Principles of reasoning in historical epidemiology. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2012;18(5):968–73.
50. Vandenbroucke JP. Invited commentary: the testimony of Dr. Snow. *American journal of epidemiology*. 2000;152(1):10–2.
51. Vandenbroucke JP. Which John Snow should set the example for clinical epidemiology? *Journal of clinical epidemiology*. 1988;41(12):1215–6.
52. Vineis P. Causality in epidemiology. *Sozial- und Präventivmedizin*. 2003;48(2):80–7.

***Internet izvori:***

53. <http://jreiss.org/Causality%20Manuscript.pdf>  
(Causation : An Opinionated Introduction, draft, 2007; Reiss Julian, Department of Philosophy, Erasmus University, P.O. Box 1738, 3000 DR Rotterdam, The Netherlands)

## **2. DESKRIPTIVNA EPIDEMIOLOGIJA**

### **2.1 UVOD**

Deskriptivna epidemiologija je opšti termin koji se koristi za označavanje širokog spektra epidemioloških aktivnosti, čija je glavna svrha da se opišu pojava oboljenja ili drugi zdravstveni ishodi, kao i da se stvore hipoteze i ideje o uzroku.

U suštini, deskriptivna (opisna) metoda predstavlja osnovno oruđe koje se koristi za prikupljanje, sagledavanje i interpretaciju epidemioloških podataka – bilo da se odnose na nadzor bilo na vrstu istraživanja, poznatih kao deskriptivno-epidemiološke studije. Deskriptivna metoda obuhvata postupke koji se svode na opis ispitivanog fenomena. Obično je reč o raspodeli i učestalosti poremećaja zdravlja, mada može da bude u pitanju i neka biološka karakteristika, poput telesne mase i slično. Deskriptivnom metodom se nikad ne dokazuju, a po pravilu se i ne ispituju, uzročno-posledične veze.

Ciljevi deskriptivne metode odnose se na: 1. sagledavanje obima pojave vezane za zdravlje (meri se učestalost u pojedinim segmentima populacije, prostorna raspodela i trend, pa se na osnovu toga procenjuju rizici, planiraju mere, raspoređuju sredstva, angažuju kadrovi i, u celini uzev, organizuje rad veterinarske službe); i 2. formulisanje hipoteze o uzročno-posledičnim odnosima (na primer, traganje za uzrokom oboljenja nepoznate etiologije ili otkrivanje nejasanog mehanizama kako je došlo do obolevanja u konkretnoj situaciji (npr. koji je put prenošenja zaraze) u slučaju oboljenja čija je etiologija poznata).

Deskriptivna metoda poseduje sledeća tri ograničenja (podložna, doduše, izvesnim izuzecima): a) podaci koji su predmet analize potiču iz standardnih zvaničnih izvora; b) jedinica posmatranja je populacija (važni izuzeci su nepopulaciona (klinička) serija i studija slučaja); i c) ne postoji posebna kontrolna (poredbena) grupa.

Prvi problem predstavlja sporna pouzdanost podataka koji potiču iz standardnih zvaničnih izvora, s jedne, i obično nedovoljna kompletност (nepotpunjene rubrike), s druge strane, jer se podaci prikupljaju u administrativne, a ne u istraživačke svrhe. Od ovog pravila o zavisnosti od rutinski obezbeđivanih statističkih izvora postoji odstupanje utoliko što podaci nekad mogu da se zasnivaju i na posebnom epidemiološkom ispitivanju ili da predstavljaju kombinaciju ova dva izvora. Drugi problem jeste neraspolaganje detaljima o pojedincima, izuzev oskudnih podataka koji su navedeni u odgovarajućim formularima. Tada se podaci u analizi posmatraju zbirno ili se podela svodi na nekoliko osnovnih grupa (na primer, po uzrastu ili po polu). Treći se problem vezan za deskriptivnu metodu odnosi na nedostaje unapred odabrane kontrolne grupe ispitnika, čije bi iskustvo koristilo kao pouzdana osnova za poređenje.

Postoje dve vrste deskriptivno-epidemioloških studija i to: serija slučajeva (populacione, nepopulacione (kliničke) i posebne) i studija slučaja.

Ma o kakvoj seriji slučajeva da se radi, deskriptivna metoda obuhvata analizu podataka u odnosu na jedinke (populaciju) – (KO je oboleo?), mesto (GDE se poremećaj zdravlja javlja?) i vreme (KADA se to desilo, odnosno kada se dešava?). Alternativni pristup je takav da podseća na dobro novinarsko izveštavanje ili zlatna pravila kriminologije jer je potrebno da se odgovori na sledeća osnovna pitanja: šta, ko, gde, kada i zašto/kako? U anglosaksonskoj litereturi označava se kao 5-W princip, od početnog slova upitnih reči (*What, Who, Where, When and Why/how*).

## **2.2 DESKRIPTIVNO-EPIDEMIOLOŠKE STUDIJE**

Deskriptivno-epidemiološke studije često predstavljaju prvi korak u sticanju saznanja o novim pojavama u oblasti istraživanja. U ovim studijama se posmatranjem pokušava izvući zaključak o pojavama (pojava novog oboljenja ili dobro poznatog oboljenja u nekim izmenjenim okolnostima) i ne mogu se praviti poređenja između studijskih grupa (npr. izloženi nasuprot neizloženim ili lečeni nasuprot nelečenim), te se prema tome ne mogu donositi zaključci o povezanosti između izloženosti i ishoda. Ukratko, deskriptivno-epidemiološke studije korisne su za prikupljanje svih karakteristika i informacija o pacijentima (*tragovi u vezi sa slučajem*), analizu trenda i planiranje, ali uz ograničenje da postoji mogućnost logičke greške u zaključivanju po tipu *post hoc ergo propter hoc* („posle toga, dakle zbog toga“).

Prednosti deskriptivnih studija su u tome: 1) što one najčešće ne zahtevaju prikupljanje podataka, već se koriste podaci koji su već prikupljeni iz nekih drugih razloga (ambulantni protokoli, registri o prijavi i odjavi infektivnih oboljenja i sl.); 2) što se jednostavno izvode i što ne koštaju mnogo; 3) što neke ne zahtevaju ispitnike (npr. vremenske serije); 4) što omogućavaju sagledavanje trendova i zdravstvenih potreba populacije; i 5) što omogućavaju postavljanje hipoteze o uzročno-posledičnom odnosu.

Nedostaci deskriptivnih studija su to: 1) što one najčešće ne mogu utvrditi uzročno-posledične veze; 2) što ne uzimaju u obzir brojne bitne, pridružujuće faktore, za koje ne postoje rutinski podaci; 3) što rezultat zavisi od kvaliteta dostupnih podataka; i 4) što imaju malu naučno-istraživačku vrednost.

Već je rečeno da postoje dve vrste deskriptivno-epidemioloških studija i to: serija slučajeva (populacione, nepopulacione (kliničke) i posebne) i studija slučaja.

Serija slučajeva i studija slučaja fokusiraju se na pojedinačne obolele životinje i dugo su bile u središtu kliničkog znanja. Zasnivaju se na direktnom ličnom posmatranju, koje se odnosi na anatomsку strukturu i fiziološku funkciju i koje se može kvantifikovati i biti sistematično, ali obično je u velikoj meri samo kvalitativano posmatranje. Iako ova zapažanja mogu biti izuzetno intenzivna i detaljna, njihov glavni nedostatak za procenu uzročno-posledičnih odnosa jeste taj što ih oni ne uključuju poređenje.

### **2.2.1 SERIJA SLUČAJEVA**

Serija slučajeva sažima individualne slučajeve novih ili neobičnih pojava. Uočavanje zajedničkih karakteristika tih neuobičajenih slučajeva može pomoći u identifikovanju naučnog problema, odnosno u generisanju hipoteza o uzročno-posledičnim vezama. Treba, međutim, biti vrlo pažljiv i oprezan jer usled nemogućnosti da se uporede studijske grupe često se može uočiti slučajna neuzročna povezanost. U suštini, deskriptivnom metodom se obuhvata grupa jedinki s određenom karakteristikom (obolele, povređene, uginule), tj. serija slučajeva. Serije mogu da budu populacione, nepopulacione (kliničke) i posebne.

#### **2.2.1.1 POPULACIONE SERIJE SLUČAJEVA**

U populacionim serijama slučajeva podaci o slučajevima su prikupljeni iz više dostupnih izvora, a isključuju se jedinke koje borave van administrativnog područja. Obuhvaćene su jedinke lečene u različitim veterinarskim ambulantama ili klinikama, kao i one kojima nije pruženo lečenje (iznenadno uginuće). Moguće je izračunati stope za odgovarajuće administrativno područje.

Dakle, populacionom serijom su iz raznih izvora prikupljeni podaci o svim obolelim jedinkama koje žive na administrativnom području X, a izostavljene su jedinke iz drugih administrativnih područja. Na taj način se ustanovljeni broj obolelih jedinki može podeliti s brojem jedinki određene vrste životinja u administrativnom području X, te se izračunati stopa.

### **2.2.1.2 NEPOPULACIONE (KLINIČKE) SERIJE SLUČAJEVA**

Nepopulacione (kliničke) serije slučajeva odnose se na slučajeve koje je video jedan kliničar ili grupa kliničara, obično u jednoj veterinarskoj ustanovi i obuhvata i jedinke van administrativnog područja. Isključene su jedinke koje nisu lečene u ustanovi iz koje podaci potiču. Nije moguće izračunati stope, jer je nepoznat imenilac (gravitaciono područje nije definisano).

Dakle, nepopulaciona (klinička) serija slučajeva ne pruža uvid u epidemiološku situaciju jer je, s jedne strane, brojilac nepotpun, a s druge strane, imenilac nepoznat.

Razlika u odnosu na ostale serije slučajeva jeste u tome što kliničke serije slučajeva sadrže detaljne podatke o jedinkama, pa se mogu podrobno analizovati na pojedinačnom nivou. Ograničena je mogućnost uopštavanja jer rani i blagi oblici bolesti i ne dođu do kliničara. Osnovni nedostatak predstavlja odsustvo kontrolne grupe. Kliničke serije slučajeva u striktnom smislu i ne pripadaju klasičnoj epidemiologiji, osim što se u analizi koriste epidemiološko-statističke metode.

### **2.2.1.3 POSEBNE VRSTE SERIJE SLUČAJEVA**

Neke serije slučajeva se posebno označavaju. Naziv zavisi od toga da li je pri poređenju učestalosti poremećaja zdravlja s nekom drugom varijablom ili varijablama naglasak na razlici u vremenu (vremenske serije) ili prostoru (ekološke studije). Nijedna od opisanih posebno označenih deskriptivnih studija, sama po sebi, ne pruža dokaz o uzročno-posledičnoj vezi, ali pomaže da se ona naslutи. Razlog nedovoljnoj ubedljivosti ovih studija jeste tzv. ekološka zabluda.

#### **2.2.1.3.1 VREMENSKE SERIJE**

Okolnost da se dve pojave vremenski podudare mogla bi predstavljati slučajnost. Pravilnost ponavljanja, međutim, smanjuje verovatnoću da je u pitanju puki slučaj – bilo da do preklapanja dolazi na jednom istom području, bilo da dolazi na različitim teritorijama. Povezanost oscilacija dve pojave u funkciji vremena razlog je što se ove serije slučajeva nazivaju vremenskim serijama.

#### **2.2.1.3.2 EKOLOŠKE STUDIJE**

Posebnost ekoloških ili korelacionih studija sadržana je u posmatranju učestalosti neke zdravstveno relevantne pojave u većem broju teritorijalnih jedinica. Uočljiva veza između potrošnje soli i prevalencije hipertenzije dopušta nam da prepostavimo postojanje uzročno-posledičnog odnosa.

Razlog što bi se, da nije bilo i dodatnih epidemioloških argumenata, u svim tim slučajevima uglavnom ostalo samo na prepostavci (nivo formulisanja hipoteze) nalazi se u tzv. ekološkoj zabludi. Reč je o promeni ravni zaključivanja, tj. o prenošenju zapažanja sa

populacionog na pojedinačni nivo, što sa sobom nosi opasnost zapadanja u grešku. Naravno, navedena ograničenja ne znače da su ekološke studije manje vredne. Kada izloženost agensu odlikuje celu populacionu grupu (aero-zagađenje), teško je i zamisliti neki drugi metodski pristup. Poenta je u tome da se studija oblikuje i izvede na takav način da se mogućnost ekološke zablude svede na minimum. Promena ravnog zaključivanja u suprotnom smeru, s pojedinačnog na populacioni nivo, vezana je takođe za mogućnost da se pogreši (tzv. atomistička zabluda).

Za ekološke studije osnovna jedinica za analizu jeste grupa životinja koja je često geografski ograničena. U osnovi se u ovim studijama proučava geografska varijacija rizika za nastanak oboljenja i istražuje povezanost sa faktorima izmerenim na nivou jedne geografske jedinice. U ekološkim korelacionim studijama koristi se koeficijent korelacije  $r$  kao mera povezanosti između izloženosti i ishoda i on pokazuje koliko je linearna veza između izlaganja faktorima rizika i pojave oboljenja. Raspon potencijalnih povezanosti koje treba ispitati praktično je neograničen.

Dobar primer za to stiže iz humane medicine. Stopa smrtnosti usled arterijske koronarne bolesti srca je u korelaciji s brojem prodatih kutija cigareta po stanovniku, ali je takođe i u korelaciji s brojem televizijskih prijemnika u boji po stanovniku. Ostaje otvoreno pitanje: Da li su uzrok arterijske koronarne bolesti kod ljudi cigarete ili televizijski prijemnici u boji? Ni najstroži kritičari televizije nisu mogli prihvati hipotezu da TV prijemnici izazivaju začepljenje koronarnih krvnih sudova. Navedeno predstavlja primer ekološke zablude, koja može biti prisutna u ovim studijama. Ograničenja ekoloških studija su, pored neadekvatne kontrole pridruženih faktora, i u tome što se uočene povezanosti u grupi jedinki ne mogu primeniti na pojedinačnu jedinku.

### 2.2.1.3.3 STUDIJE MIGRANATA

Studije migranata su značajne za procenu uloge genetskih i sredinskih činilaca u nastanku bolesti nepoznate etiologije. Kada su u pitanju ubikvitarni (svuda prisutni) poremećaji zdravlja, ali s velikim razlikama u prevalenciji, genetske osobenosti se u prvi mah nametnu kao logično objašnjenje. Kasnije se najčešće pokazalo kako suštinski značaj imaju faktori sredine ili navike i običaji koji karakterišu određene kulture ili načine uzgajanja životinja.

Ove su studije značajne za humanu medicinu, ali su primenjive i u veterinarskoj medicini. Bliski odnos između genetskih i faktora iz okoline životinja može da se pokaže na primeru dva oboljenja, poznatih i kao *sindrom žutih nogu živine* i *sindrom viseće volje čuraka* (O ovim oboljenjima će biti više reči u nastavku.).

## 2.2.2 STUDIJA SLUČAJA

Studija slučaja predstavlja najjednostavniji oblik studije u kojoj je primenjen deskriptivni metod. Koristi se onda kada uočimo jedan slučaj određene pojave ili oboljenja, koji znatno odstupa od postojećeg znanja, a mi imamo obavezu da to novo saznanje podelimo sa naučnom i stručnom javnošću. Studija slučaja omogućava identifikaciju indeksnog i/ili nultog slučaja, što je značajno za epidemiologiju infektivnih oboljenja.

Bavljenje jedinkom liči na napuštanje granica epidemiologije kao, po definiciji, populacione nauke. Međutim, u mnogim se granama epidemiologije upravo i polazi od obolele jedinke, s tim što se sve vreme ima u vidu populaciona perspektiva.

Tako u genetskoj epidemiologiji ishodište predstavlja proband (indeksni slučaj), od kojeg se istraživanje proteže na mrežu srodnika.

U kliničkoj epidemiologiji se epidemiološke metode koriste radi donošenja odluke o tretmanu određenog pacijenta, ali i o svima koji pripadaju istoj seriji slučajeva.

S epidemiologijom zaraznih bolesti situacija je unekoliko drugačija jer se interes ne svodi samo na jedinke koje su prijavljene veterinarskoj službi, već obuhvata i zdrave ili prividno zdrave jedinke koje su u inkubaciji ili su kliconoše, pa bi mogle indukovati epidemiju. Isto važi i za obolele s izraženim simptomima, kada je nejasna priroda bolesti.

Odlični primeri za studiju slučaja stižu iz humane medicine. U svetu je danas najpoznatija studija slučaja Gaetana Dige, nultog pacijenta epidemije side u Severnoj Americi. Ova studija slučaja imala je veliku ulogu u razumevanju mehanizama prenošenja HIV infekcije, naročito među promiskuitetnim homoseksualcima, i planiranju efikasne protivepidemijske akcije. Drugi poznati primer studije slučaja jeste dramatična epidemija variole u Jugoslaviji 1972. godine.

## 2.3 ANALIZA DESKRIPTIVNO-EPIDEMOILOŠKIH PODATAKA

Deskriptivna metoda obuhvata demografsku, topografsku i hronološku analizu podataka.

### 2.3.1 KARAKTERISTIKE JEDINKI (POPULACIJE) – DEMOGRAFSKA ANALIZA

Analizom karakteristika jedinki (populacije) dobija se odgovor na pitanje: KO je oboleo? Treba napomenuti da se pod jedinkom može podrazumevati i domaćin. Kada se radi o populaciji ljudi koristi se pojam demografska analiza. Termin demografska analiza se sve češće koristi i u udžbenicima veterinarske epidemiologije, umesto starog termina *zoografska analiza*.

U tabeli 1 prikazane su zabeležene karakteristike domaćina (pasa i mačaka) iz objavljenih deskriptivnih epidemioloških analiza.

Država/region	Zabeležene karakteristike	Referenca
Argentina/General Pico	Veličina populacije, uzrast, mortalitet, plodnost	Larrieu et al. (1992)
Argentina : General San Martin	Veličina populacije, pol, uzrast, karakteristike vlasnika	Agostini et al. (1986, 2000); Degregorio et al. (1995)
Japan	Rasa, pol, uzrast, morbiditet	Inoue et al. (2015a, b, c)

Tabela 1. Prikaz zabeleženih karakteristika domaćina (pasa i mačaka) iz objavljenih deskriptivnih epidemioloških analiza (Ref. 13, skraćeno)

Najvažniji endogeni faktori zavisni od domaćina jesu starost, pol, vrsta i rasa životinja. Ovi faktori se kategorisu kao nepromenljivi, dok neki drugi mogu da se menjaju. U zavisnosti od okolnosti treba uzeti u obzir i druge faktore, poput ponašanja ili fiziološkog statusa (graviditet).

U populaciji ljudi epidemiolozi prate i neke faktore zavisne od domaćina, poput nacionalne i verske pripadnosti, bračnog stanja, obrazovnog nivoa, zanimanja, socijalno-ekonoskog položaja i načina života.

Dobar primer za zanimanje kao faktor zavisan od domaćina jeste profesionalna izloženost mesara uzročniku Q groznice ili obolevanje mornara od skorbuta ili dimničara od raka možnica.

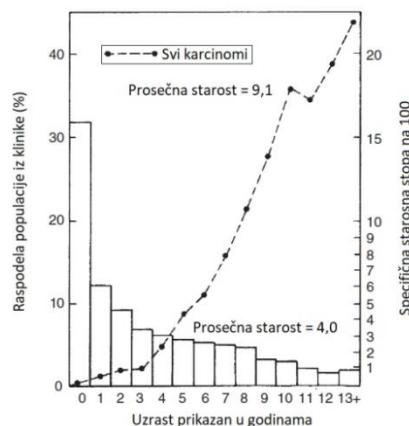
Za prikazivanje učestalosti oboljenja povezanih sa delovanjem ovih faktora, najbolje je da se koriste stopa incidencije i prevalencija, a ne apsolutni brojevi ili proporcionalna stopa morbiditeta.

### 2.3.1.1 UZRAST

Pojava mnogih bolesti životinja pokazuje jasnu povezanost s uzrastom i starošću.

Veliki broj bakterijskih i virusnih infektivnih bolesti javlja se češće kod mlađih nego kod starijih životinja. Znatan broj ovih oboljenja je fatalan za mlađe životinje – bilo zbog odsustva specifičnog imuniteta, bilo zbog niskih koncentracija imunoglobulina.

Suprotno navedenom primeru, slučajevi tumora su kod starijih pasa češći nego kod mlađih (uz ograničenje da postoje izuzeci poput osteosarkoma i limfosarkoma, koji se češće javljaju u uzrastu pasa od 7 do 10 godina).



Slika 1. Grafički prikaz uzrasne raspodele populacije iz klinike sa specifičnom starosnom stopom karcinoma kod pasa (Ref. 13)

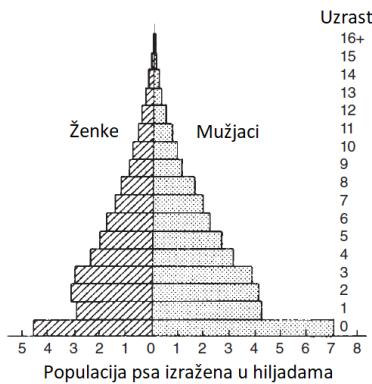
Uzrast je verovatno najvažniji faktor zavisan od domaćina, jer je rizik od obolevanja obično bliže povezan s uzrastom u odnosu na druge faktore zavisne od domaćina. Postoje tri razloga za to i oni se odnose na različitu sklonost, izloženost i reakciju na izloženost.

Stoga bi prilikom opisivanja raspodele oboljenja uvek trebalo uključiti uzrast. Postoje, međutim, mnogi drugi faktori koji mogu uticati na obrazac pojave oboljenja u odnosu na uzrast. Važno je uzeti u obzir da li je raspodela posledica samog uzrasta u određenom momentu, trenutnog uticaja skorašnje izloženosti faktorima zavisnih od okoline na životinje različitih uzrasnih grupa u određenom momentu ili uticaja različitih prethodnih izloženosti faktorima zavisnih od okoline na životinje različitih uzrasnih grupa u određenom momentu.

Da li uzrast sam po sebi zaista menja rizik od obolevanja nezavisno od faktora životne sredine nije poznato. Epidemiolozi, međutim, pokušavaju da identifikuju faktore zavisne od okoline koji mogu da izmene rizik od obolevanja, a koji prate, ali mogu da se odvoje od uzrasta. Na primer, kumulativne povrede vimena krava nastale kao posledica primene mašina za mužu predstavlja razumnije objašnjenje za progresivno povećanje rizika za nastanak infekcija vimena nego uzrast i starost krava sami po sebi. Takva hipoteza se prilično lako testira i ako se potvrdi, bolja konstrukcija mašine za mužu i/ili manje agresivna tehnika muže mogu donekle sprečiti povećanje rizika povezanog sa starenjem. Neke neizostavne i nepromenljive promene u mlečnoj žlezdi usled starenja mogu, međutim, i dalje postojati.

Apsolutni broj slučajeva oboljenja kod jedne starosne kategorije nije adekvatan pokazatelj značaja tog oboljenja za datu populaciju. Ovo je zbog toga što starosne kategorije nisu u populaciji podjednako zastupljene, što se najbolje vidi na grafičkom prikazu populacionih piramida (Populacione piramide su grafički prikaz sastava populacije prema uzrastu i polu; i

konstruišu se izračunavanjem procentualne raspodele populacije, istovremeno izdvojeno posmatrane prema polu i uzrastu). Dakle, stope specifične za starosnu grupu daju pouzdanije informacije o oboljenju u određenoj starosnoj grupi, jer morbiditet i mortalitet stavlju u odnos prema uniformnoj veličini populacije pod rizikom.



Slika 2. Grafički prikaz populacione piramide pasa (Ref. 13)

Kada su stope specifične za starosnu grupu grafički prikazane, na primer, u formi histograma, oblik rezultante grafika zavisiće od toga da li se radi o stopi morbiditeta, stopi mortaliteta ili stopama ostalih događaja (npr. klanje životinja). Ako starost ima značajan uticaj na rizik za pojavu određenog oboljenja, moglo bi očekivati da će se pojaviti uniformno povećanje ili smanjenje specifičnih stopa (ne nužno linearno) ili unimodalni obrazac pojavljivanja oboljenja povezanog s godinama. Na primer, podaci o pojavi brojnih sindroma kod mlečnih goveda ukazuju na to da stopa incidencije za većinu oboljenja raste sa godinama. Za mnoga oboljenja porast specifičnih stopa u skladu je s linearnim trendom, dok je za druge obrazac krivolinijski. Neka oboljenja (npr. razne pneumonije kod goveda) imaju grafičku krivu stope specifične za starosnu grupu u obliku slova *U*. To znači da se oboljenje javlja relativno često kod mlađih i starih životinja, verovatno kao posledica povećane prijemčivosti ili recidiva, ali s niskom učestalošću tokom srednjih godina života goveda. Ovaj obrazac bi verovatno bio izraženiji ako se kohorte goveda prate od rođenja, a ne od prvog telanja.

Često su dostupni samo podaci o prevalenciji iz periodičnih ispitivanja, što otežava utvrđivanje rizika za pojavljivanje infekcije ili oboljenja u odnosu na uzrast. Postoje formule za procenu učestalosti pojavljivanja oboljenja u odnosu na uzrast iz dostupnih podataka o prevalenciji, ali se većina njih zasniva na pretpostavci da je veličina koja se meri (obično antitela) dugotrajno prisutna kod životinja, kao i da je minimalna promena broja životinja u studijskoj grupi. Na osnovu ovih pretpostavki postoji konstantan rizik za nastanak infekcije koja je povezana sa godinama i koja će dati krivolinijski obrazac prevalencije specifične za starosnu grupu, a koja se povećava sa godinama. Slično tome, teško je doneti zaključke o riziku za nastanak infekcije na osnovu stopa oboljenja specifičnih za starosnu grupu ili doneti zaključke o riziku za obolevanje na osnovu stopa mortaliteta specifičnih za starosnu grupu. Poznavanje obrasca oboljenja i ugušuća povezanog sa starošću ipak može pomoći u stvaranju korisnih hipoteza o faktorima koji mogu da utiču na infekciju i oboljenje.

Kada je obrazac pojavljivanja oboljenja povezanog sa starošću bimodalni (tj. prisutna su dva vrha), to može da ukaže da su, u stvari, prisutna dva različita sindroma (iako mogu imati kliničke ili patološke sličnosti) ili da se razlikuju faktori koji utiču na pojavu oboljenja u

različitim starosnim grupama. Dobro su poznati bimodalni obrasci raspodele oboljenja u odnosu na starosnu grupu kod leukemije mačaka i progresivne atrofije retine. Virus infektivnog rinotraheitisa goveda (IBR) povezan je s većim brojem sindroma, čija učestalost pojavljivanja oboljenja povezanog s uzrastom stvara bimodalni ili trimodalni obrazac. Kod teladi mlađe od jednog meseca virus IBR dovodi do intestinalnog sindroma. Kod starije teladi (starosti od 6 od 18 meseci) registruje se sindrom gornjih respiratornih puteva. U odraslih krava virus IBR je povezan sa neplodnošću i pobačajima. Budući da je isti virus zajednički za ta različita stanja, različiti sindromi verovatno odražavaju promene u fiziološkom stanju i uzrastu, kao i razlike u uslovima okoline pre, nego razlike u samom virusu.

Većina mera produktivnosti takođe je povezana sa starošću. Dobri primjeri su trkačka sposobnost konja i proizvodnja mleka kod krava.

### 2.3.1.2 POL

Brojna oboljenja su povezana s polom životinja i smatra se da su direktno ili indirektno povezana s anatomske i/ili fiziološke razlikama među polovima životinja. Takva oboljenja uključuju puerperalnu parezu, mastitis, metritis i karcinom mlečne žlezde kod ženki, kao i probleme u vezi sa ponašanjem mužjaka, kada kao rezultat njihove borbe nastaju apscesi.

Što se tiče pola obolele jedinke, ova se karakteristika može odraziti kao hormonalna, socijalna, genetička ili determinanta zavisna od namene i upotrebe životinja.

Hormonalna determinanta se odnosi na prisustvo polnih hormona koji mogu biti predispozicija za pojavu nekih oboljenja. Na primer, kuje imaju mnogo veći rizik za nastanak oboljenja *Diabetes mellitus* u odnosu na mužjake i zapaženo je da se znaci klinički ispoljenog oboljenja često pojavljuju posle estrusa, što je verovatno posledica povećane potrebe za insulinom u toku estrusa. Pored navedenog, sugerisana je smanjena verovatnoća pojave karcinoma mlečne žlezde kod kuja nakon ovariekтомije.

Socijalna determinanta se odnosi na socijalni status kod životinja koje žive u čoporima ili stadima i predstavlja značajnu ulogu kod onih vrsta koje žive u grupama sa jasno definisanom hijerarhijom i određenim ponašanjem. Tako se, na primer, ozlede kod odraslih starijih mužjaka pasa javljaju kao posledica borbe s drugim psima.

Genetička determinanta se ogleda u uticaju različitog nasleđivanja na učestalost pojavljivanja oboljenja koje može da zavisi od pola, da bude ograničeno polom ili da je pod uticajem pola. U prvom slučaju, kada je učestalost pojavljivanja oboljenja zavisna od pola, DNK odgovorna za oboljenje prenosi se polnim hromozomima (bilo X, bilo Y) i tada se nasleđuje prema Mendelovim pravilima. Na primer, hemofilija A i B kod pasa nasleđuje se recesivno preko X hromozoma, a klinička slika se predominantno ispoljava kod mužjaka. U drugom slučaju, kada je učestalost pojavljivanja oboljenja ograničena polom, DNK odgovorna za oboljenje nije u polnim hromozomima, već se oboljenje ispoljava samo kod jednog pola, na primer, kriptorhizam kod pasa. U trećem slučaju, kada je učestalost pojavljivanja oboljenja pod uticajem pola, radi se o oboljenju u čijem nastanku učestvuje više faktora i, na osnovu multifaktorijskog genetičkog modela, ekspresija se češće ispoljava kod jednog pola. Dobar primer predstavlja češća pojava otvorenog arterijskog kanala (*Ductus arteriosus Botalli persistens*) kod ženki pasa. Pored navedenog, može se uočiti veća učestalost oboljenja kod jednog pola životinja u odnosu na drugi bez jasno identifikovane genetičke determinante ili utvrđenog načina nasleđivanja, kao na primer predominantna pojava epilepsije ili tumora glave i vrata kod mužjaka pasa.

Determinanta zavisna od namene i upotrebe životinja ogleda se u češćoj pojavi kardiopulmonalne dirofilarioze (izazvane uzročnikom *Dirofilaria immitis*) kod mužjaka pasa koji se češće koriste u lovu i koji su više izloženi ubodima komaraca (tj. vektorima i prelaznim domaćinima uzročnika) u odnosu na kuje.

Uočeno je da kastracija može uticati na pojavu određenih oboljenja. Na primer, zabeležen je povećan rizik za pojavu laminitisa kod kastriranih ponija, kao i povećani rizik za nastanak urinarnog sindroma kod kastriranih mačora. Kada se ispituje uticaj kastriranja na pojavu oboljenja ili drugih zdravstvenih ishoda, treba uzeti u obzir i uzrast životinje prilikom kastriranja.

Pol životinja treba uzeti u obzir i kada se procenjuje produktivnost, budući da se trkačka sposobnost, deponovanje telesnih masti, iskorišćavanje hrane i dobijanje telesne mase, razlikuju između polova životinja.

Neka oboljenja ili drugi zdravstveni ishodi mogu biti samo naizgled povezani s polom, a u suštini su povezani s drugim determinantama koje se odnose na pol. Na primer, povećana stopa mortaliteta kod muške teladi može naizgled biti povezana s polom. Prava povezanost je, međutim, s načinom uzgoja. Mortalitet kod muške teladi je veći jer se ne pridaje toliko pažnje uzgoju muške teladi kao uzgoju ženske teladi, zbog njihove vrednosti (u ovom primeru način uzgoja teladi predstavlja pridruženi faktor).

### 2.3.1.3 VRSTA I RASA

Evidentiranje vrste i rase životinja koje imaju neki zdravstveni ishod veoma je značajno.

Ovi faktori se ogledaju u rezistenciji ili povećanoj prijemčivosti pojedinih vrsta i rasa životinja na pojavu oboljenja ili drugih zdravstvenih ishoda. Na primer, kada se govori o rezistenciji vrste životinja na pojavu oboljenja, treba znati da psi ne mogu da obole od eksudativnog perikarditisa (lat. *Hydrops pericardi*, eng. *Heartwater*, OIE kod B-055), koji izaziva *Ehrlichia ruminantium* kod preživara. Kada govorimo o različitim rasama i njihovoj osjetljivosti, na primer, prema infekcijama, poznato je da su psi rase rotvajler osjetljiviji na infekciju psećim parvovirusom tipa 2 i da imaju težu kliničku sliku parvovirusnog enteritisa, kao i da su psi rase bokser osjetljiviji na pojavu kokcidiodomikoze u odnosu na druge rase.

Razlozi zašto je neka vrsta prijemčiva ili prijemčivija na neko oboljenje mnogobrojni su i dobrim delom još nepoznati. Verovatno u tome važan faktor predstavlja i sposobnost stvaranja efikasnog imunog odgovora. S druge strane, različite vrste poseduju različite receptore na površini ćelija za pojedine uzročnike infektivnih bolesti. Tako, na primer, majmuni nisu osjetljivi na poliovirus s obzirom na to da nemaju određeni receptor na ćelijama. Ovo je naročito važno kod virusa s obzirom na neophodnost njihovog vezivanja za prijemčivu ćeliju. Isto tako, prijemčivost može varirati u okviru vrste. Na primer, samo su neke rase svinja prijemčive na infekciju bakterijom *Escherichia coli*, koja poseduje K88 antigen i to zato što poseduju receptore u intestinumu koji su kodirani od strane jednog ili više gena. Filogenetski bliže vrste životinja imaju veću verovatnoću da budu osjetljive na infekciju istim uzročnikom, ali s različito ispoljenom kliničkom slikom, u poređenju sa nekim udaljenim vrstama. Na primer, herpes B virus kod majmuna izaziva vezikule po sluzokoži usta, dok kod ljudi izaziva encefalitis sa potencijalno fatalnim ishodom. Isti princip se, međutim, ne može primeniti na uzročnike, i kada se posmatraju filogenski srodni uzročnici, ne može da se očekuje da će inficirati istu vrstu životinja. Najbolji primer predstavljaju genetski vrlo bliski uzročnici štenećaka pasa i malih bogenja ljudi. Naime, oba se genetski srodna virusa nalaze u rodu *Morbillivirus* i familiji

*Paramyxoviridae*, a izazivaju različita oboljenja kod pasa i ljudi, bez mogućnosti unakrsnog obolevanja.

Navedeni primer ujedno objašnjava koncept barijere vrste. Ovaj pojednostavljeni koncept uključuje niz uslova koji moraju da se ispune kako bi se uzročnici oboljenja mogli uspešno prenositi između različitih vrsta životinja ili od životinja na ljude. Za većinu klasičnih infektivnih bolesti dobro je poznato koje vrste životinja su prijemčive, a koje su rezistentne na infekciju. U praćenju zoonoza ponekad se uoči preskok barijere vrste i tada govorimo o novoiskrsim oboljenjima u populaciji ljudi. Dobar primer za navedeno predstavlja influenca ptica izazvana podtipom H5N1 virusa.

Oboljenje	Vrsta kičmenjaka				
	Ptice	Mesojedi	Preživari	Svinje	Ljudi
Tuberkuloza	–	–	–	–	–
Besnilo	+	–	–	–	–
Slinavka i šapa	+	+	–	–	– (*)
Crveni vetrar	+	+	+	–	–
Lepra	+	+	+	+	–

Tabela 2. Primer koncepta barijere vrste kod određenih infektivnih oboljenja  
(+ označava rezistenciju na pojavu oboljenja u prirodnim uslovima; – označava prijemčivost na pojavu oboljenja u prirodnim uslovima; \* označava moguću pojavu izuzetnih (retkih) slučajeva  
(Ref. 21)

Dalje, novoiskrsla oboljenja mogu se pojaviti kada je neka vrsta ili rasa životinja smeštena u novi ekosistem u kojem je prisutan uzročnik koji ima dobro izbalansiran odnos s lokalnim vrstama ili rasama. U takvim okolnostima je supklinička (inaparentna) infekcija česta kod lokalnih životinja, ali se klinički ispoljeno oboljenje javlja kod uvezenih životinja. To se dogodilo u južnoj Africi, kada su bile uvezene evropske rase ovaca i izložene virusu plavog jezika. Kod autohtonih rasa ovaca oboljenje nije bilo klinički ispoljeno, dok se kod uvezenih ovaca rase Merino pojavila teška forma kliničke slike bolesti plavog jezika. Uvoz evropskih rasa goveda (*Bos taurus*) u zapadnu Afriku doveo je do učestale pojave dermatofiloze kod tih životinja jer su bile prijemčivije na ubode krpelja vrste *Boophilus microplus* u odnosu na autohtona Zebu goveda (*Bos indicus*), koja su bila otpornija na ubode navedenih krpelja.

Postoje takođe varijacije između pojedinih vrsta i rasa životinja u pojavi oboljenja neinfektivne etiologije. Tako je, na primer, kod britanske rase goveda Hereford češća pojava karcinoma skvamoznih ćelija oka u odnosu na ostale rase, a kod različitih rasa pasa i mačaka uočena je značajna varijacija u predispoziciji za pojavu tumora kože.

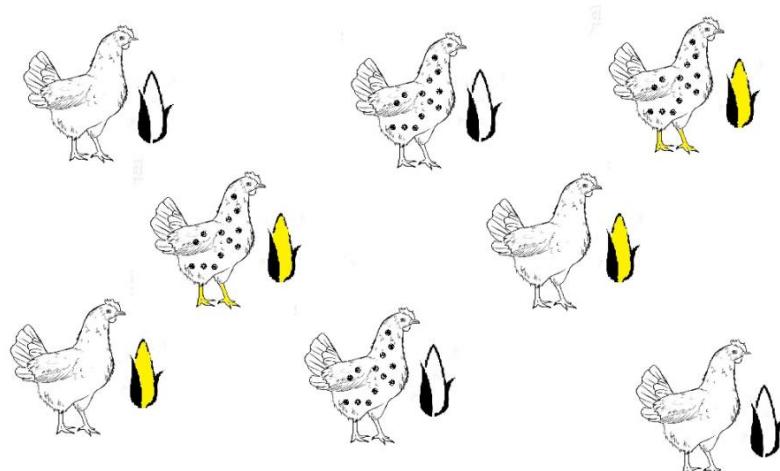
Uočeno je da se često rizik za pojavu oboljenja, kao i produktivnost, razlikuju između rasa životinja, što ukazuje da bi pri ispitivanju drugih faktora za nastanak oboljenja ili različitu produktivnost, morala da se uzme u obzir i rasa životinja. Razlike u rasama životinja mogu se načelno razdvojiti na dve komponente: razlike usled genetičkih faktora i razlike usled fenotipskih faktora.

Između epidemiologije i populacione genetike kao naučnih disciplina, postoji preklapanje, jer za neka oboljenja nije jasno da li postoji nasledna osnova. Populaciona genetika, poput epidemiologije, značajno zavisi od prikupljanja i analize podataka iz opservacionih studija. Genetičari su razvili grupu posebnih analitičkih metoda za prepoznavanje nasleđivanja

kontinuiranih proizvodnih osobina. Nedavno su ove tehnike modifikovane kako bi se proučila naslednost diskretnih osobina, kao što su prisustvo ili odsustvo oboljenja. Ostaje da se razjasni odnos između ovih tehnika i epidemiološke statistike (npr. atributivne frakcije populacije). Analitičke metode populacione genetike još uvek su u povoju, ali jedno je jasno: malo je oboljenja određeno isključivo genotipom ili faktorima okruženja. U stvari, naš trenutni genetski sastav jeste rezultat selekcijskih pritisaka koje je okruženje vršilo na naše pretke.

Bliski odnos između genetskih i faktora iz okoline životinja može da se pokaže na primeru dva oboljenja, odnosno sindroma žutih nogu živine i sindroma viseće voljke čuraka.

Prvi sindrom se odnosi na klasičan primer komponentnog modela uzroka. Makmahon i Pju naveli su ovaj neobičan primer o kojem je Hogben diskutovao još 1933. godine. Naime, sindrom žutih nogu živine pojavljuje se kod živine koja ima specifičan genetski poremećaj i hranjena je samo žutim kukuruzom. Ako su u jatu prisutne samo jedinke s ovim genetskim poremećajem, a hranjene su i žutim i belim kukuruzom, sindrom će se javiti samo kod onih koje su jeli žuti kukuruz. Ukoliko su u jatu prisutne genetski neizmenjene jedinke, kao i ove sa specifičnim genetskim poremećajem i pritom su sve hranjene samo žutim kukuruzom, sindrom bi se javio samo kod jedinki sa genetskim poremećajem. Jasno je da je za pojavu sindroma žutih nogu živine potrebno istovremeno delovanje oba faktora, odnosno genetski deficit i faktor iz okoline (žuti kukuruz). U stvari, oba faktora su neophodne komponente dovoljnog uzroka, koje moraju biti prisutne.



Slika 3. Grafički primer odnosa između genetskih i faktora iz okoline životinja: sindrom žutih nogu živine (Ref. 26, 27, 29, izmenjeno)

Sindrom viseće voljke čuraka malo je složeniji fenomen u odnosu na prethodno naveden primer. Složeniji je zbog toga što uključuje tri faktora i to: genetski faktor (bronzane čurke), faktor iz okoline (veoma topla klima) i višak unosa vode, kao treći faktor. Pod pretpostavkom da nema ograničenja unosa vode i da se gaje samo bronzane čurke, tada izgleda da je pojava sindroma određena faktorom iz okoline. Ako se u uslovima tople klime uzbudjuju bronzane i čurke nekih drugih rasa, tada izgleda da je pojava sindroma određena genetskim faktorom. Opet, genotip i faktori iz okoline su komponente dovoljnog uzroka.

Odnos između genetskih faktora i faktora iz okoline kao determinanti mnogih oboljenja često nije tako očigledan kao u prethodnim primerima. Za uzrok nekih oboljenja u početku se smatralo da je odgovoran genetski faktor, da bi se kasnije pokazalo da je oboljenje izazvano delovanjem faktora iz okoline životinje. Na primer, sprovedena su detaljna istraživanja kako bi

se dokazalo da je genetski poremećaj odgovoran za pojavu kraniofacijalnih mana kod jagnjadi, koje su se manifestovale kiklopijom. Pošto su ova početna istraživanja bila neuspešna, kasnije je, u eksperimentalnim i opservacionim studijama, utvrđeno da je prisustvo otrovne biljke kalifornijske čemerike (*Veratrum californicum*) u hrani ovaca bio uzrok navedenog poremećaja. Upravo zato je potreban razuman pristup, odnosno identifikovanje uloge koju svaki faktor ima u etiologiji oboljenja. Za pojedina oboljenja, kao što su spastična pareza kod bikova, *Keratogenesis imperfecta* (eng. *baldy calves*; odgovoran je autozomalni recesivni gen) ili patuljasti rast utvrđeno je da su posledica genetskih faktora i većina njih prati Mendelov obrazac nasleđivanja.

Nasleđivanje oboljenja koja imaju složenije obrasce (npr. Galtonove karakteristike) nije dovoljno proučeno, za razliku od nasleđivanja oboljenja koja imaju jednostavnije karakteristike po Mendelovom obrascu nasleđivanja. Poznato je i to da otpornost na pojavu nekih infekcija ima genetsku komponentu, što je dokazano izvođenjem eksperimentata na životinjama (npr. selekcija i uzgoj sojeva peradi otpornih na leukozu i nerčeva otpornih na aleutsku bolest).

Kod pasa i mačaka rizik za nastanak karcinoma, srčanih mana ili artritisa značajno varira u odnosu na rasu. Udeo ove razlike u riziku koji je zasnovan na genetskom faktoru, međutim, još uvek nije dobro poznat. Svakako dobar primer za nasledna oboljenja predstavlja displazija kukova pasa. Rase sa predispozicijom za nastanak displazije kukova su velike rase, kao što su nemački ovčar, labrador, zlatni retriever, kane korso i veliki šnaucer.

Fenotipski faktori doprinose razlikama među rasama životinja i predstavljaju značajne faktore za nastanak određenih oboljenja, poput karcinoma kostiju pasa i dislokacije sirišta kod krava. U većini slučajeva, razlozi za povezanost između fenotipskih faktora i pojave oboljenja nisu poznati. Na primer, fenotipski faktori verovatno menjaju rizik za nastajanje oboljenja, poput displazije kukova pasa, pa tako velike rase imaju veći rizik, iako je prisutan i genetski faktor.

### **2.3.1.4 OSTALE KARAKTERISTIKE JEDINKI**

Najznačajnije ostale karakteristike jedinki jesu ponašanje, veličina i konformacija tela, kao i boja dlačnog pokrivača životinja.

#### **2.3.1.4.1 PONAŠANJE ŽIVOTINJA**

Ponašanje životinja može uticati na verovatnoću prenošenja infekcije s jedne na drugu jedinku u okviru iste vrste životinja ili čak na drugu vrstu. Tako je na Novom Zelandu uočeno da oposumi, usled odbrane teritorije kada se *ukoče* i usled posledičnog bliskog kontakta s govedima, povećavaju mogućnost prenošenja uzročnika tuberkuloze na goveda putem inhalacije aerosola. Suprotno tome, u Velikoj Britaniji je uočeno da je manja mogućnost prenošenja tuberkuloze putem inhalacije aerosola usled *povlačenja* jazavaca. U južnoj Africi mungosi prilikom jutarnjeg sunčanja sprovode međusobnu higijenu i tada su u bliskom kontaktu, pa se smatra da je ovaj oblik ponašanja odgovorniji za prenošenje tuberkuloze među njima od drugih oblika ponašanja, poput hranjenja ili agresije. Poznato je da i drugi obrasci ponašanja mogu povećati rizik za nastanak oboljenja ili drugih zdravstvenih ishoda. Tako, na primer, mačori, usled agresivnog ponašanja i ugriza, imaju veći rizik za pojavu apscesa nego mačke.

Kod ljudi je dobro poznato da rizično ponašanje vodi u pojavu određenih oboljenja ili smrti. Tako je, na primer, pušenje duvana najznačajniji uzrok prevremenog umiranja u industrijski razvijenom svetu, dok narkomanija ima pogubno dejstvo na mozak i druge organe, a udružena je s umiranjem usled predoziranja, zaražavanja sidom i žuticom B i/ili C, kao i s

povećanim rizikom od povreda ili samoubistava. O štetnoj navici ispijanja alkohola ne treba posebno ni pisati jer je ona svima dobro poznata. Dovoljno je reći da je alkohol za mlade uvek štetan, dok je za starije dvosekli mač. Dalje, fizička aktivnost, ako je nedovoljna za odgovarajući uzrast, često skraćuje životni vek u sadejstvu sa povećanom telesnom masom. Međutim, ona i samostalno utiče na pojavu ishemijske bolesti srca, dijabetesa, nekih malignih tumorâ, koštano-zglobnih oboljenja itd.

#### **2.3.1.4.2 VELIČINA I KONFORMACIJA TELA ŽIVOTINJA**

Veličina tela životinja je, nezavisno u odnosu na rasu, identifikovana kao predisponirajući faktor za pojavu oboljenja ili drugih zdravstvenih ishoda. Na primer, displazija kukova ili pojava osteosarkoma češća je kod velikih u odnosu na male pse.

Konformacija tela životinja, slično kao i veličina, može povećati rizik za nastajanje nekih oboljenja. Dobar primer predstavljaju krave sa, u odnosu na svoju veličinu, malim karličnim otvorom, koje zbog takve konformacije tela imaju predispoziciju za pojavu distocije.

Postoje i situacije kada konformacija tela životinja ima manji direktni uticaj na zdravstveno stanje, ali je svakako značajna. Na primer, kada telad ne mogu da posisuju kolostrum zbog veličine vimena krava, tada razviju hipogamaglobulinemiju, koja povećava rizik za nastanak kolibacirole s potencijalno fatalnim ishodom.

#### **2.3.1.4.3 BOJA DLAČNOG POKRIVAČA**

Predispozicija za pojavu nekih oboljenja može biti povezana s bojom dlačnog pokrivača životinje, što je nasledna osobina i može da ukaže na rizik.

Na primer, uočeno je da mačke s dlačnim pokrivačem bele boje imaju visok rizik za razvoj skvamoznog karcinoma kože usled nedostatka pigmenta, koji štiti kožu od karcinogenog efekata ultraljubičastih sunčevih zraka. Suprotno tome, melanom kože javlja se uglavnom kod tamnih i izraženo pigmentisanih rasa pasa.

Uočeno je da mačke s dlačnim pokrivačem bele boje često imaju genetski deficit povezan s gluvoćom. Bela boja dlačnog pokrivača pasa rase dalmatinac takođe je povezana s urođenom gluvoćom.

### **2.3.2 KARAKTERISTIKE MESTA – TOPOGRAFSKA ANALIZA**

Predmet topografske analize jeste pitanje GDE? se oboljenje javlja.

Prikazivanje podataka iz nadzora na geografskim kartama važan je korak u deskriptivnoj epidemiologiji. Ako se pravilno izvede, omogućava vizualizaciju geografske rasprostranjenosti oboljenja ili drugog zdravstvenog ishoda, kao i identifikaciju grupisanja oboljenja i ciljne populacije. Nivo geografske analize zavisi od samog zdravstvenog ishoda.

Geografska rasprostranjenost oboljenja može da ukaže na povezanost s lokalnim geološkim ili ekološkim faktorima, kao i s načinom organizacije stočarske proizvodnje. Na primer, podaci o geografskoj rasprostranjenosti oboljenja mogu ukazati na područja u kojima artropodi prenose uzročnike infektivnih i/ili parazitskih oboljenja.

Poznavanje geoloških karakteristika mesta može da bude značajno za prevenciju oboljenja. Tako, na primer, izbegavanje močvarnih područja za uzgoj životinja smanjuje rizik za pojavu nekih oboljenja. To je bio razlog da oboljenje infektivna anemija konja (OIE kod B-205) dobije lokalni naziv *močvarna groznica*. Poslednjih nekoliko decenija je proučavanje

povezanosti između uzroka oboljenja i određenih ekosistema ili geoloških karakteristika mesta postalo veoma značajno a neki epidemiolozi su ovu granu epidemiologije nazvali *pejzažnom epidemiologijom*.

Potrebno je prvo proceniti stopu ili rizik za nastajanje oboljenja u odnosu na određeno mesto na kojem borave životinje. U početnim istraživanjima broj potencijalnih razlika između područja gde je oboljenje učestalo i gde je retko prisutno toliko je veliko da se mogu razviti samo opšte teorije kako bi se objasnila distribucija oboljenja. Nakon toga se mogu sprovoditi detaljnija ispitivanja određenih karakteristika celokupnog okruženja i mesta na kojem borave životinje. Opšte karakteristike mesta uključuju sve faktore životne sredine i odnose se na karakteristike pejzaža, abiotičke elemente (tj. vazduh, zemljište, vodu i klimu) i biotičke elemente, uključujući floru i faunu – bilo da se radi o ispustu za životinje u okviru objekata za uzgoj, bilo da se radi o velikim geografskim područjima. Pored proučavanja opštih karakteristika mesta na kojem se pojavilo oboljenje, potrebno je istovremeno istražiti neposredne uzroke oboljenja (žive organizme, toksine ili nešto drugo) i odrediti njihovu važnost u nastajanju oboljenja. Od postavke i prirode problema zavisi da li će se prvo bitno proučiti opšte karakteristike mesta (poput kvaliteta vazduha ili prisustva i karakteristika flore na nekom području) ili će se prvo utvrditi neposredni uzroci oboljenja. Postoji opšti, široko prihvaćen stav da jedno drugo ne isključuje i da se istovremeno proučavaju opšte karakteristike mesta i utvrđuju neposredni uzroci oboljenja. Često poznavanje opštih karakteristika mesta pruža korisne smernice u stvaranju hipoteza o značaju određenih specifičnih uzroka oboljenja.

Pojava oboljenja može biti geografski ograničena usled različitih razloga, najčešće usled karakteristika zavisnih od domaćina, uzročnika ili vektora. Geološke karakteristike mesta, poput prisustva reka, jezera i planina, takođe mogu ograničiti širenje oboljenja. Ponekad je pojava oboljenja ograničena tradicionalnim navikama u trgovini stokom (ustaljeni putevi za kretanje stoke, uobičajena mesta za lokalne stočne pijace i slično).

U okviru topografske analize uobičajena je sledeća podela: 1. poređenje između kontinenata, ostalih većih geografskih celina ili različitih zemalja; 2. poređenje u okviru jedne zemlje; i 3. lokalna raspodela obolevanja.

Kada se oboljenje češće javlja u određenim oblastima nego u drugim, kaže se da je oboljenje grupisano. Postoji više načina za određivanje prostornog grupisanja i većina se zasniva na matematičkim proračunima. Za praktičnu upotrebu u epidemiologiji postoje jednostavne grafičke metode za otkrivanje grupisanja oboljenja. One uključuju kartografske tehnike prikazivanja kvalitativnih i kvantitativnih karakteristika pojave. Epidemiološke geografske karte značajna su pomoć u identifikovanju geografske povezanosti. Na primer, geografsko kartiranje lokaliteta u južnoj Africi na kojem su uginjavala goveda otkrilo je konzumiranje trave kontaminirane bakrom iz obližnjeg rudnika kao uzrok uginuća, iako je u početku bila zapažena povezanost s meteorološkim podacima.

### 2.3.2.1 KARTOGRAFSKE METODE

Uobičajena metoda prikazivanja geografske, odnosno prostorne raspodele (distribucije) oboljenja i pratećih faktora jeste crtanje karata (kartografija).

Ova metoda nije korisna samo za registrovanje područja gde je oboljenje prisutno, već i za istraživanje načina i pravca prenošenja infektivnih oboljenja. Na primer, prostorna raspodela slučajeva slinavke i šapa u toku epidemije 1967. godine u Velikoj Britaniji ukazala je na moguće prenošenje virusa putem vetra, što su naknadna istraživanja i potvrdila.

Prostorna raspodela oboljenja može ukazati i na moguće uzroke oboljenja nepoznate etiologije. Na primer, upoređivanjem prostorne raspodele slučajeva hipokupremije goveda sa geochemijskim atlasom, registrovana su područja u Engleskoj i Velsu, gde manjak bakra kod goveda može biti izazvan povećanim unosom molibdena putem hrane s tih područja. Ne treba zaboraviti ni već pomenut podatak iz istorije epidemiologije – da je u epidemiji kolere Snou identifikovao grupisanje slučajeva obolelih, upravo upisivanjem broja obolelih ljudi na geografsku kartu i tako otkrio izvor infekcije u vreme kada uzročnik ovog infektivnog oboljenja još nije bio poznat.

Geografske karte su, u svom najjednostavnijem obliku, kvalitativne i prikazuju samo lokaciju bez navođenja pokazatelja učestalosti oboljenja. U slučaju kada se na njima prikazuje broj slučajeva oboljenja (brojilac u proporcijama, stopama i odnosima); populacija pod rizikom (imenilac) ili prevalencija i incidencija (uključuje i brojilac i imenilac), geografske karte mogu biti i kvantitativne.

Geografske karte se konstruišu na osnovu oblika regiona/zemlje (geografska osnova) ili veličine populacije (izodemografska ili demografska osnova). U epidemiologiji se najčešće koriste karte koje su zasnovane na obliku određenog regiona ili zemlje. Većina atlasa sadrži karte zasnovane na geografskoj osnovi. Postoji nekoliko tipova ovih geografskih karata i svaki od njih ima različitu svrhu.

Na kartama koje imaju izodemografsku osnovu podaci o morbiditetu i mortalitetu su predstavljeni u odnosu na veličinu populacije. To je posebno značajno kada se prikazuje određena karakteristika podgrupe populacije (npr. određena uzrasna grupa). Dakle, administrativne jedinice neke zemlje prikazane su na dvodimenzionalnim kartama s površinama direktno srazmernim gustini populacije tih jedinica. Tako gusto naseljena područja zauzimaju veće površine na mapi, dok se retko naseljeni regioni prostiru na manjim površinama. Dodatni podaci o stopama incidencije potom se nanose bojama ili zasenčenjima, odnosno šrafurama. Izodemografske karte se zbog svoje zahtevne izrade i tumačenja u veterinarskoj medicini redi koriste. Osim navedenog, za njihovu konstrukciju neophodni su tačni podaci o morbiditetu i mortalitetu, koji u veterinarskoj medicini često nisu poznati.

U veterinarskoj epidemiologiji najčešće se koriste geografske karte sa različitom osnovom i načinom prikazivanja podataka i to: tačkaste, raspodelne, proporcionalne, horopletske i izopletske karte.

Geografska karta jeste analogni način predstavljanja prostorne raspodele oboljenja. Izrada smislene karte zahteva sledeće korake: 1. definisanje odgovarajućeg pokazatelja koji će predstavljati učestalost obolevanja ili drugog zdravstvenog ishoda; 2. izbor odgovarajuće varijable za prikaz prostornog obrasca oboljenja ili drugog zdravstvenog ishoda; i 3. izbor odgovarajuće vrste karata. Izbor odgovarajuće vrste karata zavisi od cilja prikazivanja i pokazatelja.

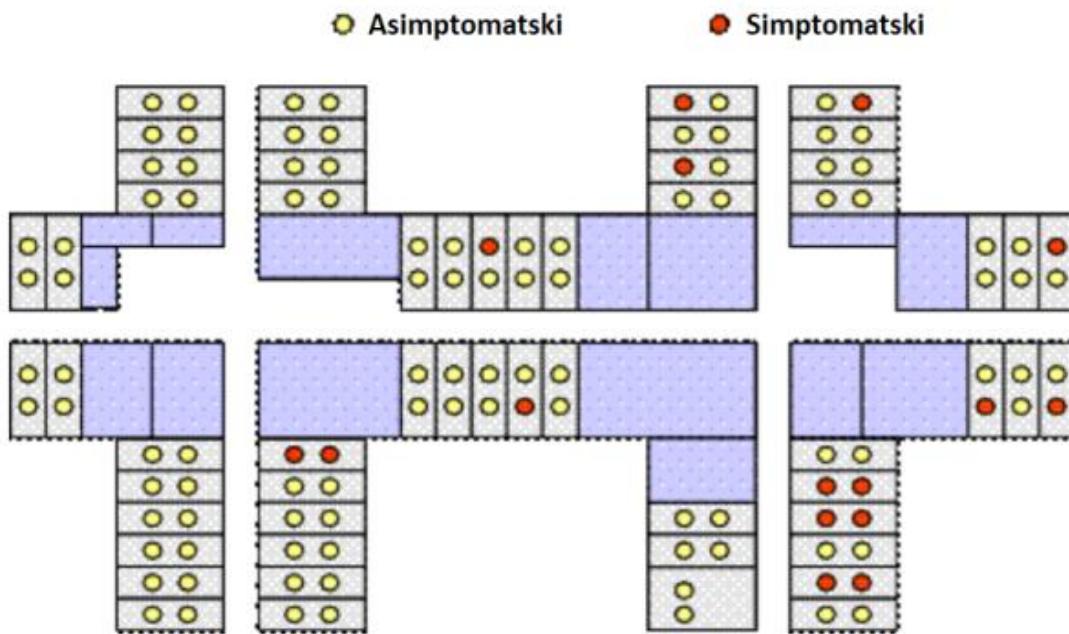
### 2.3.2.1.1 TAČKASTE KARTE

Tačkaste karte, sa simbolima poput tačke, kruga ili kvadrata, koriste se za prikazivanje prostorne raspodele slučajeva oboljenja na određenim lokalitetima. One su najčešće kvalitativne i ne ukazuju na učestalost obolevanja u epidemiji. Tačkaste karte mogu da se unaprede primenom strelica za označavanje pravca širenja oboljenja. Pored navedenog, ovim kartama se ponekad može dodati i kvantitativna dimenzija i to tako što se menja gustina tačaka srazmerno pokazateljima učestalosti obolevanja. Na ovim kartama se tačkom ili nekim drugim simbolom predstavlja svaki slučaj obolevanja koji se u nekom području dogodio. One najbolje predstavljaju

opterećenje oboljenjem (izraženo brojem slučajeva) na određenim geografskim područjima. Tačkaste karte su efikasne za otkrivanje grupisanja slučajeva oboljenja koja se retko pojavljuju. Ove karte se ne koriste za predstavljanje stopa ili drugih složenih pokazatelja obolevanja. Pošto ne zahtevaju klasifikovanje vrednosti u rasponima, pri njihovoj izradi se ne gube nikakve informacije.

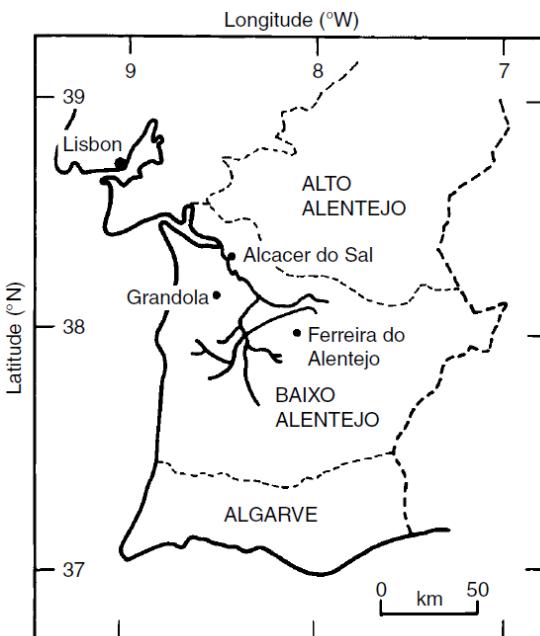
Vrlo malo sistema nadzora beleži tačnu adresu na kojoj se dogodio slučaj obolevanja ili neki drugi zdravstevni ishod u cilju preciznog pozicioniranja tačaka. Obično se za izradu ovih karata koristi najmanje geografsko područje dostupno u podacima o nadzoru, a tačke su nasumično smeštene unutar ovih administrativnih granica. Upotreba nasumično smeštenih tačaka na velikim geografskim područjima može biti pogrešna jer se tako može učiniti da su se slučajevi pojavljivali homogeno širom područja, čak i na mestima za koja je poznato da su životinje retko prisutne ili da nema tih vrsta životinja.

U toku istraživanja epidemije tačkaste karte mogu da se koriste za prikaz slučajeva oboljenja koja su se dogodila tokom epidemije prema mestu izloženosti. Ako se epidemija događa u zatvorenom okruženju, poput štale, slučajevi se mogu prikazati na osnovi objekta (Slika 4).

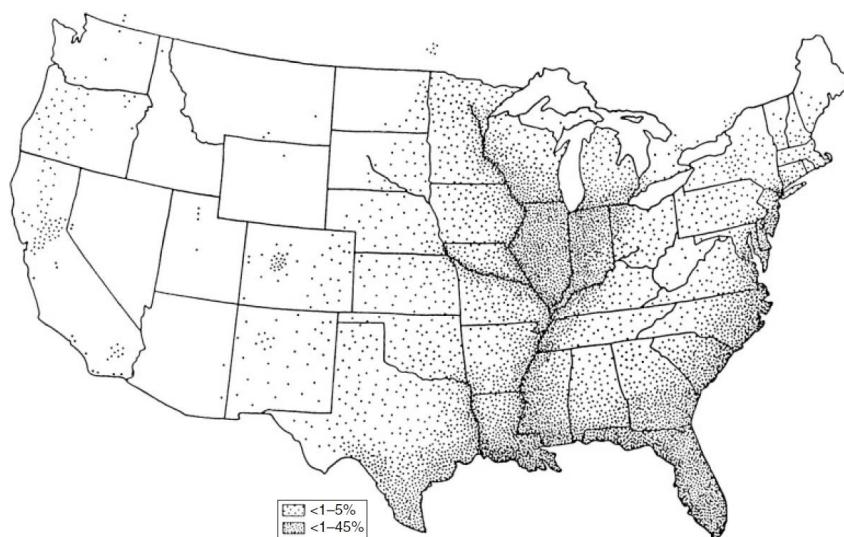


Slika 4. Primer tačkaste karte osnove objekta s raspodelom slučajeva u odnosu na kliničku sliku  
(Ref. 22)

Na slici 5 dat je primer klasične tačkaste karte s nazivima lokaliteta u Portugaliji i krugovima kao simbolima, gde su registrovani slučajevi bolesti plavog jezika, dok je na slici 6 prikazana kvantitativna dimenzija, odnosno prevalencija kardiopulmonalne dirofilarioze u SAD 1995. godine.



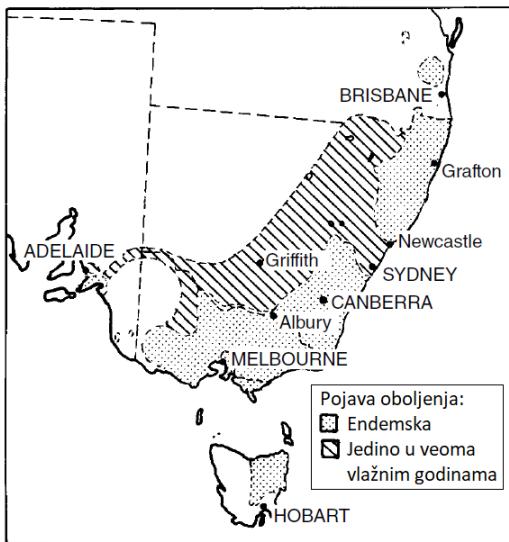
Slika 5. Primer tačkaste karte s nazivima lokaliteta u Portugaliji i krugovima kao simbolima, gde su registrovani slučajevi bolesti plavog jezika (Ref. 13)



Slika 6. Primer tačkaste karte s kvantitativnom dimenzijom (prevalencija kardiopulmonalne dirofilarioze u SAD 1995. godine) (ref. 13)

### 2.3.2.1.2 RASPODELNE KARTE

Raspodelne karte imaju svrhu da prikažu prisustvo i raširenost oboljenja na određenom geografskom području. Umesto prethodno navedenih simbola, kod raspodelnih karata se koriste različite boje ili grafički prikazi površina određenog geografskog područja. Na slici 7 dat je primer prisustva i raširenosti fascioloze na jugoistoku Australije.

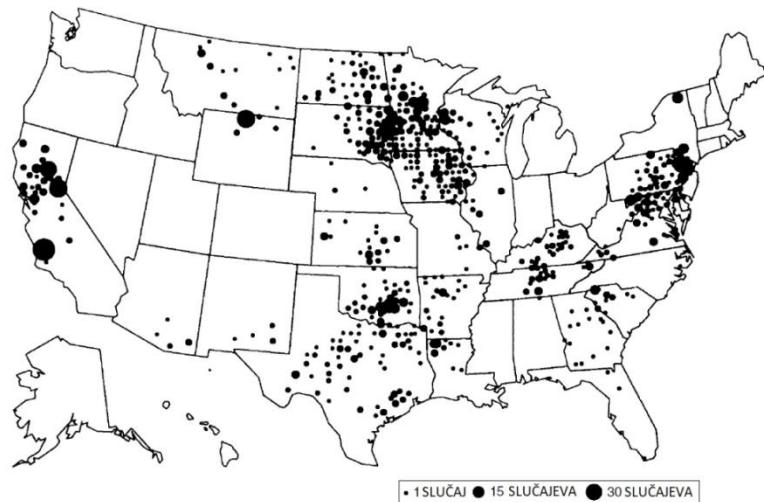


Slika 7. Primer raspodelne karte sa prisustvom i raširenošću fascioloze na jugoistoku Australije (Ref. 13)

#### 2.3.2.1.3 PROPORCIONALNE KARTE

Ovaj tip karte najčešće se koristi za prikazivanje morbiditeta i mortaliteta pomoću krugova čija površina i obim proporcionalno odgovaraju vrednostima izračunatih pokazatelja.

Na slici 8 dat je primer proporcionalne karte s krugovima čija površina i obim proporcionalno odgovaraju broju prijavljenih slučajeva besnila kod tvorova u različitim saveznim državama SAD.



Slika 8. Primer proporcionalne karte s krugovima čija površina i obim proporcionalno odgovaraju broju prijavljenih slučajeva besnila kod tvorova u različitim saveznim državama SAD (Ref. 13)

#### **2.3.2.1.4 HOROPLETSKE KARTE**

Ove karte se koriste za prikazivanje kvantitativnih podataka u vidu zasečenih jedinica površine tako da intenzitet odgovara određenoj brojčanoj vrednosti. Jedinice površine se formiraju od linija koordinatne mreže (grid) i najčešće predstavljaju administrativne oblasti, poput okruga, pokrajine ili države. Granice između različitih registrovanih vrednosti su veštačke, odnosno administrativne, a najčešće su prikazane prosečne vrednosti.

Na ovim kartama su geografska područja, koja su obično definisana administrativnim granicama, ispunjena bojom ili šrafurom, koje prikazuju opseg pokazatelja. U epidemiologiji ovaj tip karata se često koristi zbog jasnog prikaza i tumačenja.

Pre izrade horopletske karte, međutim, treba pažljivo razmisliti o nivou agregacije, broju kategorija i načinu klasifikacije, kao i izboru boja ili šrafura jer u suprotnom one mogu sakriti značajne prostorne obrasce ili stvoriti veštačke.

##### **2.3.2.1.4.1 NIVO AGREGACIJE**

Kada se utvrde grube stope, normirane stope ili stope specifične za uzrast i/ili pol, podaci o brojiocu i imeniocu se u odnosu na geografsko područje moraju objediniti.

Već je rečeno da se uopšteno koriste administrativne granice jer je uobičajeno da imenoci sa dovoljno detalja nisu dostupni. Velike varijacije u stopama se događaju kada postoji pre malo prijavljenih slučajeva u određenim geografskim područjima, pa pri izboru administrativnog nivoa treba voditi računa o tome da se navedeno izbegne. Nije preporučljivo izračunavati stope ako manje od 20 slučajeva doprinosi brojiocu. Stoga je potrebno uspostaviti ravnotežu između veličine geografskog područja i perioda tokom kojeg se registruju (akumuliraju) slučajevi, kako bi se tako mali podaci izbegli.

##### **2.3.2.1.4.2 BROJ KATEGORIJA I NAČIN KLASIFIKACIJE**

Pošto boja ili šrafura utiču na geografsko područje potrebno je podatke organizovati u kategorije. Uopšteno se koristi od četiri do osam kategorija. Premalo kategorija vodi u gubitak informacija, dok previše kategorija dovodi do poteškoća u percepciji horopletske karte. Pored toga, ne bi trebalo da postoji previše kategorija u slučaju kada karta sadrži relativno malo geografskih jedinica.

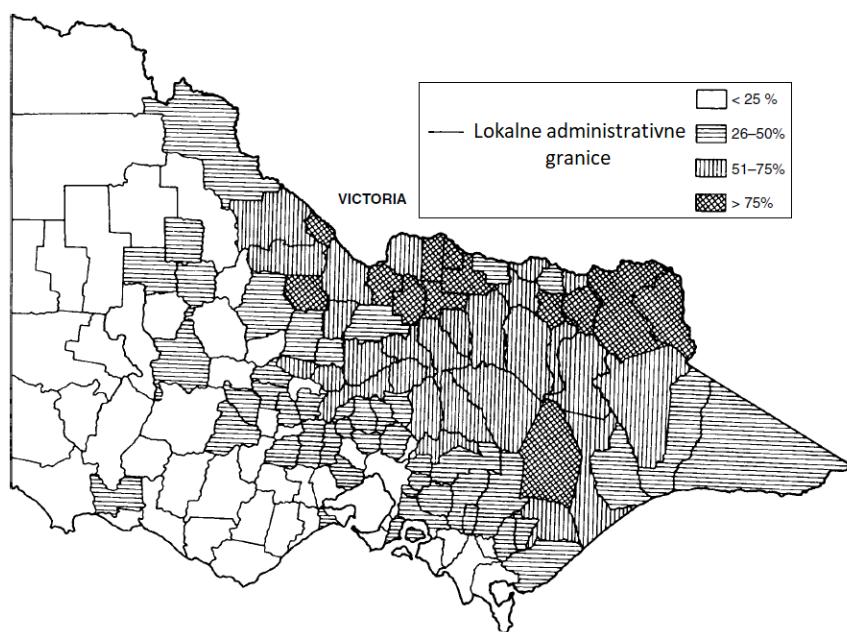
Većina računarskih programa za izradu horopletskih karata nudi nekoliko pristupa u klasifikaciji podataka. Odabir odgovarajuće metode klasifikacije zahteva uvid u raspodelu vrednosti po geografskim područjima. Najčešće korišćene metode klasifikacije uključuju: jednak broj zapažanja (dodeljuje se jednak broj zapažanja u svakoj kategoriji), jednak interval (primenjuju se jednaki rasponi opsega na podatke), jednako područje (svaka kategorija je predstavljena jednakim područjem na karti), srednja vrednost i standardna devijacija (dodeljuju se svakoj kategoriji, na primer, -1, -2, -3 standardne devijacije ispod srednje vrednosti i +1, +2, +3 standardne devijacije iznad srednje vrednosti) i metod pregrupisanja vrednosti tako da se umanjuje varijansa unutar kategorija, a povećava varijansa između kategorija. Ovaj poslednji metod klasifikacije teži grupiranju sličnih vrednosti, odnosno prema naizgled prirodnom grupisanju vrednosti podataka, kako bi se najbolje predstavila raspodela.

#### 2.3.2.1.4.3 IZBOR BOJA ILI ŠRAFURA

Horopletske karte koriste analogiju za predstavljanje podataka. Treba biti oprezan pri dodeli boja i nijansi klasifikacije područjima. Pošto se radi o podacima kvantitativne prirode, treba birati kontrast svetlo – tamne boje (gradijent sive) ili boja poput žute ili crvene.

Kontrast hladno – toplog raspona od zeleno-plave do narandžaste boje može se efikasno koristiti za predstavljanje vrednosti ispod i preko srednjeg nivoa (dobro prikazuje razliku između visokih i niskih vrednosti), ali ima i ograničenja pri štampanju u crno-beloj boji, kao i u percepciji kod daltonista. U tim situacijama prikladne su različite šrafure.

Na slici 9 prikazana je horopletska karta s vrednostima prevalencije fascioloze u različitim administrativnim područjima države Viktorije u Australiji.



Slika 9. Primer horopletske karte s vrednostima prevalencije fascioloze u različitim administrativnim područjima države Viktorije u Australiji (Ref. 13)

#### 2.3.2.1.5 IZOPLETSKE KARTE

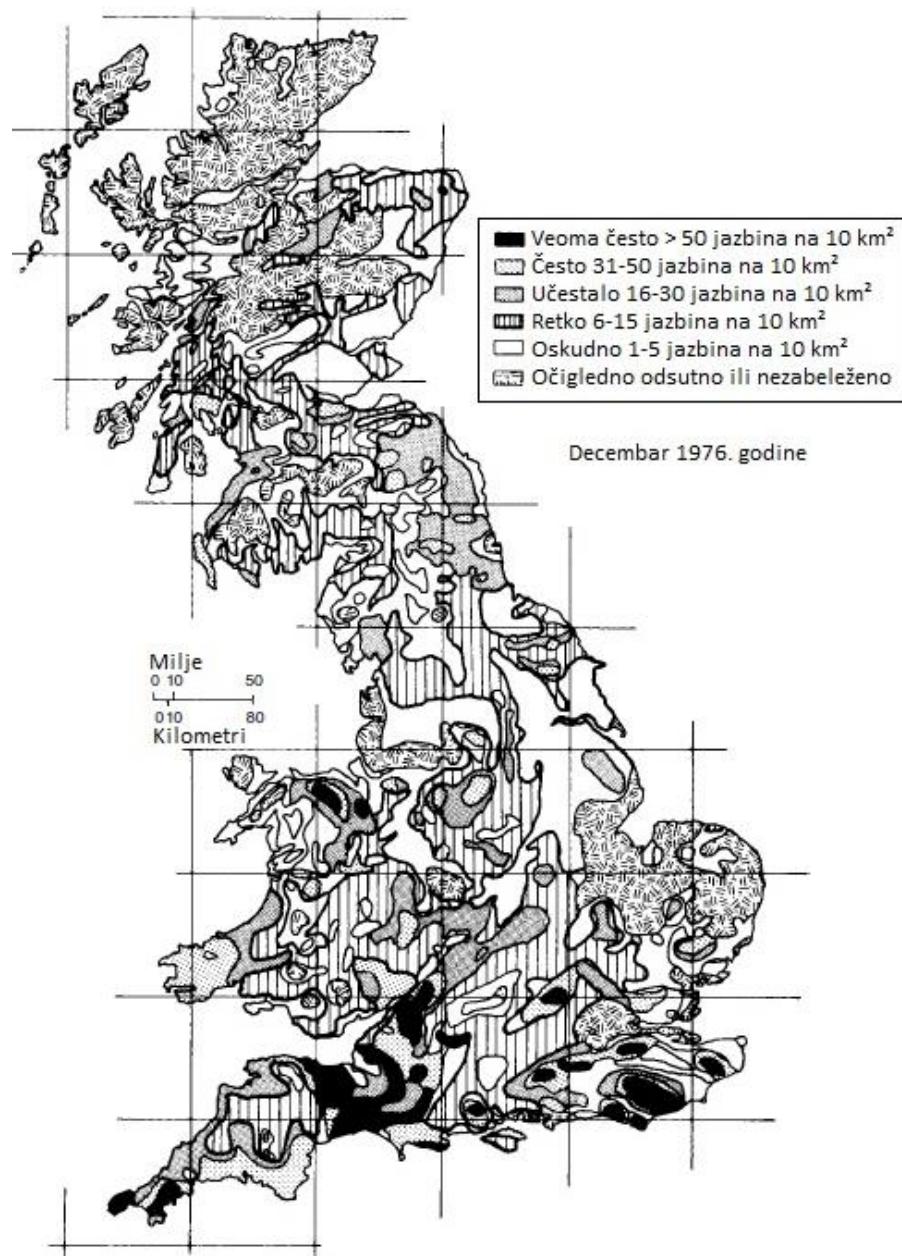
Prave granice između različitih vrednosti mogu se prikazati spajanjem svih tačaka jednake vrednosti određenom linijom.

Linije za spajanje tačaka jednakog morbiditeta nazivaju se izomorbi, a u slučaju mortaliteta izomorti. Za izradu izopletske karte moraju biti poznate vrednosti broja obolelih i veličine populacije pod rizikom. Izopletske karte ne zahtevaju agregaciju vrednosti po geografskim područjima, već umesto toga sami se podaci koriste za definisanje geografskih područja s istim ili sličnim vrednostima.

U suštini su na ovom tipu karte predstavljeni kontinuirani brojčani podaci koji se progresivno razlikuju u odnosu na geografske lokalitete. Kada se nadzor zasniva na uzorcima iz predostrožnosti (eng. *sentinel* ili odabrani uzorci populacije na takav način da predstavljaju važna iskustva određenih grupa), izopletske karte predstavljaju vrednosti incidencije.

Granice obojenih ili zasenčenih područja izvedene su iz podataka upotreboti statističkih metoda. Najčešće se koristi Krigeov metod, koji se zasniva na analizi prostorne varijabilnosti podataka i omogućava predstavljanje ispitivanih promenljivih veličina u obliku kontinuiranog procesa širom zemlje.

Na slici 10 prikazana je izopletska karta s vrednostima gustine populacije jazavaca u Velikoj Britaniji, konstruisana u odnosu na tuberkuluzu goveda. U ovom primeru konture predstavljaju granice između različitih raspona gustine jazavaca.



Slika 10. Prikaz izopletske karte s vrednostima gustine populacije jazavaca u Velikoj Britaniji u odnosu na tuberkuluzu goveda (Ref. 13)

### 2.3.2.2 GEOGRAFSKI INFORMACIONI SISTEM

Geografski (geoprostorni) informacioni sistem (GIS) predstavlja sistem za prikupljanje, skladištenje, upravljanje, ispitivanje i prikazivanje prostornih podataka u integrisanom okruženju digitalnih računarskih programa. Pored navedene osnovne funkcije, geografski informacioni sistemi poseduju i dodatne, za epidemiologiju značajne mogućnosti, poput jednostavne izrade različitih tipova geografskih karata, grafičke analize zasnovane na prostornoj lokaciji, statističke analize i modelovanja.

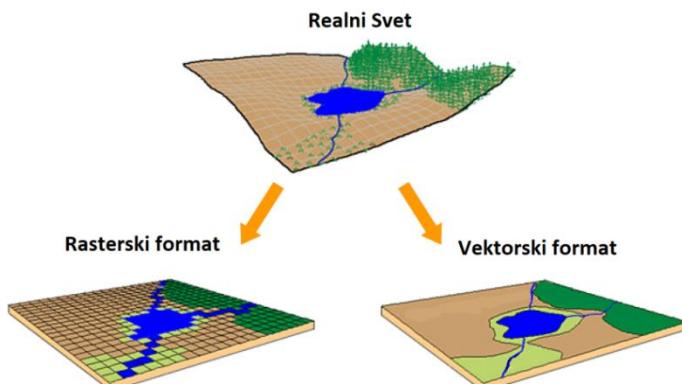
Podaci koji se unose u sistem mogu biti kartografski podaci (opis karakteristika lokacije) i tekstualni podaci (opis karakteristika pokazatelja). Ovi podaci mogu biti primarni ili sekundarni.

Primarni podaci se mogu direktno registrovati iz istraživanja, ogleda, merenja i slično. Alternativno, oni se mogu pratiti i prikupljati na daljinu, odnosno pomoću uređaja koji nije u direktnom kontaktu s objektom. Na primer, za registrovanje staništa vektora (krpelja, komaraca i muva iz roda *Glossina*) korišćeni su meteorološki sateliti. Zatim GIS čuva ove geografski referisane podatke u sistemu za upravljanje bazama podataka u formi koja se može grafički pretraživati i prikazivati.

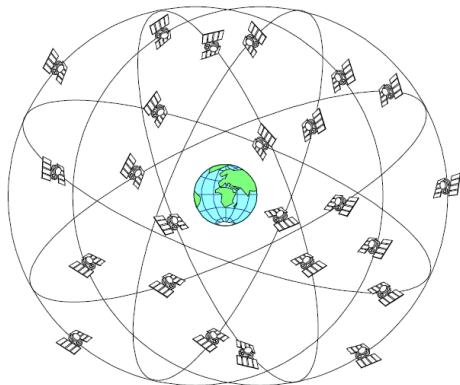
Kartografski podaci se moraju čuvati u digitalnom obliku. Digitalne geografske karte se čuvaju u dva osnovna formata: rasterski (grid) i vektorski. Rasterski format se označava kao i slikovni format koji je zasnovan na matrici s određenim brojem redova i kolona i koji poseduje osnovne karakteristike dvodimenzionalnog koordinatnog sistema. Na taj način položaj piksela je jednoznačno određen koordinatama. Važna karakteristika ovog formata jeste ta da svaki piksel ima svoju tačno definisanu vrednost tekstualnih podataka. Ovaj format može biti georeferenciran (ima prostornu definisanost) i negeoreferenciran.

U vektorskog formatu strukturu podataka čine tačka, linija i poligon. Osnovni elemet jeste tačka, a njen položaj je definisan koordinatama. Ona nema dimenziju. Linija predstavlja organizovani skup tačaka, ima jednu dimenziju i prikazuju se male oblasti. Poligon je organizovani skup linija kojima se definiše neka oblast i ima dve dimenzije.

Tabelarni podaci su deo analitičkih procedura. Predstavljaju kompletan skup izabranih podataka spremnih za upotrebu. U postojećim softverskim rešenjima one se automatski pridružuju prostornim podacima. Tabelarni podaci mogu da sadrže geografsku lokaciju koja nije u formatu prostornog podatka. Drugi tip tabele može sadržati poziciju (x-, y-koordinate) dobijenu čitanjem karte ili korišćenjem globalnog pozicionog sistema (GPS).

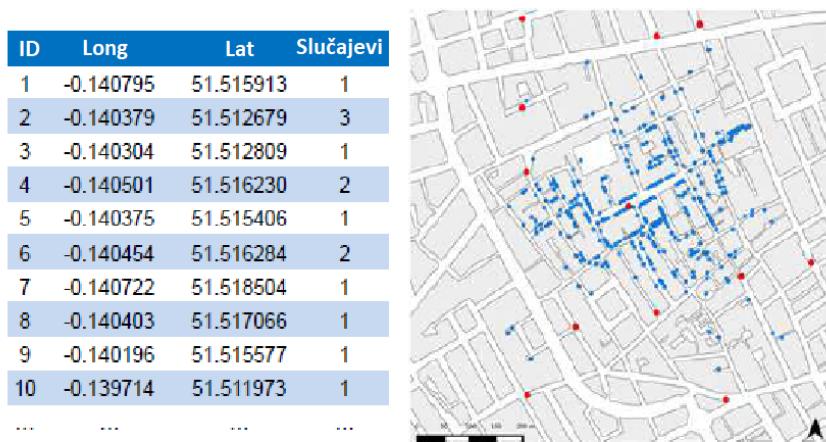


Slika 11. Prikaz realnog sveta, rasterskog i vektorskog formata digitalnih karata (Ref. 30)



Slika 12. Prikaz globalnog pozicionog sistema (Ref. 2)

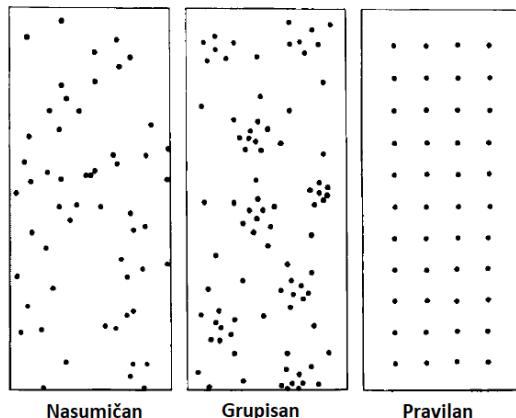
Sposobnost GIS-a da povezuje grafičke i negrafičke podatke olakšava analizu prostorne raspodele oboljenja i epidemioloških faktora. Osnovna primena GIS-a u deskriptivnoj epidemiologiji se odnosi na kartografiju, analizu okoline, zoniranje (određivanje zaraženog i ugroženog kruga), analizu različitih slojeva (vegetacije, zemljišta, vodotokova i slično), analizu mreža (puteva, aerodroma, železničkih pruga) i trodimenzionalno moledovanje površine.



Slika 13. Prikaz povezivanja epidemioloških podataka s prostornom raspodelom (Ref. 30)

### 2.3.2.3 TRENOVI U PROSTORNOJ RASPODELI OBOLJENJA

Postoje tri osnovna obrasca prostorne raspodele i to: pravilan, grupisan i nasumičan obrazac. Infektivno oboljenje koje se širi kroz osetljivu populaciju uobičajeno pokazuje grupisan obrazac prostorne raspodele, za razliku od sporadične pojave infektivnog oboljenja, koja ima nasumičan obrazac prostorne raspodele. Ova dva obrasca mogu se uporediti s pravilnom prostornom raspodelom. Različite statističke distribucije služe kao modeli prostorne raspodele nekog događaja ili zdravstvenog ishoda. Određivanje prostorne raspodele oboljenja i njegovog grupisanja može da pomogne u otkrivanju uzroka oboljenja, kao i da ukaže na područja za dalja epidemiološka ispitivanja.



Slika 14. Prikaz obrazaca prostorne raspodele oboljenja (Ref. 13)

### 2.3.3 KARAKTERISTIKE VREMENA – HRONOLOŠKA ANALIZA

Hronološka analiza pomaže da se sagleda KAD se oboljenje javlja, odnosno kako se ponaša u funkciji vremena.

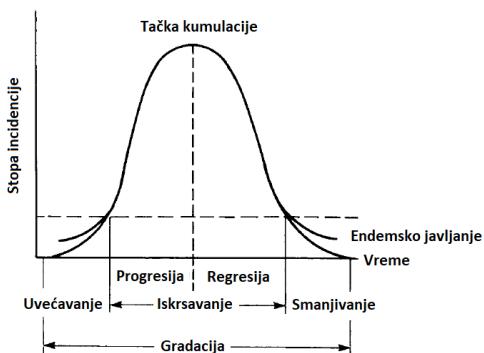
Povezanost s godinom, sezonom, mesecom, danom ili čak satom pruža epidemiologu značajne informacije (npr. o klimatskim uticajima, inkubacionom periodu i izvoru infekcije). U praksi je uočeno da su takve informacije naročito korisne u slučaju ispitivanja trovanja hransom. Na primer, pojava salmoneloze u stадu krava može da bude povezana s unošenjem i korišćenjem kontaminirane stočne hrane.

Postoje četiri osnovna tipa vremenskog trenda i to: sekularni trend, ciklične varijacije, kratkotrajne varijacije i nekalendarsko grupisanje. Oni se mogu pojaviti istovremeno, a mogu biti i pomešani sa slučajnim varijacijama. U takvim se okolnostima različite promene mogu registrovati statističkom analizom. Analizom vremenskih serija registruju se različiti trendovi. Vremenska serija predstavlja zapis događaja (najčešće pojava oboljenja) koji se dešavaju tokom određenog vremenskog perioda. Događaji su prikazani kao tačke na grafikonu, dok je vreme prikazano duž horizontalne ose. Trend u vremenskoj raspodeli obolevanja može da se utvrdi i primenom izračunavanja pokretnih proseka kao i regresionom analizom. Kada se umesto tačaka koriste vertikalne trake na grafikonu (histogram) da se prikaže broj obolelih jedinki (slučajeva) u svakom vremenskom periodu, tada načrt epidemije na ovaj način predstavlja epidemijsku krivu. Vremenske linije prikazuju oboljenje i povezane događaje (npr. primena pojedinih protivepidemijskih mera) u hronološkom redu, duž horizontalne linije koja predstavlja protok vremena. One su jednostavan način prikazivanja ključnih incidenata.

#### 2.3.3.1 EPIDEMIJSKA KRIVA

Epidemijska kriva predstavlja grafički prikaz raspodele slučajeva prema vremenu nastanka. U epidemijskoj krivi se broj novih slučajeva oboljenja prikazuje na vertikalnoj osi (y-osa ili ordinata), a kalendarsko vreme na horizontalnoj osi (x-osa ili apscisa). Isrtava se u formi histograma s vertikalnim trakama na grafikonu, a linije se obično ne ucrtavaju. Za isrtavanje epidemijske krive potrebno je poznavati vremenski interval, koji se zasniva na periodu inkubacije oboljenja i na dužini vremena tokom kojeg su slučajevi raspoređeni. Opšte pravilo podrazumeva da se jedinica vremena postavlja na otprilike 1/4 (0,25) prosečnog perioda

inkubacije za određeno oboljenje (prosečan period inkubacije pomnožen sa 0,25). Na slici 15. prikazane su komponente epidemijske krive.



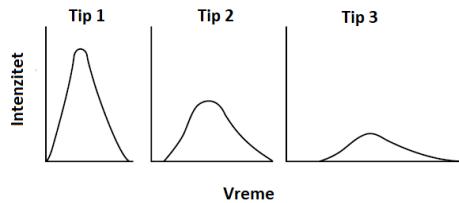
Slika 15. Prikaz komponenti epidemijske krive (Ref. 13)

Epidemijska kriva ima nekoliko korisnih namena i to:

- 1) Epidemiologa grubo informiše o izvoru i putu prenošenje uzročnika (bilo da je u pitanju zajednički izvor, bilo propagacija s jedne na drugu jedinku);
- 2) Pomaže u određivanju vremena izlaganja (postoje dva osnovna načina: ili se od vrha epidemijske krive oduzme prosečna inkubacija ili se od prvog slučaja oduzme najkraća inkubacija, a od poslednjeg najduža inkubacija);
- 3) Daje epidemiologu ideju o uzročniku ili agensu, na osnovu poznavanja dužine inkubacije, odnosno latencije različitih oboljenja (ako ne znamo ili samo slutimo koje je oboljenje u pitanju);
- 4) Ukazuje na postojanje epidemijskih talasa i na dinamiku sukcesivnih izlaganja izvoru (pri tome treba voditi računa da je serijski interval zaraznih oboljenja, period između dva epidemijska talasa, kraći od prosečne inkubacije, ako izlučivanje uzročnika počinje pre pojave manifestne bolesti);
- 5) Daje osnovu da se učrtavanjem nedostajućeg dela krive predviđi dalji tok epidemije (ako kriva ima uzlaznu putanju, kulminacija tek sledi, a ukoliko je na nizlaznoj putanji, epidemija jenjava i postepeno će nestati, naročito ako se preduzmu mere da ne dođe do ponovnog izlaganja i novih talasa);
- 6) Može da objasni poreklo, odnosno mehanizam nastanka epidemije (recimo, identifikacijom indeksnog slučaja jedinke koja je unela uzročnika u populaciju i proverom gde je bila i šta je radila u vreme pretpostavljenog zaražavanja).

Faktori koji utiču na oblik krive i vremensku skalu zavise od: perioda inkubacije oboljenja, infektivnosti uzročnika, udela prijemčivih (osetljivih) životinja u populaciji i razdaljine između životinja (tj. gustine populacije životinja, odnosno broja jedinki u odnosu na raspoloživi prostor).

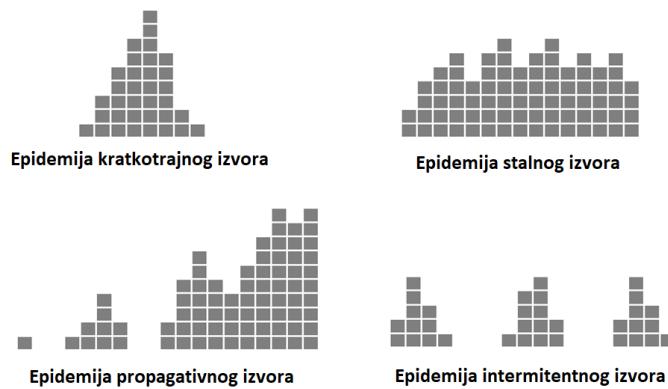
Neke epidemije se, pre svega one izazvane virusima, javljaju kao niz iskršavanja, što se može uzeti u obzir kao niz epidemijskih talasa. Postoje tri tipa talasa koji predstavljaju određene faze kontinuma. Ovi talasi se nazivaju Kendalovi talasi. Između ovih talasa postoje tri glavne razlike: amplituda, skjunis (pokazatelj iskošenosti koji služi za procenu asimetrije distribucije) i kurtozis (pokazatelj ispučenosti koji služi za procenu homogenosti distribucije).



Slika 16. Kendalov koncept promene oblika talasa tokom vremena (Ref. 13)

Najvažniji korak u tumačenju epidemiske krive jeste razmatranje njenog celokupnog oblika. Pored toga, analizira se i njena veličina, vremenski trend i ekstremne vrednosti slučajeva. Oblik epidemiske krive ukazuje na izvor zaraze i na način širenja.

Epidemiska kriva koja ima strmi uspon i postepeni nagib karakteristična je za epidemiju kratkotrajnog izvora, u kojoj su jedinke izložene istom izvoru tokom relativno kratkog perioda. Kod ovog obrasca epidemije slučajevi se dešavaju u toku jednog inkubacionog perioda. Ako se produži trajanje izloženosti, govorimo o epidemiji stalnog izvora. U tom slučaju epidemiska kriva ima plato umesto vrha. Epidemija intermitentnog izvora, u kojoj je sporadična izloženost uzročniku tokom vremena, obično proizvodi nepravilno nazubljenu epidemijsku krivu, koja odražava isprekidanost, trajanje izlaganja i broj izloženih jedinki. Kod epidemije propagativnog izvora, koja se širi od jedinke do jedinke sa sve većim brojem slučajeva u svakoj generaciji, epidemiska kriva bi trebalo da ima niz progresivno viših vrhova u razmaku od jednog inkubacionog perioda. Oblik epidemiske krive u praksi retko tačno odgovara navedenim obrascima, ali svakako može ukazati na izvor i obrazac širenja. U nekim slučajevima, postoji i mešoviti obrazac izvora i širenja epidemije.

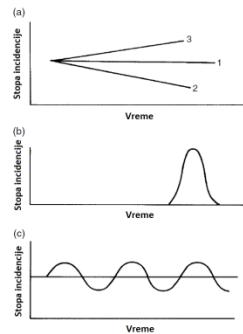


Slika 17. Prikaz oblika epidemijske krive kod različitih izvora i načina širenja epidemije (Ref. 23)

Greške u prikazivanju epidemijske krive, kao i sve druge greške, otežavaju ili onemogućavaju pravilno zaključivanje. Primera radi, ako se oboljenje kratke inkubacije prikaže na skali s dugim, recimo, nedeljnim intervalima, onda i progresivna epidemija s više talasa može delovati kao homogena epidemija zajedničkog izvora, strmih ivica i jednog vrha.

### 2.3.3.2 TRENOVI U VREMENSKOJ RASPODELI OBOLJENJA

Već je navedeno da fluktuacija pojave oboljenja u funkciji vremena može da se kategorije u četiri osnovna tipa vremenskog trenda (sekularni trend, ciklične varijacije, kratkotrajne varijacije i nekalendarsko grupisanje).

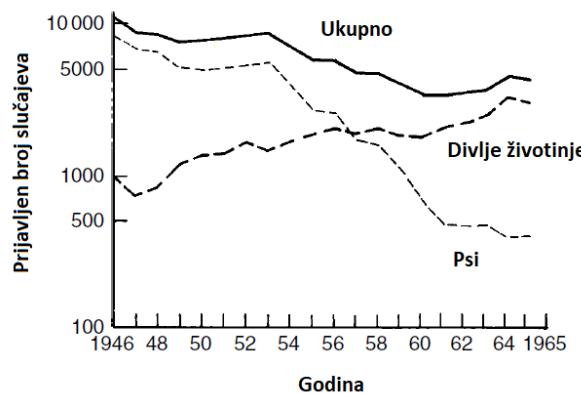


Slika 18. Prikaz trendova u vremenskoj raspodeli oboljenja: a) sekularni trend (1. ekvilibrijum između uzročnika i domaćina; 2. prevaga na strani domaćina; i 3. prevaga na strani uzročnika); b) kratkotrajne varijacije; i c) ciklične varijacije (Ref. 13)

#### 2.3.3.2.1 SEKULARNI TREND

Reč je o promenama učestalosti poremećaja zdravlja tokom dugih vremenskih perioda koji se obično mere decenijama. Predstavljaju dugoročnu interakciju između uzročnika i domaćina. Ako se uspostavi ravnoteža između uzročnika i domaćina, tada se održava stabilan endemski nivo obolevanja. U suprotnom, kada je interakcija takva da prevagu odnosi domaćin, tada dolazi do postepenog smanjivanja obolevanja, a kada prevagu odnosi uzročnik, tada dolazi do povećavanja obolevanja.

Različite promene u okruženju životinja (npr. klimatske promene) ili primenjene mere (promena navika, vakcinacija, efikasna terapija) utiču na povećanje ili na smanjivanje sekularnog trenda.



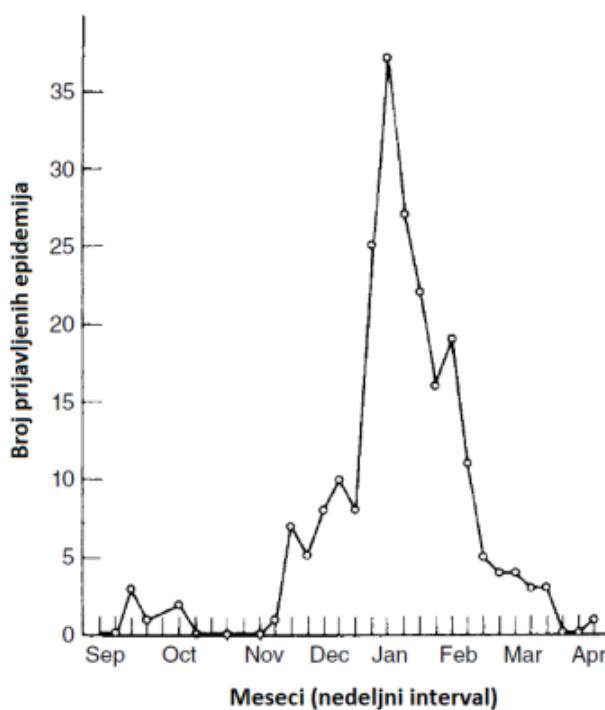
Slika 19. Prikaz sekularnog trenda prijavljenih slučajeva besnila u SAD od 1946. do 1965. godine (Ref. 13)

### 2.3.3.2.2 CIKLIČNE VARIJACIJE

Radi se o promenama učestalosti koje pokazuju određenu periodičnost, tj. koje daju sliku manje-više pravilne sinusoidne krive. Najpoznatije su sezonske varijacije, ali interval može biti duži ili kraći. Mnoga oboljenja za koje ne postoji ili se ne primenjuje vakcina imaju endemsко-epidemijski karakter, tj. pokazuju cikličnu ritmičnost. Razlog tome se nalazi u promeni broja osjetljivih u populaciji.

Ciklički trendovi povezani su s redovnim periodičnim fluktuacijama nivoa pojave oboljenja. Pored promena u veličini osjetljive populacije životinja, redovne predvidljive ciklične fluktuacije povezane su i s ostvarivanjem efikasnog kontakta između prijemčive i zaražene jedinke.

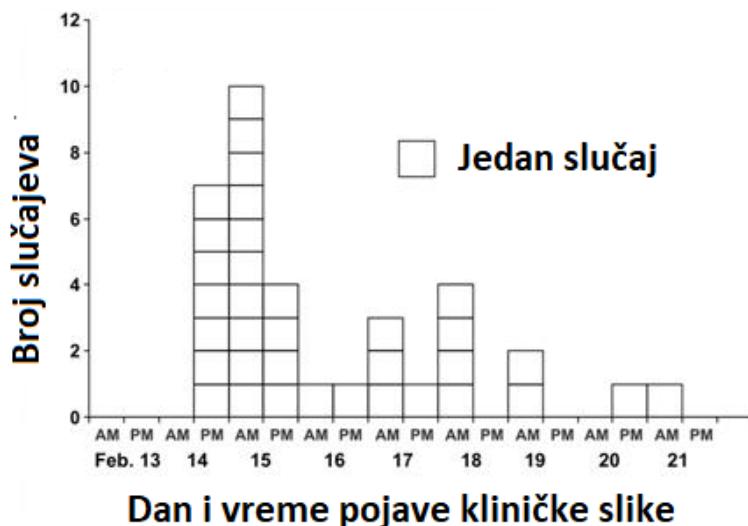
Sezonski trend predstavlja poseban slučaj cikličkog trenda, gde se periodične fluktuacije učestalosti obolevanja odnose na određeno godišnje doba. Fluktuacije mogu biti prouzrokovane promenama u gustini populacije domaćina, načinu i praksi uzgajanja životinja, preživljavanju uzročnika, dinamici vektora i drugim ekološkim faktorima.



Slika 20. Prikaz sezonskog trenda transmisivnog gastroenteritisa svinja (prijavljene epidemije u Illinoisu u SAD 1968–1969) (Ref. 13)

### 2.3.3.2.3 KRATKOTRAJNE VARIJACIJE

Kratkotrajne varijacije predstavljaju tipičan primer iznenadne promene učestalosti javljanja oboljenja, poput epidemija. Sam prikaz je dovoljan da ukaže na neke preventivne akcije i njihove efekte. Analiza u kraćim vremenskim periodima s prikazom podataka po danima u nedelji ili po časovima u danu može biti od značaja za pojedina stanja.



Slika 21. Prikaz kratkotrajnih varijacija (epidemijska kriva pojave dijareje izazvane uzročnikom *Salmonella* Enteriditis) (Ref. 3)

#### 2.3.3.2.4 NEKALENDARSKO GRUPISANJE

Reč je o udruženoj pojavi dva oboljenja ili stanja koja ne zavise od vremenskih odrednica (sezona, dan u nedelji i sl.).

#### 2.3.4 ANALIZA PROSTORNOG I VREMENSKOG GRUPISANJA

U statističkom smislu grupisanje predstavlja pravljenje raspodele učestalosti, dok se u epidemiološkom smislu pojam grupisanja odnosi na jasno grupisani seriju događaja, slučajeva oboljenja ili drugih fenomena vezanih za zdravlje, s dobro definisanim karakteristikama javljanja u odnosu na vreme, mesto ili i jedno i drugo.

Pojam grupisanje se obično koristi za opis grupisanja relativno retkih događaja ili oboljenja. Sinonimi za grupisanje su: skupina obolelih, vremenska skupina, vremensko-prostorna skupina i klaster.

Za oboljenja niske učestalosti porast broja obolelih – bilo da se posebno posmatra u vremenu (recimo, po mesecima), bilo u prostoru (na primer, po naseljima) – ne mora da bude impesivan, pa čak ni uočljiv. Ako se oboljenje, međutim, simultano prati i u vremenu i u prostoru, zapaziće se da su se skoro svi dodatni slučajevi oboljenja javljali na ograničenom području u relativno kratkom vremenskom rasponu, što ukazuje na epidemijski porast.

U tabeli 3 prikazana je ekstremna situacija kada su svi slučajevi u svakom pojedinačnom naselju bili zabeleženi jedino u ograničenom periodu. Posmatranje trenda samo na prostornoj ili samo vremenskoj skali daje utisak stabilne epidemije, ali tek istovremena analiza po mestu i vremenu otkriva celu istinu.

Naselje	1. sedmica	2. sedmica	3. sedmica	4. sedmica	Svega
<b>A</b>	3	0	0	0	3
<b>B</b>	0	3	0	0	3
<b>C</b>	0	0	3	0	3
<b>D</b>	0	0	0	3	3
<b>Ukupno</b>	3	3	3	3	12

Tabela 3. Broj obolelih od oboljenja X na određenoj teritoriji tokom mesec dana po naseljima i sedmicama (Ref. 11)

Danas su na raspolaganju posebne računske tehnike za otkrivanje prostorno-vremenskog grupisanja. Teoretsku osnovu za testiranje značajnosti grupisanja čini tzv. metoda svih mogućih parova, kojom se otkriva eventualna povezanost između malih geografskih rastojanja i kratkih vremenskih perioda. Ovu metodu predstavio je Noks 1964. godine.

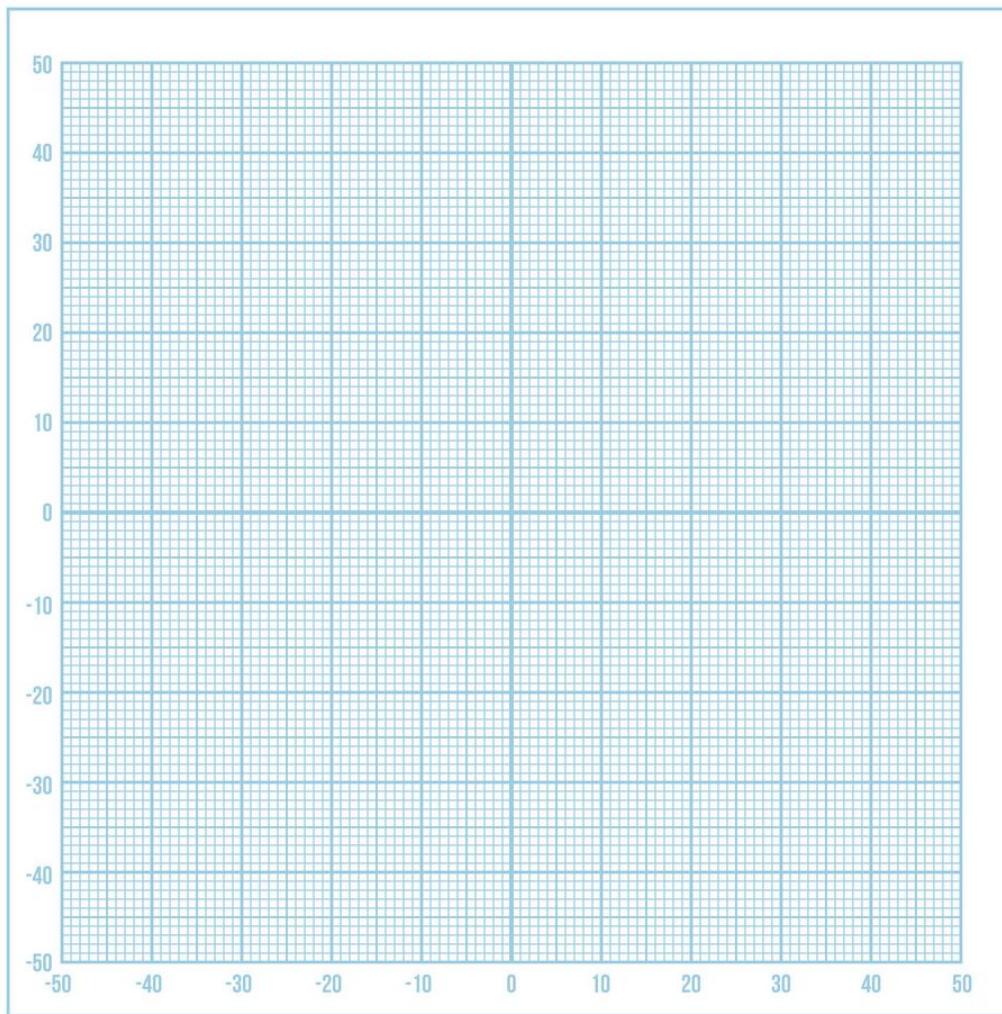
Za testiranje grupisanja u vremenu, prostoru, vremenu i prostoru i vreme – prostor (interakcija) postoje različite statističke metode.

Kako ove statističke metode prevazilaze sadržaj nastavnog plana i programa ovog predmeta, one neće biti dalje objašnjavane.

## 2.4 URADITE ZADATAK

- A) Na osnovu podataka iz tabele, na milimetarskoj hartiji, konstruišite populacionu piramidu s grupisanjem podataka za pol i uzrast i uradite demografsku analizu u odnosu na korišćenje repelenata kao faktora rizika za javljanje kardiopulmonalne dirofilarioze kod pasa (Ref. 25): (crvena boja – ne koristi repelente; zelena boja – koristi repelente; potrebno je da imate drvene bojice odgovarajućih boja, grafitnu olovku 3H, gumicu i lenjir)

Uzrast (god.)	Koristi repelente		Ne koristi repelente	
	Mužjak	Ženka	Mužjak	Ženka
0–5 god.	8	7	2	2
6–10 god.	6	4	4	2
11–15 god.	5	3	3	1
> 15 god.	2	2	4	1



- B) Za potrebe epidemiološkog ispitivanja kardiopulmonalne dirofilarioze kod pasa u Vojvodini, sastavite listu karakteristika jedinke (populacije) koje će se koristiti za demografsku analizu:**

---



---



---

- C) Na osnovu podataka iz tabele nacrtajte horopletsku geografsku kartu Vojvodine s prikazom prevalencije kardiopulmonalne dirofilarioze kod pasa po okruzima. Na osnovu vrednosti prevalencije po okruzima i na osnovu lokacije prirodnih jezera, šta možete da zaključite o prostornoj raspodeli kardiopulmonalne dirofilarioze kod pasa? (Ref. 26, izmenjeno) (potrebno je da imate drvene bojice odgovarajućih boja)**

Okrug	Prevalencija (%)
Severnobački	46
Zapadnobački	35
Južnobački	58
Sremski	15
Severnobanatski	28
Srednjebanatski	25
Južnobanatski	4

**Zaključak:**

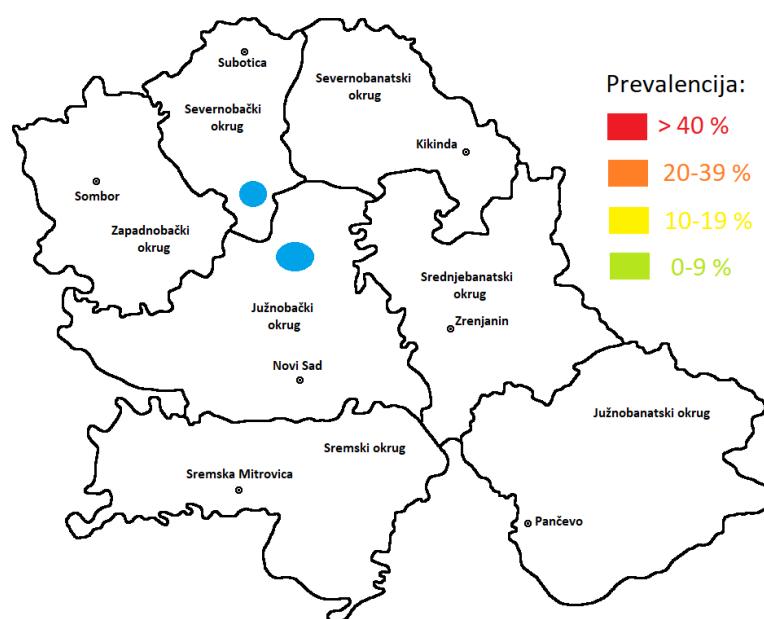
---



---

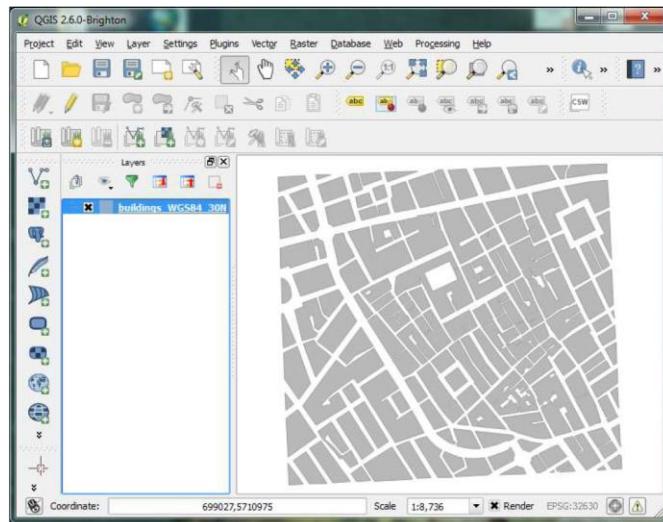


---

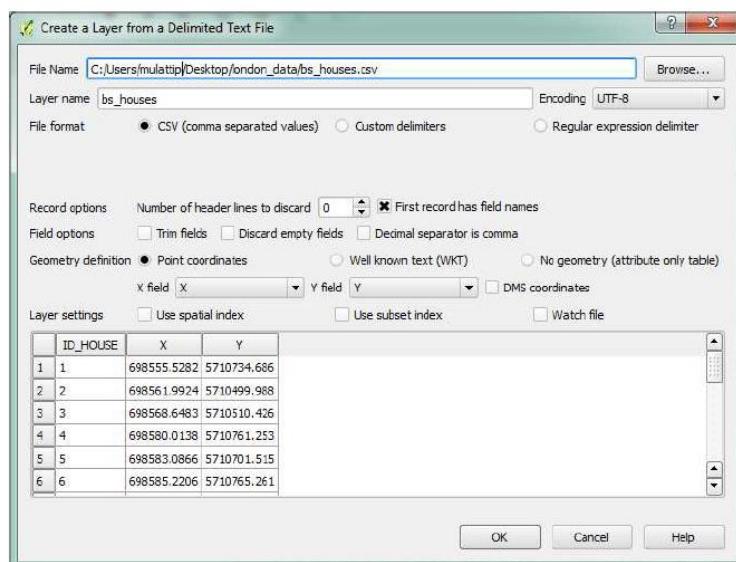


**D) Napravite geografsku kartu u softveru QGIS koristeći podatke iz epidemije kolere u Londonu iz 1854. godine. Potrebno je da povežete prostorne i epidemiološke podatke i izvršite analizu prostorne raspodele oboljenja (Ref. 30):**

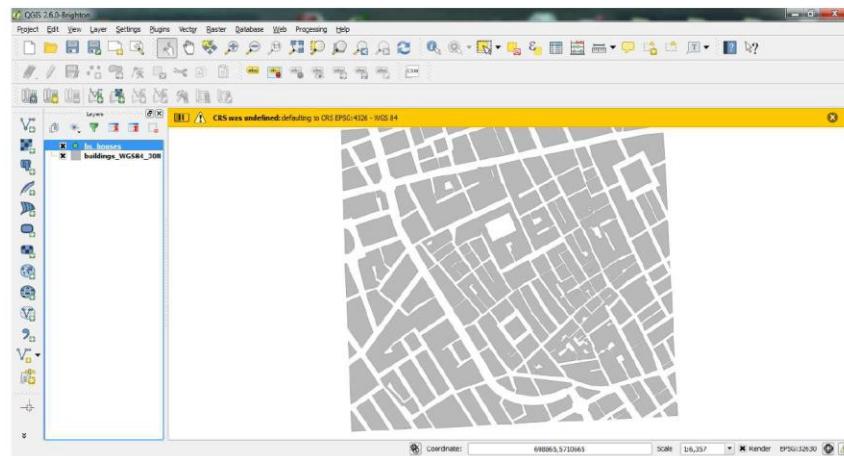
1. Započnite rad u softveru QGIS (<https://qgis.org/en/site/forusers/download.html>).
2. Dodajte novi vektorski sloj i idite do foldera 'london\_data' na vašem disku.
3. Dodajte shape file 'buildings\_WGS84\_30N.shp'



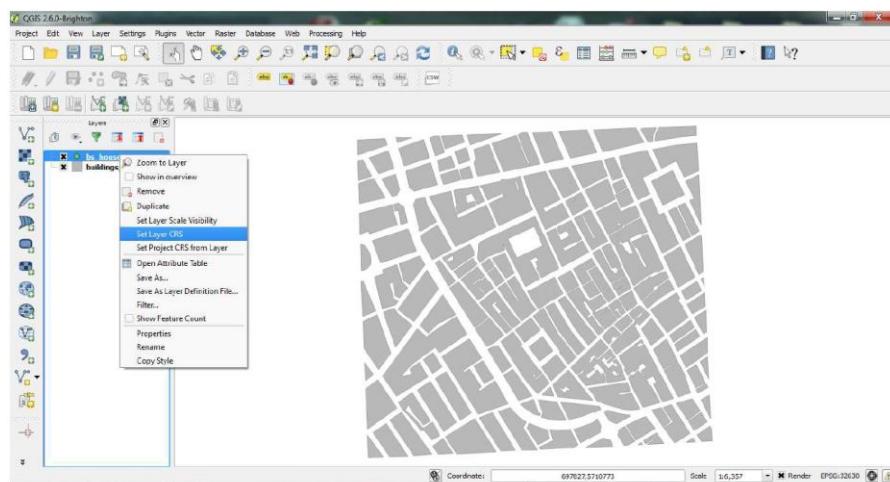
4. Kliknite na ikonu 'add delimited text layer'  i uvezite 'bs\_houses.csv' i 'bs\_pumps.csv' datoteke (datoteke ćete morati uvoziti odvojeno). Izaberite 'CSV' za format datoteke, a ostalo bi trebalo podesiti automatski.



- Mogla bi da se pojavi poruka upozorenja koja ukazuje da nedostaje CRS (Referentni sistem koordinata). CRS je postavljen kao podrazumevani VGS 84 i na karti regiona Soho se neće pojaviti tačke.

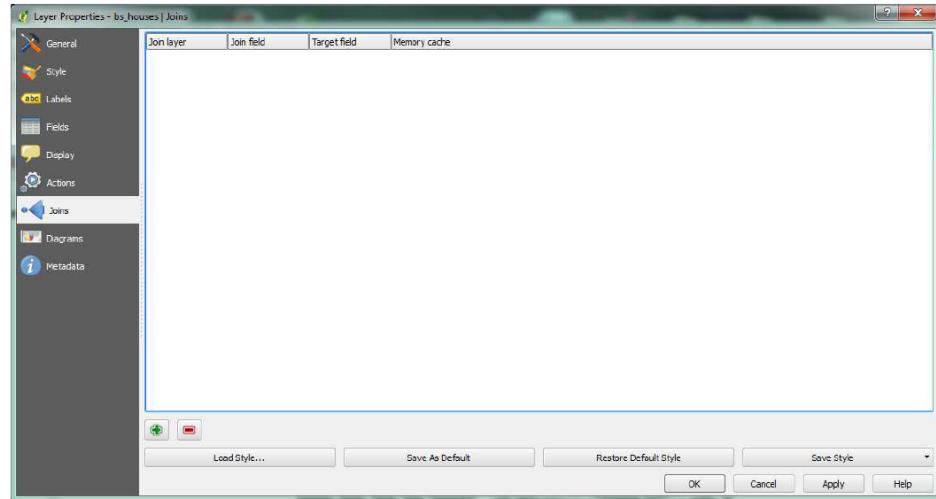


- Ako dobijete ovu poruku upozorenja, kliknite desnim tasterom miša na sloj i izaberite 'Set Layer CRS' i podesite CRS kao VGS 85 / UTM zona 30 N (EPSG 32630).



- Sada treba da imate tri sloja u okviru vašeg QGIS projekta:
  - zgrade u regionu Soho;
  - bs\_pumps (lokacija javnih česmi u regionu Soho);
  - bs\_houses (lokacija gde je najmanje 1 smrtni ishod nastupio tokom epidemije kolere).
- Istražite svojstva slojeva da biste dobili neke moguće geografske karte. Kada završite s istraživanjem slojeva, dodaćete još detalja.
- Kliknite na 'Add a new vector layer' i izaberite 'bs\_deaths.csv'. Neće se pojaviti nijedna geografska karakteristika. Otvorite 'Attribute Table': imate 'ID\_HOUSE' i broj smrtnih slučajeva u kući.

10. Otvorite *Properties panel* 'bs\_houses' i idite na 'Joins tab'.



11. Kliknite na zeleni '+' kako biste dodali novo pridruživanje.

12. Izaberite 'bs\_deaths' kao sloj za spajanje, a polja 'ID\_HOUSE' kao polje za pridruživanje i ciljno polje.

13. Kada završite, otvorite 'Attribute Table bs\_houses'. Šta se promenilo?

14. Na kraju treba da dobijete ovakvu geografsku kartu:



E) U tabeli su prikazani podaci o broju registrovanih slučajeva babezioze pasa i podaci o vremenu kada su se javljali (u jednoj veterinarskoj ambulanti u Novom Sadu u 2019. godini). Na osnovu podataka iz tabele na milimetarskoj hartiji, konstruišite epidemijsku krivu (potrebno je da imate grafitnu olovku 3H, gumicu i lenjir). Šta možete da zaključite o izvoru i načinu širenja babezioze na osnovu oblika epidemijske krive (Ref. 25)?

Vreme	Broj slučajeva
1 sedmica marta	2
2 sedmica marta	5
3 sedmica marta	3
4 sedmica marta	1
1 sedmica maja	1
2 sedmica maja	4
3 sedmica maja	5
4 sedmica maja	2

Zaključak:

---



---



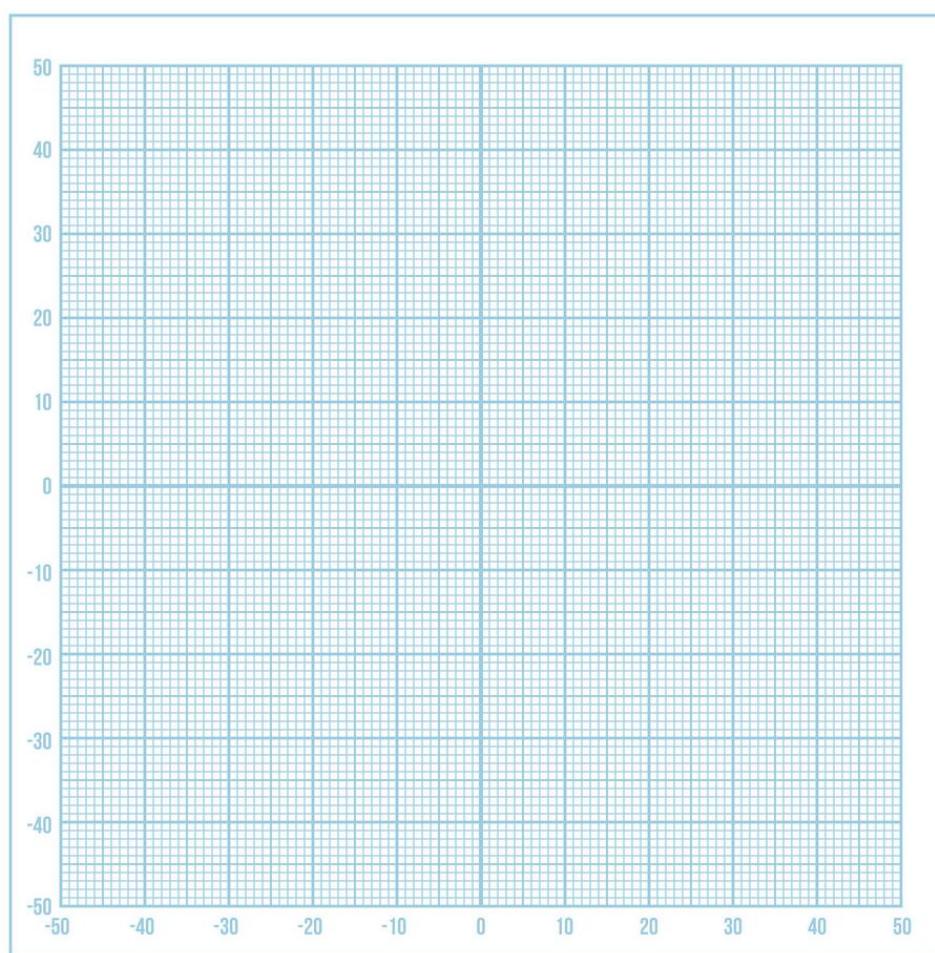
---



---



---



**F) Na osnovu podataka iz prethodnog primera konstruišite epidemiju krivu u onlajn-epidemiološkom alatu: *Plots epidemic curve and estimated dissemination ratios* (<http://252s-epi.vet.unimelb.edu.au:3838/epi/epicurve/>) (Ref. 24):**

1. Opreelite zadnji dan (datum) u sedmici kada su se pojavili slučajevi i konstruišite tabelu u Excel-u u formatu fajla \*.xls ili \*.xlsx tako što ćete uneti identifikaciju, status slučaja (0 = nije slučaj; 1 = slučaj) i zabeležen datum javljanja prema primeru (za potrebe zadatka unesite samo slučajeve):

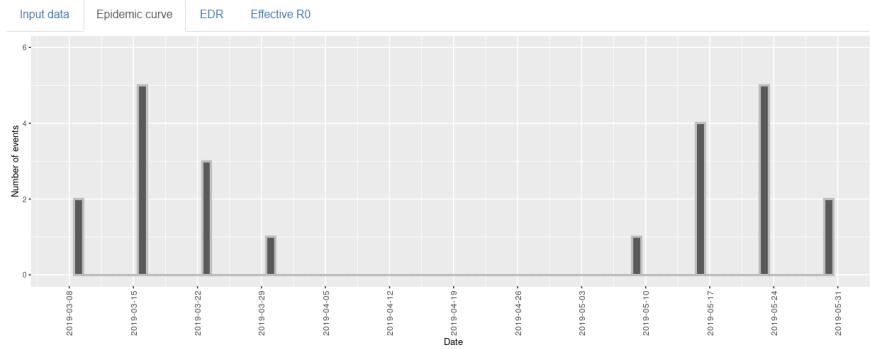
fid	status	date
1	1	03/09/2019 00:00:00
2	1	03/09/2019 00:00:00
3	2	03/16/2019 00:00:00
4	3	03/16/2019 00:00:00
5	4	03/16/2019 00:00:00
6	5	03/16/2019 00:00:00
7	6	03/16/2019 00:00:00
8	7	03/16/2019 00:00:00
9	9	03/23/2019 00:00:00
10	10	03/23/2019 00:00:00

2. Postavite tabelu u Excel-u u onlajn-epidemiološki alat i odaberite parametre za prikaz krive:

The screenshot shows the 'Epidemic curve, EDR and effective reproduction number plots' interface. On the left, there's a sidebar with a file upload section where a file named 'events.xls' is selected. The main area has tabs for 'Input data', 'Epidemic curve', 'EDR', and 'Effective R0'. The 'Epidemic curve' tab is active, displaying a histogram of events over time. The input data table on the left shows the following data:

fid	status	date
1	1	03/09/2019 00:00:00
2	1	03/09/2019 00:00:00
3	2	03/16/2019 00:00:00
4	3	03/16/2019 00:00:00
5	4	03/16/2019 00:00:00
6	5	03/16/2019 00:00:00
7	6	03/16/2019 00:00:00
8	7	03/16/2019 00:00:00
9	9	03/23/2019 00:00:00
10	10	03/23/2019 00:00:00

3. Na kraju treba da dobijete epidemiju krivu sledećeg oblika:



## 2.5 LITERATURA

### *Udžbenici, poglavlja u udžbenicima i monografije:*

1. Borisov M, Petrović VM. Kartografija. Brčko, Bosna i Hercegovina: Evropski univerzitet Brčko distrikt; 2013.
2. Department of Economic and Social Affairs. Statistics Division. Handbook on geographic information systems and digital mapping. New York, US: United Nations; 2000.
3. Dicker RC, Coronado F, Koo D, Parrish RG. Principles of epidemiology in public health practice; an introduction to applied epidemiology and biostatistics, Third Edition. Atlanta, US: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
4. Dohoo IR, Martin WS, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada: AVC, Inc.; 2003.
5. Gerstman BB. Epidemiology kept simple : an introduction to traditional and modern epidemiology, Second edition. Hoboken, New Jersey, US: Wiley-Liss; 2003.
6. Jovanović V, Đurđev B, Srđić Z, Stankov U. Geografski informacioni sistemi. Beograd, Srbija: PMF, Univerzitet u Novom Sadu, Univerzitet Singidunum; 2012.
7. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet U Beogradu; 2001.
8. Martin WS, Meek AH, Willeberg P. Veterinary epidemiology : principles and methods. Ames, Iowa, US: Iowa State University Press; 1987.
9. Pajić D. Primena tehnika vizualizacije u bazičnoj statistici. Novi Sad, Srbija: Filozofski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2020.
10. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology : an introduction. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
11. Radovanović Z, Radovanović I, Spasić M, Todorović B, Petrović B, Veličković Z, i saradnici. Epidemiologija, 3. izmenjeno izdanje, udžbenici: 102. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2012.
12. Radovanović Z. Terenska epidemiologija : istraživanje epidemije. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2000.
13. Thrusfield M. Veterinary Epidemiology, Fourth edition. Oxford, UK: Blackwell Science, Ltd; 2018.
14. Valčić M. Opšta epizootiologija. Beograd, Srbija: M. A. Valčić; 1998.

### *Originalni radovi*

15. Auchincloss AH, Gebreab SY, Mair C, Diez Roux AV. A review of spatial methods in epidemiology, 2000-2010. Annual review of public health. 2012;33:107–22.
16. Berke O. Exploratory disease mapping: kriging the spatial risk function from regional count data. International journal of health geographics. 2004;3(1):18.
17. Carpenter TE. Methods to investigate spatial and temporal clustering in veterinary epidemiology. Preventive veterinary medicine. 2001;48(4):303–20.
18. Kanankege KST, Alvarez J, Zhang L, Perez AM. An Introductory Framework for Choosing Spatiotemporal Analytical Tools in Population-Level Eco-Epidemiological Research. Frontiers in veterinary science. 2020;7:339.
19. Moore DA, Carpenter TE. Spatial analytical methods and geographic information systems: use in health research and epidemiology. Epidemiologic reviews. 1999;21(2):143–61.

20. Rezaeian M, Dunn G, St Leger S, Appleby L. Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary. *Journal of epidemiology and community health*. 2007;61(2):98–102.

***Internet izvori:***

21. [https://www.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk491/files/inline-files/IMPORTANCE\\_SPECIES\\_BARRIER.pdf](https://www.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk491/files/inline-files/IMPORTANCE_SPECIES_BARRIER.pdf)  
The importance of the species barrier in infectious or parasitic diseases (Jean Blancou, Director General of the Office international des epizooties 12 rue de Prony, 75017 Paris France)
22. <https://wiki.ecdc.europa.eu/fem/Pages/Choosing%20an%20appropriate%20type%20of%20map.aspx>  
Choosing an appropriate type of map (Lisa Lazareck, Field Epidemiology Manual Wiki. A set of online resources for professionals working in intervention epidemiology, public health microbiology and infection control and hospital hygiene, ECDC)
23. <https://outbreaktools.ca/background/epidemic-curves/>  
Epidemic curves (Outbreak Toolkit- Enteric Outbreak Investigations, Public Health Agency of Canada (PHAC), National Collaborating Centre for Infectious Diseases (NCCID), National Collaborating Centre for Environmental Health (NCCEH))
24. <http://252s-epi.vet.unimelb.edu.au:3838/epi/epicurve/>  
Plots epidemic curve and estimated dissemination ratios (Veterinary Epidemiology Teaching Tools, Faculty of Veterinary and Agricultural Sciences, The University of Melbourne, Veterinary Epidemiology @ Melbourne, Mark Stevenson, Simon Firestone, Anke Wiethoelter)
25. <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/blue-metric-graph-paper-with-coordinate-vector-20688565>  
Graph paper
26. <https://www.pinterest.com/acomerfordwhale/chicken-outline/>  
Chicken illustration
27. <https://www.dreamstime.com/stock-illustration-corn-icons-vector-illustration-isolated-white-background-image82128314>  
Corn illustration
28. <https://kartasrbije.co/vojvodina>  
Geografska karta Vojvodine

***Ostali izvori:***

29. VDPAM 522. Principles of Epidemiology (Spring 2012); Prof. Dr. Annette O'Connor; Distance-learning course (On-Line), United States Department of Agriculture and College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, US
30. OIE training course on GIS management and spatial analysis in veterinary public health, OIE Collaborating Centre for veterinary epidemiology and public health; Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie; Massey University, New Zealand; Mira, Venice, Italy, 10. 11. 2014–14. 11. 2014. by Carpenter T., Ferre' N., Mulatti P., Mazzucato M., and Lorenzetto M. (Spatial epidemiological data-Adding a spatial dimension to epidemiological data by Lorenzetto M. and Practical 1 – Spatial epidemiological data by Mulatti P.)

### **3. DIZAJN EPIDEMIOLOŠKIH STUDIJA**

#### **3.1 UVOD**

Prvo treba da se objasni pojам dizajn epidemioloških studija. U našoj epidemiološkoj literaturi koriste se različiti termini: plan studije, arhitektura studije, konstrukcija studije i plan istraživanja, dok se u anglosaksonskoj literaturi koristi termin *study design*. U poslednje vreme se i kod nas sve češće koristi termin *dizajn epidemioloških studija* zbog toga što šire obuhvata sve komponente epidemioloških studija. Prema tome, treba naučiti da se dizajn epidemioloških studija odnosi na strukturu, specifične podatke o studijskoj populaciji, vremenski okvir (vreme izvođenja po fazama), metodu i postupke, kao i etičke aspekte. Ujedno to je i definicija dizajna epidemioloških studija i sve ove informacije bi trebalo da budu izričito navedene u protokolu istraživanja.

Za donošenje pouzdanog, tačnog i validnog zaključka o etiološkoj uzročnosti ili povezanosti ispitivanih faktora i ishoda najvažniji su odgovarajući dizajn, primena i analiza u bilo kojem tipu epidemioloških studija (bilo da su eksperimentalne, bilo opservacione studije).

U nedostatku korektnog dizajna studije i načina izveštavanja, rezultati studija mogu da ukažu na lažni uzročno-posledični odnos između ispitivanih faktora i ishoda, njihovu pogrešnu klasifikaciju ili mogu da dovedu do gubitka dragocenih i validnih informacija, što može imati ozbiljne posledice po zdravlje ljudi i/ili životinja. Ukoliko su rezultati studije s neodgovarajućim dizajnom ukazali na uzročno-posledičnu povezanost između faktora rizika i pojave oboljenja koja zapravo ne postoji, posledice mogu da budu katastrofalne. Dok bi se trošili ogromni resursi u cilju otklanjanja uzroka i faktora rizika i smatralo se da je oboljenje stavljen pod kontrolu, oboljenje bi nastavilo da se širi kroz populaciju i nove jedinke bi obolevale.

Ključna faza epidemioloških istraživanja predstavlja dizajn studije. On je definisan kao proces planiranja empirijske istrage za procenu konceptualne hipoteze o vezi između izloženosti jednom ili više faktora i ishoda. Svrha dizajna studije jeste da se transformiše konceptualna hipoteza u operativnu hipotezu, koja se može empirijski testirati. Pošto su svi dizajni studija potencijalno manjkavi, važno je razumeti posebne prednosti i ograničenja svakog dizajna. Najozbiljniji problemi ili greške u ovoj fazi se ne mogu ispraviti u narednim fazama izvođenja studije.

#### **3.2 TIPOVI EPIDEMIOLOŠKIH STUDIJA**

Na početku treba reći da se podele epidemioloških studija razlikuju u zavisnosti od različitih epidemioloških škola, a u ovom poglavlju biće navedena podela koja je šire prihvaćena od strane epidemiologa.

Epidemiološke studije, koje pripadaju primarnim medicinskim istraživanjima, mogu da se podele u dve velike grupe: na eksperimentalne i opservacione.

Eksperimentalne studije omogućavaju dobru kontrolu merenja pokazatelja i uslove za izvođenje ispitivanja, ali je moguće da lošije reprezentuju stvaran svet. Prilikom sprovođenja ovih studija epidemiolog kontroliše raspodelu ispitanika u studijskim grupama (npr. izloženi nasuprot neizloženim ili lečeni nasuprot nelečenim) i primenjuje se randomizacija. U eksperimentalnim studijama epidemiolog proaktivno utvrđuje status izloženosti za svakog ispitanika. Postoje tri osnovne vrste eksperimentalnih studija: a) klinički ogled; b) terenski ogled; i c) ogled u zajednici. Osnovna razlika između ove tri vrste eksperimentalnih studija je sledeća:

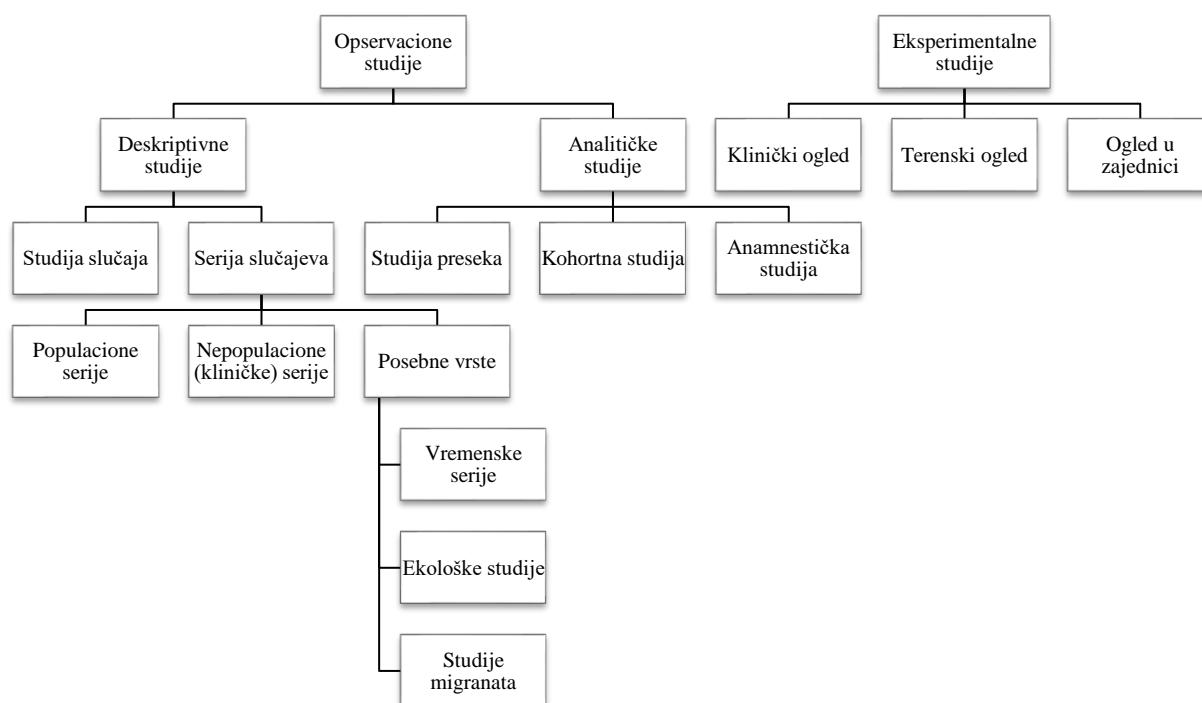
1. ispitanici u kliničkom ogledu su obolele jedinke; 2. ispitanici u terenskom ogledu su zdrave jedinke; i 3) u ogledu u zajednici se ne radi o jedinkama, već o grupama životinja.

Opservacione studije se izvode u prirodnom okruženju životinja i uključuju samo posmatranje ili merenje događaja i najčešće se primenjuju u epidemiološkom istraživanju. Prilikom sprovođenja opservacionih studija epidemiolog nema uticaja na prirodni tok događaja vezanih za jedinke u studiji, ali ograničava njihove aktivnosti u cilju pažljivog posmatranja izloženosti faktorima i posledičnim ishodima. Ove studije omogućavaju manju kontrolu merenja pokazatelja i uslova za izvođenje studije, ali bolje reprezentuju stvaran svet. Takođe, u opservacionim studijama ispitanik sam određuje svoj status izlaganja i ne koristi se princip randomizacije. Opservacione studije su podeljene na deskriptivne (serije slučajeva i studija slučaja) i analitičke (kohortna, anamnestička i studija preseka).

Deskriptivno-epidemiološke studije su detaljno objašnjene u prethodnom poglavlju i u ovom poglavlju se o njima neće dalje raspravljati.

Analitičke studije su one u kojima epidemiolozi mogu da uporede studijske grupe (životinje, stada itd.). Ova poređenja omogućavaju epidemiologu da zaključi o odnosima između izlaganja određenim faktorima (npr. faktori rizika, tretmani itd.) i posledičnih ishoda (npr. pojava bolesti, efekti produktivnosti itd.). U odnosu na vreme izvođenja mogu da budu prospektive ili retrospektivne, a po svom smeru okrenute unapred (od faktora rizika prema oboljenju), unazad (od oboljenja prema faktoru rizika) i bez određenog smera.

Postoje i drugi tipovi studija poput hibridnih studija koje kombinuju elemente najmanje dve osnovne studije ili produžavaju strategiju jednog osnovnog dizajna kroz ponavljanje.



Slika 1. Shematski prikaz tipova epidemioloških studija (ref. 1, prilagođeno)

### 3.3 EKSPERIMENTALNE STUDIJE

Za razliku od opservacionih studija, u kojima je istraživač pasivni posmatrač, u eksperimentalnim studijama njegova uloga je aktivna. On kontroliše uslove izvođenja istraživanja, odnosno interveniše nekim postupkom (lek, vakcina, režim ponašanja i sl.), pa se ovaj tip studija naziva i interventnim. Intervencije su najčešće vezane za: a) smanjenje izloženosti, uključujući promenu ponašanja (npr. ograničenje unosa hrane na čiji se štetan efekat sumnja); b) povećanje otpornosti (npr. testiranje nove vakcine); i c) uticaj na prirodni tok bolesti (npr. merenje efekta različitih terapeutskih postupaka na razvoj bolesti i preživljavanje).

Razvoj eksperimentalne epidemiologije započet je dvadesetih godina prethodnog veka, kada su britanski epidemiolozi na laboratorijskim životinjama istraživali kolektivni imunitet. Danas se eksperimentalna epidemiologija uglavnom smatra sinonimom za tzv. randomizovani kontrolisani ogled. Prednost se često daje reči 'ogled' jer se eksperiment vezuje za laboratorijske uslove.

Eksperimentalni epidemiološki metod se koristi za: a) otkrivanje faktora rizika, odnosno uzroka poremećaja zdravlja; b) evaluaciju novih lekova, tehnoloških postupaka, programa ranog otkrivanja bolesti i sl.; i c) opredeljivanje za najbolju alternativu (u pogledu efektivnosti neke mere, odnosa troškova i dobiti, organizacije i funkcionalisanja veterinarske službe itd.).

U eksperimentalnim studijama ispitanici se dele na dve grupe: 1. eksperimentalnu ili studijsku grupu (koja se podvrgava određenoj intervenciji čije se dejstvo ispituje); i 2. kontrolnu grupu (čiji pripadnici dobijaju ili placebo ili standardni tretman). Placebo je inertan preparat ili postupak koji nema farmakološki efekat, a namenjen je da ispitaniku stvori utisak kako je izložen delotvornom dejству. Standardni treman označava terapijski postupak uobičajen za određeno stanje, pa bi bilo neetički uskratiti ga ispitaniku. Dakle, ispitivana intervencija se upoređuje sa standardnom, tj. uobičajenom, ako ona postoji, a sa placebom, ako nje nema.

Priprema svake eksperimentalne studije započinje njenim pažljivim planiranjem. Protokol istraživanja je pisani dokument o samom postupku istraživanja i treba da sadrži: osnovnu strukturu istraživanja, karakteristike ispitivane populacije, kriterijume za uključivanje ispitanika u istraživanje, opis načina razvrstavanja ispitanika u grupe (randomizacija), vreme izvođenja istraživanja po fazama, detaljan opis postupaka u istraživanju i tehniku obrade prikupljenih podataka. Potrebno je napraviti i obrasce u kojima se registruju svi neophodni podaci prikupljeni tokom eksperimentalnog istraživanja. Ovakvim pristupom obezbeđuju se dostupnost i provera podataka, što je jedna od obaveza istraživača.

Izbor se vrši na osnovu unapred jasno definisanog postupka, koji sadrži precizno formulisane kriterijume za uključivanje u studiju i isključivanje iz nje. Neophodno je definisati kriterijume za izbor ispitanika tako da svaki stručnjak može na osnovu njih da napravi izbor na isti način kako je to učinio istraživač.

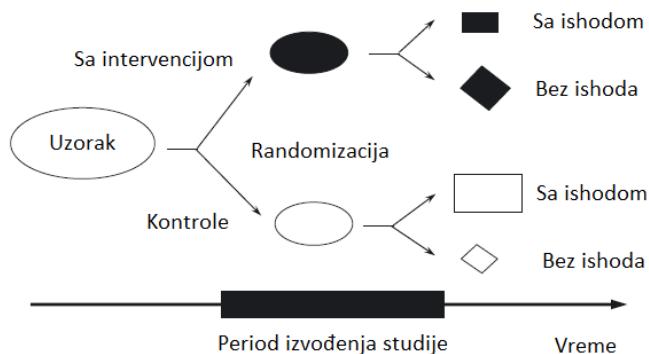
Veoma važan deo planiranja eksperimentalne studije predstavlja i određivanje broja ispitanika. Taj broj mora biti dovoljno veliki da bi se utvrdio efekat intervencije. Adekvatan broj ispitanika treba odrediti primenom posebnog statističkog postupka, kojim se utvrđuje verovatnoća otkrivanja razlike, ukoliko ona zaista postoji, u zavisnosti od broja ispitanika.

U sintagmi *randomizovani kontrolisani ogled* prisvojni pridevi 'randomizovani' i 'kontrolisani' označavaju dve bitne karakteristike ovih studija. Pridev 'kontrolisani' se odnosi na aktivnu ulogu istraživača koji interveniše u jednoj grupi i ishod upoređuje s iskustvom grupe koja mu služi kao standard, dok drugi ključni pridev 'randomizovani' ukazuje na princip slučajnosti izbora. Randomizacija je postupak kojim se ispitanici nasumično, slučajnim izborom, raspoređuju u eksperimentalnu ili kontrolnu grupu, primenjujući pritom takav način izbora da

svaki ispitanik ima jednaku mogućnost da bude raspoređen u jednu ili drugu grupu. Obično se izbor obavlja uz pomoć tablica slučajnih brojeva, kompjuterskog određivanja slučajnih brojeva i drugih metoda, kao što su kvazi- ili pseudoslučajne (randomske) procedure: bacanje novčića, par-nepar brojevi, s varijantama da se izbor zasniva na prvoj ili poslednjoj cifri identifikacionog broja životinje i slično. Na ovaj način istraživač izbegava pravljenje greške u selekciji ispitanika i obezbeđuje da sva obeležja važna za ishod budu ravnomerno zastupljena u ispitanika obe grupe, čime se omogućuje njihovo korektno poređenje. Randomizacijom se otklanja pristrasnost, a u velikoj meri se smanjuje i mogućnost pridruženog efekta.

Nakon intervencije i vremena potrebnog za njeno delovanje, istraživač pristupa merenju, odnosno proceni ishoda intervencije kod svakog ispitanika. Svesno ili nesvesno, neobjektivnosti su tokom tog procesa skloni svi učesnici u studiji. Radi otklanjanja pristrasnosti istraživač se često služi tzv. slepim postupcima.

Sva ispitivanja na životinjama kao i ljudima, što znači i sve epidemiološke studije, moraju da zadovolje određene etičke norme. Etički komiteti postoje u svim naučnim ustanovama u kojima se planiraju i izvode epidemiološke, kao i druge biomedicinske studije, a zadatak im je da, s etičke strane, pomno prouče i odobre svaki istraživački projekat.



Slika 2. Shematski prikaz eksperimentalne studije (ref. 10)

Prednosti eksperimentalnih studija su:

1. Prospektivni karakter;
2. Uklanjanje uloge pristrasnosti zahvaljujući randomizaciji pri odabiru ispitanika;
3. Izolovano posmatranje uticaja jednog faktora na ishod (pošto su ostali izjednačeni);
4. Ograničavajuća uloga pridruženosti, kada pruža najjače dokaze o ispitivanoj uzročno-posledičnoj vezi u odnosu na druge epidemiološke metode, što je njena dominantna prednost.

Nedostaci eksperimentalnih studija su:

1. Etički aspekti istraživača nekada dovode u ozbiljne dileme vezane za poštovanje interesa ispitanika;
2. Randomizacijom se obično ne obuhvate sve planom predviđene jedinke;
3. Primena slepe tehnike je nekada neizvodljiva;
4. Poseban problem predstavlja praćenje ispitanika, usled odbijanja saradnje, gubitka iz evidencije, svesnog nepridržavanja propisanog režima ili prelaska u drugu grupu sticajem

- okolnosti (operacija obolele jedinke koja je prvo bitno predviđena za konzervativan tretman) i sl.
5. Tome se pridružuju visoki materijalni troškovi i napor da se oni smanje, s nizom negativnih posledica (nedovoljan broj ispitanika, skraćenje perioda praćenja i sl.).
  6. U poslednje vreme se kao ograničenje sve više prepoznaje konflikt interesa istraživača zato što se kao sponzori pojavljuju farmaceutske firme, živo zainteresovane za pozitivan ishod ogleda.

### **3.3.1 KLINIČKI OGLED**

U kontrolisanom kliničkom ogledu upoređuje se ishod u eksperimentalnoj grupi obolelih s ishodom u kontrolnoj grupi obolelih u cilju utvrđivanja efikasnosti nekog preparata ili postupka. Ukoliko su ispitanici u grupe svrstani randomizacijom, govori se o randomizovanom kontrolisanom ogledu. Veliki broj istraživanja je do sada urađen po ovom tipu, najčešće da bi se dokazao efekat novih lekova (na primer, antibiotika i sl.).

### **3.3.2 TERENSKI OGLED**

U kontrolisanom terenskom ogledu obično se ispituje efikasnost preparata ili postupka u prevenciji oboljenja tako što se u zdravim jedinkama iz eksperimentalne (podvrgnute ispitivanom preparatu ili postupku) i kontrolne grupe (podvrgnute drugoj vrsti preparata, odnosno postupku ili bez njega) tokom studije registruje pojava određene bolesti. Upoređivanjem učestalosti njenog javljanja u ispitivanim grupama utvrđuje se da li primenjena mera ima preventivan efekat.

### **3.3.3 OGLED U ZAJEDNICI**

Ovoj vrsti eksperimentalnih studija pribegava se onda kada nije moguće ili nije praktično posmatrati efekat intervencije na pojedinačnom nivou. U takvim situacijama se odaberu što je moguće sličnije populacione grupe, pa se u jednima interveniše, a druge služe za poređenje. Nekada se, posebno ako postoji samo malo dilema u pogledu efikasnosti intervencije, umesto posmatranja eksperimentalnih i kontrolnih populacionih grupa, pristupa poređenju tipa pre/posle.

## **3.4 ANALITIČKE STUDIJE**

Analitičkom metodom testira se hipoteza o faktoru odgovornom (ili faktorima odgovornim) za nastanak određenog poremećaja zdravlja. Na ovaj način mahom se ispituju bolesti nepoznate etiologije. Analitička metoda se primenjuje i kada su u pitanju bolesti čiji su uzročnici poznati (recimo, klasične zaraze), ali tada cilj nije identifikacija agensa, već načina na koji je dospeo do prijemčivih jedinki u određenoj situaciji (na primer, u epidemiji).

Dok su deskriptivnom metodom bile ustanovljavane razlike između posmatranih grupa životinja (ili nejednaka izloženost jedne grupe u različitim uslovima), analitičkom metodom se polazi od jedinki koje čine odgovarajuće grupe.

Ispitivanje povezanosti između pretpostavljenog uzroka i očekivane posledice (poremećaja zdravlja) dovodi do podele ispitanika u četiri grupe: 1) izložene obbolele; 2) izložene zdrave; 3) neizložene obbolele; i 4) neizložene zdrave.

### **3.4.1 KOHORTNA STUDIJA**

Kohortna studija služi za proveru hipoteze o uzročno-posledičnoj povezanosti i zasniva se na odabiru najmanje dve podgrupe zdravih životinja s različitim statusom izloženosti u odnosu na prepostavljene faktore rizika za pojavu oboljenja. Kada govorimo o prepostavljenim faktorima, treba imati na umu da nisu svi faktori uvek rizični – neki od faktora mogu biti i protektivni za pojavu oboljenja. Prilikom definisanja dve ili više grupa u odnosu na status izloženosti prepostavljenim faktorima važno je da one potiču iz jedinstvene populacije životinja, koja ima brojne sve druge zajedničke karakteristike, osim izloženosti.

Populacija u ovom smislu može biti stvarna ili virtualna (grupa farmi koju opslužuje jedna veterinarska ustanova ili grupa pasa koja posećuje jednu veterinarsku kliniku). Jasno definisane grupe životinja u odnosu na status izloženosti na početku izvođenja kohortne studije i bez promene broja ispitanika i statusa izloženosti tokom perioda praćenja i zaključivanja studije označava fiksnu kohortu (kohorta označava grupu jedinki koje povezuje neko zajedničko iskustvo ili karakteristika, a naziv vodi poreko od rimskih vojnih jedinica).

U praktičnim uslovima izvođenja studije navedeno je teško obezbediti. Češće se govor o zatvorenim i otvorenim kohortama. Kod zatvorenih kohort moguće je minimalno osipanje ispitanika, bez ulaska novih jedinki, dok se kod otvorenih kohorti menja broj ispitanika (neki ulaze u studiju, dok drugi izlaze iz studije). Iz zatvorene kohorte moguće je izračunati rizik i prosečno vreme preživljavanja, dok je iz otvorene kohorte moguće izračunati samo deo njihovog perioda pod rizikom. Takođe, moguće je odabrati grupu životinja koja će najverovatnije biti heterogena u odnosu na prisustvo i delovanje faktora rizika i potom odrediti status izlaganja (ovo može da se označi kao jedinstvena kohorta ili longitudinalna studija).

Izloženost se odnosi na delovanje bilo kojeg od potencijalnih uzroka oboljenja infektivne (mikroorganizmi) i neinfektivne etiologije (način uzgajanja životinja, ishrana, traume, trovanja i drugo). Status izloženosti može biti prikazan na dihotomnoj skali (izloženi i neizloženi), ordinalnoj skali (niska, srednja ili visoka doza) ili kontinualnoj skali (broj bakterija po g izmeta, ppm toksina u vazduhu ili vodi i slično). Izloženost može biti stalni faktor (pol, rasa i slično) ili faktor koji se može promeniti tokom vremena (napušteni psi).

Kod prospektivnih kohortnih studija odabrana grupa životinja prati se tokom određenog vremenskog perioda i registruje se ishod, odnosno pojava oboljenja. Po završetku studije incidencije mogu da se upoređuju između grupa s različitim statusom izloženosti. Jedinica od interesa može biti pojedinačna životinja, ali je takođe moguće uključiti grupe kao što su legla i stada životinja. Kod retrospektivnih kohortnih studija podaci o ispitivanim faktorima i ishodima prikupljaju se iz prošlog vremena, jer se ceo epidemiološki proces već završio, dok je sve ostalo isto kao kod prospektivnih kohortnih studija. Isto kao u eksperimentalnim studijama, kada se procenjuje odnos između faktora rizika i oboljenja u kohortnoj studiji, važno je da različite grupe u odnosu na izloženost određenom faktoru rizika budu slične u pogledu izloženosti drugim faktorima koji su povezani sa tim faktorom rizika i ishodom (pridruženi faktori).

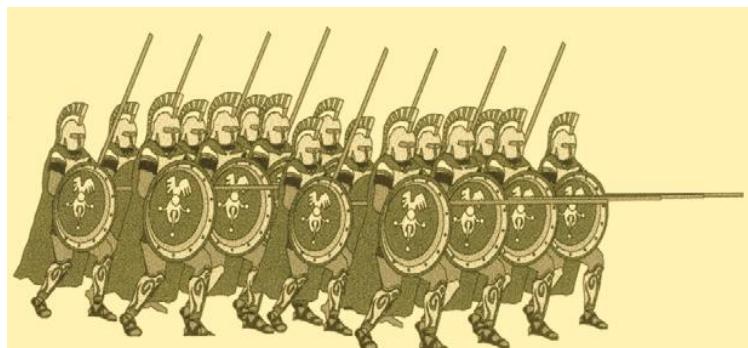
Kohortne studije mogu da budu i prospективne i retrospektivne, ali uvek imaju smer unapred, odnosno od izlaganja ispitivanim faktorima (faktor rizika za nastanak oboljenja) prema ishodu (posledična pojava oboljenja). Upravo je ovakav smer kohortnih studija njihova najznačajnija prednost. Epidemiolog može biti umnogome siguran da je prepostavljeni uzrok prethodio pojavi oboljenja. Takođe, posledična pojava oboljenja nije mogla uticati na način na koji su jedinke izabrane, tako da je kohortna studija oslobođena određenih pristranosti izbora jedinki, koje ozbiljno ograničavaju druge vrste studija. U prospективnoj kohortnoj studiji manja je verovatnoća dobijanja netačnih informacija za važne karakteristike. Kohortne studije mogu da

se koriste za istraživanje više različitih oboljenja istovremeno, jer mogu da budu različiti zdravstveni ishodi utvrđeni iz praćenja. Kohortne studije su takođe korisne za ispitivanje retkih izloženosti. Pošto epidemiolog bira jedinke na osnovu izloženosti, on može osigurati dovoljan broj izloženih. Retrospektivna kohortna studija može biti relativno jeftina i brza za izvođenje (na osnovu zvanične zdravstvene evidencije). Prospektivna kohortna studija često je prilično skupa i dugotrajna. Potencijalni problem bilo koje kohortne studije jeste gubitak ispitanika zbog kupoprodaje životinja, završetka proizvodnog ciklusa, migracije ili uginuća. Takvo osipanje kohorte tokom perioda praćenja može dovesti do pristrasnih rezultata.

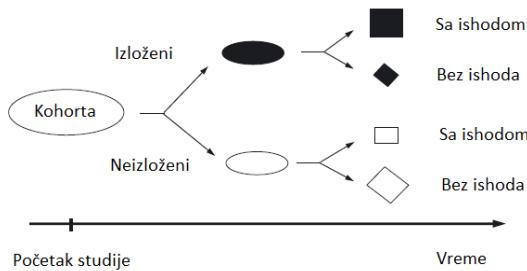
Kohortne studije su, u statističkom i praktičnom smislu, neefikasne za proučavanje retkih oboljenja ili onih sa dugim latentnim/inkubacionim periodom zbog potrebnog dugog vremena praćenja, kao i potrebnog broja jedinki uključenih u studiju za identifikaciju dovoljnog broja slučajeva. Još jedan problem može biti prisutan kod izvođenja kohortnih studija i odnosi se na pažljivije praćenje izloženih u odnosu na neizložene jedinice i posledično većom verovatnoćom da će se pojava oboljenja češće dijagnostikovati u grupi izloženih jedinki. Ova situacija može lažno ukazati na uzročno-posledični odnos između izlaganja i ishoda. Pored navedenog, prisutni su i etički izazovi, jer bi izložene štetnom faktoru valjalo poštovati rizika, a ne samo posmatrati ih.

U suštini izvođenje kohortne studije je jednostavno i uglavnom podeljeno u tri faze. Prva faza se odnosi na izbor kohorte (ili kohorti), druga na obezbeđivanje informacija o izloženosti i podelu na izložene i neizložene jedinice ispitivanom faktoru, dok se treća faza odnosi na praćenje učestalosti obolevanja i utvrđivanje proporcije obolelih među jedinkama izloženim i neizloženim dejstvu ispitivanog faktora. Iz kohortnih studija moguće je izračunati kumulativnu incidenciju i stopu incidencije. Ne treba zaboraviti da su svi eksperimenti kohortne studije, ali da sve kohortne studije nisu eksperimenti (npr. kontrolisana istraživanja ili studije izazova, bilo da su terapeutiske, bilo preventivne). Jedna od najčuvenijih kohortnih studija jeste Fremingemska studija za ispitivanje faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod ljudi.

U veterinarskoj medicini dobar primer za prospektivnu kohortnu studiju predstavlja ispitivanje učestalosti stečene urinarne inkontinencije kod kuja nakon ovariohisterektomije, kao i mogućih faktora rizika koji su povezani s različitim hirurškim praksama (ref. 28), dok je ispitivanje povezanosti između periodontalnih oboljenja pasa s hroničnim oboljenjem bubrega koje prati visoka vrednost uree i kratinina dobar primer retrospektivne kohortne studije (ref. 19).



Slika 3. Prikaz kohorte kao rimske vojne jedinice (ref. 20)



Slika 4. Shematski prikaz prospektivne kohortne studije (ref. 10)

### 3.4.2 ANAMNESTIČKA STUDIJA

Anamnestička studija često se zove i studija slučajeva i kontrola i uvek je prema vremenu izvođenja retrospektivna, a smer studije je okrenut unazad od poznatog ishoda (pojava oboljenja) prema prethodnoj izloženosti prepostavljenim faktorima rizika.

Kod ovih studija epidemiolog prvo odabira grupu slučajeva (životinje s oboljenjem) i grupu kontrole (životinje bez oboljenja), a potom poredi učestalost izlaganja prepostavljenom faktoru rizika za pojavu oboljenja u grupi slučajeva s grupom kontrole. Slučajevi su ispitanici koji su razvili oboljenje ili neki drugi zdravstveni ishod od interesa, dok su kontrole ispitanici koji nisu razvili oboljenje ili neki drugi zdravstveni ishod od interesa u momentu izbora za uključivanje u studiju. Važno je naglasiti da se kod anamnestičke studije ne radi o upoređivanju grupe slučajeva s bilo kojom grupom zdravih individua, nego o upoređivanju grupe slučajeva i grupe kontrole čije izlaganje prepostavljenom faktoru rizika odražava izlaganje u populaciji iz koje su izdvojeni slučajevi. Iako je opisano da je kao jedinica od interesa individuala životinja, anamnestičke studije mogu se primeneti i na čitavu staju, stado, jato i slično.

Za izvođenje anamnestičke studije uvek je bolje odabrati nove (ili incidentne), a ne postojeće (ili prevalentne) slučajeve oboljenja jer u ovom slučaju prepostavljeni faktori za nastanak oboljenja mogu biti povezani s rizikom za pojavu oboljenja i/ili s trajanjem oboljenja i onda se ovi efekti ne mogu razdvojiti. U studiju se mogu uključiti svi slučajevi ili reprezentativan uzorak. Ključni zahtev, koji se mora poštovati prilikom izvođenja anamnestičke studije, jeste zahtev da slučajevi i kontrole moraju imati sličnu priliku za izlaganje prepostavljenom uzroku nastajanja oboljenja. Ovo je teško postići ako su slučajevi odabrani iz subpopulacija, kao što su bolničke. U idealnom slučaju kontrole predstavljaju nasumično odabrane zdrave jedinke (non-slučajevi) iz iste ciljne populacije odakle su potekli slučajevi. Ukoliko se kontrole odabiraju iz subpopulacija, kao što su bolničke, posebno treba voditi računa o tome da se obezbedi uporedivost sa slučajevima. Ako je teško dobiti uporedive kontrole iz odgovarajuće ciljne populacije, moguće je odabrati više kontrolnih grupa od kojih će svaka predstavljati različite populacije. Kada se oboljenje retko pojavljuje, pa stoga postoji samo nekoliko slučajeva, sposobnost anamnestičke studije za otkrivanje važnih faktora rizika može se povećati korišćenjem više kontrole za svaki slučaj.

Prilikom izbora slučajeva oni moraju biti dobro definisani, jer jasna definicija slučaja povećava sposobnost studije da otkrije povezanost. Ukoliko je moguće, treba koristiti kvantifikovano merenje kriterijuma za uključivanje u studiju. Iz prethodnog izlaganja jasno je da je izbor kontrole najosetljiviji deo anamnestičke studije jer kontrole ne bi smeale da budu ni neizložene, ni preizložene faktorima rizika. U izvođenje anamnestičke studije trebalo bi uključiti

više od jedne kontrolne grupe i više od jedne kontrole po slučaju. Kontrole mogu voditi poreklo iz opšte populacije, klinike, dijagnostičkih laboratorija ili slučajno pozvane jedinke. Treba biti oprezan kada se koriste kontrole iz klinika jer one često ne ocrtavaju stanje u ciljnoj populaciji. Idealno bi bilo da kontrole odgovaraju slučajevima u svim karakteristikama, osim u onim koje su uzročno povezane s oboljenjem. Upoređivanje može da se izvrši u fazi planiranja studije sužavanjem kriterijuma za uključivanje u studiju, kao i u grupnim ili pojedinačnim uparivanjem, odnosno u fazi analize podataka primenom stratifikacije i multivarijantne analize. Kod pojedinačnog uparivanja svaka jedinka iz grupe slučajeva dobiće svog parnjaka u kontrolnoj grupi, koji će mu odgovarati prema izabranim karakteristikama, dok je kod grupnog uparivanja važno da proporcija jedinki kontrolne grupe koja ima odgovarajuću karakteristiku bude jednaka proporciji jedinki u grupi slučajeva s istom karakteristikom.

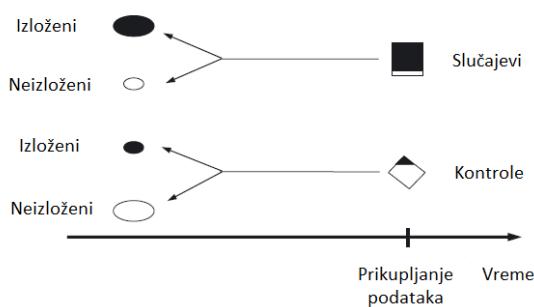
Ove studije su pogodne kao prvi korak u potvrđi uzročno-posledičnih hipoteza jer su najčešće lako i brzo izvodljive, etički problemi su izuzetno retki, ne zahtevaju veliki broj ispitanika, pogodne su za ispitivanje retkih bolesti i omogućavaju sagledavanje postojanja velikog broja izloženosti faktorima rizika u prošlosti. S druge strane, zbog problema u formiraju kontrolne grupe i pristrasnosti prisećanja, dometi anamnestičkih studija su često ograničeni i potvrđena hipoteza iziskuje svoju dalju proveru u kohortnim ili eksperimentalnim studijama. Anamnestičke studije su ograničene na ispitivanje samo jednog poremećaja zdravlja, ne omogućavaju izračunavanje stopa i nisu pogodne za utvrđivanje prisustva retkih izloženosti.

Faze izvođenja anamnestičke studije odnose se na izbor grupe obolelih i odgovarajuće kontrolne grupe, prikupljanje podataka o izloženosti uzroku i utvrđivanje proporcija izloženih jedinki u ispitivanim grupama. Iz anamnestičke studije moguće je izračunati unakrsni odnos.

Ukratko, najvažnije prednosti anamnestičkih studija su: pogodnost za dobijanje dovoljnog broja slučajeva tokom proučavanja retkih bolesti ili bolesti sa dugim hroničnim ili latentnim periodom; potreba za manjom veličinom uzorka u odnosu na druge studije; i mogućnost da se proceni efekat različitih izloženosti.

Ključni nedostaci anamnestičkih studija odnose se na: 1) nemogućnost procene više oboljenja (kao što je to moguće u kohortnim studijama); 2) nemogućnost direktnе procene rizika za pojavu oboljenja (jer je smer anamnestičkih studija unazad tj. od oboljenja do izloženosti); 3) postojanje veće mogućnosti pojave pristrasnosti (najčešće pristrasnosti izbora i informativne pristrasnosti) usled izloženosti koja se dogodila pre izbora slučajeva i kontrola, kao i zbog smera unazad; i 4) neefikasnost za proučavanje retkih izloženosti.

Dobar primer anamnestičke studije predstavlja ispitivanje faktora rizika povezanih sa hroničnim oboljenjem bubrega kod pasa i mačaka (ref. 17)



Slika 5. Shematski prikaz anamnestičke studije (ref. 10)

### **3.4.3 STUDIJA PRESEKA**

Studija preseka predstavlja jednu od najčešće korišćenih studija u epidemiologiji. Uglavnom se koristi za dobijanje podataka o osnovnim karakteristikama populacije. U studiji preseka se studijska grupa životinja iz ciljne populacije bira u jednom trenutku. Ove studije nemaju smer i nisu vremenski opredeljene (prospektivne ili retrospektivne). Pojedinačne životinje uključene u studijsku grupu ispituju se na prisustvo oboljenja i njihovu izloženost faktorima rizika. Prevalencija oboljenja se tada može proceniti i uporediti između kategorija s različitim prisustvom faktora rizika. Različite strategije uzorkovanja se mogu koristiti za odabir životinja u studijsku grupu.

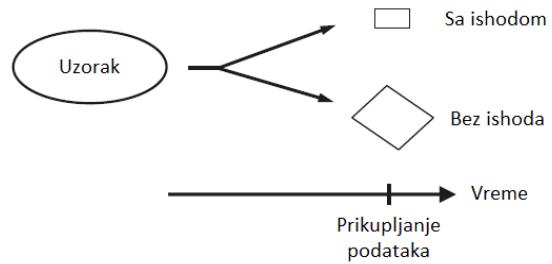
Studije preseka imaju brojne prednosti u odnosu na druge epidemiološke studije. Korisne su za opisivanje karakteristika populacije od interesa, uključujući prevalenciju za jedan ili više ishoda u određenom vremenu. Podaci bi trebalo da se zasnivaju na reprezentativnom uzorku ciljne populacije od interesa. Studije preseka se sprovode relativno brzo i njihova cena je umerena.

Nedostaci studije preseka odnose se na pružanje samo snimaka trenutne situacije, odnosno pojave oboljenja, kao i na činjenicu da se zbog merenja samo prevalencije ne mogu razlikovati faktori rizika koji su povezani s rizikom za pojavu oboljenja od onih povezanih s trajanjem bolesti. Teško je, tačnije skoro praktično nemoguće, istražiti uzročno-posledičnu vezu između izlaganja faktorima i pojave oboljenja jer se meri u isto vreme. Navedeno se ogleda najviše kod rizičnih faktora koji variraju tokom vremena jer se njihov uticaj ne može tačno izmeriti. Pored toga, teško je dobiti dovoljno veliku stopu odgovora, posebno kada se epidemiološki upitnici šalju putem elektronske pošte, što rezultira potencijalnom pojavom pristrasnosti prilikom uzorkovanja. U studijama preseka moguće je samo odrediti prevalenciju za grupu izloženih i za grupu obolelih životinja.

Faze izvođenja studije preseka uključuju: 1) definisanje ispitivane populacije; 2) prikupljanje podataka (pregled/upitnik) od svih ili od reprezentativnih ispitanika o pojavi oboljenja i istovremeno o pretpostavljenim uzrocima; i 3) utvrđivanje prevalencije oboljenja i prevalencije izloženosti.

Važno je istaći i to da se ispitanici za studiju preseka odabiraju u jednoj vremenskoj tački ili u kratkom vremenskom periodu i da se ove studije najčešće koriste za opisivanje obrasca pojave oboljenja. Potom se svi ispituju na prisustvo oboljenja, izloženost različitim faktorima i drugim karakteristikama od značaja za epidemiološku analizu i zaključivanje. Studija preseka je pogodna da ukaže na odnos između izloženosti različitim faktorima i pojave različitih oboljenja. Kada je prisutno oboljenje koje se često pojavljuje ili koje dugo traje, tada se može prikupiti dovoljan broj slučajeva koji mogu poslužiti za stvaranje hipoteze o uzročno-posledičnoj vezi. Ne treba zaboraviti na to da se u ovoj studiji identifikuju samo postojeći (prevalentni) slučajevi oboljenja u datom trenutku (i to najčešće oni koji žive dovoljno dugo), a ne novi (incidentni) slučajevi tokom vremena praćenja. U ovoj studiji dakle, nije moguće ustanoviti da li je izloženost prethodila pojavi oboljenja ili je oboljenje uticalo na izloženost faktorima rizika. U slučajevima akutnih, fatalnih, infektivnih oboljenja, koja kratko traju, najčešće onih sezonskog karaktera (npr. akutna virusna respiratorna oboljenja), uginule jedinke prolaze nezapaženo u ovoj studiji, što predstavlja značajnu manu.

Dobar primer studije preseka jeste istraživanje faktora rizika za nastanak respiratornih oboljenja (enzootska pneumonija i pleuritis) kod svinja na farmama u Kanadi (ref. 22 i ref. 23)



Slika 6. Shematski prikaz studije preseka (ref. 10)

#### 3.4.4 HIBRIDNE STUDIJE

Hibridne studije kombinuju elemente najmanje dve osnovne studije koje su prethodno opisane ili prođavaju strategiju jednog osnovnog dizajna kroz ponavljanje. Postoje dva popularna hibridna dizajna, a to su kohortna studija slučaja i ugnježdена anamnestička studija. Oba ova dizajna kombinuju elemente kohorte i anamnestičke studije. Populacija se u kohortnoj studiji slučaja prati tokom vremena kako bi se otkrili novi (incidentni) slučajevi oboljenja. Kontrolna grupa sastoji se od zdravih jedinki odabranih iz originalne kohorte. Tada se određuje prethodno stanje izloženosti za slučajeve i kontrole. Ugnježdena anamnestička studija može se koristiti onda kada se zna vreme u kojem ispitanici postaju slučajevi. U ovom dizajnu kontrole se podudaraju sa slučajevima u trenutku dijagnoze slučaja.

### **3.5 URADITE ZADATAK**

#### **I. Kohortna studija**

**A) Za svaku od sledećih karakteristika izaberite opciju koja se odnosi na kohortne studije:**

1. Uloga epidemiologa u pogledu izloženosti jeste da: \_\_\_\_\_  
a) dodeljuje ili b) posmatra
2. Odabir ispitanika u grupe je: \_\_\_\_\_  
a) samostalan ili b) randomizacija
3. Smer studije je: \_\_\_\_\_  
a) unazad, b) unapred ili c) nema smer
4. U odnosu na vreme izvođenja studija može biti: \_\_\_\_\_  
a) prospективna, b) retrospektivna ili c) i prospективna i retrospektivna
5. Analiza se izvodi primenom: \_\_\_\_\_  
a) originalnog zadatka ili b) stvarnog iskustva

**B) Za svaku od sledećih karakteristika studije odaberite tip kohortne studije:**

Izbor: a) obe, b) nijedna, c) prospективna kohortna ili d) retrospektivna kohortna

1. Jeftinija je. \_\_\_\_\_
2. Brža je za izvođenje. \_\_\_\_\_
3. Pouzdanija je za informacije o izloženosti. \_\_\_\_\_
4. Pogodna je za izučavanje ređe prisutne izloženosti. \_\_\_\_\_
5. Pogodna je za izučavanje ređe prisutnih oboljenja. \_\_\_\_\_
6. Prisutan je problem gubitka ispitanika u toku praćenja. \_\_\_\_\_
7. Bolja je za izučavanje oboljenja s dužim latentnim/inkubacionim periodom. \_\_\_\_\_

**C) Napišite predlog kohortne studije:**

- a) Pročitati sledeće kohortne studije navedene u literaturi (ref. 28 i ref. 19).
- b) Razmisliti o sledećim pitanjima: Koji je ishod predmet studije? Koji faktor prepostavljate da bi mogao biti povezan s navedenom ishodom? Kako bi glasile hipoteze? U kojoj biste populaciji proveravali hipoteze? Kako biste životinje podelili na izložene i neizložene? Da li biste se opredelili za prospективni ili retrospektivni pristup i zašto? Koliko dugo biste pratili vašu kohortu? Koje pokazatelje biste na kraju uzeli u obzir?
- c) Napisati predlog kohortne studije:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

## **II. Anamnistička studija**

**A) Za svaku od sledećih karakteristika izaberite opciju koja se odnosi na anamnističke studije:**

1. Uloga epidemiologa u pogledu izloženosti jeste da:  
a) dodeljuje ili b) posmatra \_\_\_\_\_
2. Odabir ispitanika u grupu je:  
a) samostalan ili b) randomizacija \_\_\_\_\_
3. Smer studije je:  
a) unazad, b) unapred ili c) nema smer \_\_\_\_\_
4. U odnosu na vreme izvođenja, studija može biti:  
a) prospективna, b) retrospektivna ili c) i prospективna i retrospektivna \_\_\_\_\_
5. Analiza se izvodi primenom:  
a) originalnog zadatka ili b) stvarnog iskustva \_\_\_\_\_

**B) Za svaku od sledećih karakteristika studije, odaberite tip studije:**

Izbor: a) anamnistička, b) prospективna kohortna

1. Jeftinija je. \_\_\_\_\_
2. Brža je za izvođenje. \_\_\_\_\_
3. Pouzdanija je za informacije o izloženosti. \_\_\_\_\_
4. Pogodna je za izučavanje ređe prisutne izloženosti. \_\_\_\_\_
5. Pogodna je za izučavanje ređe prisutnih oboljenja. \_\_\_\_\_
6. Mogu se izučavati višestruki ishodi (oboljenja). \_\_\_\_\_
7. Zahteva manju veličinu uzorka. \_\_\_\_\_
8. Može da proceni rizik. \_\_\_\_\_

**C) Utvrdite da li je svaka od sledećih izjava tačna ili netačna:**

Izbor: a) tačno, b) netačno

1. U idealnom slučaju kontrole treba birati iz iste populacije odakle potiču slučajevi. \_\_\_\_\_
2. U idealnom slučaju kontrole treba birati iz klinika. \_\_\_\_\_
3. Kada kontrole vode poreklo iz drugih potpopulacija, to se odnosi samo na životinje u blizini slučajeva ili nasumično odabrane životinje. \_\_\_\_\_

**D) Napišite predlog anamnističke studije:**

- a) Pročitati anamnističku studiju navedenu u literaturi (ref. 17).

- b) Razmisliti o sledećim pitanjima: Koji je ishod predmet studije? Koji faktor pretpostavljate da bi mogao biti povezan s navedenim ishodom? Ko predstavlja slučajeve i kako su definisani? Na koji način su odabранe kontrole i odakle vode poreklo? Koje pokazatelje biste na kraju uzeli u obzir?
- c) Napisati predlog anamnestičke studije:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **III. Studija preseka**

**A) Za svaku od sledećih karakteristika izaberite opciju koja se odnosi na studije preseka:**

1. Uloga epidemiologa u pogledu izloženosti jeste da: \_\_\_\_\_  
a) dodeljuje ili b) posmatra
2. Odabir ispitanika u grupe je: \_\_\_\_\_  
a) samostalan ili b) randomizacija
3. Smer studije je: \_\_\_\_\_  
a) unazad, b) unapred ili c) nema smer
4. U odnosu na vreme izvođenja studija može biti: \_\_\_\_\_  
a) prospektivna, b) retrospektivna ili c) i prospektivna i retrospektivna

**B) Utvrdite da li je svaka od sledećih izjava tačna ili netačna:**

Izbor: a) tačno, b) netačno

1. Studije preseka su pogodnije za stvaranje hipoteza o uzročno-posledičnom odnosu između izloženosti i oboljenja nego za testiranje takvih odnosa.

---

2. Budući da se izloženost i oboljenje istovremeno procenjuju, studije preseka ne podležu pristrasnosti preživljavanja.  
\_\_\_\_\_
3. Budući da se izloženost i oboljenje istovremeno procenjuju, u studiji preseka nije moguće ustanoviti da je izloženost određenom faktoru rizika prethodila pojavi oboljenja.  
\_\_\_\_\_
4. U studijama preseka mogu se ispitati višestruka izloženost i višestruka oboljenja.  
\_\_\_\_\_

**C) Napišite predlog studije preseka:**

- a) Pročitati studije preseka navedene u literaturi (ref. 22 i ref. 23).
- b) Razmisliti o sledećim pitanjima: Koji se faktori procenjuju u studijama? Koji se ishodi procenjuju u studijama? Koji biste pokazatelj uzeli u obzir?
- c) Napisati predlog studije preseka:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **3.6 LITERATURA**

#### ***Udžbenici i monografije:***

1. Dohoo IR, Martin WS, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada: AVC, Inc.; 2003.
2. Đurić P, Bajkin B, Đurić M, Gajinov Z, Matić M, Mikov M, i saradnici. Uvod u naučnoistraživački rad, udžbenici 103. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2012.
3. Đurić P, Bajkin B, Đurić M, Gajinov Z, Matić M, Mikov M, i saradnici. Uvod u naučnoistraživački rad, 2. izdanje, udžbenici: 114. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2014.
4. Đurić P, Bajkin B, Dugandžija T, Grujičić M, Marić D, Milijašević B, i saradnici. Praktikum iz uvida u naučnoistraživački rad, praktikumi: 73. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2013.
5. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. ActivEpi Companion Textbook : A supplement for use with the ActivEpi CD-ROM. New York, US: Springer; 2003.
6. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. A Pocket Guide to Epidemiology. New York, US: Springer; 2007.
7. Last JM. A dictionary of epidemiology, Fourth edition. New York, US: Oxford University Press, Inc.; 2001.
8. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2001.
9. Miettinen OS. Epidemiological Research: Terms and Concepts. Dordrecht, Netherlands: Springer Science+Business Media B.V.; 2011.
10. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology : an introduction. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
11. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology – an introduction. Hawkshead Lane, North Mymms, Hatfield, Hertfordshire, UK: Epidemiology Division, Department of Veterinary Clinical Sciences, The Royal Veterinary College, University of London; 2002.
12. Radovanović Z. Terenska epidemiologija : istraživanje epidemije. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2000.
13. Radovanović Z, Radovanović I, Spasić M, Todorović B, Petrović B, Veličković Z, i saradnici. Epidemiologija, 3. izmenjeno izdanje, udžbenici: 102. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2012.
14. Thrushfield M. Veterinary epidemiology, Third edition. Oxford, UK: Blackwell Science, Ltd; 2007.
15. Valčić M. Opšta epizootiologija. Beograd, Srbija: M. A. Valčić; 1998.

#### ***Disertacije i teze:***

16. Cullen JN. An examination of epidemiological study designs in veterinary science [Master of Science, Graduate Theses and Dissertations, 15687]. Iowa, US: Iowa State University; 2016.

#### ***Originalni radovi***

17. Bartlett PC, Van Buren JW, Bartlett AD, Zhou C. Case-control study of risk factors associated with feline and canine chronic kidney disease. Veterinary medicine international. 2010; 957570.

18. Clayton DG, Bernardinelli L, Montomoli C. Spatial correlation in ecological analysis. *International journal of epidemiology*. 1993;22(6):1193–202.
19. Glickman LT, Glickman NW, Moore GE, Lund EM, Lantz GC, Pressler BM. Association between chronic azotemic kidney disease and the severity of periodontal disease in dogs. *Preventive veterinary medicine*. 2011;99(2-4):193–200.
20. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9303):341–5.
21. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9301):14–9.
22. Hurnik D, Dohoo IR, Bate LA. Types of farm management as risk factors for swine respiratory disease. *Preventive veterinary medicine*. 1994;20(1):147–57.
23. Hurnik D, Dohoo IR, Donald A, Robinson NP. Factor analysis of swine farm management practices on Prince Edward Island. *Preventive veterinary medicine*. 1994;20(1):135–46.
24. Knol MJ, Le Cessie S, Algra A, Vandenbroucke JP, Groenwold RH. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: alternatives to logistic regression. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(8):895–9.
25. Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *American journal of epidemiology*. 2008;168(9):1073–81.
26. Pugh CA, Bronsvoort BMdC, Handel IG, Summers KM, Clements DN. What can cohort studies in the dog tell us? *Canine Genet Epidemiol*. 2014;1:5.
27. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9304):431–4.
28. Thrusfield MV, Holt PE, Muirhead RH. Acquired urinary incontinence in bitches: its incidence and relationship to neutering practices. *The Journal of small animal practice*. 1998;39(12):559–66.

## **4. MERE UČESTALOSTI POREMEĆAJA ZDRAVLJA**

Jedan od osnovnih zadataka u epidemiološkom istraživanju jeste kvantifikacija oboljenja. Događaj koji zanima epidemiologa može biti infekcija, klinički ispoljeno oboljenje ili uginuće na nivou pojedinačne životinje, ali i praćenje statusa oboljenja kod grupe životinja, poput stada. Kako bi se podaci mogli na odgovarajući način interpretirati, važno je dati jasnu definiciju slučaja i jasan opis populacije u okviru koje su se slučajevi dogodili.

U epidemiološkim studijama epidemiolozi koriste mere učestalosti poremećaja zdravlja da bi utvrdili koliko se često oboljenje ili neki drugi zdravstveni ishod dešava u različitim podgrupama populacije životinja.

Prilikom odabira mera učestalosti poremećaja zdravlja koje će se koristiti u studiji, važno je uzeti u obzir i period trajanja studije i period pod rizikom. Period trajanja studije odnosi se na vremensko razdoblje u kojem se studija sprovodi. Obično se meri kalendarskim vremenom, ali je ponekad period trajanja studije samo trenutak u vremenu. U oba slučaja se period trajanja studije može odrediti u kalendarskom vremenu ili prema događaju u kojem se podaci prikupljaju (npr. kod klanja životinja). Period pod rizikom podrazumeva vreme tokom kojeg bi jedinka mogla razviti oboljenje koje epidemiolog prati. Stoga je važno pitanje: Koliko dugo traje period pod rizikom? Na primer, za oboljenja kao što je retencija placente kod krava, period pod rizikom je kratak – dan, najviše dva; dok je za oboljenja poput hromosti krava period pod rizikom vrlo dug. Prilikom sagledavanja perioda trajanja studije i perioda pod rizikom važno je znati da li se populacija smatra zatvorenom ili otvorenom, što će kasnije biti detaljnije objašnjeno. Kada se, međutim, u ovom momentu navedeno zanemari, važno je usvojiti da je za oboljenja s kratkim periodom pod rizikom (u odnosu na period studije) bolje koristiti mere učestalosti oboljenja bazirane na riziku, dok je za oboljenja sa dugim periodom pod rizikom bolje koristiti mere učestalosti oboljenja bazirane na stopama.

Pre nego što se razmotre konkretnе mere, potrebno je pregledati matematičke forme (apsolutni broj, odnos, proporcija, indeks, stopa i srazmerna), koje se primenjuju u merama učestalosti oboljenja.

### **4.1 MATEMATIČKE FORME (APSOLUTNI BROJ, ODNOS, PROPORCIJA, INDEKS, STOPA I SRAZMERA)**

U kvantifikaciji pojave oboljenja absolutni brojevi retko pomažu, pa se zbog toga koriste različite vrste relativnih brojeva.

#### **4.1.1 APSOLUTNI BROJ**

Apsolutni broj predstavlja jednostavno brojanje slučajeva oboljenja ili životinja koje imaju neki poremećaj zdravlja u određenoj populaciji. Pošto veličina populacije nije uzeta u obzir, sam absolutni broj zdravstvenih događaja se u epidemiološkim istraživanjima koristi vrlo retko i ograničeno. Uobičajeno može se koristiti za procenu radnog opterećenja, troškova ili veličine objekata koje treba obezbediti u službi zdravstvene zaštite životinja.

#### **4.1.2 ODNOS**

Odnos, u najširem smislu, predstavlja vrednost koja se dobija kada se jedna veličina podeli s drugom ( $a : b$ ) i predstavlja izraz povezivanja brojilaca i imenioca. Odnos je najopštiji pojam koji, pored nekih vrsta indeksa, obuhvata sve druge pokazatelje (proporcija, stopa, itd.). U užem smislu, o odnosu je reč kada su brojilac i imenilac dve posebne veličine, od kojih nijedna nije sadržana u drugoj. Ne postoje opšta ograničenja u pogledu dimenzionalnosti i raspona odnosa. Kod odnosa brojilac i imenilac ne moraju biti izraženi u istim jedinicama, a opseg mogućih vrednosti odnosa kreće se od nule do beskonačno. Odnosi se nekada izražavaju kao procenti i tada njihova vrednost može da premaši 100. Najbolji primer za odnos predstavlja odnos polova u određenoj populaciji koji se dobija kada se broj muških životinja podeli s brojem ženskih životinja.

#### **4.1.3 PROPORCIJA**

Proporcija je takva vrsta odnosa u kojoj je brojilac uključen u imenilac, tj.  $a : (a + b)$ . Pošto izražava odnos dela prema celini, i brojilac i imenilac imaju jedinicu posmatranja. Ma koja jedinica posmatranja, odnosno dimenzija da je u pitanju, ona je sadržana i iznad i ispod razlomačke crte, pa se potire. Otuda su proporcije nedimenzionalne veličine, tj. nemaju jedinicu u kojoj se izražavaju. Drugu važnu odliku proporcija čini ograničenost njihovog raspona (između 0 i 1) i važi nezavisno od načina na koji se izražava (decimal, razlomak ili procenat). Dobar primer predstavlja ispitivanje goveda na enzootsku leukozu. Ako je ukupno 200 krava ispitano primenom odgovarajućeg dijagnostičkog testa, od kojih je 40 pozitivno, proporcija pozitivnih iznosi  $40/200$ , odnosno 0,2 ili 20%. Navedeno ukazuje da je prevalencija u stvari proporcija gde su i brojilac i imenilac određeni u jednoj momentu vremena. Takođe i rizik može da se predstavi proporcijom i tu treba pomenuti kumulativnu incidenciju, kao meru učestalosti oboljenja.

#### **4.1.4 INDEKS**

Indeks predstavlja sažeti pokazatelj nastao posmatranjem dve ili više promenljivih veličina. U suštini je sumarni pokazatelj različitih promenljivih veličina. Indeksi često služe za poređenje podataka koji pripadaju istoj statističkoj seriji. Broj obolelih od nekog oboljenja u određenoj starosnoj grupi može, na primer, da se uzme kao tzv. bazična vrednost, pa se obolovanje u nekoj drugoj starosnoj grupi (ili drugim starosnim grupama) izražava u odnosu na tu vrednost. Dobar primer za to jeste indeks povezanosti slučajeva koji predstavlja meru složenosti nekog oboljenja.

#### **4.1.5 STOPA**

Stopa izražavaju brzinu javljanja, odnosno kretanja neke pojave (rađanje, obolovanje, uginjavanje) u jedinici vremena i predstavlja meru učestalosti nekog fenomena. Brojilac stope čini zbir posmatranih pojava (npr. ukupan broj uginulih životinja od nekog oboljenja), dok imenilac čini zbir perioda tokom kojih je svaki ispitnik bio praćen. Različiti termini se koriste za označavanje imenioca stope poput jedinka-vreme ili zbir vremena posmatranja. Stopa, dakle, predstavlja takvu vrstu odnosa čija je bitna odlika prisustvo faktora vreme kao sastavnog dela imenioca. Opseg vrednosti stope preteže se od nule do, teoretski, beskonačno. Za primer stope, od mera učestalosti oboljenja, najznačajnije je pomenuti stopu incidencije. Na primer, ako u

tromesečnom periodu postoji 30 slučajeva kašlja kod pasa u odgajivačnici koja ima 100 pasa, stopa incidencije iznosi  $30/(100 \times 3) = 0,1$  slučaj po pas–mesec. U navedenom primeru treba primetiti da imenilac iznosi 300 pas–meseci. Koncept jedinka–vreme biće naknadno objašnjen.

Termin *stopa* često se koristi u opštem smislu za označavanje bilo koje vrste mera učestalosti oboljenja, što je pogrešno. Treba naglasiti da se stopa koristi samo kada je mera učestalosti oboljenja bazirana na konceptu jedinka–vreme. U tom smislu je potpuno pogrešno reći *stopa prevalencije*, jer je ovo nemoguć koncept i prevalencija predstavlja proporciju.

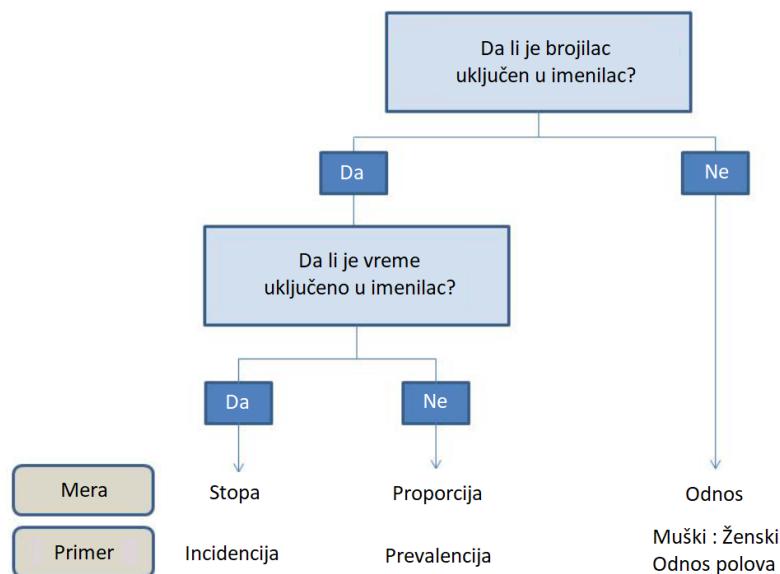
#### 4.1.6 SRAZMERA

Srazmara predstavlja odnos verovatnoće javljanja i nejavljanja nekog događaja. Kod srazmere brojilac nije uključen u imenilac. Srazmara događaja se lako izračunava, tako što se verovatnoća da će se javiti neki događaj ( $P$ ) podeli s verovatnoćom da se događaj neće javiti ( $1 - P$ ).

$$Srazmara = \frac{P}{1 - P} = \frac{\text{događaj će se javiti}}{\text{događaj se neće javiti}}$$

Slika 1. Formula za izračunavanje srazmre

Termin srazmera se najčešće koristi u sportskim događajima. Recimo, u novinarskom izveštaju piše da je srazmera 3 na 1 protiv određenog konja koji je pobedio u trci, što nama znači da je srazmera za određenog konja 3 na 1, te praktično možemo da zaključimo da će konj 3 puta verovatnije izgubiti trku nego što će pobediti. U sledećem primeru se može videti način izražavanja verovarneće i srazmere. Ako konj izvede 100 trka i pobedi u 80, verovatnoća da će da pobedi je  $80 / 100 = 0,80$  ili 80%, a srazmera za pobedu u trci iznosi  $80 / 20 = 4$  na 1. Važno je napomenuti de se pravilno navodi 'na', a ne 'u' (4 na 1 je pravilno, dok je 4 u 1 nepravilno)



Slika 2. Prikaz matematičkih formi s primerima mera učestalosti oboljenja (ref. 19)

## 4.2 KONCEPT JEDINKA–VREME

Koncept jedinka–vreme predstavlja kombinovani pokazatelj jedinki i vremena koji se koristi kao imenilac u stopama incidencije kada su jedinke izložene riziku obolevanja tokom različitog perioda. U pitanju je zbir pojedinačnih vremenskih perioda tokom kojih je svaka jedinka bila izložena riziku. Najčešće korištene mere su jedinke–godine. Prema tome, svaki pripadnik riziku izložene populacije učestvuje u ukupnom zbiru s onoliko godina koliko je stvarno bio praćen.

Postoji više načina za određivanje imenioca jedinka–vreme u formuli za stopu. Kada su pojedinačna vremena praćenja dostupna za svaku jedinku u kohorti, imenilac jedinka–vreme izračunava se zbrajanjem ( $\Sigma$ ) pojedinačnih praćenja. Kad pojedinačna vremena praćenja nisu dostupna, koristi se formula za računanje imenioca jedinka–vreme kao  $N^* \times \Delta t$ , gde je  $N^*$  prosečna veličina kohorte bez oboljenja tokom vremenskog perioda studije, a  $\Delta t$  vremenska dužina studije. Ova formula je posebno korisna ako je u kohorti prisutna velika populacija životinja zbog čega je teško dobiti informacije o pojedinačnim praćenjima. Treći način za određivanje imenioca jedinka–vreme omogućava pomicanje vremena ulaska jedinki koje postepeno ulaze u kohortu nakon početka studije. U ovom slučaju potrebno je da se poznaje sledeće:  $N$  – broj jedinki pod rizikom na početku praćenja,  $W$  – broj jedinki koje su isključene tokom perioda studije,  $D$  – broj uginulih jedinki od drugih oboljenja tokom perioda praćenja i  $I$  – broj novih slučajeva oboljenja tokom perioda praćenja. Kada su dostupni svi navedeni podaci, kao i poznata vremenska dužina studije ( $\Delta t$ ), imenilac jedinka–vreme se izračunava po sledećoj formuli.

$$\text{Jedinka–vreme} = \left( N - \frac{W}{2} - \frac{D}{2} - \frac{I}{2} \right) \times \Delta t$$

Slika 3. Formula za izračunavanje imenioca jedinka–vreme kada se pomiče vreme ulaska jedinki u kohortu

Ova formula u osnovi daje efektivni broj ispitanika pod rizikom od kojih bi mogli nastati novi slučajevi oboljenja ako bi se svi mogli pratiti tokom celog perioda.

## 4.3 POKAZATELJI OBOLEVANJA

Osnovni pokazatelji obolevanja jesu incidencija i prevalencija.

### 4.3.1 INCIDENCIJA

Incidenca meri novonastale slučajeve oboljenja (ili druge zdravstvene ishode, odnosno događaje), koji se razvijaju tokom određenog vremena u definisanoj populaciji i pored prevalencije predstavlja osnovni tip mera učestalosti oboljenja. Korisna je za identifikovanje faktora rizika i procenu etiologije bolesti i najčešće se utvrđuje iz kohortnih studija, koje uključuju praćenje ispitanika tokom vremena. Apsolutni broj novoobolelih u suštini ništa ne govori epidemiologu. Zato se koristi kumulativna incidencija i stopa incidencije.

#### 4.3.1.1 KUMULATIVNA INCIDENCIJA

Rizik za pojavu novih slučajeva oboljenja kvantificuje se izračunavanjem kumulativne incidencije (= rizik, proporcija incidencije, kumulativna stopa incidencije). U anglosaksonskoj literaturi postoje različiti nazivi za kumulativnu incidenciju (*incidence risk* i *incidence proportion*). Za kumulativnu incidenciju često se koristi skraćenica  $R$ , mada se ravnopravno koriste i skraćenice  $CI$  ili  $KI$ .

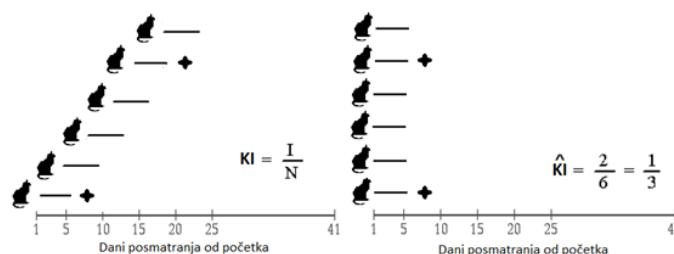
Kumulativna incidencija definiše se kao proporcija jedinki bez oboljenja na početku studije koje kasnije u toku praćenja postaju obolele; u odnosu na početni broj zdravih životinja pod rizikom. Odmah treba primetiti da sve jedinke koje se uključuju u brojilac i imenilac moraju biti zdrave na početku sprovođenja epidemiološke studije. Kumulativna incidencija se tumači kao pojedinični rizik životinje za nastanak i razvoj oboljenja u toku perioda praćenja, ali se može tumačiti i na nivou populacije životinja.

Tehnički gledano, kumulativna incidencija nije ekvivalentna pojedinačnom riziku, već predstavlja procenu pojedinačnog rizika izračunatog ili iz cele populacije ili iz uzorka populacije. Kada se izračuna kumulativna incidencija na osnovu uzorka populacije, uobičajeno se stavi oznaka  $\hat{C}$  na skraćenicu.

$$\text{Kumulativna incidencija} = \frac{I}{N} = \frac{\# \text{novih slučajeva oboljenja u toku perioda praćenja}}{\# \text{zdravih životinja pod rizikom na početku perioda praćenja}}$$

Slika 4. Prikaz formule za izračunavanje jednostavne kumulativne incidencije

U slučaju kada životinje mogu da razviju isto oboljenje više puta tokom perioda praćenja, za određivanje kumulativne incidencije računa se samo prvi događaj. Kumulativna incidencija nema jedinicu u kojoj se izražava, ograničenog je raspona (između 0 i 1) i ne može da se interpretira bez navođenja vremenskog perioda. Izračunavanje kumulativne incidencije prepostavlja zatvorenu populaciju, odnosno situaciju kada nijedna životinja ne ulazi i ne izlazi iz populacije tokom perioda praćenja. Kada je iz nekog razloga mali broj životinja uklonjen tokom izvođenja studije, populacija pod rizikom se može prilagoditi oduzimanjem polovine broja uklonjenih životinja (navedeno prepostavlja da su prosečne životinje uklonjene usred perioda ispitivanja). Ako jedinke progresivno ulaze u studiju u različito kalendarsko vreme, podaci se mogu pomeriti tako da odražavaju vreme posmatranja od početnog ulaska. Ove podatke moguće je restrukturirati tako što se linija praćenja za svaku jedinku prebaci na levu marginu, pa u ovoj situaciji horizontalna vremenska osa odražava dane posmatranja za svaku jedinku od početka promatranja, umesto stvarnih kalendarskih dana u kojima su se pojavila oboljenja ili drugi zdravstveni ishodi.



Slika 5. Prikaz principa pomeranja podataka za izračunavanje kumulativne incidencije (ref. 3, prilagođeno)

Nedostatak kumulativne incidencije uočava se posebno kod studija s dugim periodima praćenja i specifičnim uzrokom uginuća kao ishodom, usled mogućnosti da životinje budu izložene višestrukim ili konkurentnim rizicima, kada je vrlo teško tačno proceniti rizik. Takođe, ukoliko se jedinke osipaju iz kohorte u toku perioda praćenja, epidemiolog neće moći da zna da li su te jedinke naknadno obolele. Kod otvorenih (dinamičnih) kohorti imenilac u formuli za izračunavanje jednostavne kumulativne incidencije ne odražava kontinuiranu promenu veličine populacije. Pored navedenih nedostataka, jednostavna kumulativna incidencija ne dozvoljava praćenje jedinki kroz različite vremenske periode.

Dobar primer za izračunavanje kumulativne incidencije predstavlja tuberkulinizacija goveda: Stado od 121 krave testirano je primenom tuberkulinskog testa i sve jedinke su bile negativne. Godinu dana kasnije, iste životinje su ponovo testirane, međutim, ovog puta je 25 krava bilo pozitivno. Za navedeni period nijedna nova krava nije ušla, niti izašla iz stada. Kumulativna incidencija tokom navedenog perioda od 12 meseci izračunava se kao  $25/121 = 0,21$ . Na osnovu navedenog može da se zaključi da svaka nasumično odabrana krava iz ovog stada ima rizik od 0,21 da postane zaražena tokom perioda od 12 meseci.

Drugi primer se odnosi na pojavu pneumonije kod svinja i može da posluži za objašnjenje načina tumačenja kumulativne incidencije: Zamislimo situaciju u kojoj se zapat od 100 zdravih svinja prati 5 nedelja i registruje pojava pneumonije kod novoobolelih svinja. Prilikom praćenja registrovano je da je u prvoj nedelji obolelo 30 svinja, u drugoj još 20, u trećoj još 12, u četvrtoj još 4 i u petoj nedelji još jedna svinja. U tabeli 1 prikazani su navedeni podaci s izračunatom kumulativnom incidencijom.

Sedmica	Broj novih slučajeva pneumonije	KI
1	30	0,30
2	20	0,50
3	12	0,62
4	4	0,66
5	1	0,67

Tabela 1. Podaci o registrovanju broja novih slučajeva pneumonije kod svinja s izračunatom kumulativnom incidencijom (ref. 20)

U navedenom primeru dobijene vrednosti kumulativne incidencije ukazuju na individualnom nivou da u dve nedelje svinja ima rizik od 0,50 da dobije pneumoniju, dok na populacionom nivou ukazuje da će 50% svinja (polovina ukupne populacije praćenih) dobiti pneumoniju u prve dve nedelje.

#### 4.3.1.2 STOPA INCIDENCIJE

Stopa incidencije (= gustina incidencije, stopa hazardnosti ili sila morbiditeta) iskazuje odnos broja novonastalih slučajeva oboljenja i zbira jedinka–vreme izloženosti, čime pokazuje broj slučajeva koji se mogu očekivati po jedinici jedinka–vreme. U anglosaksonskoj literaturi postoje različiti nazivi za stopu incidencije (*incidence rate*, *incidence density*, *hazard rate* ili

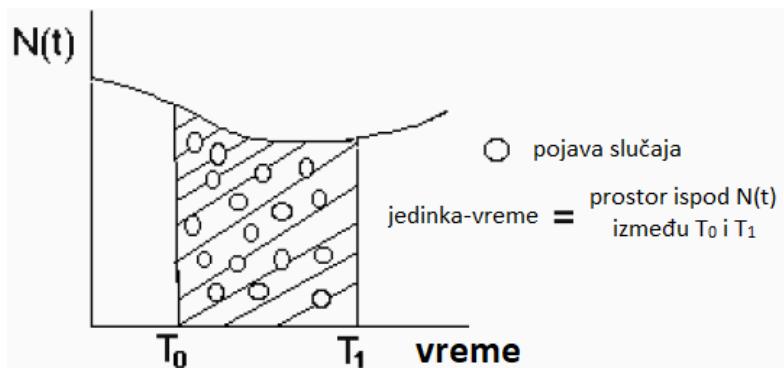
*force of morbidity*), a najčešće se koristi skraćenica *I* (treba izbegavati skraćenicu *IR* za stopu incidencije jer se najčešće koristi za odnos stopa incidencije).

Stopa incidencije nije rizik ili verovatnoća i zato se ne može interpretirati na nivou pojedinačne životinje. Umesto toga, ona je trenutni koncept, što znači da izračunata vrednost izražava stopu kojom se događaju slučajevi u datom trenutku. Uvaženi epidemiolog Rotman navodi da je stopa incidencije u tom smislu slična brzini automobila koja se može izraziti u km/h, ali se ipak odnosi na brzinu u određenom trenutku. U stopi incidencije brojilac predstavlja broj novih slučajeva oboljenja zapaženih tokom perioda praćenja, dok imenilac predstavlja zbir pojedinačnih vremenskih perioda tokom kojih je svaka jedinka bila izložena riziku. Vreme pod rizikom za svaku pojedinačnu životinju, kojim ona doprinosi imenocu stope incidencije, predstavlja vreme od početka praćenja do pojave oboljenja; vreme dok se životinja ne ukloni iz populacije ili dok ne prođe period praćenja. U epidemiologiji se najčešće izračunava prosečna stopa incidencije, a ređe može da se izračunava trenutna stopa incidencije.

$$\text{Prosečna stopa incidencije} = \frac{[\# \text{novih slučajeva u } (T_0, T_1)]}{\text{zbir jedinka-vreme izloženosti}}$$

Slika 6. Prikaz formule za izračunavanje prosečne stope incidencije ( $T_0$  predstavlja početak perioda posmatranja, a  $T_1$  predstavlja završetak perioda posmatranja)

Da bi koncept prosečne stope incidencije bio jasniji, treba pogledati sliku 7, koja prikazuje stopu incidencije kao koncentraciju novih slučajeva oboljenja u akumulaciji (u tzv. moru) jedinice jedinka-vreme. Kriva  $N(t)$  prikazuje broj zdravih jedinki u vremenu  $t$  tokom vremena posmatranja između  $T_0$  i  $T_1$ , a mali krugovi predstavljaju pojavu novih slučajeva oboljenja u vremenu.



Slika 7. Ilustracija stope incidencije (ref. 3)

Suprotno kumulativnoj incidenciji, stopa incidencije omogućava nam da kontrolišemo konkurentne rizike, tako što životinja koja ugine od drugog uzroka ili dobije drugo oboljenje i dalje može doprineti vremenskom periodu tokom kojeg je bila izložena riziku za pojavu oboljenja od interesa. Pojedinačne životinje mogu dati svoj doprinos i brojiocu i imenocu kroz više vremenskih perioda, od vremena kada su se oporavile od prethodne pojave oboljenja. Stopa incidencije ima jedinicu obrnutog vremena ( $1/\text{vreme}$  ili  $\text{vreme}^{-1}$ ) i opseg od 0 do beskonačno. Za

izračunavanje stope incidencije imenilac se može odrediti tačno ili približno. Tačno određen imenilac podrazumeva zbir jedinica životinja–vreme tokom kojeg je svaka životinja bila pod rizikom za pojavu oboljenja. Približno određen imenilac dobija se kada se od ukupnog broja zdravih životinja na početku perioda posmatranja (ili njegovog proizvoda s periodom praćanja) oduzme polovina broja obolelih, polovina broja isključenih i polovina broja dodatih životinja u studiju. Kada se radi o dinamičnoj brojnoj populaciji (npr. ukupna populacija svinja u zemlji), tehničke prepreke za određivanje imenioca postaju nepremostive, tada se za imenilac uzima populacija sredinom posmatranog perioda.

Brojčana vrednost dobijena izračunavanjem stope incidencije ima smisla samo u kontekstu vremenskih jedinica na koje se odnosi. Jedinice vremena mogu se podesiti množenjem sa nekom vrednošću, a preporučuje se da se od decimalnog mesta nalazi najmanje jedna cifra. Takođe, u formuli za izračunavanje stope incidencije može se koristiti konstanta ( $k$ ) koja može da ima različitu vrednost (1000, 100.000) i dodaje se iz praktičnih razloga, kako bismo operisali celim brojevima, umesto nezgrapnim decimalama s mnogo nula.

Stope incidencije imaju nekoliko ograničenja. Prvo ograničenje jeste u tome što one dozvoljavaju samo izračunavanje prosečnih stopa tokom određenog perioda i zato mogu sakriti vremenske obrasce. Takođe, ukupno vreme koje su životinje provele pod rizikom ne razlikuje životinje koje su doprinele kratkim periodom pod rizikom, u odnosu na one koje su bile praćene duže vreme. Pored navedenog, ista vrednost stope incidencije se može dobiti iz veoma po veličini različitih grupa ili uzoraka, što otežava tumačenje.

U epidemiologiji se češće izračunava prosečna stopa incidencije, za čije je izračunavanje potrebno poznavati koliko je i koja je životinja obolela u periodu posmatranja, kao i koliko je svaka od tih životinja bila pod rizikom, kako bi se formirao zbirni imenilac.

Primer za izračunavanje stope incidencije (s tačno određenim imeniocem): Prepostavimo da su četiri zdrave životinje posmatrane tačno jedan mesec (30 dana). U toku perioda praćenja prva životinja je ostala zdrava, druga životinja je obolela 10. dana, treća životinja je obolela 20. dana, a četvrta životinja je bila prodata 15. dana.



Slika 8. Grafički primer za izračunavanje stope incidencije (sa tačno određenim imeniocem) (ref. 2, prilagođeno)

Na osnovu navedenih podataka, može da se zaključi da su obolele 2 životinje i da njihov zbir pojedinačnih vremenskih perioda tokom kojih je svaka jedinka bila izložena riziku iznosi 30 dana. U periodu posmatranja jedna životinja je ostala zdrava i njen pojedinačni vremenski period tokom kojeg je bila izložena riziku iznosi 30 dana, dok je jedna životinja bila prodata i njen pojedinačni vremenski period, tokom kojeg je bila izložena riziku, iznosi 15 dana. Ukupan zbir pojedinačnih vremenskih perioda tokom kojih je svaka jedinka bila izložena riziku iznosi 75

dana, odnosno 2,5 meseca. Dakle, shodno konceptu jedinka–vreme ukupna populacija pod rizikom iznosi 2,5 životinja–meseci pod rizikom. Stoga stopa incidencije oboljenja kod životinja u posmatranom periodu može da se izračuna preko tačno utvrđenog imenioca, koji iznosi 2,5 meseci kao  $2/2,5 = 0,8$  slučajeva po životinja–mesec pod rizikom.

#### 4.3.1.3 ODNOS IZMEĐU RIZIKA I STOPE (ILI RIZIK NASPRAM STOPE)

U svakodnevnom životu reč *rizik* se obično koristi da bi se njime opisala verovatnoća da će se dogoditi neki događaj od interesa. Na primer, možemo postaviti pitanje: Koji je rizik da će se berza srušiti? U epidemiologiji, međutim, termin 'rizik' predstavlja verovatnoću da jedinka sa određenim karakteristikama (starost, rasa, pol i dr.) oboli ili ugine tokom određenog perioda praćenja. Kada je zdravstveni ishod pojave oboljenja, smatra se da jedinka nije obolela na početku praćenja i da ne uginjava od bilo kojeg drugog uzroka tokom praćenja. Pri opisivanju rizika potrebno je navesti period praćenja, koji se naziva i periodom rizika. Kako se radi o verovatnoći, rizik ima raspon između 0 i 1, a može da se izrazi u procentima.

Pojam stope nije tako lako shvatiti kao rizik, a često se meša sa rizikom. Slobodno rečeno, stopa je mera koja pokazuje koliko brzo se nešto dešava, na primer, koliko brzo cene na berzi rastu. U epidemiologiji se termin *stopa* koristi za merenje koliko brzo se razvijaju novi slučajevi oboljenja, ili koliko brzo obolele jedinke uginjavaju. Postoji trenutna i prosečna stopa, na primer jednokratno određena brzina kretanja automobila i prosečna brzina kretanja automobila za 8 sati putovanja. S epidemiološkim podacima je obično lakše odrediti prosečnu stopu od trenutne stope. Shodno tome, u epidemiološkim studijama se obično meri prosečna stopa s kojom se oboljenje javlja tokom određenog vremenskog perioda. Pošto je stopa mera koja pokazuje koliko se brzo nešto događa, uvek se meri u jedinicama vremena (danim, nedeljama, mesecima ili godinama).

Termini *rizik* i *stopa* imaju veoma različita značenja, kao što je prethodno i opisano. Uvek se mora koristiti odgovarajući i tačan izraz za stvarnu mjeru koja se koristi u epidemiološkim istraživanjima. Nažalost, to se ne događa uvek u objavljinju epidemioloških rezultata, pa kada se čita epidemiološka literatura ili kada se interpretiraju epidemiološki izveštaji, treba biti pažljiv u utvrđivanju stvarnih mera. Na primer, izraz stopa javljanja predstavlja kumulativnu incidenciju infekcije u grupi i tehnički gledano radi se o riziku.

Svakako da postoji funkcionalni odnos između kumulativne incidencije i stope incidencije. Ako su dostupni potpuni podaci za zatvorenu populaciju, tada je:  $KI = A/N$  i  $I = A/(N\Delta t)$ , pa je:  $KI = I\Delta t$ . U formulama je  $KI$  kumulativna incidencija (rizik),  $I$  stopa incidencije (stopa),  $A$  broj novih slučajeva,  $N$  populacija pod rizikom, dok je  $\Delta t$  dužina perioda praćenja.

Ako je za populaciju, međutim, dostupna samo prosečna stopa incidencije, onda pod pretpostavkom da je u pitanju konstanta u vremenskom periodu važi sledeće:  $KI = 1 - e^{-I\Delta t}$ . Takođe, treba znati da ako je  $\Delta t$  mala vrednost, tada je  $KI \approx I\Delta t$ .

#### 4.3.2 PREVALENCIJA

Prevalencija (= stopa prevalencije, proporcija prevalencije) izražava odnos ukupnog broja postojećih događaja (obolevanje, povređivanje i druga patološka stanja) u jednoj tački vremena i ukupnog broja jedinki u istoj vremenskoj tački. U anglosaksonskoj literaturi postoje različiti nazivi za prevalenciju (*prevalence rate* ili *prevalence proportion*), a najčešće se koristi skraćenica  $P$ .

Prevalencija kraće može da se objasni kao proporcija populacije pogođene oboljenjem u datom trenutku. Označava se i kao jednostavna prevalencija.

$$\widehat{P} = \frac{C}{N} = \frac{(\# \text{postojećih slučajeva u određenom vremenu } t)}{(\text{ukupna populacija u istom vremenu } t)}$$

Slika 9. Prikaz formule za izračunavanje jednostavne tačkaste prevalencije

Iz navedenog jasno je da prevalencija predstavlja proporciju, odnosno snimak situacije u jednom momentu i da ne izražava rizik od obolevanja, jer je uslovljena dužinom trajanja oboljenja. Prevalencija se kao pokazatelj učestalosti oboljenja primarno koristi u epidemiološkim studijama preseka. Uz dužinu trajanja oboljenja postoji još niz faktora od kojih zavisi visina prevalencije. Prevalencija se može tumačiti kao verovatnoća da nasumično odabrana individua iz određene ili slične populacije ima oboljenje u određenom trenutku. Zbog toga je veoma značajna za procenu zdravstvenog stanja populacije, odlučivanje o dijagnostici i planiranje organizacije zdravstvene zaštite životinja. Od ključne važnosti je da se definiše vreme (kalendarski ili kao fiksna tačka npr. 3. postoperativnog dana). Postojeći (prevalentni) slučajevi oboljenja koji se koriste u brojiocu uključuju stare i nove slučajeve. To znači da oboljenja s niskom stopom incidencije, ali dugim preživljavanjem, mogu zapravo imati relativno visoke vrednosti prevalencije, i obrnuto. Prevalencija ima ograničenu upotrebu za etiološka istraživanja oboljenja s dugim trajanjem, jer ne može da razlikuje faktore koji utiču na pojavu bolesti i preživljavanje obolelih životinja.

Postoji tačkasta prevalencija (označava se kao  $P$ ), koja opisuje pojavu bolesti u jednom momentu vremena, i periodična prevalencija (označava se kao  $PP$ ), koja predstavlja kombinovani pokazatelj, koji se sastoji od tačke prevalencije na početku praćenja i broja novoobolelih tokom perioda praćenja. Periodična prevalencija podrazumeva stabilnu dinamičnu populaciju. Ova vrsta pokazatelja se ređe koristi u epidemiološkoj praksi. Slično navedenom postoji i godišnja prevalencija.

$$PP = \frac{C^*}{N} = \frac{C + I}{N}$$

Slika 10. Prikaz formule za izračunavanje periodične prevalencije ( $C$  – broj postojećih slučajeva u vremenu  $T_0$ ,  $I$  – broj novih slučajeva koji su se razvili u periodu praćenja)

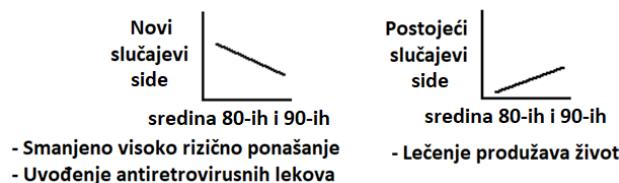
Primer za izračunavanje jednostavne tačkaste prevalencije: Zamislimo situaciju u kojoj se uzorci krvi uzimaju iz stada od 173 krave da bi se procenila učestalost infekcije *Neospora caninum*. Ako je 15 životinja pozitivno od ukupno 173 testirane, prevalencija se može izračunati kao 15/173 i iznosi 0,09 (9%). To znači da nasumično odabrana krava iz ovog stada ima 9% šanse da bude zaražena u ovom trenutku.

#### **4.3.3 ODNOS IZMEĐU INCIDENCIJE I PREVALENCIJE (ILI INCIDENCIJA NASPRAM PREVALENCIJE)**

Kao sažeti pregled prethodnog teksta može se reći da je incidencija pokazatelj novih slučajeva oboljenja koji se razvijaju tokom određenog vremena, a da je prevalencija pokazatelj

postojećih slučajeva oboljenja u određenom momentu (tački) vremena ili tokom određenog vremenskog perioda.

Kada se upoređuju stopa incidencije i prevalencija, važno je shvatiti da samo stopa incidencije uključuje vremensku sekvencu i ona uključuje samo nove slučajeve u brojilac, dok prevalencija ne pravi razliku između starih i novih slučajeva. Stopa incidencije predviđa šta će se dešavati u budućnosti, tj. prikazuje verovatnoću da će slične jedinke razviti oboljenje. Ovo je korisno pri donošenju odluka o preventivnim merama, kao što je vakcinacija. Prevalencija opisuje verovatnoću postojanja oboljenja u grupi životinja, obično u jednom određenom trenutku. Svaki kliničar koristi ovu informaciju tokom procesa donošenja odluke o dijagnostici. Obe mere se mogu koristiti za poređenje faktora rizika, ali stopa incidencije je daleko prikladnija, jer na nju ne utiče vreme trajanja bolesti. Pojava i prisustvo side u populaciji ljudi najbolje ilustruje razliku između stope incidencije i prevalencije.



Slika 11. Grafički primer razlike između stope incidencije i prevalencije s navedenim razlozima za porast ili opadanje vrednosti ovih pokazatelja učestalosti oboljenja (primer se odnosi na pojavu i prisustvo side u populaciji ljudi) (ref. 3)

Kada su i prevalencija i stopa incidencije stabilne tokom vremena i u stabilnoj populaciji (što je retko prisutno kod kontagioznih oboljenja), između njih postoji sledeći odnos: *prevalencija = stopa incidencije x dužina trajanja oboljenja*.

$$P = \frac{I * D}{I * D + 1}$$

Slika 12. Prikaz odnosa između incidencije i prevalencije ( $D$  je dužina trajanja oboljenja, a  $P$  je u bilo kojem vremenu)

	<b>Stopa incidencije</b>	<b>Kumulativna incidencija</b>	<b>Prevalencija</b>
<b>Brojilac</b>	Novi slučajevi tokom određenog vremenskog perioda u početno zdravoj grupi	Novi slučajevi tokom određenog vremenskog perioda u početno zdravoj grupi	Svi slučajevi zabeleženi tokom jednog ispitivanja grupe
<b>Imenilac</b>	Zbir vremenskih perioda tokom kojeg su jedinke mogле razviti oboljenje	Sve zdrave jedinke prisutne na početku perioda	Sve ispitane jedinke, uključujući i obolele i zdrave
<b>Vreme</b>	Za svaku jedinku od početka pa do kraja perioda praćenja	Trajanje vremenskog perioda	Jedan momenat ili vremenski period
<b>Interpretacija</b>	Broj novih slučajeva po jedinici životinja-vreme	Rizik za pojavu oboljenja tokom datog vremenskog perioda	Verovatnoća da postoji oboljenje u određenom momentu vremena

Tabela 2. Uporedne karakteristike stope incidencije, kumulativne incidencije i prevalencije (ref.7)

## 4.4 POKAZATELJI UGINJAVANJA

Osnovni pokazatelji uginjavanja jesu stopa mortaliteta i letalitet.

### 4.4.1 STOPA MORTALITETA

Stopa mortaliteta je identična stopi incidencije, s jedinom razlikom što je novonastali događaj – letalni ishod. Ona predstavlja indikator javno zdravstvenog značaja određenog poremećaja zdravlja (po kliničkom toku benigne bolesti, ako su hiperendemske, mogu imati višu stopu mortaliteta od fatalnih, ali sporadičnih ili hipoendemskih oboljenja).

Dakle, stopa mortaliteta predstavlja učestalost uginjavanja u nekoj populaciji tokom određenog vremena. Brojilac predstavlja broj uginulih jedinki tokom određenog perioda, a imenilac se zasniva se na izračunavanju zbiru jedinka–vreme izloženosti (odnosno populacija sredinom posmatranog perioda). Naziva se i *sirovom stopom mortaliteta*.

$$\text{Stopa mortaliteta (Mt)} = \frac{\text{broj uginulih u određenom periodu}}{\text{zbir jedinka – vreme izloženosti (odnosno populacija sredinom posmatranog perioda)}} \times k$$

Slika 13. Prikaz formule za izračunavanje stope mortaliteta

### 4.4.2 LETALITET

Letalitetom se izražava verovatnoća da se neka bolest ili povreda završi fatalno. Letalitet predstavlja proporciju slučajeva s određenim stanjem, čiji je ishod bio fatalan tokom određenog perioda. Uvek se izražava u procentima od 0 do 100 (npr. besnilo). Letalitet nije prava stopa, već opisuje uticaj epidemija (epizootija) i ozbiljnost akutnih oboljenja, koja pogadaju pojedinačne jedinke. Dakle, ukazujući na rizik uginjavanja obolelih jedinki, letalitet predstavlja pokazatelj težine same bolesti.

$$\text{Letalitet (Lt)} = \frac{\text{broj uginulih usled određenog poremećaja zdravlja}}{\text{broj obolelih od istog poremećaja zdravlja}} \times 100$$

Slika 14. Prikaz formule za izračunavanje letaliteta

## 4.5 OSTALI POKAZATELJI UČESTALOSTI POREMEĆAJA ZDRAVLJA

Kada su adekvatno definisani zdravstveni ishodi, populacija pod rizikom i period ispitivanja, pokazatelji stopa incidencije, kumulativna incidencija i prevalencija u potpunosti prikazuju učestalost oboljenja. Međutim, nekoliko specifičnih izraza koji se često pojavljuju u literaturi zahteva određenu pažnju. Većina njih se naziva stopama, ali zapravo mere rizik. Mogu se primenjivati kod pojave infektivnog oboljenja s kratkim i ograničenim periodom rizika.

#### **4.5.1 STOPA JAVLJANJA**

Stopa javljanja predstavlja kumulativnu incidenciju infekcije u grupi praćenih određeno vreme u toku neke epidemije (epizootije). Ova stopa se empirijski može odrediti otkrivanjem klinički obolelih ili seroepidemiološkim tehnikama. Zbog svoje neizvesne ili arbitarno određene vremenske dimenzije ne bi trebalo da se označava stopom.

#### **4.5.2 STOPA SEKUNDARNOG JAVLJANJA**

Stopa sekundarnog javljanja predstavlja odnos broja obolelih među kontaktima koji su se javili tokom inkubacionog perioda započetog izlaganjem primarnom slučaju i ukupnog broja izloženih kontakata. Imenilac se ograničava na osetljive kontakte ukoliko je njihova identifikacija izvodljiva. Stopa sekundarnog javljanja se izračunava tako što se broj slučajeva umanji za početni slučaj (ili slučajevе) i podeli s populacijom pod rizikom. U suštini, radi se o meri contagioznosti i korisna je za ocenu mera suzbijanja.

#### **4.5.3 STOPA MORBIDITETA**

Termin *stopa morbiditeta* se nekritički koristi za označavanje stope incidencije i prevalencije oboljenja i treba ga izbegavati. Razloge za izbegavanje termina *morbidity* detaljnije je objasnio naš uvaženi epidemiolog prof. dr Zoran Radovanović i u svom udžbeniku je jedno potpoglavlje označio kao *Avet morbiditeta*.

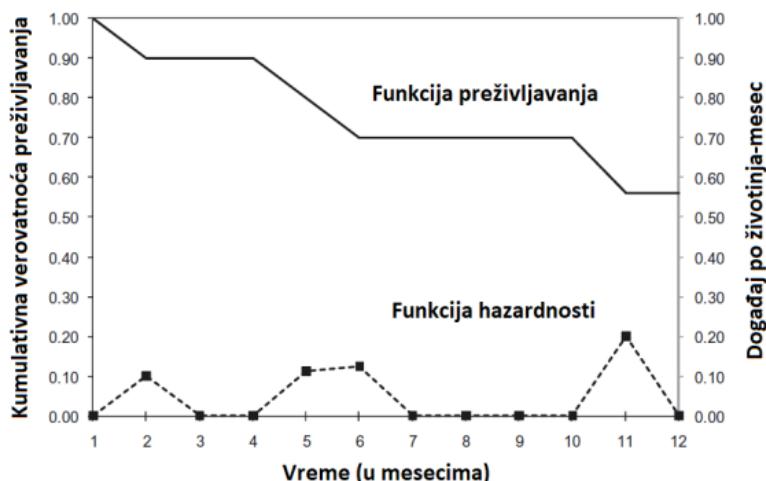
### **4.6 PREŽIVLJAVANJE (VREME DO POJAVE DOGAĐAJA)**

Ključni parametar od interesa za epidemiološka istraživanja jeste vreme do pojave događaja kao što su uginuće, infekcija, početak klinički ispoljenog oboljenja ili oporavak od oboljenja. Izraz preživljavanje se često koristi za ovu vrstu podataka, uglavnom zbog toga što su pokazatelji mortaliteta prvi razvijeni. Preživljavanje se može proceniti ako postoje ponovljena merenja na istoj grupi životinja. To što neke životinje neće razviti događaj od interesa tokom praćenja predstavlja jednu od karakteristika takvih podataka. U izračunavanju se koristi proces izuzimanja takvih životinja i može biti desno, intervalno i levo izuzimanje. Postoji nekoliko opcija za kvantifikaciju vremena do pojave događaja za grupu životinja. Kada se koristi prosečno vreme do pojave događaja ključni nedostatak je taj što procena zavisi od dužine vremenskog perioda tokom kojeg su podaci prikupljeni. Ako je vremenski interval kratak, vreme preživljavanja će biti potcenjeno, a ako je dugačak, mali broj životinja s dugim vremenom do pojave događaja može imati snažan uticaj na procenu. Druga mogućnost jeste da se izračuna mediana vremenskog perioda do pojave događaja. Ona se može izračunati samo ako je najmanje 50% životinja imalo događaj tokom perioda praćenja. Takođe, moguće je izračunati stopu incidencije. Ovo izračunavanje, međutim, pretpostavlja da je stopa kojom se događaj dešava konstantna tokom čitavog perioda studije, što vrlo često nije slučaj.

Funkcije preživljavanja i hazardnosti predstavljaju ključne vrednosti u analizi preživljavanja. Funkcija preživljavanja (ili raspodela preživljavanja) predstavlja prikaz raspodele kumulativnog udela jedinki koje nisu doživele događaj (npr. oboljenje, uginuće ili oporavak) tokom određenog vremena pod rizikom. U pitanju je verovatnoća da će pojedinačno vreme preživljavanja premašiti određeno vreme. Funkcija preživljavanja se ne povećava, nego započinje sa 100% i može dostići minimum 0%. Funkcija hazardnosti (*hazard*) predstavlja rizik

da životinja doživi događaj od interesa tokom određenog vremenskog intervala podeljenog dužinom vremenskog intervala) jeste prikaz raspodele stope hazardnosti (verovatnoća da će se neki događaj dogoditi u nekom vremenskom trenutku s obzirom na to da se nije dogodio do određenog vremena).

Prednosti funkcije preživljavanja i hazardnosti su višestruke. U proračunima se mogu koristiti ispravna zapažanja, tj. izuzimaju se životinje koje tokom perioda praćenja nisu doživele događaj od interesa. Dobijene vrednosti su rizici i stope koje imaju prikladno tumačenje u epidemiološkim istraživanjima. Takođe je moguće koristiti neparametrijske pristupe za izračunavanje, tako da nisu potrebne pretpostavke o obliku distribucija. Za ocenu navedenih funkcija najčešće se koristi Kaplan–Majerov metod, koji se naziva i metod graničnog proizvoda i predstavlja neparametrijski metod sastavljanja tablica života ili preživljavanja.



Slika 15. Prikaz funkcije preživljavanja i hazardnosti (ref. 7)

#### 4.7 STANDARDIZACIJA I POREĐENJE RAZLIČITIH MERA UČESTALOSTI POREMEĆAJA ZDRAVLJA

U osnovi postoje tri vrste stopa i to: a) opšte; b) specifične; i d) standardizovane. Opštim se stopama izražava odnos između ukupnog broja obolelih, povređenih ili uginulih jedinki i zbiru svih jedinki–godina posmatranja, odnosno broja svih životinja određene vrste sredinom perioda posmatranja. Opšte stope se često, iz praktičnih razloga, izračuvaju na 1000 životinja. Specifične stope su ograničene na jedan pol, jednu uzrasnu grupu i/ili jedan uzrok obolenja, odnosno uginajvanja, a često se, iz praktičnih razloga, izračunavaju na 100.000 životinja. Standardizovane stope koriste se za upoređivanje populacija koje imaju različitu uzrasnu (ili neku drugu) strukturu.

Na procenu ukupnog rizika ili stope za populaciju utiču razlike u riziku ili stopi između populacionih podgrupa i relativni doprinos svake od tih podgrupa ukupnoj studijskoj grupi. Zato, ako postoji razlike u procenama ukupnog rizika ili stope prilikom poređenja različitih populacija ili studijskih grupa, ostaje nejasno da li je to rezultat razlika u raspodeli članova podgrupa faktorima rizika unutar svake populacije ili se radi o suštinskoj razlici u riziku ili stopama između dve populacije. Faktor rizika koji definiše podgrupe unutar populacije ili studijske grupe naziva se *potencijalnim faktorom pridruženosti*. U suštini, treba, što je više moguće, otkloniti

efekte razlika u pridruženim promenljivim veličinama pri poređenju dve ili više populacija. Pouka je da se ne sme upoređivati opšte iskustvo dve heterogene populacije.

Kada mora de se uporedi procenjen rizik ili stopa između populacija ili studijskih grupa, tada je potrebno koristiti standardizaciju ili druge analitičke pristupe poput stratifikovane analize (lat. *stratum = sloj*), Mantel–Henselovog testa (koji predstavlja sumarni  $\chi^2$  test i koristi stratifikovane podatke radi kontrole efekata pridruženosti) ili logističke regresije za kontrolu potencijalnog faktora pridruženosti.

Ako je potencijalni faktor pridruženosti poznat i direktne i jasne je prirode, prilagođavanje svakog od sirovih rizika ili stopa može se izvršiti uvođenjem diferencijalnog ponderisanja za svaku podgrupu, odnosno procesa koji se zove standardizacija. U suštini, standardizacija predstavlja skup tehnika koje se koriste kako bi se otklonili, što je više moguće, efekti razlika u uzrastu i drugim pridruženim promenljivim veličinama, pri poređenju dve ili više populacija.

Dostupne su dve najznačajnije metode za podešavanje i to: direktna i indirektna standardizacija. Direktnim metodom specifične stope u studijskoj populaciji se uprosečavaju korišćenjem, kao pondera, raspodele određene standardne populacije. Direktno standardizovana stopa pokazuje kakva bi bila sirova stopa u studijskoj populaciji kada bi ona imala istu raspodelu kao i standardna populacija u odnosu na promenljivu, odnosno promenljive, za koje je izvršeno prilagođavanje ili standardizacija. Indirektni metod se koristi za poređenje studijskih populacija za koje su specifične stope ili statistički nestabilne ili nepoznate. Indirektnim metodom se specifične stope u standardnoj populaciji uprosečavaju korišćenjem, kao pondera, raspodele u studijskoj populaciji.

Treba znati da su ove metode relevantne samo ako postoje razlike između procenjenog rizika ili stope specifične za podgrupu u određenoj populaciji ili studijskoj grupi. Proizvoljni izbor referentne populacije utiče na procenjene vrednosti standardnih ukupnih rizika i stope i zato neki epidemiolozi izbegavaju da ih koriste. Tehnički postupak drugih analitičkih pristupa prevaziđa obim plana i programa nastave zbog čega se neće dalje razmatrati.

## 4.8 URADITE ZADATAK

- A) Za svaki od prikazanih razlomaka navedite da li je u pitanju odnos, proporcija, stopa ili nijedno od navedenog.

Izbor: a) odnos, b) proporcija, c) stopa, d) nijedno od navedenog

$$1. \frac{\text{Broj pasa u Srbiji koji su uginuli od bolesti srčanog crva u 2019.}}{\text{Broj pasa u Srbiji koji su uginuli u 2019.}} = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$2. \frac{\text{Broj pasa u Srbiji koji su uginuli od bolesti srčanog crva u 2019.}}{\text{Procjenjen broj pasa koji žive u Srbiji 1. jula 2019.}} = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$3. \frac{\text{Broj pasa u Srbiji koji su uginuli od bolesti srčanog crva u 2019.}}{\text{Broj pasa u Srbiji koji su uginuli od karcinoma u 2019.}} = \underline{\hspace{2cm}}$$

- B) Za svaki od sledećih scenarija odredite da li je usko povezan s incidencijom ili prevalencijom:

Izbor: a) incidencija, b) prevalencija

1. Broj pasa koji su razvili gastroenteritis nakon konzumiranja novonabavljenе hrane u azilu:

\_\_\_\_\_

2. Broj pasa koji su prijavljeni da imaju dijabetes kao deo nacionalnog ispitivanja o zdravstvenom stanju pasa:

\_\_\_\_\_

3. Pojava osteosarkoma kod pasa tokom perioda praćenja od četiri godine u okviru istraživanja rizičnih faktora za pojavu oboljenja:

\_\_\_\_\_

4. Broj uginule jagnjadi čiji je uzrok pripisan poplavama u Republici Srbiji 2014. godine:

\_\_\_\_\_

- C) Za navedene tvrdnje označite da li su tačne ili netačne:

Izbor: a) tačno, b) netačno

1. \_\_\_\_\_ Kumulativna incidencija je uvek proporcija, čak i za kohortu s postepenim ulaskom jedinki (pomerena kohorta).

2. \_\_\_\_\_ Kumulativna incidencija je korisna mera za oboljenja s kratkim periodom inkubacije u dobro definisanim uslovima populacije.

3. \_\_\_\_\_ Kumulativna incidencija je manje dobra mera za oboljenja s dugim periodom inkubacije u dinamičnoj populaciji.

4. \_\_\_\_\_ Ako fiksna populacija ima znatne gubitke jedinki tokom perioda praćenja, kumulativna incidencija će preceniti stvarni rizik za pojavu oboljenja.
5. \_\_\_\_\_ Stopa incidencije nije proporcija.
6. \_\_\_\_\_ Stopa incidencije ima jedinicu 1/vreme i varira od 0 do 1.
7. \_\_\_\_\_ Stopa incidencije se može izračunati samo ako je svaka jedinka u kohorti pojedinačno praćena da bi se odredila i dodala imeniocu jedinica životinja–vreme.
8. \_\_\_\_\_ Stopa incidencije se može izračunati za dinamičku kohortu, ali ne i za fiksnu, stabilnu kohortu.
9. \_\_\_\_\_ Prevalencija je pogodnija mera za planiranje zdravstvene zaštite životinja nego za etiološka istraživanja.
10. \_\_\_\_\_ Prevalencija je, poput kumulativne incidencije, proporcija koja može da se kreće od 0 do 1.
11. \_\_\_\_\_ Prevalencija se najčešće dobija iz studija praćenja.
12. \_\_\_\_\_ Formula za izračunavanje jednostavne tačkaste prevalencije je: # novih slučajeva / # jedinki u populaciji.

D) Na sledećem primeru izračunajte pokazatelje obolenja tj. incidenciju i prevalenciju (ref. 7, prilagođeno):

Životinja	Mesec u godini												Vreme pod rizikom u mesecima
	Januar	Februar	Mart	April	Maj	Jun	Jul	Avgust	Septembar	Oktobar	Novembar	Decembar	
A					→ Oboljenje								4
B													12
C									• Isključenje				7
D	→ Oboljenje												1
E													12
F				→ Oboljenje									5
G										→ Oboljenje			10
H													12
I													12
J							• Isključenje						5

1. Tačkasta prevalencija u decembru: \_\_\_\_\_
2. Tačkasta prevalencija u junu: \_\_\_\_\_
3. Kumulativna incidencija po godini: \_\_\_\_\_
4. Stopa incidencije po životinja–godina: \_\_\_\_\_

\*Napomena: koristite približno, a ne tačno utvrđen imenilac.

## 4.9 LITERATURA

### *Udžbenici i monografije:*

1. Dicker RC, Coronado F, Koo D, Parrish RG. Principles of epidemiology in public health practice; an introduction to applied epidemiology and biostatistics, Third Edition. Atlanta, US: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
2. Dohoo IR, Martin WS, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada: AVC, Inc.; 2003.
3. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. ActivEpi Companion Textbook : A supplement for use with the ActivEpi CD-ROM. New York, US: Springer; 2003.
4. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. A Pocket Guide to Epidemiology. New York, US: Springer; 2007.
5. Last JM. A dictionary of epidemiology, Fourth edition. New York, US: Oxford University Press, Inc.; 2001.
6. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2001.
7. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology : an introduction. Chichester, West Sussex, UK: Wiley – Blackwell; 2010.
8. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology - an introduction. Hawkshead Lane, North Mymms, Hatfield, Hertfordshire, UK: Epidemiology Division, Department of Veterinary Clinical Sciences, The Royal Veterinary College, University of London; 2002.
9. Radovanović Z. Terenska epidemiologija : istraživanje epidemije. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2000.
10. Radovanović Z, Radovanović I, Spasić M, Todorović B, Petrović B, Veličković Z, i saradnici. Epidemiologija, 3. izmenjeno izdanje, udžbenici: 102. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2012.
11. Rothman KJ. Epidemiology : an introduction. New York, US: Oxford University Press; 2002.
12. Thrusfield M. Veterinary epidemiology, Third edition. Oxford, UK: Blackwell Science, Ltd; 2007.
13. Valčić M. Opšta epizootiologija. Beograd, Srbija: M. A. Valčić; 1998.

### *Originalni radovi*

14. Elandt-Johnson RC. Definition of rates: some remarks on their use and misuse. American journal of epidemiology. 1975;102(4):267–71.
15. Grimes DA, Schulz KF. Making sense of odds and odds ratios. Obstetrics and gynecology. 2008;111(2 Pt 1):423–6.
16. Jager KJ, Zoccali C, Kramar R, Dekker FW. Measuring disease occurrence. Kidney international. 2007;72(4):412–5.
17. Spronk I, Korevaar JC, Poos R, Davids R, Hilderink H, Schellevis FG, et al. Calculating incidence rates and prevalence proportions: not as simple as it seems. BMC Public Health. 2019;19(1):512.
18. Victora CG. What's the denominator? Lancet (London, England). 1993;342(8863):97–9.

***Internet izvori:***

19. [https://static1.slujarespace.com/static/599c81bcc5c54ab629580e/t/5a67890ee2c4833ddd70f75c/1516734737245/Concepts%2Bin%2BClinical%2BEpidemiology%2Band%2BEBM\\_Handout.pdf](https://static1.slujarespace.com/static/599c81bcc5c54ab629580e/t/5a67890ee2c4833ddd70f75c/1516734737245/Concepts%2Bin%2BClinical%2BEpidemiology%2Band%2BEBM_Handout.pdf)

(Concepts in Clinical Epidemiology/Evidence Based Medicine; Based on a study guide created by Timothy Rudd, Class of 2016; McMaster Faculty of Health Sciences, Michael G. DeGroote School of Medicine)

***Ostali izvori:***

20. VDPAM 522. Principles of Epidemiology (Spring 2012); Prof. Dr. Annette O'Connor; Distance-learning course (On-Line), United States Department of Agriculture and College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, US

## 5. MERE EFEKATA

Faktori rizika uključuju sve faktore povezane s razlikama u riziku za nastanak oboljenja ili uginuća. Izloženost rizičnom faktoru znači da je na jedinku, pre nego što je obolela ili uginula, uticao faktor rizika. Poređenje rizika zahteva procenu učestalosti oboljenja (npr. stopa incidencije, kumulativna incidencija ili prevalencija) za različite kategorije izloženosti povezane s određenim faktorom rizika, osim u slučaju anamnestičkih studija u kojima se učestalost izloženosti upoređuje između različitih ishoda, odnosno kategorija različitog zdravstvenog stanja (slučajevi i kontrole). Epidemiološke studije koje ispituju odnos uzroka i efekata između potencijalnih faktora rizika i parametra ishoda, kao što su oboljenje ili uginuće, obično se zasnivaju na poređenju rizika ili stopa. Tako epidemiolog upoređuje učestalost oboljenja između dve ili više grupa primenjujući mere efekta, a sam izbor određene mere efekata obično zavisi od dizajna epidemiološke studije.

Postoje dve grupe mera efekata i to: mere jačine povezanosti i mere potencijalnog uticaja. Prve se obično koriste u epidemiološkim studijama koje se bave etiologijom oboljenja ili zdravstvenog ishoda, dok se druge koriste za kvantifikaciju javno zdravstvenog značaja faktora koji su determinante oboljenja ili zdravstvenog ishoda.

Već je navedeno da se upoređivanje može obaviti korišćenjem mera jačine povezanosti ili mera potencijalnog uticaja. Prva grupa uključuje izračunavanje odnosa i to: odnosa rizika, odnosa stopa incidencije i unakrsnog odnosa. Ovi odnosi prikazuju veličinu povezanosti između faktora rizika i oboljenja. Korisni su za prepoznavanje faktora rizika, ali ne daju informacije o apsolutnom riziku. Važno je shvatiti da testiranje statističke značajnosti povezanosti između faktora rizika i ishoda neće kvantifikovati veličinu efekta, već samo verovatnoću da je povezanost posledica slučajnosti, a na taj rezultat će uticati veličina uzorka. Mere potencijalnog uticaja uključuju razliku rizika, atributivnu frakciju i potreban broj lečenih. Oni kvantifikuju posledice apsolutnog rizika, koji je rezultat izloženosti faktoru rizika. Stoga daju indikaciju važnosti faktora rizika i mogu se koristiti za predviđanje efekta mera prevencije i kontrole na nivou populacije. Statistička nepouzdanost povezana s ovim merama efekata može se izraziti izračunanjem intervala pouzdanosti.

Na osnovu navedenog može se zaključiti da se mere efekata koriste za procenu veličine odnosa između izloženosti faktorima rizika (npr. potencijalni uzrok) i pojave oboljenja. Suprotno tome, mere statističke značajnosti se ne mogu koristiti za procenu veličine efekta jer značajno zavise od veličine uzorka. Treba zapamtiti da se jačina povezanosti između izloženosti i oboljenja obično izražava korišćenjem relativnih mera efekata, koje se izračunavaju kao odnos dve mere učestalosti oboljenja, dok se potencijalni uticaj faktora rizika na oboljenje obično izražava korišćenjem apsolutnih mera efekata, koja se izračunava kao razlika između dve mere učestalosti oboljenja.

Izračunavanje mera efekata između izloženosti faktoru rizika i ishoda poput oboljenja može se izvesti sumiranjem podataka u tablicu kontingencije. Radi se o takvom tabelarnom unakrsnom klasifikovanju podataka kod kojeg su potkategorije jedne karakteristike prikazane horizontalno (u redovima), a potkategorije druge karakteristike vertikalno (u kolonama). Najjednostavnija tablica kontingencije jeste četvoropoljnja ili  $2 \times 2$  tabela. Ova tablica se može proširiti tako da obuhvati više klasifikacionih dimenzija.

Oznake  $a_1$ ,  $a_0$ ,  $b_1$  i  $b_0$  u tabeli  $2 \times 2$  predstavljaju podatke koji su utvrđeni u odnosu na status izloženosti i oboljenja. Oznake  $t_1$  i  $t_0$  odnose se na zbir jedinka-vreme izloženosti.

Status oboljenja	Status izloženosti		Ukupno
	Izloženi	Neizloženi	
Oboleli	$a_1$	$a_0$	$m_1$
Neoboleli	$b_1$	$b_0$	$m_0$
Ukupno	$n_1$	$n_0$	$n$
Jedinka-vreme	$t_1$	$t_0$	$t$

Tabela 1. Struktura i označavanje 2 x 2 tabele, koja se koristi za izračunavanje mera efekata (ref. 7, prilagođeno)

## 5.1 POJAM RIZIKA

Svako ispitivanje uzročno-posledične veze između potencijalnih faktora rizika i zdravstvenih ishoda, kao što su pojava oboljenja ili uginuće, uključuje izračunavanje rizika. Opšta definicija rizika ukazuje da on predstavlja verovarnoću da dođe do nepovoljnog događaja. Svakako da postoje različite definicije rizika. Ono što je, međutim, svim definicijama zajedničko jeste da svaka od njih definiše neodređenost ishoda i gubitak kao jedan od mogućih ishoda. Da bi se bolje shvatio opšti pojam rizika treba se podsetiti porekla i značenja reči *risko*. U pitanju je reč španskog porekla koja označava poteškoću (opasnost) koja preti brodovima u moru i koju treba da izbegavaju. Faktori rizika u epidemiologiji podrazumevaju bilo koji faktor povezan s povećanjem rizika za nastanak oboljenja ili uginuća životinja. Izloženost faktoru rizika označava da je jedinka bila u kontaktu s faktorom rizika pre pojave oboljenja ili uginuća. Procenu rizika intuitivno svako od nas izvodi na dnevnom nivou. U većini slučajeva je ta procena zasnovana na ličnom iskustvu. Ovaj pristup, međutim, nije dovoljan da bi se njime ustanovio odnos (ili veza) između izloženosti i pojave oboljenja, naročito onda kada su u pitanju infektivna oboljenja s dugim inkubacionim periodom, izloženost često prisutnom faktoru rizika, oboljenja s niskom incidencijom ili visokom prevalencijom ili kada se radi o slučaju izloženosti višestrukim faktorima rizika.

Da zaključimo. U epidemiološkom smislu, rizik se definiše kao verovatnoća da će se javiti neki događaj, na primer, da će neka životinja oboleti ili uginuti u određenom vremenskom periodu ili uzrastu. Takođe, rizik predstavlja i netehnički pojam koji obuhvata različite mere verovatnoće nastanka nekog (obično) nepovoljnog ishoda. U teoretskom smislu, pojam rizika obuhvata i brzinu promene nekog fenomena, recimo prelaska iz seronegativnog u seropozitivno stanje u jedinici vremena, što bi, po definiciji, predstavljalo stopu. U praksi se, međutim, rizik obično svodi na proporciju, tj. na odnos dela i celine (brojilac je sadržan u imeniocu). Tipičan primer stiže iz epidemiologije infektivnih oboljenja.

$$Rizik = \frac{\text{broj obolelih jedinki koje su jele određenu hranu ili pile određenu vodu}}{\text{ukupan broj jedinki koje su jele tu hranu ili pile tu vodu}}$$

Slika 1. Primer rizika iz epidemiologije infektivnih oboljenja

Relativni rizik predstavlja odnos rizika izloženih i neizloženih životinja. Kada se rizik obolovanja ili uginjanja među izloženim podeli s odgovarajućim rizikom među neizloženim, dobija se relativni rizik, što, u stvari, i predstavlja odnos rizika.

Pojam relativni rizik koristi se kao sinonim za odnos stopa incidencije i za unakrsni odnos. Kada se koristi za odnos stopa incidencije i unakrsni odnos, uvek je bolje precizno označati jer mogu da postoje znatne razlike u odnosu na dužinu izlaganja i dizajn epidemiološke studije. Kao mera povezanosti mogućeg uzroka i očekivane posledice relativni rizik ima najveći značaj.

Apsolutni rizik predstavlja verovatnoću pojave nekog događaja u ispitivanoj populaciji. Budući da odražava opterećenje populacije oboljenjem, on, uz atributivnu frakciju populacije, ima odlučujuću ulogu u određivanju kojim protivepidemijskim i javno zdravstvenim merama treba dati prioritet. Obično se izražava kao proporcija ili stopa.

Atributivni rizik predstavlja razliku između jedinki izloženih i neizloženih određenom riziku. U suštini se radi o stopi obolenja ili stopi nekog drugog zdravstvenog ishoda među izloženim jedinkama, koja se može pripisati izloženosti. Informacije sadržane u atributivnom riziku kombinuju relativni rizik i prevalenciju faktora rizika. Zbog toga što je ovaj pojam korišćen za opisivanje niza različitih pojmoveva, uvek ga je, kako ne bi došlo do zabune, potrebno precizno definisati.

Atributivna frakcija izloženih prikazuje deo ukupnog obolenja ili uginjavanja u grupi izloženih životinja. Ovaj bi deo bio eliminisan kada ne bi bilo izloženosti i predstavlja srazmeru za koju bi se smanjila stopa incidencije određenog ishoda među izloženim, ako bi se izloženost otklonila.

Atributiva frakcija populacije izražava deo ukupnog obolenja ili uginjavanja u celoj populaciji životinja. Ovaj deo bi bio eliminisan kada ne bi bilo izloženosti i predstavlja srazmeru za koju bi se smanjila stopa incidencije određenog ishoda u celokupnoj populaciji, ako bi se otklonila izloženost.

## 5.2 VRSTE POVEZANOSTI

U izračunavanjima uzročno-posledičnih odnosa epidemiolog usmerava pažnju ka odstupanjima od očekivane raspodele oboljenja i zdravlja u upoređivanim populacionim grupama. U suštini se upoređuje izloženost grupa životinja određenim činiocima ili se, uopšteno govoreći, upoređuju dva iskustva, dve kategorije događaja, odnosno dve pojave.

Povezanost označava statističku zavisnost između dva ili više događaja, karakteristika ili drugih promenljivih veličina. Povezanost je prisutna ako verovatnoća pojave jednog događaja zavisi od pojave jednog ili više drugih događaja. Opisuje se kao pozitivna kada je pojava viših vrednosti jedne promenljive udružena s pojmom viših vrednosti neke druge promenljive, dok je negativna kada je viša vrednost jedne promenljive udružena s pojmom nižih vrednosti druge promenljive.

Postojanje povezanosti ne mora da znači da je u pitanju uzročni odnos. Analitički pristup, koji uključuje statističku značajnost, legitiman je i epidemiolozi ga koriste u praksi, ali se njime ne zadovoljavaju. Mere statističke značajnosti se ne mogu koristiti za procenu veličine efekta jer značajno zavise od veličine uzorka.

Kada govorimo o vrstama povezanosti postoje različite kombinacije:

### 5.2.1 NE POSTOJI STATISTIČKA POVEZANOST

Dve pojave nisu ni u kakvoj vezi. Svaka pojava ima različite uzroke, učestalost i trend.

## **5.2.2 POSTOJI STATISTIČKA POVEZANOST**

Veza je statistički značajna, ali to još ne mora da ukazuje na njenu logičku i naučnu relevantnost.

### **5.2.2.1 NEUZROČNA POVEZANOST**

Mada je pokazana statistički značajna veza između dve varijable, one nisu u uzročno-posledičnom odnosu.

#### **5.2.2.1.1 SLUČAJNA POVEZANOST**

Učestalost dve pojave korelira u vremenu i prostoru, ali je reč o sticaju okolnosti, tj. igri slučaja. Ma koliko testovi statističke značajnosti bili ubedljivi, nalaz ostaje u okviru puke koincidencije.

#### **5.2.2.1.2 SEKUNDARNA POVEZANOST**

Dve pojave nisu u međusobnoj uzročnoj vezi, ali su posledica istog ili istih uzroka. Mada ne utiču jedna na drugu, obe se ponašaju slično, zavisno od prisustva i intenziteta delovanja uzroka koji im je zajednički.

### **5.2.2.2 UZROČNA POVEZANOST**

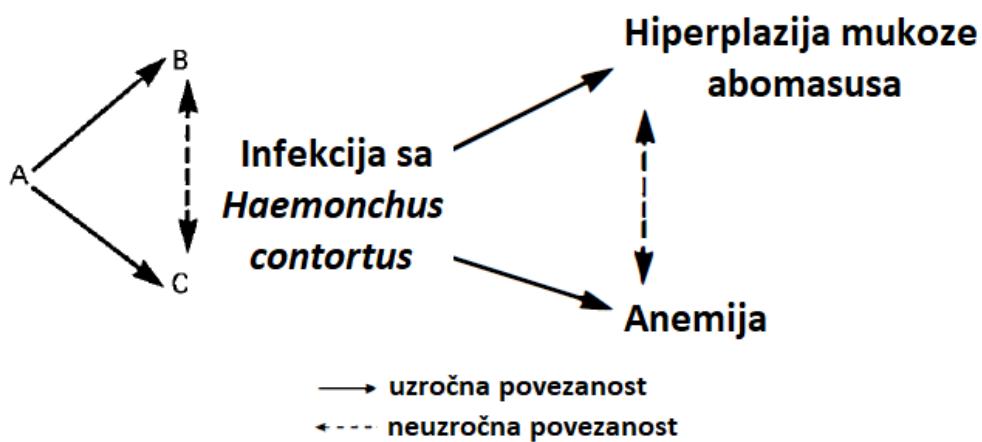
Promena jednog činioca dovodi, posredno ili neposredno, do promene drugog.

#### **5.2.2.2.1 INDIREKTNA POVEZANOST**

Odnosi se na povezanost faktora  $C$  s oboljenjem  $A$  preko intermedijarnog ili intervenišućeg faktora  $B$ . Promena faktora  $C$  proizvešće promenu učestalosti oboljenja  $A$ .

#### **5.2.2.2.2 DIREKTNA POVEZANOST**

Jedna pojava, sama po sebi, bez posrednih uticaja, dovodi do druge.



Slika 2. Primer uzročne i neuzročne statističke povezanosti (A je uzrok oboljenja, B i C su manifestacije oboljenja) (ref. 10)



Slika 3. Primer direktnе i indirektnе uzročne povezanosti (a. direktna; b. B i C je direktna, dok su A i C indirektna) (ref. 11)

### 5.3 MERE JAČINE POVEZANOSTI

Jačina povezanosti između izloženosti i pojave oboljenja obično se izražava korišćenjem relativnih mera i izračunava se kao odnos dve mere učestalosti bolesti. Izbor odgovarajuće mere jačine povezanosti zavisi od dizajna epidemiološke studije i u njoj prethodno izračunate mere učestalosti oboljenja.

#### 5.3.1 ODNOS RIZIKA

Odnos rizika (= relativni rizik, odnos kumulativne incidencije ili odnos prevalencije) predstavlja odnos rizika izloženih i neizloženih jedinki i obično se izračunava kao odnos između kumulativne incidencije izloženih i neizloženih. U anglosaksonskoj literaturi postoje različiti nazivi za odnos rizika (*relative risk*, *cumulative incidence ratio* ili *prevalence ratio*), a najčešće se koristi skraćenica *RR*. Prevalencija se može koristiti samo ako oboljenje ima kratko trajanje i tada se prevalencija može smatrati procenom kumulativne incidencije, što će kasnije biti objašnjeno. Načelno, odnos rizika koji upoređuje dve grupe definisan je kao rizik jedne grupe podeljen s rizikom druge grupe. Važno je jasno navesti koja je grupa u brojiocu, a koja je u imeniocu. Ako su, na primer, dve grupe označene kao grupa A i grupa B, a rizik za grupu A je u brojiocu, tada kažemo da odnos rizika upoređuje grupu A sa grupom B. S druge strane, ako je rizik za grupu B u brojiocu, tada kažemo da odnos rizika upoređuje grupu B sa grupom A.

$$Odnos rizika = p(D + | E +) / p(D + | E -)$$

Slika 4. Prikaz formule za izračunavanje odnosa rizika

$$Odnos rizika = (a_1/n_1) / (a_0/n_0)$$

Slika 5. Prikaz formule za izračunavanje odnosa rizika na osnovu oznaka iz 2 x 2 tabele

Ovaj pokazatelj ima ključnu ulogu u istraživanju etiologije jer predstavlja izraz jačine povezanosti između pretpostavljenog uzroka i očekivane posledice. Koristi se kao odgovor na sledeće pitanje: Koliko puta je više (ili manje) verovatno da izložene jedinke dobiju oboljenje u odnosu na neizložene? Treba znati da odnos rizika ne govori ništa o učestalosti pojavljivanja oboljenja u populaciji, pa tako određena vrednost učestalosti oboljenja u populaciji može biti prilično niska, dok odnos rizika može imati visoku vrednost.

Odnos rizika se može izračunati u kohortnim studijama i u nekim slučajevima u studiji preseka. Ne može se koristiti u anamnestičkim studijama jer je  $p(D+)$  proizvoljna vrednost određena brojem slučajeva i kontrola uključenih u studiju, tako da ove studije ne dozvoljavaju izračunavanje rizika. Kao što je navedeno, odnos rizika je moguće izračunati iz studija preseka. Radi podsećanja treba reći da se u studijama preseka meri prevalencija oboljenja, ali da u određenim situacijama (npr. kada je prisutan kratak i već završen period rizika za nastanak oboljenja) prevalencija može biti validna procena kumulativne incidencije. U ovoj situaciji se može koristiti odnos rizika. Treba zapamtiti da su odnos kumulativne incidencije i odnos prevalencije slični onda kada trajanje oboljenja nije povezano s faktorom rizika. U drugim situacijama, terminološki bi bilo pravilnije navesti da se radi o odnosu prevalencije.

Odnos rizika ima opseg od 0 do beskonačno i nema jedinicu. Ako je odnos rizika blizu 1 (tj. ako su dva uporedena rizika slična, pa su i vrednosti brojčića i imenioca takođe slični), tada izloženost verovatno nije povezana s rizikom od nastanka oboljenja. Ako je odnos rizika veći ili manji od 1, izloženost je verovatno povezana s rizikom od nastanka oboljenja, a što je veće odstupanje od 1 to je jača povezanost. Vrednosti manje od 1 označavaju izloženost protektivnim faktorima, dok one veće od 1 označavaju izloženost faktorima rizika koji su pozitivno povezani s pojavom oboljenja. Ove vrednosti odnosa rizika ukazuju na povećani rizik od nastanka oboljenja kod izloženih životinja. Odnos rizika se tumači na sledeći način: verovatnoća je  $RR$  puta da će se oboljenje pojaviti među onim jedinkama koje su izložene pretpostavljenom faktoru rizika, nego kod onih koji nemaju takvu izloženost. Takođe, moguće je da se odnos rizika izrazi kao procenat, tako da bi  $RR$  od 1,1 predstavljaо rizik od 10%, dok bi  $RR$  od 3 predstavljaо porast od 200%.

Važno je zapamtiti da odnos rizika ne pokazuje apsolutni rizik. On je mera relativnog efekta i zato, iako je rizik od nastanka oboljenja prilično nizak, vrednosti  $RR$  mogu biti veoma visoke.

### 5.3.2 ODNOS STOPA INCIDENCIJE

Odnos stopa incidencije (= odnos stopa ili odnos gustina incidencije) predstavlja odnos stopa incidencije kod izloženih i neizloženih jedinki. U anglosaksonskoj literaturi postoje različiti nazivi za odnos stopa incidencije (*rate ratio* ili *incidence density ratio*), a najčešće se koristi skraćenica *IR*. Uobičajeno se misli na prosečne stope incidencije. Koristi se kao odgovor na pitanje: Koliko je velika verovatnoća da će se slučajevi oboljenja pojaviti kod izložene u poređenju sa neizloženom populacijom?

$$Odnos stopa incidencije = \frac{\frac{I_1}{zbir jedinka-vreme izloženosti_1}}{\frac{I_0}{zbir jedinka-vreme izloženosti_0}}$$

Slika 6. Prikaz formule za izračunavanje stopa incidencije

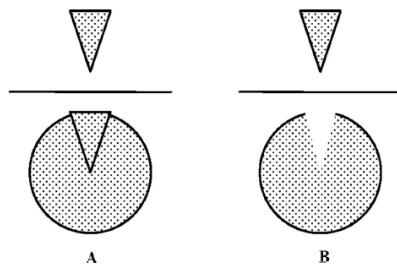
$$Odnos stopa incidencije = (a_1/t_1)/(a_0/t_0)$$

Slika 7. Prikaz formule za izračunavanje odnosa stopa incidencije na osnovu oznaka iz 2 x 2 tabele ( $t_1$  predstavlja broj jedinica životinja–vreme kod izloženih, a  $t_0$  predstavlja broj jedinica životinja–vreme kod neizloženih)

Može se dobiti samo iz studija koje omogućavaju izračunavanje stope incidencije, kao što je kohortna studija. Odnos stopa incidencije tumači se na sledeći način: Stopa oboljenja kod izloženih životinja je  $IR$  puta veća od stope oboljenja kod neizloženih. Njegove vrednosti mogu biti u opsegu od 0 do beskonačno i nema jedinicu. Kao i kod odnosa rizika, ako je vrednost  $IR$  blizu 1, malo je verovatno da je faktor rizika povezan s učestalošću oboljenja. Što se vrednost više udaljava od 1, veća je verovatnoća da je faktor rizika povezan s učestalošću oboljenja. Vrednosti manje od 1 ukazuju na protekciju, a one veće od 1 ukazuju na povećanu stopu oboljenja kod izloženih životinja.

### 5.3.3 UNAKRSNI ODNOS

Poznato je da su pojmovi srazmara i unakrsni odnos teški za razumevanje većini kliničara, kao i nekom delu istraživača u polju medicinskih nauka. Tako da za većinu kliničara unakrsni odnos ostaje samo srazmara, što je pogrešno. Da bismo razumeli unakrsni odnos, neophodno je da se podsetimo koncepta verovatnoće i srazmara. Verovatnoća je proporcija (tj. procenat) koliko puta bi se desio događaj ako bi posmatranje bilo ponovljeno mnogo puta i ima raspon od 0 do 1. Za razliku od verovatnoće, srazmara nije intuitivna, izuzev možda za kockare. Jednostavno rečeno srazmara je različit izraz verovatnoće: Verovatnoća da će se neki događaj desiti podeljena s verovatnoćom da se taj događaj neće desiti. Prema tome, srazmara događaja bi bila:  $verovatnoća / (1 - verovatnoća)$ . Pošto je ovo odnos, njegove vrednosti se kreću od nule do beskonačno.



Slika 8. Prikaz razlike između verovatnoće (A) i srazmara (B). Ako zamislimo da je izdvojeni trougao sedmina, onda je verovatnoća 1/7, a srazmara 1/6 (ref. 23)

Unakrsni odnos (= relativna srazmara, odnos unakrsnog proizvoda ili približni relativni rizik) predstavlja odnos dve srazmara i izračunava se kao odnos između srazmara oboljenja kod izloženih životinja i srazmara oboljenja kod neizloženih ili kao odnos unakrsnih proizvoda (naziva se tako zbog ukrštanja proizvoda u tabeli 2 x 2). U anglosaksonskoj literaturi postoje različiti nazivi za unakrsni odnos (*relative odds*, *cross-product ratio* ili *approximate relative risk*), a najčešće se koristi skraćenica *OR*.

Srazmara oboljenja je algebarski povezana s verovatnoćom ili rizikom za pojavu oboljenja, jer ona predstavlja odnos između verovatnoće prisustva oboljenja i verovatnoće odsustva oboljenja. Unakrsni odnos i odnos rizika imaju isti brojilac (= broj obolelih), ali se razlikuju u imenici, tako da u slučaju unakrsnog odnosa imenilac uključuje samo događaje koji nisu u brojocu, a u slučaju odnosa rizika imenilac uključuje sve događaje.

$$\text{Unakrsni odnos} = \text{srazmara } (D + |E+|) / \text{srazmara } (D + |E-|)$$

Slika 9. Prikaz formule za izračunavanje unakrsnog odnosa

$$\text{Unakrsni odnos} = (a_1/b_1)/(a_0/b_0) = (a_1b_0)/(a_0b_1)$$

Slika 10. Prikaz formule za izračunavanje unakrsnog odnosa na osnovu oznaka iz 2 x 2 tabele

Unakrsni odnos se može izračunati i tako što se srazmara izloženih životinja u grupi obolelih podeli sa srazmerom izloženih životinja u grupi neobolelih životinja.

$$\text{Unakrsni odnos} = \text{srazmara } (E + |D+|) / \text{srazmara } (E + |D-|)$$

Slika 11. Prikaz formule za alternativno izračunavanje unakrsnog odnosa

$$\text{Unakrsni odnos} = (a_1/a_0)/(b_1/b_0) = (a_1b_0)/(a_0b_1)$$

Slika 12. Prikaz formule za alternativno izračunavanje unakrsnog odnosa na osnovu oznaka iz 2 x 2 tabele

Unakrsni odnos je jedina mera povezanosti koja pokazuje ovu simetriju koja omogućava da se zameni izloženost i pojava oboljenja (ishod). Shodno tome, unakrsni odnos je jedina mera jačine povezanosti koja može da se primeni u anamnestičkim studijama. Radi podsećanja treba reći da je u anamnestičkim studijama učestalost oboljenja u uzorku veštački određena, te da odnos rizika nije pogodna mera jačine povezanosti.

Suprotno odnosu rizika, unakrsni odnos može da se izračuna u svim analitičkim studijama. U kohortnim i studijama preseka unakrsni odnos tumači se na sledeći način: Srazmara oboljenja kod izloženih životinja je *OR* puta u odnosu na srazmeru oboljenja kod neizloženih. Prema tome, značenje unakrsnog odnosa slično je odnosu rizika. Zbog nepostojanja imenica u anamnestičkim studijama nije moguće računati ni proporcije, ni stope, pa ih nije moguće ni deliti jedne s drugim, zbog čega se pribegava unakrsnom odnosu kao približno određenom relativnom riziku. U anamnestičkim studijama unakrsni odnos se može tumačiti na sledeći način: Srazmara izloženosti za slučajevе je *OR* puta u odnosu na srazmeru izloženosti za kontrole.

Već je istaknuto da se rizik ne može proceniti u anamnestičkim studijama, nego da se može proceniti samo verovatnoća izloženosti za slučajeve i kontrole. Verovatnoća izloženosti za slučaj zapravo predstavlja verovatnoću da je jedinka bila izložena faktoru rizika zato što je obolela i predstavlja slučaj, što nije isto s verovatnoćom da je obolela jedinka slučaj zato što je bila izložena faktoru rizika, što predstavlja rizik za izložene. Navedeno može da se predstavi notacijom uslovne verovarne: verovatnoća (izložen | slučaj)  $\neq$  verovatnoća (slučaj | izložen), gde '|' označava *poznato* ili *dato*. Slično tome, verovatnoća izloženosti za kontrolu nije jednak sa 1 minus rizik za izložene. To je: verovatnoća (izložen | kontrola)  $\neq$  1 – verovatnoća (slučaj | izložen). Treba znati da odnos dve verovatnoće izloženosti, nažalost, nije odnos rizika, te se stoga u anamnestičkim studijama koristi drugačija mera efekta, tj. unakrsni odnos.

U anamnestičkim studijama unakrsni odnos se dobija tako što se srazmerna za slučajeve podeli sa srazmerom za kontrolu.

$$\text{Unakrsni odnos} = \frac{\text{Srazmerna}_{\text{slučajevi}}}{\text{Srazmerna}_{\text{kontrole}}}$$

Slika 13. Prikaz formule za izračunavanje unakrsnog odnosa u anamnestičkoj studiji

Srazmerna slučajeva se ne može izračunati u neuparenoj anamnestičkoj studiji jer su životinje odabrane na osnovu njihovog statusa (slučajevi ili kontrole). Umesto toga, srazmerna izloženih može se proceniti odvojeno za slučajeve i kontrole, a njihov odnos tada predstavlja unakrsni odnos. U uparenoj anamnestičkoj studiji unakrsni odnos predstavlja odnos između broja neusklađenih parova (tj. broja uparenih gde je slučaj izložen, a kontrola nije, u odnosu na broj parova gde je suprotno).

Izračunate vrednosti unakrsnog odnosa su iste bez obzira na to da li se koristi srazmerna obolelih ili srazmerna neobolelih, što je suprotno odnosu rizika i odnosu stopa incidencije. Unakrsni odnos predstavlja procenu odnosa rizika u slučaju kada se oboljenje retko javlja (tj. kada su prevalencija ili kumulativna incidencija manji od 5%).

U anamnestičkim studijama koje su zasnovane na riziku, unakrsni odnos predstavlja dobru procenu odnosa stopa incidencije za retke bolesti, dok je kod onih zasnovanih na stopama unakrsni odnos direktna procena odnosa stopa incidencije. Unakrsni odnos može da varira od – beskonačno do + beskonačno. Kada je blizu broja 1 (tj. srazmere za obe grupe su slične), tada je malo verovatno da postoji povezanost između faktora rizika i oboljenja. Kada je unakrsni odnos veći ili manji od 1, jačina povezanosti između prepostavljenih faktora i oboljenja raste, a što je veće odstupanje od 1, to je jači potencijalni uzročno-posledični odnos. Tumačenje unakrsnog odnosa je isto kao i kod odnosa rizika i odnosa stopa incidencije, odnosno OR = 1 ukazuje da nema efekta, dok vrednosti  $<1$  ukazuju na smanjeni rizik (delovanje protektivnih faktora), a vrednosti  $>1$  ukazuju na povećan rizik (delovanje rizičnih faktora).

U anamnestičkim studijama kada je unakrsni odnos veći od 1, može se reći da je srazmerna izloženosti za slučajeve veća od srazmere izloženosti za kontrolu, dok kada je manji od 1, kaže se da je srazmerna izloženosti za slučajeve manja od srazmere izloženosti za kontrolu. Kada je unakrsni odnos jednak broju 1, kaže se da su jednake srazmere izloženosti za slučajeve i kontrole.

Prednost unakrsnog odnosa je ta što se može izračunati iz svih analitičkih studija, kao i iz logističke regresije. Takođe, treba pomenuti da unakrsni odnos nije osetljiv na to da li se analizira uginuće ili preživljavanje životinja.

Ostaje otvoreno pitanje da li postoji znak jednakosti između unakrsnog odnosa utvrđenog u različitim epidemiološkim studijama ( $OR$  izloženih ( $EUR$ );  $OR$  rizika ( $ROR$ ) ili  $OR$  prevalencije ( $POR$ )). Odgovor je – ne, nužno.

Različite vrednosti unakrsnog odnosa se mogu izračunati iz tabele 2 x 2 u različitim epidemiološkim studijama, iako je formula za izračunavanje unakrsnog odnosa ista, bez obzira na kostrukciju studije. To se dešava usled moguće pristrasnosti izbora. Na primer, u anamnističkoj studiji koriste se postojeći (prevalentni) slučajevi i dobijeni unakrsni odnos je različit u odnosu studije praćenja koje uključuju nove (incidentne) slučajeve.

#### 5.3.4 MEĐUSOBNA VEZA IZMEĐU ODNOSA RIZIKA, ODNOSA STOPA INCIDENCIJE I UNAKRSNOG ODNOSA

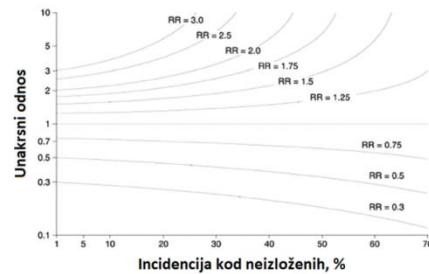
Opšta međusobna veza između odnosa rizika, odnosa stopa incidencije i unakrsnog odnosa je takva da kada je odnos stopa incidencije ( $IR$ ) dalji od nulte vrednosti (1) u odnosu na odnos rizika ( $RR$ ), tada je unakrsni odnos ( $OR$ ) još dalji.



Slika 14. Opšta međusobna veza između odnosa rizika, odnosa stopa incidencije i unakrsnog odnosa (ref. 2)

Kada se oboljenje retko javlja u osnovnoj populaciji (prevalencija ili kumulativna incidencija < 5%), tada je unakrsni odnos približno jednak odnosu rizika. Slično tome, kada je odnos rizika blizu nule (tj.  $RR \approx 0$ ), tada će odnos rizika i unakrsni odnos biti vrlo blizu ( $RR = 1$ , tada je  $RR = OR$ ). U anamnističkoj studiji  $OR$  izloženih približno predstavlja  $RR$  kada su ispunjena sledeća tri uslova: 1. važi pretpostavka o retko prisutnom oboljenju; 2. izbor kontrola mora biti reprezentativan za ciljnu populaciju u kojoj su se pojavili slučajevi oboljenja; i 3. slučajevi moraju biti novi (incidentni slučajevi).

Postoji matematički argument i objašnjenje zašto se  $OR$  izloženih približava  $RR$  kada je oboljenje retko prisutno. U jednoj od faza objašnjenja koristi se čuvena Bajesova teorema o uslovnim verovatnoćama, koja pokazuje da je  $OR$  izloženosti jednak  $OR$  rizika, odakle logično proizilazi da je  $OR$  izloženosti približan  $RR$  za retke bolesti. Navedeno prevazilazi okvire ove materije, te se dalje nećemo baviti pojedinostima.



Slika 15. Međusobna veza između odnosa rizika ( $RR$ ) i unakrsnog odnosa ( $OR$ ) prema incidenciji ishoda (ref. 23 i ref. 25, prilagođeno)

Odnos rizika i odnos stopa incidencije biće blizu ako izloženost ima zanemarljiv uticaj na ukupno vreme pod rizikom u studijskoj populaciji. Ovo se događa kada je oboljenje retko prisutno ili je vrednost odnosa stopa incidencije blizu nulte vrednosti ( $IR = 1$ ).

Unakrsni odnos je dobar pokazatelj odnosa stopa incidencije u dve situacije koje zavise od načina odabira kontrola u anamnističkoj studiji. Ako su kontrole u anamnističkoj studiji odabrane na osnovu kumulativnog uzorkovanja, odnosno uzorkovanja baziranog na riziku (tj. ako su kontrole odabrane iz svih non-slučajeva odjednom, ali tek nakon pojavljivanja svih slučajeva), tada unakrsni odnos dobro pokazuje odnos stopa incidencije, ali samo pod uslovom da je oboljenje retko prisutno. Ako su kontrole, međutim, odabrane na osnovu uporednog uzorkovanja (tj. ako je kontrola odabrana iz non-slučajeva, svaki put kada se pojavio slučaj), tada unakrsni odnos direktno pokazuje odnos stopa incidencije, bez obzira na to da li se oboljenje retko pojavljuje. U uslovima stabilnog stanja  $OR$  iz anamnističke studije približno će odrediti odnos stopa incidencije iz uporedive kohortne studije koja koristi koncept jedinka–vreme. Ova aproksimacija ne zahteva pretpostavku o retkoj bolesti. Stabilno stanje znači da nema velikog pomeranja u sastavu ciljne populacije i njenih karakteristika (Ciljna populacija je konstantna → Stabilno stanje).

### 5.3.5 INTERVAL I GRANICE POVERENJA

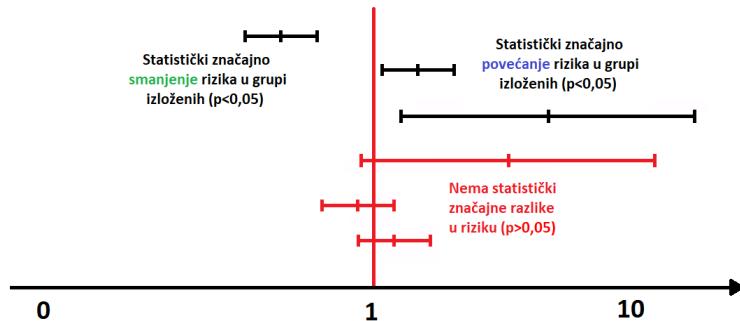
U istraživanju alimetarne epidemije kod teladi može da se ustanovi da je konzumiranje određenog mleka bilo povezano sa petostrukom većim rizikom obolevanja od proliva. Tom prilikom može da se zaključi kako je prilično jasno da je to mleko bilo odgovorno za alimentarnu epidemiju. Koliko bi, međutim, zaključak bio pouzdan u odsustvu podataka o unošenju ostale vrste hrane?

U istraživanju epidemije interval poverenja najčešće se računa radi procene stepena odstupanja nađenog odnosa rizika, odnosno unakrsnog odnosa od neke fiksne vrednosti. Po pravilu, ta fiksna vrednost predstavlja odnos rizika = 1, što znači odsustvo razlike između izloženih i neizloženih u odnosu na obolevanje, a kada je u pitanju unakrsni odnos, odsustvo razlike između obolelih i neobolelih u pogledu izloženosti, što se svodi na isto.

Za interpretaciju intervala poverenja postoji jednostavno pravilo: Ako je odnos rizika (unakrsni odnos) manji od 1, gornja granica poverenja mora biti takođe manja od 1, a ako je odnos rizika (unakrsni odnos) veći od 1, donja granica poverenja mora biti takođe veća od 1.

U istu svrhu moguće je koristiti Fišerov test ili  $\chi^2$  test. Epidemiolozi, međutim, daju prednost intervalu poverenja zbog toga što pruža procenu veličine i smera delovanja faktora rizika na poremećaj zdravlja, kao i varijabilnosti same procene.

Iako postoje različiti načini i formule za izračunavanje granica poverenja (po Vulfu ili po Mietinenu), važnije je zapamtiti da se epidemiolozi po pravilu odlučuju za nivo verovatnoće ili alfa-nivo od 0,05, što je prema formuli nivo poverenja  $100 \times (1 - \alpha) = 95\%$ .



Slika 16. Grafički prikaz intervala poverenja za odnos rizika ( $RR$ ) s interpretacijom (ref. 27)

#### 5.4 MERE POTENCIJALNOG UTICAJA

Potencijalni uticaj faktora rizika na oboljenje obično se izražava korišćenjem apsolutnih mera i izračunava kao razlika između dve mere učestalosti oboljenja. Može da se izračuna samo za izloženu grupu ili za celu populaciju. Iako se koristi termin *potencijalni uticaj*, treba znati da se, u stvari, meri povezanost. Dakle, uticaj će biti prisutan kao rezultat izlaganja samo ako je prisutna uzročna povezanost između faktora rizika i pojave oboljenja.

Čak i kada je izloženost vrlo snažno povezana s pojavom oboljenja (npr. pušenje i rak pluća kod ljudi), tipično neki slučajevi oboljenja javljaju se i kod neizložene populacije (rak pluća se retko dešava kod nepušača). Incidencija kod neizložene populacije može se posmatrati kao osnovni nivo rizika za individue ako je izloženost u potpunosti izostala iz populacije. Da bi se procenio potencijalni uticaj izloženosti na učestalost oboljenja kod izloženih jedinki, može da se uzme u obzir apsolutna razlika rizika između izložene i neizložene grupe (razlika rizika,  $RD$ ) ili proporcija slučajeva oboljenja u izloženoj grupi, koja se može pripisati izloženosti (atributivna frakcija izloženih,  $AF_e$ ). Obe ove mere uključuju osnovni rizik kod neizložene populacije i pretpostavljaju da su svi drugi faktori rizika zajednički i za izloženu i za neizloženu grupu (tj. odsustvo pridruženosti). Navedene mere potencijalnog uticaja odnose se na izloženu grupu.

Mere potencijalnog uticaja korisne su za odlučivanje o tome koje izloženosti određenim faktorima rizika značajno doprinose ukupnom opterećenju populacije oboljenjem, a koje izloženosti određenim faktorima rizika nisu bitne. Na primer, može postojati snažna povezanost između neonatalnog mortaliteta teladi i profilaktičke primene bolusa neomicina, ali ako se ova praksa retko primenjuje, ona ne doprinosi značajno neonatalnom mortalitetu teladi u ukupnoj populaciji. S druge strane, relativno slab faktor rizika koji je često prisutan može da bude mnogo važnija determinanta neonatalnog mortaliteta teladi u ukupnoj populaciji. U pogledu nacionalnih ili regionalnih programa suzbijanja oboljenja, informacije o potencijalnom uticaju faktora rizika na ukupnu populaciju korisne su u raspoređivanju resursa za programe suzbijanja oboljenja. Postoje dve mere potencijalnog uticaja koje se mogu koristiti u ovu svrhu i koje se odnose na populaciju. Dakle, može da se izračuna incidencija nekog oboljenja u populaciji koja je povezana (udružena) s izlaganjem određenom faktoru rizika (populacioni atributivni rizik,  $PAR$ ) ili proporcija slučajeva oboljenja u populaciji, koja se može pripisati izloženosti (atributivna frakcija populacije,  $AF_p$ ).

### 5.4.1 RAZLIKA RIZIKA

Kada epidemiolog namerava da kvantificuje oboljenje prema određenom faktoru rizika, potrebno je odvojiti efekat tog faktora rizika od dejstva drugih faktora koji takođe mogu izazvati oboljenje (nekada se označava kao i osnovni rizik). Sve dok su izložene i neizložene životinje u studiji slične u pogledu raspodele svih ostalih faktora rizika, može da se prepostavi da je osnovni rizik kvantifikovan rizikom od pojave oboljenja kod neizloženih životinja. U tom slučaju, kada se rizik obolevanja u izloženoj grupi ustanovi za rizik obolevanja u neizloženoj grupi dobija se razlika rizika (= atributivni rizik, dodatni rizik, razlika kumulativne incidencije ili razlika prevalencije), koja omogućava kvantifikaciju oboljenja koje će se verovatno pojaviti zbog određenog faktora rizika. U anglosaksonskoj literaturi postoje različiti nazivi za razliku rizika (*attributable risk, excess risk, cumulative incidence difference ili prevalence difference*), a najčešće se koristi skraćenica *RD*.

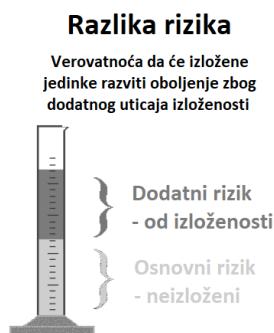
$$\text{Razlika rizika} = p(D + | E +) - p(D + | E -)$$

Slika 17. Prikaz formule za izračunavanje razlike rizika

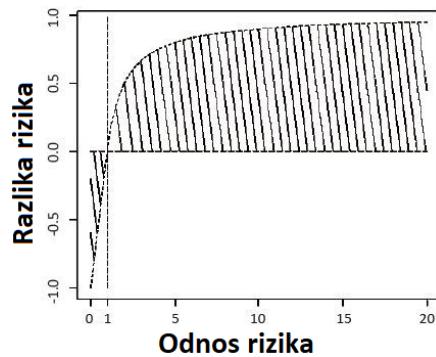
$$\text{Razlika rizika} = (a_1/n_1) - (a_0/n_0)$$

Slika 18. Prikaz formule za izračunavanje razlike rizika na osnovu oznaka iz 2 x 2 tabele

Razlika rizika predstavlja meru absolutnog rizika i tumači se kao rizik preko osnovnog rizika od nastanka oboljenja koji se povećava kod jedinki izloženih faktoru rizika. Razlika rizika ima opseg između – 1 i + 1 i nema jedinicu (dok sami rizici variraju između 0 i +1). Nulta vrednost koja opisuje da nema dodatnog rizika je 0. Kada su dva izmerena rizika jednaka, tada nema dodatnog rizika. Pošto razlika rizika prikazuje dodatni rizik, naziva se i atributivnim rizikom jer je on pripisan izloženosti. Prema tome, razlika rizika se može tumačiti kao verovatnoća da će izložena jedinka razviti bolest zbog dodatnog uticaja izloženosti na osnovni rizik. U ovom momentu treba primetiti da je nulta vrednost za razliku rizika 0, dok je nulta vrednost za odnos rizika 1. To znači da ako je odnos rizika tačno 1, tada je razlika rizika tačno 0, i obrnuto, te se može zaključiti da izloženost nema uticaj na zdravstveni ishod. U praktičnom smislu vrednosti razlike rizika ispod nule ukazuju na delovanje protektivnog faktora, a preko nule na povećanje delovanja rizičnog faktora.



Slika 19. Grafički prikaz razlike između osnovnog i dodatnog rizika (ref. 3)

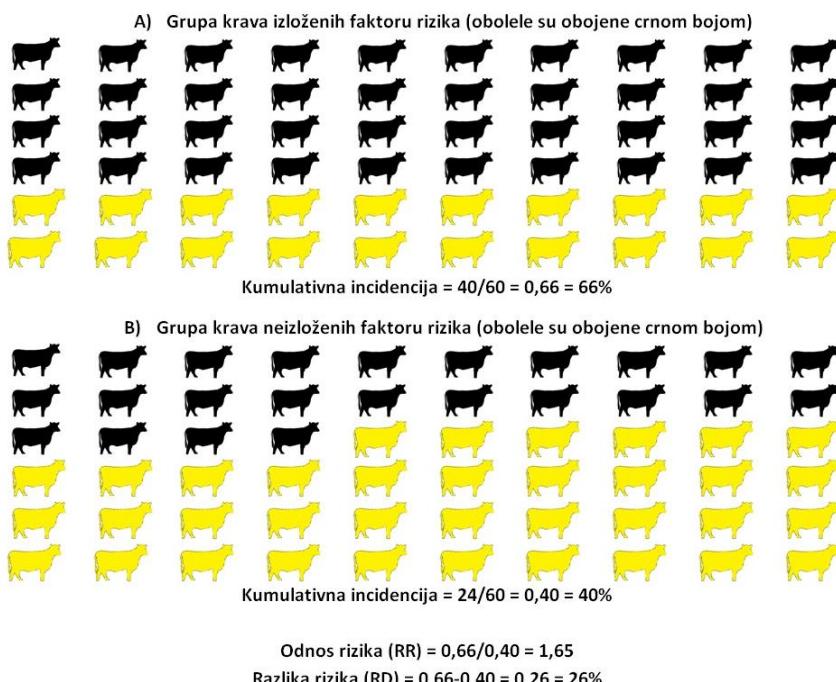


Slika 20. Grafički prikaz odnosa između razlike rizika i odnosa rizika (ref. 15)

Razlika rizika ne može da se izračuna iz anamnestičke studije, jer ovaj dizajn studije ne prikazuje procenu učestalosti oboljenja.

U suštini razlika rizika predstavlja apsolutnu razliku između dva rizika. Razlika rizika se naziva i atributivnim rizikom, a ukazuje na porast verovatnoće obolevanja u izloženoj grupi koja je posledica izlaganja određenom faktoru rizika izvan granica osnovnog rizika.

U hipotetičkom grafičkom primeru prikazano je izračunavanje kumulativne incidencije, odnosa rizika i razlike rizika. Sprovedena je kohortna studija. Na početku posmatranja stado krava je imalo 120 zdravih jedinki. U grupi A bilo je 60 jedinki izloženih faktoru rizika iz spoljašnje sredine, dok je u grupi B bilo 60 jedinki neizloženih faktoru rizika iz spoljašnje sredine. Sve jedinke su bile praćene dve godine, a registrovane obolele krave su na grafičkom primeru obojene crnom bojom.



Slika 21. Hipotetički grafički primer izračunavanja kumulativne incidencije, odnosa rizika i razlike rizika (ref. 19, prilagođeno)

#### 5.4.2 RAZLIKA STOPA INCIDENCIJE

Kada se izračunava razlika između stope incidencije izloženih i stope incidencije neizloženih životinja, rezultat se naziva razlika stopa incidencije. U anglosaksonskoj literaturi koristi se naziv *incidence rate difference* i skraćenica *ID*. Izračunava se kao razlika između dve stope incidencije. U suštini, predstavlja absolutnu razliku između stopa i njen opseg varira između  $-\infty$  i  $+\infty$ , a ima jedinicu 1/vreme. Praktična interpretacija vrednosti razlike stopa incidencije ista je kao i kod razlike rizika. Razlika stopa incidencije se ne može izračunati iz anamnističke studije, jer ovaj dizajn studije ne prikazuje procenu učestalosti oboljenja.

$$\text{Razlika stopa incidencije} = (a_1/t_1) - (a_0/t_0)$$

Slika 22. Prikaz formule za izračunavanje razlike stopa incidencije na osnovu oznaka iz 2 x 2 tabele

#### 5.4.3 POPULACIONI ATRIBUTIVNI RIZIK

Populacioni atributivni rizik kao mera istovetan je razlici rizika jer pokazuje jednostavnu razliku u riziku između dve grupe. Središte populacionog atributivnog rizika se, međutim, odnosi na povećanje rizika od obolenja u ukupnoj populaciji, koje se može pripisati izloženosti. Stoga se izračunava kao ukupni uočeni rizik (spajanjem izloženih i neizloženih grupa) u populaciji umanjen za osnovni rizik (rizik kod neizloženih). U anglosaksonskoj literaturi koristi se naziv *population attributable risk* i skraćenica *PAR*.

Jasno je da je populacioni atributivni rizik određen jačinom povezanosti i učestalošću izloženosti faktoru rizika. Populacioni atributivni rizik se može nazvati i razlikom rizika za populaciju, ali on to svakako nije. Dakle, ako su podaci dobijeni iz verodostojnog (reprezentativnog) uzorka populacije od interesa, tada se može izračunati populacioni atributivni rizik. On izražava značaj faktora rizika za opštu populaciju preko nivoa izloženosti i može se dobiti množenjem razlike rizika s udelom izloženih životinja u studijskoj grupi.

$$\text{Populacioni atributivni rizik} = p(D+) - p(D+ | E-) = RD \times p(E+)$$

Slika 23. Prikaz formule za izračunavanje populacionog atributivnog rizika

$$\text{Populacioni atributivni rizik} = RD \times (m_1/n) = (m_1/n) - (a_0/n_0)$$

Slika 24. Prikaz formule za izračunavanje populacionog atributivnog rizika na osnovu oznaka iz 2 x 2 tabele

#### 5.4.4 POTREBAN BROJ LEČENIH

Pošto je razlika rizika relativno rogovatna za iskazivanje, drugi način za interpretiranje razlike rizika jeste broj pacijenata (životinja) koji je potrebno lečiti kako bi se izbegao jedan nepovoljan ishod (*number needed to treat, NNT*). U užem smislu se označava kao potreban broj lečenih. On se smatra lakšim za razumevanje u kliničkom smislu i predstavlja broj pacijenata (životinja) koji treba da se leči određenom terapijom tokom trajanja kontrolisanog ispitivanja da bi se sprečio jedan nepovoljan ishod. Izračunava se kao obrnuta razlika rizika (tj.  $1/RD$ ).

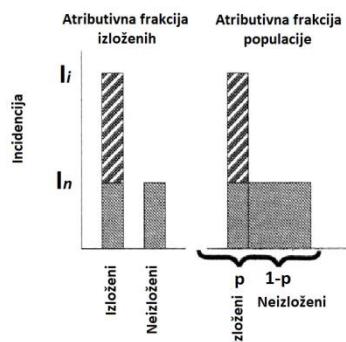
Vrednost NNT koja se dobije predstavlja recipročnu vrednost smanjenja apsolutnog rizika, tj. razlike između stopa javljanja neželjenih ishoda u lečenoj i placebo grupi tokom kontrolisanog ispitivanja. Prilikom primene ovog pokazatelja, važno je uzeti u obzir dužinu perioda praćenja u kontrolisanom ispitivanju u kojem je on i određen. Takođe, u kontrolisanom ispitivanju može da se izračuna i broj pacijenata koje je potrebno lečiti kako bi nastao jedan nepovoljan ishod (*number needed to harm, NNH*).

#### 5.4.5 ATRIBUTIVNA FRAKCIJA

Atributivna frakcija (= etiološka frakcija) je relativna mera važnosti faktora rizika i izražava proporciju ukupnog rizika izloženih životinja, koja je posledica delovanja faktora rizika. U anglosaksonskoj literaturi postoje različiti nazivi za atributivnu frakciju (*attributable fraction* ili *aetiological fraction*), a najčešće se koristi skraćenica *AF*. Ona predstavlja proporciju svih slučajeva koji se mogu pripisati određenoj izloženosti.

Radi se atributivnom riziku koji je podeljen stopom incidencije u određenoj grupi. Ako pretpostavimo da faktor rizika izaziva pojavu oboljenja (tj. postoji uzročni uticaj), to onda znači da atributivna frakcija predstavlja proporcionalno smanjenje rizika nakon uklanjanja faktora rizika. Drugim rečima, ako je povezanost uzročna, to je istovremeno i proporcija za koju bi stopa incidencije bila umanjena kada bi se uklonila izloženost. Izračunavanje atributivne frakcije mora se prilagoditi kada je u pitanju protektivni faktor, jer nedostatak izloženosti mora da postane uticaj koji povećava rizik.

Ovaj pojam se odnosi ili na izložene jedinke (atributivna frakcija izloženih,  $AF_e$ ) ili na celu populaciju (atributivna frakcija populacije,  $AF_p$ ).



Slika 25. Grafički prikaz atributivnih frakcija (izloženih –  $AF_e$  i populacije –  $AF_p$ );  $p$  je proporcija izložene populacije,  $1 - p$  je proporcija neizložene populacije; prugasta polja označavaju obolevanje koje je posledica izloženosti (ref. 5)

#### 5.4.6 ATRIBUTIVNA FRAKCIJA IZLOŽENIH

Atributivna frakcija izloženih izražava proporciju oboljenja kod izloženih jedinki, koja se javila kao posledica izloženosti faktoru rizika, prepostavljajući da je povezanost uzročna. U anglosaksonskoj literaturi koristi se naziv *attributable fraction (exposed)* i skraćenica  $AF_e$ . Može da se posmatra i kao proporcija oboljenja u izloženoj grupi koja bi se izbegla da je izloženost faktoru rizika uklonjena. Izračunava se iz podataka o stopama incidencije u izloženoj i neizloženoj grupi ili direktno iz odnosa rizika. Dakle, atributivna frakcija izloženih može da se

izračuna direktno korišćenjem vrednosti za razliku rizika i ukupni rizik kod izloženih životinja ili iz odnosa rizika, kao i unakrsnog odnosa.

$$\text{Atributivna frakcija izloženih} = RD/p(D + |E +) = (RR - 1)/RR \cong (OR - 1)/OR$$

Slika 26. Prikaz formule za izračunavanje atributivne frakcije izloženih

$$\text{Atributivna frakcija izloženih} = [(a_1/n_1) - (a_0/n_0)]/(a_1/n_1)$$

Slika 27. Prikaz formule za izračunavanje atributivne frakcije izloženih na osnovu oznaka iz 2 x 2 tabele

Ova izračunavanja prepostavljaju da je izloženost pozitivno povezana s oboljenjem, a vrednosti za atributivnu frakciju se teoretski kreću od 0 (gde je rizik jednak bez obzira na izloženost;  $RR = 1$ ) do 1 (ako nema oboljenja u neizloženoj grupi i ako su svi slučajevi oboljenja nastali kao posledica izloženosti;  $RR = \infty$ ). Ako je izloženost negativno povezana s oboljenjem, atributivna frakcija se može izračunati na isti način, uzimajući u obzir nedostatak izloženosti protektivnom faktoru kao faktoru koji povećava rizik.

U anamnističkim studijama kada je stvarna učestalost oboljenja u izloženoj i neizloženoj grupi nepoznata, atributivna frakcija izloženih približno se određuje zamenom unakrsnog odnosa za odnos rizika. Sve dok je unakrsni odnos dobra procena odnosa rizika u anamnističkoj studiji (tj. incidencija je niska), moguće je dobiti približnu vrednost atributivne frakcije izloženih.

Na kraju ne treba zaboraviti da atributivna frakcija izloženih ( $AF_e$ ) predstavlja srazmeru za koju bi se smanjila stopa incidencije određenog ishoda među izloženima, ako bi se izloženost otklonila.

#### 5.4.7 ATRIBUTIVNA FRAKCIJA POPULACIJE

Atributivna frakcija populacije, iako je istovetna atributivnoj frakciji izloženih ( $AF_e$ ), ima središte na oboljenje u celoj populaciji, a ne u izloženoj grupi. U anglosaksonskoj literaturi koristi se naziv *population attributable fraction* i skraćenica  $AF_p$  (u nekim udžbenicima koristi se skraćenica *PAF*).

Prepostavljajući uzročno-posledičnu vezu, atributivna frakcija populacije ukazuje na proporciju oboljenja u celoj populaciji, koja se može pripisati izloženosti i koja bi se izbegla ako bi se izloženost uklonila iz populacije. Slično populacionom atributivnom riziku, atributivna frakcija populacije kvantitativno određuje važnost uzročnog faktora rizika u ukupnoj populaciji. Atributivna frakcija populacije izračunava se kao odnos populacionog atributivnog rizika prema ukupnom riziku  $p$  ( $D +$ ) u populaciji i određen je jačinom povezanosti i prevalencijom izloženosti faktoru rizika. Dakle, atributivna frakcija populacije zasniva se na podeli populacionog atributivnog rizika s prevalencijom oboljenja u studijskoj grupi. On se tumači kao verovatnoća da će nasumično odabrane životinje iz studijske grupe, odnosno populacije razviti oboljenje kao posledicu izlaganja faktoru rizika.

Ako proporcija izloženih životinja opada u opštoj populaciji,  $AF_p$  se takođe smanjuje, čak i ako  $RR$  ostaje isti. Visoke vrednosti  $AF_p$  ukazuju da je faktor rizika značajan za opštu populaciju životinja. Atributivna frakcija populacije može se izračunati iz neuparene anamnističke studije.

$$Atributivna frakcija populacije = \frac{p(E+)(RR-1)}{p(E+)(RR-1)+1} = PAR/p(D+) = PAR/(m_1/n)$$

Slika 28. Prikaz formule za izračunavanje atributivne frakcije populacije

$$Atributivna frakcija populacije = AF_e \left( \frac{a_1}{m_1} \right)$$

Slika 29. Prikaz formule za izračunavanje atributivne frakcije populacije iz neuparene anamnističke studije

#### 5.4.8 PREVENIRANA FRAKCIJA

Prevenirana frakcija (= efikasnost vakcine) daje proporciju potencijalnih novih slučajeva čije je pojavljivanje sprečeno prisustvom protektivnog izlaganja. U anglosaksonskoj literaturi postoje različiti nazivi za preveniranu frakciju (*vaccine efficacy* ili *prevented fraction*), a najčešće se koristi skraćenica *PF*. Dakle, u situaciji u kojoj se veruje da izlaganje određenom faktoru štiti od oboljenja (ili drugog zdravstvenog ishoda) prevenirana frakcija je proporcija hipotetične ukupne učestalosti oboljenja u populaciji, koja je prevenirana usled izloženosti tom faktoru. U formuli za izračunavanje prevenirane frakcije populacije  $\widehat{CI}_0$  predstavlja kumulativnu incidenciju kod neizloženih, dok  $\widehat{CI}$  predstavlja ukupnu kumulativnu incidenciju. Ovako izračunata prevenirana frakcija odnosi se na ukupan broj slučajeva oboljenja u populaciji.

$$Prevenirana frakcija populacije (\widehat{PF}) = \frac{\widehat{CI}_0 - \widehat{CI}}{\widehat{CI}_0}$$

Slika 30. Prikaz formule za izračunavanje prevenirane frakcije populacije

Treba uočiti to da se ova formula razlikuje od formule za izračunavanje atributivne frakcije populacije u brojiocu i imeniocu, kao i to da je za pojavu oboljenja potrebno kvantifikovati izloženost kao protektivnu, a ne kao rizičnu. Ovaj pokazatelj se mora tumačiti oprezno, pošto ispoljeni zaštitni efekat može, delimično ili u celini, biti posledica drugih činilaca udruženih s prividnim zaštitnim faktorom.

Postoji mogućnost da se izračuna prevenirana frakcija izloženih ( $\widehat{PF}_e$ ). Prevenirana frakcija izloženih označava se i kao *efikasnost vakcine*, a predstavlja poseban vid atributivne frakcije izloženih. Tačnije, radi se o proporciji oboljenja čija je pojava sprečena kod vakcinisanih životinja primenom vakcinacije. U formuli za izračunavanje prevenirane frakcije izloženih  $\widehat{CI}_0$  predstavlja kumulativnu incidenciju kod neizloženih, dok  $\widehat{CI}_1$  predstavlja kumulativnu incidenciju izloženih jedinki. Ovako izračunata prevenirana frakcija odnosi se na izložene slučajeve oboljenja.

$$Prevenirana frakcija izloženih (\widehat{PF}_e) = \frac{\widehat{CI}_0 - \widehat{CI}_1}{\widehat{CI}_0}$$

Slika 31. Prikaz formule za izračunavanje prevenirane frakcije izloženih

## 5.5 URADITE ZADATAK

**A) Odgovorite na postavljena pitanja.**

1. Kako biste interpretirali odnos rizika od 4,5?

---

---

2. Izračunato je da odnos stopa, za stope mortaliteta kod obolelih i neobolelih od dijabetesa, iznosi 2,8. Zaokružite tačnu interpretaciju.

- a) Oni sa dijabetesom imaju 2,8 puta veću verovatnoću da uginu od onih bez dijabetesa.
- b) Životinje imaju 2,8 puta veću verovatnoću da će uginuti od dijabetesa, nego od bilo kojeg drugog oboljenja.
- c) Stopa mortaliteta kod životinja obolelih od dijabetesa bila je 2,8 puta veća, nego stopa mortaliteta kod životinja neobolelih od dijabetesa.

3. Kako biste interpretirali unakrsni odnos od 0,5?

---

---

4. Navedite u kojoj situaciji je unakrsni odnos približno jednak odnosu rizika.

---

---

5. Zaokružite pojmove koji su istoznačni razlici rizika.

- a) apsolutni rizik;
- b) atributivni rizik;
- c) dodatni rizik;
- d) relativni rizik.

6. Razlika stopa incidencije ne može se izračunati iz \_\_\_\_\_ studije.

7. Navedite čime je određen populacioni atributivni rizik.

---

---

8. Srazmera za koju bi se smanjila stopa incidencije određenog ishoda među izloženima, ako bi se otklonila izloženost, naziva se: \_\_\_\_\_.

---

9. Napišite formulu za izračunavanje atributivne frakcije populacije: \_\_\_\_\_.

10. Napišite pojam koji je istoznačan pojmu efikasnost vакcine: \_\_\_\_\_.

**B) Na sledećem primeru izračunajte mere učestalosti oboljenja, mere jačine povezanosti i mere potencijalnog uticaja:**

Prvo pročitajte opšte podatke i rezultate kohortne studije, potom sastavite tabelu 2 x 2. Nakon što izračunate vrednosti upišite ih u predviđeno polje i zabeležite podatke koji nedostaju u interpretaciji mera jačine povezanosti i mera potencijalnog uticaja. Za izračunavanje mera učestalosti oboljenja pogledajte prethodno poglavlje.

PODACI KOHORTNE STUDIJE	REZULTATI KOHORTNE STUDIJE
<p>U velikom stаду goveda sprovedena je kohortna studija sa ciljem da se ustanovi da li preuhranjenost (gojaznost) krava u vreme teljenja utiče na pojavu ketoze. Ukupno je 617 krava praćeno 4 meseca nakon teljenja i za svaku kravu je ubeleženo vreme teljenja i indeks telesne kondicije – BCS (pretpostavljeno je da vrednost BCS <math>\geq 4</math> predstavlja faktor rizika), kao i vreme pojave ketoze kod onih koje su obolele. Potom je za svaku kravu izračunato vreme provedeno pod rizikom (krava koja je razvila ketozu nije više doprinosila vremenu provedenim pod rizikom).</p>	<p>Ukupno praćenih krava: 617      Ukupno obolelih od ketoze: 217      Ukupno neobolelih od ketoze: 400      Ukupno krava sa BCS <math>\geq 4</math>: 101      Obolelih od ketoze sa BCS <math>\geq 4</math>: 60      Ukupno krava sa BCS <math>&lt;4</math>: 516      Obolelih od ketoze sa BCS <math>&lt;4</math>: 157      Vreme pod rizikom (krava–meseci):        - Za krave sa BCS <math>\geq 4</math>: 284        - Za krave sa BCS <math>&lt;4</math>: 1750</p>  <p>BSC 4 – granična vrednost</p>

**Tabela 2 x 2**

Status oboljenja	BSC		Ukupno
	$\geq 4$ :	$<4$ :	
<b>Ketoza +</b>			
<b>Ketoza -</b>			
Ukupno krava			
Krava–meseci			

### Mere učestalosti oboljenja

Mera	Formula, izračunavanje i vrednost	Interpretacija
Kumulativna incidencija <b>R</b>		____ % svih krava je imalo ketozu.
Kumulativna incidencija neizloženih <b>RE-</b>		____ % normalno uhranjenih krava je imalo ketozu.
Kumulativna incidencija izloženih <b>RE+</b>		____ % preuhranjenih krava je imalo ketozu.
Stopa incidencije <b>I</b>		____ slučajeva ketoze po krava-mesecu je u celoj populaciji.
Stopa incidencije neizloženih <b>IE-</b>		____ slučajeva ketoze po krava-mesecu je kod normalno uhranjenih krava.
Stopa incidencije izloženih <b>IE+</b>		____ slučajeva ketoze po krava-mesecu je kod preuhranjenih krava.

### Mere jačine povezanosti

Mera	Formula, izračunavanje i vrednost	Interpretacija
Odnos rizika <b>RR</b>		Kod preuhranjenih krava je ____ puta verovatnije da će razviti ketozu u odnosu na krave normalne uhranjenosti.
Odnos stopa incidencije <b>IR</b>		Stopa ketoze kod preuhranjenih krava je bila ____ veća nego stopa kod krava normalne uhranjenosti.
Unakrsni odnos <b>OR</b>		Srazmerna ketoze kod preuhranjenih krava je bila ____ veća nego srazmerna ketoze kod krava normalne uhranjenosti.

## Mere potencijalnog uticaja

Mera	Formula, izračunavanje i vrednost	Interpretacija
Razlika rizika <b>RD</b>		Na svakih 100 preuhranjenih krava, ____ je imalo ketozu usled preuhranjenosti. (pod pretpostavkom uzročnosti)
Razlika stopa incidencije <b>ID</b>		Krave sa BSC $\geq 4$ imale su ____ dodatnih slučajeva ketoze na 100 krava–meseci u poređenju s kravama koje su imale BSC $< 4$ .
Populacioni atributivni rizik <b>PAR</b>		Za bilo kojih 100 krava u ovoj populaciji, ____ je imalo ketozu, što se može pripisati tome što su bile preuhranjene.
Atributivna frakcija izloženih <b>AFe</b>		____ % pojavljivanja ketoze kod preuhranjenih krava može se pripisati tome što su bile preuhranjene.
Atributivna frakcija populacije <b>AFp</b>		____ % pojavljivanja ketoze u populaciji može se pripisati nekim preuhranjenim kravama.

- C) Na osnovu podataka iz prethodnog zadatka izračunajte interval poverenja za odnos rizika (*RR*) na nivou poverenja od 95% u kompjuterskom programu *OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* ([http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)) (Ref. 29):

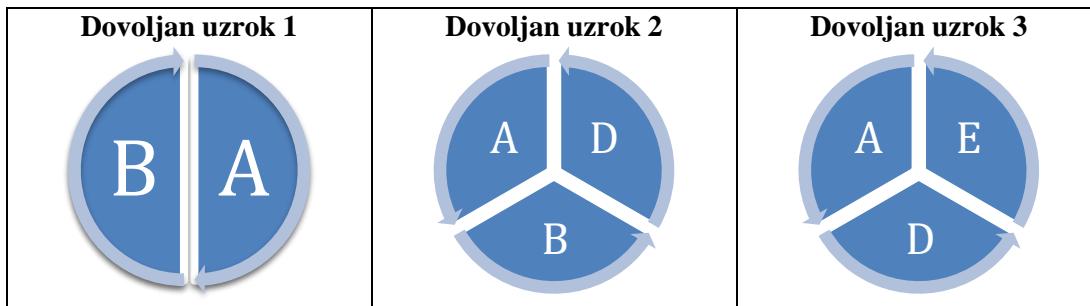
Za odnos rizika (*RR*) \_\_\_\_ gornja granica poverenja iznosi \_\_\_\_\_, dok donja granica poverenja iznosi \_\_\_\_\_ na nivou poverenja od 95%.

The screenshot shows the OpenEpi software interface. On the left, there is a navigation tree with categories like Home, Info and Help, New, Choosing a method, Using OpenEpi, Outputs, Licencing/Disclaimer, History, Language/Options/Settings, Calculator, Counts, Std Mort.Ratio, Proportion, Two by Two Table (which is circled in green), Dose-Response, R by C Table, Matched Case Control, Screening, and Person Time. The main window has tabs for Start, Enter, Results, Examples, and Help. Under Results, there are buttons for Clear, Settings, Conf level-95%, Calculate, Add Stratum, Stratum 1, and Delete Stratum. Below these is a 'Point Estimates' table:

Type	Value	Lower, Upper	Type
Risk in Exposed	83.33%	41.78, 98.86	Taylor series
Risk in Unexposed	16.67%	1.136, 58.22	Taylor series
Overall Risk	50%	25.38, 74.62	Taylor series
Risk Ratio	5	0.8065, 31*	Taylor series
Risk Difference	66.67%	24.5, 108.8*	Taylor series
Etiologic fraction in pop.(EFp)	66.67%	14.45, 100	Taylor series
Etiologic fraction in exposed(EFe)	80%	-24, 96.77	

On the right, there is a section titled 'Risk-Based\* Estimates and 95% Confidence Intervals' with a note '(Not valid for Case-Control studies)'. It includes a 'Confidence Limits' column with a yellow arrow pointing to it. The table data is identical to the one above.

D) Na dijagramu su prikazana 3 dovoljna uzroka za oboljenje  $X$  koje se javlja u populaciji koja nas zanima. Od 100 slučajeva koji se javljaju u populaciji, 25 slučajeva se dešava zbog dovoljnog uzroka 1, 40 slučajeva se dešava zbog dovoljnog uzroka 2, a 35 slučajeva se dešava zbog dovoljnog uzroka 3. Na osnovu Rotmanovog modela komponente i uzroka zaokružite najtačniju izjavu:



U ovoj populaciji:

- a) Atributivna frakcija za  $B$  komponentu uzroka oboljenja  $X$  je 66%.
- b) Atributivna frakcija za  $B$  komponentu uzroka oboljenja  $X$  je 65%.
- c) Atributivna frakcija za  $E$  komponentu uzroka oboljenja  $X$  je 33%.

## 5.6 LITERATURA

### *Udžbenici i monografije:*

1. Cleophas TJ, Zwinderman AH, Cleophas TF. Statistics applied to clinical trials : self-assessment book. New York, US: Springer Science+Business Media, LLC; 2002.
2. Dohoo IR, Martin WS, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada: AVC, Inc.; 2003.
3. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. ActivEpi Companion Textbook : A supplement for use with the ActivEpi CD-ROM. New York, US: Springer; 2003.
4. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. A Pocket Guide to Epidemiology. New York, US: Springer; 2007.
5. Last JM. A dictionary of epidemiology, Fourth edition. New York, US: Oxford University Press, Inc.; 2001.
6. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2001.
7. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology : an introduction. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
8. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology – an introduction. Hawkshead Lane, North Mymms, Hatfield, Hertfordshire, UK: Epidemiology Division, Department of Veterinary Clinical Sciences, The Royal Veterinary College, University of London; 2002.
9. Radovanović Z. Terenska epidemiologija : istraživanje epidemije. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2000.
10. Radovanović Z, Radovanović I, Spasić M, Todorović B, Petrović B, Veličković Z, i saradnici. Epidemiologija, 3. izmenjeno izdanje, udžbenici: 102. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2012.
11. Thrusfield M. Veterinary epidemiology, Third edition. Oxford, UK: Blackwell Science, Ltd; 2007.
12. Valčić M. Opšta epizootiologija. Beograd, Srbija: M. A. Valčić; 1998.

### *Originalni radovi*

13. Barratt A, Wyer PC, Hatala R, McGinn T, Dans AL, Keitz S, et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2004;171(4):353–8.
14. Bland JM, Altman DG. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7247):1468.
15. Feng C, Wang H, Wang B, Lu X, Sun H, Tu XM. Relationships among three popular measures of differential risks: relative risk, risk difference, and odds ratio. *Shanghai archives of psychiatry*. 2016;28(1):56–60.
16. Grimes DA, Schulz KF. Making sense of odds and odds ratios. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(2 Pt 1):423–6.
17. Knol MJ, Le Cessie S, Algra A, Vandebroucke JP, Groenwold RH. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: alternatives to logistic regression. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(8):895–9.

18. Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. American journal of epidemiology. 2008;168(9):1073–81.
19. Noordzij M, van Diepen M, Caskey FC, Jager KJ. Relative risk versus absolute risk: one cannot be interpreted without the other. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association. 2017;32(suppl\_2):ii13-ii8.
20. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. American journal of public health. 1998;88(1):15–9.
21. Rowe AK, Powell KE, Flanders WD. Why population attributable fractions can sum to more than one. American journal of preventive medicine. 2004;26(3):243–9.
22. Simon SD. Understanding the odds ratio and the relative risk. Journal of andrology. 2001;22(4):533–6.
23. Viera AJ. Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? Southern medical journal. 2008;101(7):730–4.
24. Walter SD. Attributable risk in practice. American journal of epidemiology. 1998;148(5):411–3.
25. Zhang J, Yu KF. What's the Relative Risk?A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes. JAMA. 1998;280(19):1690–1.

***Internet izvori:***

26. <https://www.lsuagcenter.com/~/media/system/9/4/0/9/9409c6b1bfa0f1ee55b2292512805d96/pub3450.pdf>  
(Body Condition Scoring System (BCS) for Beef Cattle; Jason E. Holmes, County Agent and Regional Livestock Specialist, Union Parish Ryon S. Walker, Ph.D., PAS, Assistant Professor and Beef Project Leader, Hill Farm Research Station; Pub. 3450 (online only) 8/15)
27. <http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt MPH-Modules/EP/EP713 RandomError/EP713 RandomError6.html>  
(Confidence Intervals and p-Values; Wayne W. LaMorte, MD, PhD, MPH, Boston University School of Public Health)
28. [http://predmet.singidunum.ac.rs/pluginfile.php/887/mod\\_folder/content/0/URZ%201.pdf?forcedownload=1](http://predmet.singidunum.ac.rs/pluginfile.php/887/mod_folder/content/0/URZ%201.pdf?forcedownload=1)  
(Upravljanje rizikom 1; Prof. dr Lidija Barjaktarović, Univerzitet Singidunum, Beograd)
29. [http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)  
(Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. www.OpenEpi.com, updated 2013/04/06, accessed 2020/05/03.)
30. <https://www.openepi.com/PDFDocs/TwobyTwoDoc.pdf>  
(Two by Two Tables Containing Counts (TwobyTwo); Kevin M. Sullivan, PhD, MPH, MHA, Associate Professor, Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, USA)

## **6. HIJERARHIJA POPULACIJA, VALIDNOST, PRECIZNOST, GREŠKE I PRISTRASNOST**

Tačnost predstavlja opšti termin koji označava odsustvo svih vrsta grešaka. U jednom modernom konceptualnom okviru ukupni cilj epidemiološke studije jeste tačnost u merenju parametra.

Osnovni cilj većine epidemioloških istraživanja jeste da se dođe do validne (valjane) ocene mere efekta za koji smo zainteresovani. Već je rečeno da mera efekta predstavlja veličinu koja izražava efekat nekog faktora na učestalost ili na rizik odgovarajućeg ishoda vezanog za zdravlje.

U ovom poglavlju biće definisana hijerarhija populacija, objašnjena i razdvojena validnost i preciznost, definisane greške, uveden i objašnjen pojam pristrasnosti (sa vrstama pristrasnosti i primerima) i razmotreni pristupi za rešenje problema pristrasnosti.

Primena i analiza, kao dve ključne karakteristike određenog dizajna epidemiološke studije, odražavaju nastojanje epidemiologa da osiguraju dobijanje validnih (valjanih) rezultata epidemioloških istraživanja. Pojam validnost se odnosi na odsustvo sistematske greške u rezultatima, odnosno na to da će validne mere povezanosti u studijskoj populaciji imati istu vrednost kao istinska mera u ciljnoj populaciji (osim za varijacije nastale usled greške u uzorkovanju). Za rezultat se kaže da je pristrasan onda kada se razlikuju mere povezanosti utvrđene u studijskoj populaciji i ciljnoj populaciji.

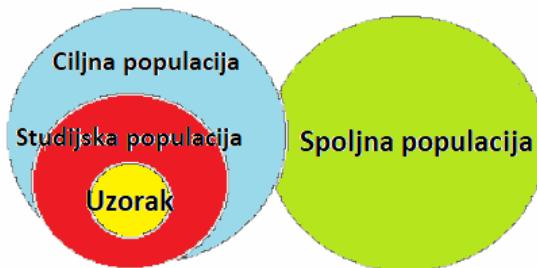
Validnost u epidemiološkim studijama tiče se metodoloških nesavršenosti koje mogu da iskrive zaključke donete u vezi s odnosom izloženost – oboljenje. Ukoliko tih nesavršenosti nema, kaže se da je studija validna. U slučaju da nesavršenosti postoje, razmere te iskrivljenosti u odnosu na tačne zaključke zovemo pristrasnost. Validnost studije je ono ka čemu stremimo, dok je pristrasnost ono što nas sprečava da dođemo do validnih rezultata.

Da bi se objasnila razlika između validnosti i preciznosti, potrebno je objasniti i shvatiti hijerarhiju populacija koje se uzimaju u razmatranje u svim epidemiološkim studijama.

### **6.1 HIJERARHIJA POPULACIJA**

U opštem epidemiološkom smislu pod populacijom se podrazumevaju sve jednike u nekoj zemlji ili na određenom geografskom području, dok se pod gustinom populacije podrazumeva broj jedinki u odnosu na raspoloživi prostor. Obično se identifikuju različite populacije kada razmišljamo o validnosti epidemiološke studije. Ove populacije mogu se sadržati unutar drugih ili se mogu preklapati.

U osnovi postoje četiri grupe i to: uzorak, studijska populacija, ciljna populacija i spoljnja populacija.



Slika 1. Shematski prikaz hijerarhije populacija (ref. 2, 3, 10)

Dobar primer za hijerarhiju populacija predstavlja uzgoj goveda. Uzorak predstavljuju slučajno odabrana telad iz 5 štala od ukupno 20 štala u jednoj zadruzi. Studijsku populaciju predstavljaju sva telad u tih 5 štala. Ciljnu populaciju predstavljaju sva telad u 20 štala u jednoj zadruzi, dok spoljnju populaciju predstavljaju sva telad u Republici Srbiji.

### 6.1.1 UZORAK

Uzorak predstavlja odabrani podskup populacije, odnosno grupu jedinki od kojih se dobijaju podaci u studiji. Može da bude slučajan ili neslučajan, reprezentativan ili nereprezentativan. Moguće je razlikovati više vrsta uzoraka, o čemu će biti više reči kasnije. Rezultati dobijeni iz uzorka koriste se da bi se došlo do zaključaka o većim populacijama.

### 6.1.2 STUDIJSKA POPULACIJA

Studijska populacija se odnosi na grupu jedinki koju naš uzorak zapravo predstavlja i koju je obično moguće proučavati na izvodljiv način. Definiše se još i kao *populacija odabrana za istraživanje*.

U odabiru studijske populacije možemo biti ograničeni na uzorkovanje iz klinika ili na uzorkovanje na određenim mestima i u određeno vreme. Studijska populacija može biti ograničena i praktičnjim izborom, što u idealnim uslovima ne bismo želeli.

### 6.1.3 CILJNA POPULACIJA

Ciljna populacija se sastoji od grupe jedinki ograničenog interesa; recimo jedinki iz nekog određenog grada ili zajednice, koje su pod rizikom da postanu slučajevi. Jasno je da svi slučajevi dolaze iz ciljne populacije jer da nisu pod rizikom, ne bi ni postali slučajevi. Velika je šansa da će u ciljnoj populaciji biti jedinki koje, iako su pod rizikom, možda neće postati slučajevi. Ciljna populacija se još naziva i *studijska baza* ili *izvorna populacija*.

U definisanju ciljne populacije treba biti oprezan jer se ovaj pojam nekada koristi da označi populaciju iz koje se izvlači uzorak, a nekada da uputi na referentnu populaciju, odnosno na populaciju na koju zaključci treba da se odnose.

Statističke zaključke možemo donositi u smeru koji se kreće od uzorka do studijske populacije, ali bi bilo dobro da možemo da donosimo zaključke od uzorka do ciljne populacije. Nažalost, moguće je da studijska populacija, odnosno populacija koja je zapravo predstavljena u našem uzorku, ne bude predstavnik ciljne populacije.

U jednostavnom slučaju se svaki član studijske populacije takođe nalazi u ciljnoj populaciji, tj. samo se i proučavaju jedinke koje su pod rizikom. Kada studijska populacija reprezentuje ciljnu populaciju, a uzorak reprezentuje studijsku populaciju, onda nema pristrasnosti izbora (dok druge mogu da budu prisutne) u izvođenju zaključka od uzorka do ciljne populacije.



Slika 2. Prikaz centriranosti uzorka, studijske i ciljne populacije s očuvanom reprezentativnošću  
(ref. 2, 3, 10)

#### 6.1.4 SPOLJNA POPULACIJA

Spoljna populacija je populacija koja se razlikuje od studijske populacije. U pitanju je populacija u odnosu na koju bismo želeli da generalizujemo rezultate, na primer, populacija u drugom gradu ili zajednici.

U službi javnog zdravlja epidemiologa uvek brine zdravljje opšte populacije iako često iz praktičnih razloga mora proučavati i manje potpopulacije. Što se tiče statističkih zaključaka koji su zasnovani na uzorku, da bismo generalizovali rezultate u odnosu na spoljašnju populaciju, studijska populacija mora sama po sebi biti reprezentativna u odnosu na spoljašnju populaciju. To je, međutim, često teško ostvariti.

### 6.2 VALIDNOST

Pojam validnost (valjanost) potiče od latinske reči *validus* (*jak*) i ima više značenja zavisnih od prideva ili fraze uz koje se javlja. U epidemiologiji u osnovi razlikujemo mernu validnost i studijsku validnost. Kada je u pitanju validnost epidemiološkog istraživanja, primarni značaj ima studijska validnost (o kojoj će zbog toga biti više reči), dok se merna validnost pominje samo radi razgraničavanja pojmova.

Pojam validnost odnosi se na opšte pitanje postoji li, ili ne, nesavršenost u dizajnu epidemiološke studije, u metodama prikupljanja podataka ili u metodama analize podataka, koja bi mogla dovesti do iskrivljivanja zaključaka donesenih o odnosu izloženost – oboljenje.

#### 6.2.1 MERNA VALIDNOST

Merna validnost predstavlja izraz stepena u kojem rezultat merenja zaista odražava ono što se meri. Razlikuje se više vrsta merne validnosti i to: konstrukcionala, sadržinska i kriterijumska.

### **6.2.1.1 KONSTRUKCIONA VALIDNOST**

Konstrukcionalna validnost predstavlja stepen u kojem merenje odgovara teorijskim konceptima (konstrukcijama) koji se odnose na ispitivani fenomen. Označava se i sinonimom *koncepcionalna validnost*. Ako se, primera radi, na osnovu teorijskih saznanja, očekuju promene određenog fenomena s uzrastom, merenje zadovoljavajuće konstrukcione validnosti mora odražavati te promene.

### **6.2.1.2 SADRŽINASKA VALIDNOST**

Sadržinska validnost predstavlja stepen u kojem merenje obuhvata područje ispitivanog fenomena. Na primer, merenje funkcionalnog stanja zdravlja treba da uključi aktivnosti svakodnevnog života jedinke (radno funkcionisanje i sl.).

### **6.2.1.3 KRITERIJUMSKA VALIDNOST**

Kriterijumska validnost predstavlja stepen u kojem merenje odgovara nekom spoljnom kriterijumu ispitivanog fenomena. Moguće je razlikovati dva aspekta kriterijumske validnosti i to: tekuću validnost i prediktivnu validnost.

Kod tekuće validnosti se i merenje i kriterijum odnose na istu vremensku tačku. Primer bi predstavljala vizuelna inspekcija rane prilikom traženja tragova infekcije, uz istovremeno uzimanje uzorka za bakteriološki pregled, u cilju provere validnosti.

Kod prediktivne validnosti validnost merenja se izražava u odnosu na njenu sposobnost predviđanja kriterijuma. Za studente bi najbolji primer bio test akademskih sklonosti, čija se validnost proverava prema kasnijim akademskim dostignućima.

## **6.2.2 STUDIJSKA VALIDNOST**

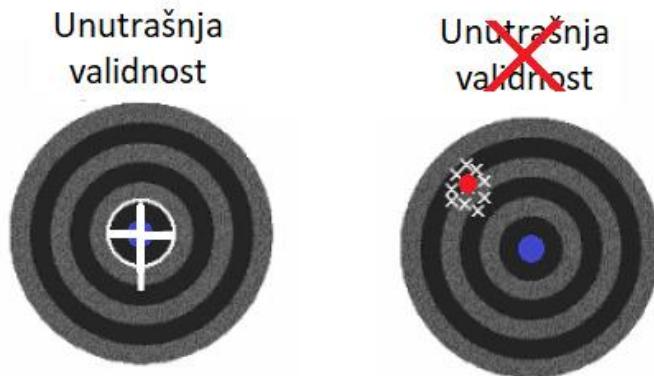
Studijska validnost predstavlja stepen u kojem su opravdani zaključci izvedeni na osnovu studije, naročito uopštavanja protegnuta van ispitivanog uzorka, kada se uzmu u obzir metode ispitivanja, reprezentativnost ispitivanog uzorka i priroda populacije iz koje uzorak potiče. Razlikuju se dve vrste studijske validnosti i to: unutrašnja i spoljna. Odmah treba reći da epidemiološke definicije pojmove unutrašnje i spoljne validnosti ne odgovaraju potpuno nekim definicijama koje se nalaze u sociološkoj literaturi.

U epidemiološkom smislu problemi s validnošću u vezi su s metodološkim nesavršenostima (u dizajnu epidemiološke studije, metodama prikupljanja podataka ili metodama analize podataka), koje mogu da utiču na to da li studija cilja na tačan populacijski parametar. Treba napomenuti da na validnost utiče sistematska greška.

Gađanje mete pruža dobar primer za ilustrovanje razlike između unutrašnje i spoljne validnosti.

### 6.2.2.1 UNUTRAŠNJA VALIDNOST

Unutrašnja validnost razmatra pitanje da li nišanimo ili ne nišanimo centar mete. Ako nišanimo u ovu crvenu tačku (levo i gore od samog središta mete), a ne u sred srede, onda naša studija nije unutrašnje validna.



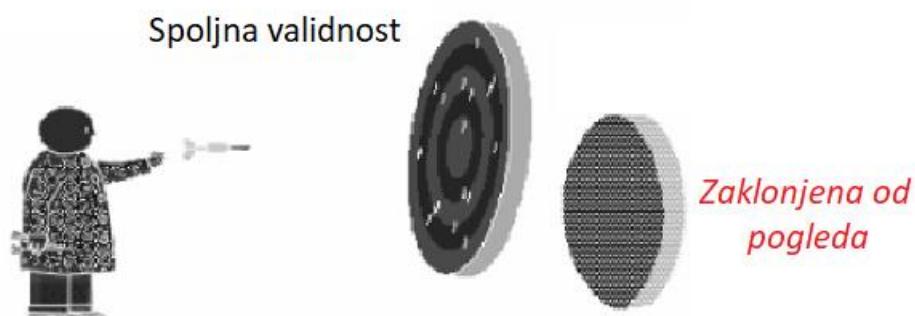
Slika 3. Prikaz gađanja meta koje ilustruju unutrašnju validnost (ref. 2, 3, 10)

Unutrašnja validnost tiče se izvlačenja zaključaka u vezi sa ciljnom populacijom, koji su zasnovani na podacima iz studijske populacije. Takvo donošenje zaključaka ne prevazilazi granice ciljne populacije ograničenog interesovanja.

Kod ove vrste validnosti su indeksna i poredbena (odnosno studijska i kontrolna) grupa odabране i upoređene na takav način da zapažene razlike među njima u odnosu na ispitivane zavisne varijabile mogu da se pripišu, kada se ostavi po strani standardna greška uzorka, jedino ispitivanom prepostavljenom efektu.

### 6.2.2.2 SPOLJNA VALIDNOST

Spoljna validnost se tiče drugačije mete. U pitanju je meta koju ne nameravamo gađati zbog toga što se njen centar zapravo i ne vidi. Drugim rečima, možemo zamisliti da je ta spoljna meta sakrivena od našeg pogleda.



Slika 4. Prikaz gađanja meta koji ilustruje spoljnu validnost (ref. 2, 3, 10)

Prepostavimo da je ta sakrivena meta na istoj putanji kao i meta koju gađamo. Tada ćemo, nišaneći sredinu mete koju vidimo, ciljati i na sredinu spoljne mete. U ovom slučaju, rezultati iz naše studijske populacije mogu biti generalizovani (ekstrapolirani) u odnosu na ovu spoljnu populaciju. Na taj način se dolazi do spoljne validnosti. Ako spoljna meta nije na putanji na kojoj je i naša meta, naša studija nema spoljnu validnost i studijski rezultati ne bi trebalo da se proširuju na spoljnu populaciju.

Spoljna validnost se tiče primenjivanja naših zaključaka (ekstrapoliranja) na spoljnu populaciju, koja je izvan domaća ograničenih interesa studije. Takvi zaključci zahtevaju sudove o drugim rezultatima i povezanim biološkim procesima. Spoljna validnost je stoga mnogo subjektivnija i manje količinski merljiva od interne validnosti. U suštini, i sama definicija ekstrapolacije kao predviđanja vrednosti promenjive van opsega zapažanja, odnosno kao predviđanje koje iz toga proistiće, ukazuje na potencijalnu subjektivnost.

Studija ima spoljnu validnost ili mogućnost generalizacije ako može da pruži nepristrasne zaključke o spoljnoj populaciji (mimo učesnika u studiji, odnosno studijske populacije). Ovaj aspekt validnosti ima smisla jedino u odnosu na određenu spoljnu populaciju.

### 6.3 PRECIZNOST

Preciznost predstavlja kvalitet vezan za strogu definisanost, odnosno formulisanost. Jedno od merila preciznosti jeste broj razgraničavajućih alternativa iz kojih je merenje proisteklo, čiji izraz može nekada da bude broj cifara (recimo, decimala) kojima se izražava rezultat merenja. Drugo merilo preciznosti jeste standardna greška merenja, odnosno standardna devijacija serije ponavljanih određivanja iste kvantitativne vrednosti. Treba znati da preciznost ne podrazumeva tačnost. U statistici se preciznost definiše kao inverzna vrednost varijanse merenja.

Prilikom izrade dizajna epidemioloških studija i pri tumačenju podataka uvek se mora imati na umu prisustvo slučajnih varijacija. Uopšteno govoreći, mali brojevi dovode do nepreciznih procena. Stoga se male razlike zasnovane na malim brojevima moraju prihvati s oprezom, jer su te razlike najverovatnije posledica slučajnih varijacija nečega što se može interpretirati.

Procene odnosa mera (npr. relativni rizik) na osnovu retkih podataka vrlo su podložne nestabilnostima. Na primer, relativni rizik od 5,0 izmeren na osnovu pojave četiri slučaja među neizloženim postaje dvostruko veći (10,0) ako se dva neizložena slučaja propuste kroz nespretnost u uzorkovanju, merenju, prikupljanju podataka (misli se na podatke koji nedostaju) ili iz drugih razloga. Ako se propuste tri neizložena slučaja, relativni rizik će biti 20,0.

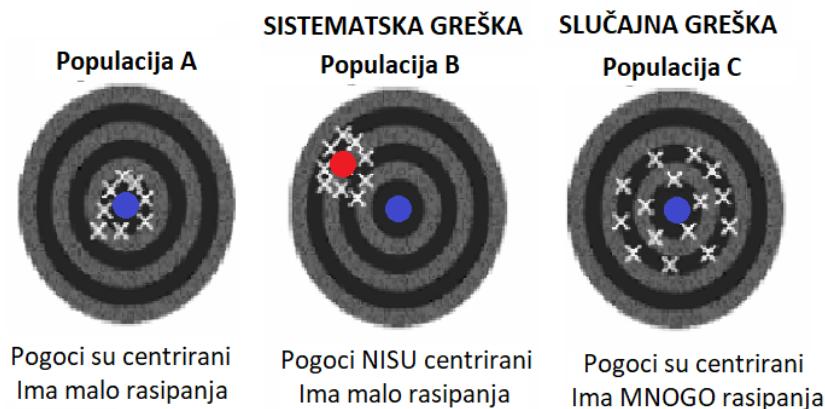
U epidemiološkom smislu problemi u vezi s preciznošću se, uglavnom, tiču statističkog zaključka u vezi s parametrima populacije na koju se cilja. Treba napomenuti da na preciznost utiče slučajna greška.

Intervali poverenja i drugi postupci za procenu potencijala za slučajne varijacije u studiji ne povećavaju preciznost, već je samo kvantifikuju. Glavne strategije za smanjenje uloge slučajnih grešaka su: 1) povećati veličinu uzorka (misli se na veći uzorak); 2) poboljšati postupak uzorkovanja (misli se na strategiju uzorkovanja); 3) smanjiti varijabilnost merenja (korišćenjem strogih mernih protokola, boljih instrumenata ili proseka više merenja); i 4) koristiti statistički efikasnije analitičke metode (treba znati da se statistički postupci razlikuju u svojoj efikasnosti, tj. u stepenu preciznosti koja se može dobiti od date veličine uzorka).

## 6.4 GREŠKE

U osnovi greške predstavljaju lažan ili pogrešan rezultat dobijen tokom istraživanja, odnosno eksperimenata. Greške su neizbežne, ali cilj nam je da ih svedemo na minimum ili, ako u tome nismo uspeli, da ne smetnemo s umna njihov uticaj na dobijene rezultate. O slučajnim (nasumičnim) greškama govorimo kada su dobijeni rezultati manje-više ravnomerno raspoređeni oko stvarnih vrednosti, tj. ako su nekada ispod, a nekada iznad njih. Predstava o realnom stanju tada obično nije ozbiljnije iskrivljena, pa ove greške imaju manji značaj. Problem nastaje kada su odstupanja stalno ili pretežno u jednom smeru, znači ako epidemiolog uporno beleži rezultate koji su sve vreme viši (ili niži) od realnih. Na taj način on u svoje rezultate ugrađuje tzv. sistematsku grešku, često poistovećivanu sa nešto opštijim pojmom pristrasnosti (pristrasnost u epidemiologiji nema podjednako negativnu konotaciju kao u svakodnevnom govoru).

Pomenuta dva tipa greške razlikovaćemo tako što ćemo epidemiološku studiju doživeti kao gađanje mete. Plava tačka u sredini mete simbolise stvarnu meru efekta procenjenu u okviru populacije za koju smo zainteresovani (pojam *plava tačka* se odnosi na središte mete). Svaki trag pogotka predstavlja procenu pravog efekta dobijenog iz jedne od verovatno mnogih studija sprovedenih u svakoj od tri populacije.



Slika 5. Prikaz meta koje ilustruju slučajnu i sistematsku grešku (ref. 2, 3, 10)

Na meti *A* pogoci su centrirani oko plave tačke. Iako je nijedan nije pogodio, svi pogoci su udarili drugi deo mete. Na meti *B* pogoci su svi daleko od centra, ali je njihova rasutost otprilike ista kao i rasutost pogodaka na meti *A*. Što se tiče mete *C*, pogoci su centrirani oko plave tačke, ali su razuđeniji nego na meti *A*.

### 6.4.1 SLUČAJNE GREŠKE

Sve mete ilustruju slučajnu grešku, grešku do koje se dolazi onda kada postoji razlika između neke procene izračunate na osnovu podataka iz studije i mere efekta koji se zapravo procenjuje. Mete *A* i *B* predstavljaju isti iznos slučajne greške, jer je u osnovi ista rasutost pogodaka oko plave tačke na meti *A*, kao i oko crvene tačke na meti *B*. Nasuprot tome, meta *C*, na kojoj su pogoci s mnogo rasipanja, prikazuje veću slučajnu grešku nego u slučaju meta *A* i *B*.

Što su pogoci rasutiji, to je veća slučajna greška, a manja preciznost bilo kojeg pogotka. Preciznost je povezana s brojem pojedinačnih varijacija od pogotka do pogotka, ako se uzme u obzir tačka na koju se ciljalo. Drugim rečima, preciznost odražava variabilnost uzorkovanja.

Već je rečeno da na preciznost utiče slučajna greška i to ne treba zaboraviti. Slučajna (nasumična) greška deo je varijacije merenja koji nema uočljive veze s bilo kojim drugim merenjem ili promenljivom, zbog čega se obično smatra posledicom slučaja.

## 6.4.2 SISTEMATSKE GREŠKE

Sistematska greška je ilustrovana poređenjem mete *A* s metom *B*. Na meti *A* ciljana je plava tačka, dok na meti *B* nije ciljana plava tačka, već su tragovi centrirani oko crvene tačke. (pojam *crvena tačka* odnosi se na tačku gore levo u odnosu na sam centar populacije *B*).

Udaljenost između plave i crvene tačke meri sistematsku grešku u vezi s metom *B*. Nasuprot tome, na meti *A* nema sistematske greške.

Do sistematske greške dolazi onda kada postoji razlika između prave mere efekta i onoga što je zapravo procenjeno. Kažemo da je studija validna ako sistematska greška ne postoji. Stoga se validnost odnosi na pitanje da li je studija usmerena na tačnu meru efekta, što je predstavljeno središtem mete. Nažalost, u epidemiološkim i drugim istraživanjima središte mete je obično nepoznato. Usled toga je teško odrediti količinu greške, a evaluacija greške je, donekle, uvek subjektivna.

Već je rečeno da na validnost utiče sistematska greška i to ne treba zaboraviti. Drugim rečima, sistematska greška često ima prepoznatljiv izvor, npr. neispravan merni instrument ili neisravan šablon, vodeći stalno greškama u istom smeru. Na taj način se pojavljuje pristrasnost.

## 6.5 PRISTRASNOST

Na pristrasnost po definiciji ne utiče veličina uzorka. Umesto toga, pristrasnost zavisi od uključivanja i zadržavanja učesnika studije i od merenja.

Definicija pristrasnosti u epidemiologiji (zasnovana na Klajnbaumu, Kuperu i Morgenšternu) jeste mera u kojoj se procena razlikuje od stvarne vrednosti parametra koji se procenjuje, čak i nakon što se veličina uzorka poveća do tačke kada je slučajna varijacija zanemarljiva. Ova definicija se zasniva na statističkom konceptu doslednosti.

Pristrasnost je svaki postupak ili proces koji vodi odstupanju rezultata, odnosno zaključaka od istine. Pristrasnost može da se definiše i kao svaki trend u prikupljanju, analizi, tumačenju ili prikazu podataka koji može da vodi zaključcima sistematski različitim od istine.

### 6.5.1 OSNOVNE VRSTE PRISTRASNOSTI

Opisano je preko 50 vrsta pristrasnosti do kojih može da dođe u bilo kojoj fazi istraživanja. Za epidemiologiju su najznačajnije pristrasnost izbora, informativna pristrasnost i pridruženost.

#### 6.5.1.1 PRISTRASNOST IZBORA

Pristrasnost izbora označava grešku usled sistematskih razlika u karakteristikama između onih koji su odabrani za ispitivanje i onih koji nisu. Ova vrsta pristrasnosti može da nastane ako

se pogrešno odabere uzorak, pa se nekritički uopštavaju rezultati zasnovani na pregledu nereprezentativne grupe ispitanika. Pristrasnost izbora obesnažuje zaključivanje i uopštavanje, koji bi inače mogli da ishode iz epidemioloških studija. To je čest i često previđan problem.

Jasno je da se pristrasnost izbora odnosi na sistematske greške koje mogu da nastanu zbog načina na koji su ispitanici odabrani za epidemiološku studiju ili usled gubitka ispitanika (u kohortnoj studiji ili pri analizi podataka). Dobar primer je sprovođenje ispitivanja određene bolesti kod trkačih konja. Ovde vrlo verovatno može biti prisutna pristrasnost izbora jer se najčešće radi o zdravoj populaciji. Isto tako, ako se ispituju sportske povrede koštano-mišićnog sistema u navedenoj populaciji, verovatno će biti prisutna pristrasnost izbora.

Primer predstavlja neadekvatan izbor grupe za poređenje u anamnističkim studijama, ograničavanje izbora na jedinke koje dobrovoljno učestvuju (samoodabir ispitanika) ili jedinke prisutne na određenom mestu u određeno vreme ili samo na hospitalizovane. Dakle, do pristrasnosti izbora dolazi usled faktora koji utiču na odabir ispitanika za epidemiološku studiju ili faktora koji su u vezi sa željom da se učestvuje u istraživanju.

Najznačajnije vrste pristrasnosti izbora su: gubitak u toku praćenja, pristrasnost otkrivanja, Nejmanova pristrasnost i Berksonova pristrasnost.

Verovatnoća izbora odnosi se na verovatnoću da će jedinka iz jednog od četiri polja tablice kontingencije u ciljnoj populaciji biti član studijske populacije, jer studijska populacija predstavlja uzorak ciljne populacije. Da bismo kvantifikovali način na koji može doći do pristrasnosti izbora, moramo uzeti u obzir osnovne parametre koji se nazivaju *koeficijenti izbora*. Postoje četiri takva koeficijenta izbora: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) i delta ( $\delta$ ), koji odgovaraju četvoropoljnoj tablici kontingencije u odnosu na izloženost i obolevanje.

Pristrasnost izbora je  $> 0$ ,  $= 0$  ili  $< 0$ , u zavisnosti od toga da li je unakrsni odnos verovatnoća izbora  $> 1$ ,  $= 1$ , ili  $< 1$ . Deo  $= 0$  ovog pravila navodi uslove za odsustvo pristrasnosti, dok delovi  $> 0$  i  $< 0$  navode uslove za pravac pristrasnosti. Ipak, tumačeći ovo pravilo, moramo imati na umu da znak jednakosti znači *značajno* jednak, a ne *potpuno* jednak, a slično tumačenje treba primeniti i na znakove veće i manje.

$$\text{Pristrasnost OR} \left\{ \begin{array}{ll} > 0 & \text{ako je } \frac{\alpha \delta}{\beta \gamma} > 1 \\ = 0 & \text{ako je } \frac{\alpha \delta}{\beta \gamma} = 1 \\ < 0 & \text{ako je } \frac{\alpha \delta}{\beta \gamma} < 1 \end{array} \right.$$

Slika 6. Pravilo za tumačenje pristrasnosti izbora na osnovu verovatnoća izbora (ref. 2, 3, 10)

To znači da je pristrasnost izbora prisutna za unakrsni odnos kada  $\alpha\delta/\beta\gamma \neq 1$ . Unakrsni odnos u ciljnoj populaciji će biti precenjen kada su  $\alpha\delta$  prezastupljeni, odnosno biće potcenjen kada su  $\beta\gamma$  prezastupljeni. Pojedini epidemiolozi pre izračunavanja unakrsnog odnosa verovatnoća izbora, izračunaju i odnose verovatnoća izbora:  $\alpha/\gamma$  (za  $D^+$ ),  $\beta/\delta$  (za  $D^-$ ),  $\alpha/\beta$  (za  $E^+$ ) i  $\gamma/\delta$  (za  $E^-$ ). Pristrasnost izbora je prisutna kada odnos verovatnoća izbora  $D^+$  nije jednak sa  $D^-$  ili odnos verovatnoća izbora  $E^+$  nije jednak sa  $E^-$ .

Pristrasnost izbora najlakše može da se shvati iz sledećeg primera za kvantitativnu procenu. Podaci iz epidemiološke studije su prikazani u sledećoj tablici kontingencije, a izračunati unakrsni odnos (*OR*) za studijsku populaciju iznosi 0,2.

	$D^+$	$D^-$
$E^+$	$a/A = \alpha$ Ciljna populacija: 400 Studijska populacija: 40 Odnosno: 400 (40)	$b/B = \beta$ Ciljna populacija: 600 Studijska populacija: 120 Odnosno: 600 (120)
$E^-$	$c/C = \gamma$ Ciljna populacija: 500 Studijska populacija: 50 Odnosno: 500 (50)	$d/D = \delta$ Ciljna populacija: 300 Studijska populacija: 30 Odnosno: 300 (30)

Tabela 1. Podaci iz epidemiološke studije za kvantitativnu procenu pristrasnosti izbora prikazani u tabeli kontingencije (Ref. 11)

Na osnovu podataka mogu da se izračunaju verovatnoće izbora:

- Verovatnoća izbora  $D^+ | E^+$ :  $40/400 = 0,1 = \alpha$
- Verovatnoća izbora  $D^+ | E^-$ :  $50/500 = 0,1 = \gamma$
- Verovatnoća izbora  $D^- | E^+$ :  $120/600 = 0,2 = \beta$
- Verovatnoća izbora  $D^- | E^-$ :  $30/300 = 0,1 = \delta$

Odnos verovatnoća izbora je sledeći:

- Odnos verovatnoća izbora  $D^+ = \alpha/\gamma = 0,1/0,1 = 1$
- Odnos verovatnoća izbora  $D^- = \beta/\delta = 0,2/0,1 = 2$
- Odnos verovatnoća izbora  $E^+ = \alpha/\beta = 0,1/0,2 = 0,5$
- Odnos verovatnoća izbora  $E^- = \gamma/\delta = 0,1/0,1 = 1$

Na osnovu izračunatih odnosa verovatnoća vidimo sledeće:

- Odnos verovatnoća izbora  $D^+ (1) \neq$  Odnos verovatnoća izbora  $D^- (2)$
- Odnos verovatnoća izbora  $E^+ (0,5) \neq$  Odnos verovatnoća izbora  $E^- (1)$

Na osnovu verovatnoće izbora može se izračunati unakrsni odnos verovatnoća izbora:  
 $(\alpha\delta)/(\beta\gamma) = (0,1 \times 0,1)/(0,2 \times 0,1) = 0,5$

Kada je unakrsni odnos verovatnoća izbora  $< 1$ , onda je pristrasnost izbora  $< 0$ , odnosno u ovoj studiji PRISUTNA JE PRISTRASNOST IZBORA okrenuta od nule, tako da vrednost *OR* od 0,2 izračunata na osnovu studijske populacije, različita od stvarne vrednosti *OR* od 0,4 u ciljnoj populaciji.

### 6.5.1.2 INFORMATIVNA PRISTRASNOST

Informativna pristrasnost predstavlja propust u merenju izloženosti ili ishoda koji ima za posledicu različit kvalitet (tačnost) informacija u upoređivanim grupama. Do informativne pristrasnosti dolazi usled faktora koji se odnose na dobijanje tačnih podataka o izloženosti,

ishodu i kovarijansama od interesa. Ova vrsta pristrasnosti se odnosi na netačne podatke, koji vode pogrešnom klasifikovanju ispitanika, bilo da je reč o grupi obolelih i zdravih, bilo da je reč o grupi izloženih ili neizloženih. Pogrešno klasifikovanje može da nastane usled netačnog merenja, uskraćenih tačnih odgovora, greške sećanja i slično.

Izvori informativne pristrasnosti nalaze se u greškama ugrađenim u upitnicima, procedurama intervjuja ili netačnim dijagnostičkim procedurama.

Verovatnoća netačne klasifikacije može biti ista u svim ispitivanim grupama (nediferencijalna pogrešna klasifikacija) ili može varirati između pojedinih grupa (diferencijalna pogrešna klasifikacija). Za dalje shvatanje potrebno je da se uvedu pojmovi senzitivnost ( $Se$ ) i specifičnost ( $Sp$ ). Ovi će pojmovi biti podrobno objašnjeni u vežbi koja se odnosi na evaluaciju dijagnostičkih testova.

Senzitivnost ( $Se$ ) predstavlja verovatnoću da će jedinka s oboljenjem biti klasifikovana kao da ima to oboljenje. Komplement  $Se$  jeste lažno negativna frakcija. Specifičnost ( $Sp$ ) predstavlja verovatnoću da će jedinka bez oboljenja biti klasifikovana kao da je nema. Komplement  $Sp$  jeste lažno pozitivna frakcija.

Dakle, ukoliko su pogrešna klasifikacija izloženosti i status ishoda nezavisni, tada se radi o nediferencijalnoj pogrešnoj klasifikaciji. Sa nediferencijalnom pogrešnom klasifikacijom za klasifikaciju oboljenja postoje sledeće formule:  $Se_{D/E+} = Se_{D/E-} = Se_D$  i/ili  $Sp_{D/E+} = Sp_{D/E-} = Sp_D$ ; dok za klasifikaciju izloženosti postoje sledeće formule:  $Se_{E/D+} = Se_{E/D-} = Se_E$  i/ili  $Sp_{E/D+} = Sp_{E/D-} = Sp_E$ . Smer informativne pristrasnosti usled nediferencijalne pogrešne klasifikacije biće okrenut prema nuli (odnosno vrednosti 1).

Suprotno prethodno navedenom, ukoliko je pogrešna klasifikacija izloženosti povezana sa statusom ishoda, tada se radi o diferencijalnoj pogrešnoj klasifikaciji. Ovde se  $Se_D$  i  $Sp_D$  statusa klasifikacije oboljenja razlikuju po nivoima izloženosti, odnosno  $Se_E$  i  $Sp_E$  se razlikuju po statusu oboljenja:  $Se_{D/E+} \neq Se_{D/E-}$  i/ili  $Sp_{D/E+} \neq Sp_{D/E-}$ ; i za klasifikaciju izloženosti:  $Se_{E/D+} \neq Se_{E/D-}$  i/ili  $Sp_{E/D+} \neq Sp_{E/D-}$ . Smer informativne pristrasnosti usled diferencijalne pogrešne klasifikacije manje je predvidljiv i može biti okrenut prema nuli ili od nule (odnosno vrednosti 1).

U informativnu pristrasnost spada takođe i pristrasnost prisećanja, koja predstavlja sistematsku grešku usled razlika u tačnosti ili kompletnosti pamćenja ranijih događaja ili iskustava. U veterinarskoj medicini navedeno je od značaja, recimo, kada vlasnik životinje po sećanju treba da saopšti heteroanamnezu.

Nediferencijalna pogrešna klasifikacija najlakše se može shvatiti iz sledećeg primera: Podaci iz epidemiološke studije za ciljnu populaciju prikazani su u sledećoj tablici kontingencije, a izračunati unakrsni odnos ( $OR$ ) iznosi 2,6.

	$E^+$	$E^-$
$D^+$	400	200
$D^-$	600	800

Tabela 2. Podaci za nediferencijalnu pogrešnu klasifikaciju iz epidemiološke studije prikazani u tabeli kontingencije (Ref. 11)

Na osnovu vrednosti  $Se_{D+} = 0,8$  i  $Sp_{D-} = 0,9$  u grupi izloženih ispitanika klasifikovani i stvarni status obolelih i zdravih, međutim, izgleda drugačije, kao što je prikazano u sledećoj tablici kontingencije.

	<b>Stvarni <math>D^+</math></b>	<b>Stvarni <math>D^-</math></b>
<b>Klasifikovani <math>D^+</math></b>	320	60
<b>Klasifikovani <math>D^-</math></b>	80	540

Tabela 3. Prikaz klasifikovanog i stvarnog statusa obolelih i zdravih u grupi izloženih ispitanika (Ref. 11)

Isto tako, na osnovu vrednosti  $Se_{D+} = 0,8$  i  $Sp_D = 0,9$  u grupi neizloženih ispitanika klasifikovani i stvarni status obolelih i zdravih izgleda drugačije, kao što je prikazano u sledećoj tablici kontingencije.

	<b>Stvarni <math>D^+</math></b>	<b>Stvarni <math>D^-</math></b>
<b>Klasifikovani <math>D^+</math></b>	160	80
<b>Klasifikovani <math>D^-</math></b>	40	720

Tabela 4. Prikaz klasifikovanog i stvarnog statusa obolelih i zdravih u grupi neizloženih ispitanika (Ref. 11)

Na osnovu prikazanih podataka klasifikovanog i stvarnog statusa obolelih i zdravih u grupi izloženih i neizloženih ispitanika tablica kontigencije bez nediferencijalne pogrešne klasifikacije izgleda kao što je prikazano ispod, a izračunati unakrsni odnos ( $OR$ ) iznosi 1,94.

	<b><math>E^+</math></b>	<b><math>E^-</math></b>
<b><math>D^+</math></b>	380	240
<b><math>D^-</math></b>	620	760

Tabela 5. Tablica kontigencije bez nediferencijalne pogrešne klasifikacije (Ref. 11)

Diferencijalna pogrešna klasifikacija najlakše se može shvatiti iz sledećeg primera. Podaci iz epidemiološke studije za ciljnu populaciju prikazani su u sledećoj tablici kontigencije, a izračunati unakrsni odnos ( $OR$ ) iznosi 3,65.

	<b><math>D^+</math></b>	<b><math>D^-</math></b>
<b><math>E^+</math></b>	600	300
<b><math>E^-</math></b>	400	700

Tabela 6. Podaci za diferencijalnu pogrešnu klasifikaciju iz epidemiološke studije prikazani u tabeli kontigencije (Ref. 11)

Na osnovu senzitivnosti ( $Se$ ) 0,9 i specifičnosti ( $Sp$ ) 0,7 za utvrđivanje statusa izloženosti kod obolelih ispitanika tablica kontigencije izgleda drugačije.

	<b>Stvarni <math>E^+</math></b>	<b>Stvarni <math>E^-</math></b>
<b>Klasifikovani <math>E^+</math></b>	540	120
<b>Klasifikovani <math>E^-</math></b>	60	280

Tabela 7. Prikaz klasifikovanog i stvarnog statusa izloženosti kod obolelih ispitanika (Ref. 11)

Na osnovu senzitivnosti ( $Se$ ) 0,6 i specifičnosti ( $Sp$ ) 0,9 za utvrđivanje statusa izloženosti kod zdravih ispitanika, tablica kontingencije izgleda drugačije.

	<b>Stvarni <math>E^+</math></b>	<b>Stvarni <math>E^-</math></b>
<b>Klasifikovani <math>E^+</math></b>	180	70
<b>Klasifikovani <math>E^-</math></b>	120	630

Tabela 8. Prikaz klasifikovanog i stvarnog statusa izloženosti kod zdravih ispitanika (Ref. 11)

Na osnovu prikazanih podataka klasifikovanog i stvarnog statusa izloženosti kod obolelih i zdravih ispitanika tablica kontigencije bez diferencijalne pogrešne klasifikacije izgleda kao što je prikazano ispod, a izračunati unakrsni odnos ( $OR$ ) iznosi 5,82.

	<b><math>D^+</math></b>	<b><math>D^-</math></b>
<b><math>E^+</math></b>	660	250
<b><math>E^-</math></b>	340	750

Tabela 9. Tablica kontigencije bez diferencijalne pogrešne klasifikacije (Ref. 11)

### 6.5.1.3 PRIDRUŽENOST

Pridruženost predstavlja izobličenost ocjenjenog efekta izloženosti na ishod. Izazvana je prisustvom nekog spajnjog faktora povezanog i s izloženošću i s ishodom, tj. pridruženost izazvana promenjivom, koja je faktor rizika za određeni ishod među neizloženim jedinkama, a povezana je i sa ispitivanom izloženošću, mada nije međufaza na uzročnom putu između izloženosti i ishoda. Do pridruženosti dolazi usled efekata drugih faktora u odnosu na izloženost koja se istražuje na osnovu dobijene mere povezanosti.

Pridruženost iskriviljuje mere efekta (npr.  $RR$ ) i može nastati onda kada ne uspemo da iskontrolišemo druge varijable (npr. istorija pušenja), koje su ranije poznati faktori rizika za zdravstveni ishod koji se proučava. Ako se zanemari efekat pridruženosti, dobija se netačna ili pristrasna procena mere efekta.

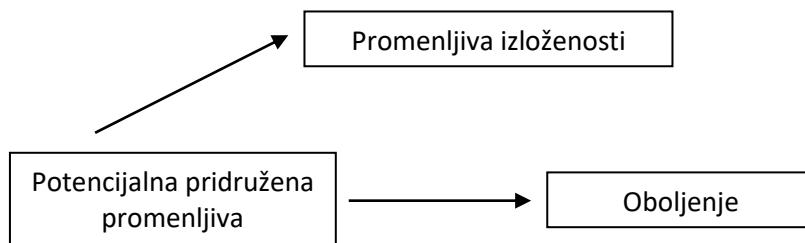
O pridruženosti je reč kada je odnos između dve promenjive (varijabile) zamagljen uticajem treće promenjive, koja je povezana s obe prethodne. Pridruženi efekat prisutan je u slučaju da jedna promenljiva ispunjava sledeće uslove: a) stoji u vezi s prepostavljenim uzrokom (utiče na njega ili je pod njegovim uticajem); b) stoji u vezi s očekivanom posledicom (utiče na nju ili je pod njenim uticajem); i c) menja odnos između prepostavljenog uzroka i očekivane posledice.

Podrazumeva se, kao dodatni uslov, da se pridruženi faktor ne nalazi na uzročnom putu od prepostavljenog uzroka ka očekivanoj posledici.

Primer za pridruženu pristrasnost: Hipotetički uzročni odnos između konzumiranja alkoholnih pića i pojave neoplazmi ždrela kod ljudi, gde bi pridružena promenljiva bila pušenje duvana.

Dakle, *a priori* kriterijumi za određivanje pridružene promenljive podrazumevaju da:

1. pridružena promenljiva mora biti povezana s oboljenjem (kao uzrok, a ne kao efekat oboljenja);
2. pridružena promenljiva mora biti povezana s izloženošću u ciljnoj populaciji;
3. pridružena promenljiva ne sme da bude efekat izloženosti.



Slika 7. Grafički prikaz *a priori* kriterijuma za određivanje pridruženosti (ref. 11)

Pridruženost se procenjuje upoređivanjem grube procene efekta, u kojoj se ne kontrolišu nikakve promenljive, s prilagođenom procenom efekta, u kojoj se kontroliše jedna ili više promenljivih. Pridruženost je prisutna ako zaključimo da postoji klinički važna ili značajna razlika između sirove i prilagođene procene. U epidemiologiji se za ocenu pridruženosti ne koristi statističko testiranje. Uobičajeni pristup za procenu pridruženosti jeste da se odredi kolika je značajna razlika između sirove (ima malo slovo *c*) i prilagođene procene (ima malo slovo *a*) mere efekta. U praksi se smatra da je to do + 10% i - 10% u odnosu na sirovu vrednost.



Slika 8. Grafički prikaz značajne razlike od 10% za sirovi *RR* (ref. 2, 3, 10)

Sledeći primer se odnosi na pridruženost i bavi se važnim pitanjem: Kako u opservacionoj studiji identifikovati povezanost jednog uzročnika i bolesti u prisustvu drugih uzročnika? Cilj studije jeste da se ispita moguća povezanost između prisustva stafilocoka (*STA*) i mastitisa (*M*) kod krava. Streptokoke (*STR*) predstavljaju pridruženu promenljivu tako što su povezane s pojavom mastitisa i prisustvom ili odsustvom stafilocoka. Ako se u kohortnoj studiji zanemari prisustvo streptokoka, dobiće se pristrasni rezultati, odnosno relativni rizik od 4, dok prava vrednost iznosi 3 (ista pristrasnost bi se dogodila u anamnestičkoj studiji, kao i u studiji preseka).

Uzročnik		Broj krava s mastitisom	Broj krava	Stopa mastitisa (%)
STA	STR			
+	+	4.800	40.000	12
+	-	1.200	20.000	6
-	+	400	10.000	4
-	-	600	30.000	2
<b>Ukupno</b>		7.000	100.000	7

Tabela 10. Struktura populacije krava prema raspodeli stafilokoka, streptokoka i mastitisa (Ref. 5)

U ovoj populaciji stopa mastitisa se, u stvari, utrostručuje kada je prisutna streptokokna infekcija (tj. 12/4). Ovaj rezultat se, međutim, dobija tek nakon poznavanja i obračunavanja raspodele i efekta streptokoknih infekcija. Ako se streptokokne infekcije ignorisu, čini se da prisustvo stafilokoka učetvorostručuje stopu bolesti – 10% / 2,5% (10% predstavlja prosečnu stopu mastitisa kod krava inficiranih stafilokokama, a 2,5% predstavlja prosečnu stopu mastitisa kod krava bez stafilokoka).

Prepostavimo da se kohortna studija izvodi sa  $n = 2000$ ; tj. 1000 krava pozitivnih na stafilokoke i 1000 negativnih na stafilokoke. Za sada zanemarimo status svake krave u odnosu na streptokoke i prepostavimo da ne postoji greška u uzorkovanju. Pod ovim uslovima očekivani rezultati su:

	<b>M +</b>	<b>M -</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Stopa M + (%)</b>	<b>RR</b>
<b>STA +</b>	100	900	1.000	10	4
<b>STA -</b>	25	975	1.000	2,5	...

Tabela 11. Prepostavka da se kohortna studija izvodi sa  $n = 2000$ ; tj. 1000 krava pozitivnih na stafilokoke i 1000 negativnih na stafilokoke (Ref. 5)

Infekcija stafilokokama očigledno učetvorostručuje stopu  $M +$ . Nepoznati, a nejednaki broj krava pozitivnih na streptokoke i krava negativnih na streptokoke unutar svake kategorije u odnosu na stafilokoke daje rezultate s pristrasnošću ili pridruženošću. Da je zabeležen status svake krave u odnosu na streptokokne infekcije, podaci bi se mogli prikazati na sledeći način:

		<b>M +</b>	<b>M -</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Stopa M (%)</b>	<b>RR</b>
<b>STR +</b>	<b>STA +</b>	80	587	667	12	3
	<b>STA -</b>	10	240	250	4	...
	<b>Ukupno</b>	90	827	917		
<hr/>						
<b>STR -</b>	<b>STA +</b>	20	313	333	6	3
	<b>STA -</b>	15	735	750	2	...
	<b>Ukupno</b>	35	1048	1083		

Tabela 12. Prikaz podataka kada je zabeležen status svake krave u odnosu na streptokokne infekcije (Ref. 5)

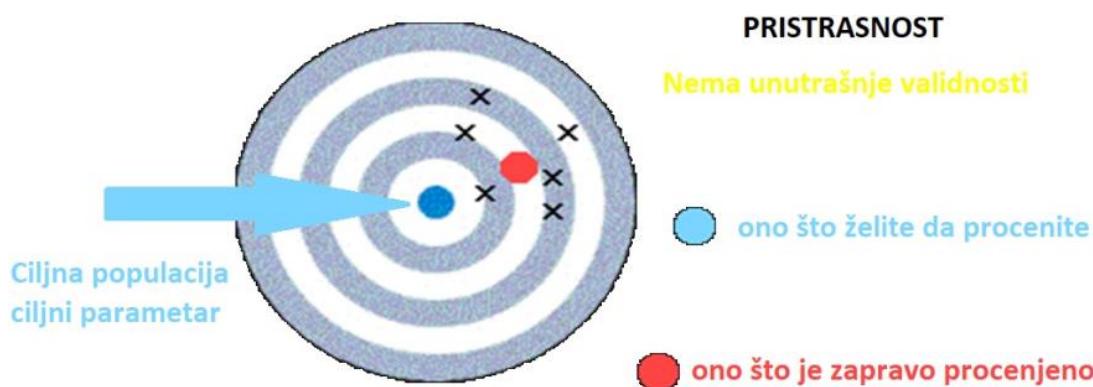
Stratifikacijom podataka prema nivoima pridružene promenljive, odnosno streptokokne infekcije (pre analize) sprečena je izobličenost ocjenjenog  $RR$  zbog raspodele i efekata streptokoknih infekcija. Kvantitativna vrednost pristrasnosti u ovom primeru nije previše ozbiljna u biološkom smislu, jer izobličenje nije veliko. Pridruženost, međutim, može proizvesti vrlo jaku povezanost, a može i maskirati pravu povezanost. Stoga je važno sprečiti ovo izobličenje kad god je to moguće.

## 6.5.2 KVANTITATIVNA DEFINICIJA PRISTRASNOSTI

Epidemiološka studija koja nije ispunila uslov unutrašnje validnosti poseduje određenu vrstu pristrasnosti. Kvantitativno određena pristrasnost pokazuje do koje mere su rezultati iz studije iskrivljeni u odnosu na tačne rezultate, do kojih bi se došlo na osnovu analize validne studije.

Pristrasnost u nekoj epidemiološkoj studiji može biti količinski definisana preko ciljnog parametra od interesa (npr. mera efekta u ciljnoj populaciji) i mere efekta koja je procenjena u studijskoj populaciji. Izbor ovog ciljnog parametra zavisi od dizajna studije, ciljeva studije i vrste pristrasnosti koja se razmatra.

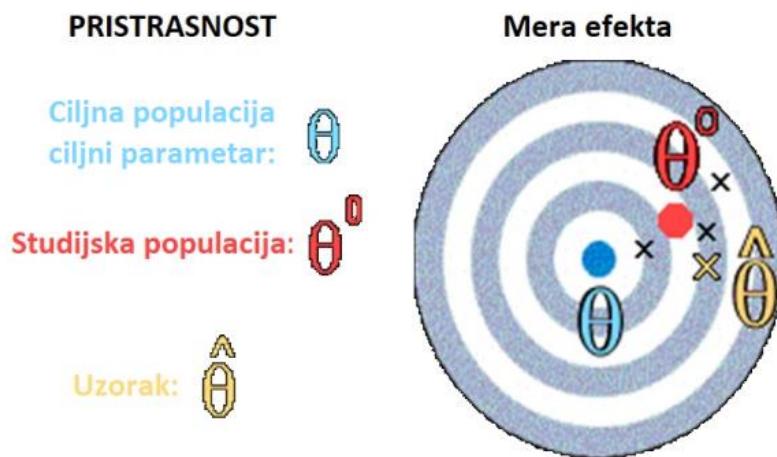
Ciljni parametar je u većini epidemioloških studija obično mera efekta, npr. neka vrsta odgovarajućih pokazatelja (odnos rizika, odnos stopa, unakrsni odnos) odgovarajućih za dizajn epidemiološke studije koja se razmatra. Izbor ciljnih parametara zavisi od vrste pristrasnosti (pristrasnost izbora, informativna pristrasnost, pridruženost, a može se raditi o više pristrasnosti odjednom). Kada se radi o pristrasnosti izbora, ciljni parametar je obično vrednost mere efekta od interesa u ciljnoj populaciji, iz koje su izvedeni slučajevi bolesti. Ako je, međutim, prisutna informativna pristrasnost, onda je ciljni parametar mera efekta koji ispravlja moguću pogrešnu klasifikaciju ili koji bi proistekao iz nepostojanja pogrešne klasifikacije. Ako je došlo do pridruženosti, onda je ciljni parametar mera efekta procenjenog, kada je pridružena promenljiva pod kontrolom. Ukoliko je moguće da postoji više od jedne vrste pristrasnosti, onda je ciljni parametar vrednost mere efekta nakon što su svi izvori pristrasnosti ispravljeni.



Slika 9. Prikaz ciljnog parametra (npr. mera efekta u ciljnoj populaciji) i mere efekta koja je procenjena u studijskoj populaciji (ref. 2, 3, 10)

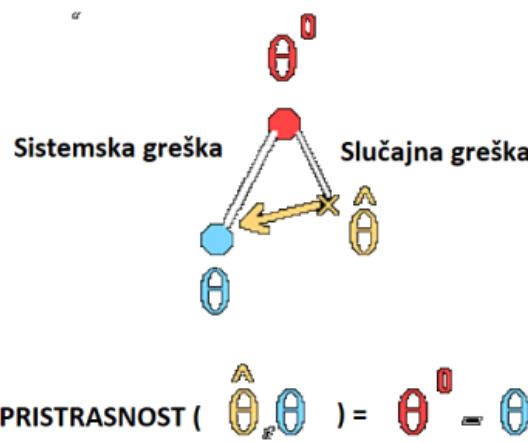
Ciljni parametar se obeležava grčkim slovom  $\theta$  (teta). Ciljni parameter, na primer, može biti mera efekta, odnosno vrednost  $\theta$  u ciljnoj populaciji. U odnosu na hijerarhiju populacija, koje su povezane u nekoj studiji, sa  $\theta^0$  se označava mera efekta u studijskoj populaciji, a sa

$\hat{\theta}$  označava se procena mere efekta dobijene od uzorka koji se zapravo analizira. Podrazumeva se da  $\theta$ ,  $\theta^0$  i  $\hat{\theta}$  mogu imati različite vrednosti.



Slika 10. Prikaz  $\theta$ ,  $\theta^0$  i  $\hat{\theta}$  (ref. 2, 3, 10)

Svaka razlika između  $\hat{\theta}$  i  $\theta^0$  predstavlja rezultat slučajne greške, dok je svaka razlika između  $\theta^0$  i  $\theta$  nastala usled sistematske greške. Kada  $\theta^0$  nije jednako sa  $\theta$ , to znači da je  $\hat{\theta}$  meri i predstavlja  $\theta$  s određenim tipom pristrasnosti. Dakle, koristimo  $\hat{\theta}$  da bismo procenili  $\theta$ , a pristrasnost definišemo kao razliku između  $\theta^0$  i  $\theta$ . Dakle, pristrasnost ( $\hat{\theta}, \theta$ ) =  $\theta^0 - \theta$ .



Slika 11. Grafički prikaz kvantitative definicije pristrasnosti (ref. 2, 3, 10)

Pristrasnost je prisutna kada se procenjena mera efekta za studijsku populaciju sistematski razlikuje od vrednosti ciljnog parametra ( $\theta^0 - \theta \neq 0$ ). Znak nejednakosti ne bi trebalo striktno tumačiti kao bilo kakvu razliku od nule, već kao značajnu razliku od nule. Tako fleksibilno tumačenje definicije je neophodno jer grešku retko možemo precizno količinski odrediti pošto je ciljni parametar uvek nepoznat.

### 6.5.3 SMER PRISTRASNOSTI

Iako nikada ne možemo zaista količinski odrediti preciznu veličinu pristrasnosti, smer pristrasnosti često možemo. Smer greške se tiče pitanja da li je ciljni parametar precenjen ili potcenjen bez preciznog navođenja veličine pristarsnosti.

Pristrasnost je prethodno definisana kao razlika između vrednosti mere efekta u ciljnoj populaciji i vrednosti mere efekta koji je zapravo procenjen u studijskoj populaciji. Pošto je ciljni parametar uvek nepoznat, a efekat koji je procenjen u studijskoj populaciji ima slučajnu grešku, skoro je nemoguće količinski precizno odrediti veličinu pristrasnosti u nekoj epidemiološkoj studiji.

Epidemiolog ipak često uspeva da odredi smer greške. Takva procena neretko iziskuje subjektivan sud zasnovan na epidemiološkom poznavanju varijabli koje se proučavaju i dizajna studija koje predstavljaju izvor moguće pristrasnosti.

Pojam *smer* podrazumeva određivanje precenjenosti ili potcenjenosti ciljnog parametra, bez potrebe preciznog navođenja veličine greške. Ukoliko je ciljni parametar precenjen, kažemo da je smer pristrasnosti okrenut od nule. Ukoliko je ciljni parametar potcenjen, kažemo da je smer pristrasnosti okrenut ka nuli.

$$\text{PRISTRASNOST} \left( \frac{\hat{\theta}_p}{\theta_0} \right) = \theta^0 - \theta_0$$

Smer pristrasnosti

$$\theta^0 > \theta_0 \quad \text{Precenjen} \rightarrow \text{Okrenut od nule}$$

$$\theta^0 < \theta_0 \quad \text{Potcenjen} \rightarrow \text{Okrenut ka nuli}$$

Slika 12. Prikaz smera pristrasnosti (ref. 2, 3, 10)

Primer: Neka ciljni parametar predstavlja odnos rizika čija vrednost tačno iznosi 1,5, dok je, međutim, na osnovu epidemiološke studije procenjeno da vrednost odnosa rizika iznosi 4. U tom slučaju je pravi uticaj precenjen, pošto se čini da je uticaj iz studije snažniji, nego što on zapravo jeste. U ovom primeru su i ciljni parametar i parametar studijske populacije veći od nulte vrednosti, koja iznosi 1 za odnos rizika. Iz ovoga se zaključuje da je pristrasnost okrenuta od nule, pošto je netačna vrednost 4 dalja od 1, za razliku od tačne vrednosti, koja iznosi 1,5.

**Precenjen → Okrenut od nule**

$$RR^0 = 4 > RR = 1.5 > 1$$

nulta vrednost

Slika 13. Prikaz precenjenog ciljnog parametra ( $RR$  – odnos rizika) sa smerom pristrasnosti okrenutim od nule (ref. 2, 3, 10)



Slika 14. Shematski prikaz smera pristrasnosti okrenutog od nule (2 postaje 3) (ref. 11)

Slično tome, ako ciljni parametar odnos rizika iznosi recimo 0,70, (on je manji od nulte vrednosti koja iznosi 1), a odnos rizika procenjen iz epidemiološke studije iznosi 0,25 (koji je takođe manji od nulte vrednosti koja iznosi 1), pravi uticaj je takođe precenjen. U ovom slučaju, pravi uticaj je protektivni, jer je manji od jedan, dok je procenjeni uticaj protektivniji od pravog. Radi se opet o činjenici da je netačna vrednost od 0,25 dalja od 1 nego tačna vrednost od 0,70, tako da je pristrasnost udaljena od nule.

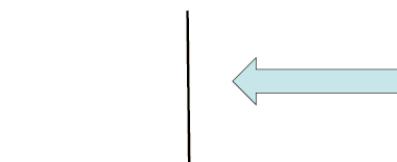
Da bismo opisali potcenjivanje ili grešku okrenutu ka nuli, prepostavimo da je ciljni odnos rizika 4, ali da je procenjeni odnos rizika 1,5. U tom slučaju istinski uticaj biva potcenjen, pošto je uticaj utvrđen u epidemiološkoj studiji naizgled slabiji nego što jeste. Uz to, netačna vrednost od 1,5 je u ovom slučaju bliža nultoj vrednosti od 1, nego što je tačna vrednost, koja iznosi 4, tako da je pristrasnost okrenuta ka nuli.

### **Potcenjen → Okrenut ka nuli**

$$1 < \text{RR}^0 = 1,5 < \text{RR} = 4$$

**nulta vrednost**

Slika 15. Prikaz potcenjenog ciljnog parametra ( $RR$  – odnos rizika) sa smerom pristrasnosti okrenutim ka nuli (ref. 2, 3, 10)



Slika 16. Shematski prikaz smera pristrasnosti okrenutog ka nuli (2 postaje 1,2) (ref. 11)

Ako je ciljni odnos rizika 0,25; ali je iz epidemiološke studije procenjen na 0,70, onda je opet tačna vrednost potcenjena, a pristrasnost okrenuta ka nuli. U ovom slučaju, netačna vrednost od 0,70 je bliža nultoj vrednosti, koja iznosi 1 od tačne vrednosti od 0,25.

Prepostavimo, međutim, da je ciljni odnos rizika 0,50, ali da je on zapravo procenjen u epidemiološkoj studiji na 2. Ove dve vrednosti nalaze se na suprotnim stranama nulte vrednosti, tako da ne možemo tvrditi ni da je pristrasnost okrenuta nuli, ali ni da je okrenuta od nje. U tom slučaju ovaj tip pristrasnosti zovemo prelazna pristrasnost. Drugim rečima, do prelazne pristrasnosti može doći ako nam na osnovu podataka izgleda da izloženost ima štetan uticaj, a

ona, u stvari, ima protektivan uticaj na oboljenje. Nasuprot tome, do prelazne pristrasnosti može doći ako izloženost deluje kao da je protektivna, a, u stvari, je štetna.

**Prelazna pristrasnost**

$$\mathbf{RR^0 = 2 > 1 > RR = 0.50}$$

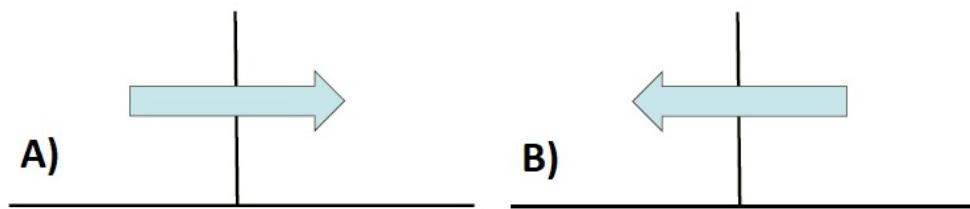
Izgleda da izloženost ima štetan uticaj,  
a ona, u stvari ima protektivan uticaj

ILI

$$\mathbf{RR^0 = 0.7 < 1 < RR = 1.5}$$

Izloženost deluje kao da je  
protektivna, a u stvari je štetna

Slika 17. Prikaz prelazne pristrasnosti (ref. 2, 3, 10)



Slika 18. Shematski prikaz prelazne pristrasnosti: A) 0,5 postaje 2 = protektivni faktor postaje rizični faktor; B) 2 postaje 0,5 = rizični faktor postaje protektivni faktor (ref. 11)

Za karakterizaciju potencijalnih izvora pristrasnosti, pored smera pristrasnosti (okrenut ka nuli, okrenut od nule i prelazna pristrasnost), potrebno je objasniti i pojmove kao što su pozitivna i negativna pristrasnost. O pozitivnoj pristrasnosti se govori kada je izmerena mera efekta veći broj nego što je prava mera efekta (ako se to može znati), a o negativnoj pristrasnosti govorimo onda kada je izmerena mera efekta manji broj nego što je prava mera efekta (ako se to može znati).

## 6.6 PRISTUPI ZA REŠENJE PROBLEMA PRISTRASNOSTI

Evaluacija pristrasnosti je obično subjektivna i podrazumeva sud o prisustvu pristrasnosti, smeru pristrasnosti ili, što je mnogo ređe, o veličini pristarsnosti. Postoje ipak načini da se ispravi pristrasnost, recimo prilagođavajuću procenu uzorka da bude tačan za pristrasnost. Postoje tri opšta pristupa za rešenje problema pristrasnosti i to: 1) *a priori* odluke pri dizajnu studije; 2) odluke tokom faze analize; i 3) diskusija tokom faze objavljuvanja.

### **6.6.1 A PRIORI ODLUKE PRI DIZAJNU STUDIJE**

Kada se pravi dizajn studije, moguće je doneti odluke kako bi se smanjila, ili čak izbegla, pristrasnost u rezultatima studije. Moguće je da se izbegne pristrasnost izbora tako što se uključe ili isključe odgovarajući ispitanici, odabere ciljna populacija ili uporedna grupa, na primer, kontrolna grupa u anamnističkim studijama. U suštini, u ovoj fazi se preduzimaju koraci za izbegavanje pristrasnosti.

### **6.6.2 ODLUKE TOKOM FAZE ANALIZE**

U fazi analize epidemiolog može utvrditi prisustvo ili smer moguće pristrasnosti na osnovu logičnog rasuđivanja o metodološkim karakteristikama dizajna studije, koji se zapravo koristi. U ovoj fazi pristrasnost može takođe biti smanjena ili eliminisana prilagođavanjem procene uzorka putem nagadanja procene veličine pristrasnosti. Takvo prilagodavanje se obično obavlja, u slučaju pridruženosti, količinskim zbirom efekata pridruženih varijabli na osnovu stratifikovane analize ili metoda matematičkog modeliranja.

Prilagođavanje, u slučaju pristrasnosti izbora ili informativne pristrasnosti, ograničeno je na dostupnost informacija neophodnih za merenje veličine pristrasnosti. Jednostavna formula za ispravljenu procenu podrazumeva manipulaciju jednačinom za grešku – tako što se ciljni parametar pomera na levu stranu jednačine. Mada se ne čini tako, ovu formulu nije lako primeniti. Zbog toga većina epidemiologa pribegava objašnjenju smera pristrasnosti. Procenjena pristrasnost zavisi od dostupnosti više osnovnih parametara, koje je često teško odrediti.

$$\theta^c = \hat{\theta} - \text{PRISTRASNOST}$$

$\hat{\theta}$  - ispravljena procena

Slika 19. Prikaz jednostavne formule za ispravljenu procenu (ref. 2, 3, 10)

### **6.6.3 DISKUSIJA TOKOM FAZE OBJAVLJIVANJA**

Konačni pristup rešavanju problema pristrasnosti jeste u fazi kada se piše izveštaj o studiji. Opis potencijalnih pristrasnosti u studiji se tipično pruži u poglavљу *Diskusija* u publikaciji. Ova diskusija je, posebno kada se radi o mogućoj pristrasnosti izbora ili informativnoj pristrasnosti, prilično subjektivna, ali se sud očekuje zbog teškoće koja se podrazumeva pri količinskom određenju pristrasnosti. Veoma retko, možda nikad, epidemiolog prizna u pisanom izveštaju da pristrasnost baca veliku senku sumnje na zaključak studije. Stoga čitalac mora pročitati ovo poglavlje s velikom pažnjom!

## 6.7 URADITE ZADATAK

**A) Za navedene tvrdnje označite da li su tačne ili netačne:**

Izbor: a) tačno, b) netačno

1. \_\_\_\_\_ U kohortnoj studiji studijska populacija obuhvata jedinke koje ispunjavaju uslove da budu izabrane, ali koje bi mogle da budu izgubljene za praćenje ako bi se stvarno pratile.
2. \_\_\_\_\_ U kohortnoj studiji ciljna populacija obuhvata jedinke koje ispunjavaju uslove da budu izabrane, ali koje bi mogle da budu izgubljene za praćenje ako bi se stvarno pratile.
3. \_\_\_\_\_ U anamnestičkoj studiji studijska populacija može sadržati jedinke koje ispunjavaju uslove da budu kontrole i koje nisu bile izložene riziku da postanu slučajevi.
4. \_\_\_\_\_ U studiji preseka studijska populacija može sadržati jedinke koje su razvile neki zdravstveni ishod, ali su uginule pre trenutka odabira uzorka.

**B) Za navedene tvrdnje označite da li su tačne ili netačne; a za tvrdnje od 8 do 11 postoji i dodatna opcija odgovora – zavisi:**

Izbor: a) tačno, b) netačno, c) zavisi

1. \_\_\_\_\_ Slučajna greška se javlja kad god postoji bilo koja (različita od nule) razlika između vrednosti unakrsnog odnosa u studijskoj populaciji i procenjenog unakrsnog odnosa dobijenog iz uzorka koji se analizira.
2. \_\_\_\_\_ Sistematska greška se javlja kad god postoji bilo koja (različita od nule) razlika između vrednosti mere efekta u studijskoj i ciljnoj populaciji.
3. \_\_\_\_\_ U validnoj studiji ne postoji ni sistematska, ni slučajna greška.
4. \_\_\_\_\_ Studijska populacija koja se proučava uvek je podskup ciljne populacije.
5. \_\_\_\_\_ Uzorak je uvek podskup studijske populacije.
6. \_\_\_\_\_ Uzorak je uvek podskup ciljne populacije.
7. \_\_\_\_\_ Procenjena mera efekta u uzorku uvek je jednaka odgovarajućoj meri za efekat u studijskoj populaciji.
8. \_\_\_\_\_ Prepostavite da odnos rizika u ciljnoj populaciji iznosi 3,0; dok procenjen odnos rizika u uzorku iznosi 1,2. To znači da tada ova studija ne ispunjava uslov unutrašnje validnosti.
9. \_\_\_\_\_ Prepostavite da odnos rizika u ciljnoj populaciji iznosi 3,0; dok odnos rizika u studijskoj populaciji iznosi 1,2. To znači da tada ova studija ne ispunjava uslov unutrašnje validnosti.
10. \_\_\_\_\_ Prepostavite da odnos rizika u ciljnoj populaciji iznosi 3,0; dok procenjen odnos rizika u studijskoj populaciji iznosi 3,1. To znači da tada ova studija ne ispunjava uslov unutrašnje validnosti.
11. \_\_\_\_\_ Prepostavite da odnos rizika u ciljnoj populaciji iznosi 3,0; dok procenjen odnos rizika u studijskoj populaciji iznosi 3,1. To znači da tada ova studija ne ispunjava uslov spoljnje validnosti.

**C) Razmotrite studiju preseka da biste procenili odnos unosa kalcijuma ishranom (visoka u odnosu na nisku vrednost) i prevalencije artritisa kuka kod žena starosne dobi između 45 i 69 godina, a koje žive u gradu Atlanta u SAD. Uzorak je odabran iz bolničkih kartona (iz 1989. godine) i predstavljaju ga hospitalizovane žene. Za svaku pacijentkinju bio je određen prosečan unos kalcijuma ishranom pre ulaska u bolnicu. Odgovorite na sledeća pitanja:**

1. Šta je cilj u ovoj studiji?

---

---

---

---

---

2. Šta predstavlja centar cilja (tj. mete) u epidemiološkom smislu?

---

---

---

---

---

3. Šta podrazumevamo pod slučajnom greškom povezanom s ovom studijom?

---

---

---

---

---

4. Šta podrazumevamo pod sistematskom greškom povezanom s ovom studijom?

---

---

---

---

---

**D) Razmislite o kohortnoj studiji da biste procenili da li obilno pijenje alkohola tokom trudnoće dovodi do rađanja beba s malom telesnom težinom. Mada je to obično nepoznato, prepostavite da je odnos rizika u ciljnoj populaciji (tj. u celoj kohorti) 3,5. Dalje, prepostavite da je uzorak reprezentativan za ciljnu populaciju na početku praćenja, ali da postoji značajan izlazak ispitanika iz ciljne populacije. Na kraju, utvrđeno je da u finalnom uzorku odnos rizika iznosi 1,5. Odgovorite na sledeća pitanja:**

1. Koje su vrednosti parametra ciljne populacije i parametra studijske populacije potrebne za ovaj scenario?

---

---

---

---

2. Da li postoji pristrasnost u ovoj studiji? Objasnite ukratko.

---

---

---

---

3. Koja je vrednost pristranosti u ovoj studiji?

---

---

---

---

4. Ako je pravi efekat koji se procenjuje visok (npr.  $RR > 3,5$ ), dok podaci studije pokazuju da u osnovi nema efekta, da li to ukazuje na pristranost? Objasnite ukratko.

---

---

---

---

5. Ako procenjeni pravi efekat ukazuje na to da nema povezanosti, ali podaci studije pokazuju veliku povezanost, da li to ukazuje na pristrasnost? Objasnite ukratko.

---

---

---

---

**E) Poznavanje smera pristranosti može biti od praktičnog značaja za epidemiologa. Pročitajte sledeće tvrdnje i napišite zaključke:**

1. Prepostavite da je epidemiolog ustanovio vrlo snažan efekat, recimo da procenjeni odnos rizika ( $RR$ ) iznosi 6, i on može, takođe, ubedljivo da tvrdi da svaka moguća pristranost mora biti okrenuta prema nuli. Šta onda možete zaključiti o tačnoj (tj. ciljnoj) vrednosti  $RR$ ?

---

---

---

---

2. Prepostavite da je epidemiolog našao vrlo slab efekat, recimo da procenjeni odnos rizika ( $RR$ ) iznosi 1,3 i on može takođe ubedljivo tvrditi da bilo kakva pristranost mora biti okrenuta od nule. Šta onda možete da zaključite o tačnoj (tj. ciljnoj) vrednosti  $RR$ ?

---

---

---

---

**F) Za navedene tvrdnje označite da li su tačne ili netačne:**

Izbor: a) tačno, b) netačno

1. \_\_\_\_\_ Ako procenjeni  $RR$  u uzorku iznosi 2,7 i utvrди se da postoji pristranost okrenuta od nule, tada je  $RR$  u ciljnoj populaciji veći od 2,7.
2. \_\_\_\_\_ Ako procenjeni  $RR$  u uzorku iznosi 1,1 i utvrdi se da postoji pristranost okrenuta ka nuli, onda u suštini ne postoji povezanost u ciljnoj populaciji (mereno na osnovu  $RR$ ).

3. \_\_\_\_\_ Ako procenjeni RR u uzorku iznosi 1,1 i utvrди se da postoji pristranost okrenuta od nule, onda, u suštini, ne postoji povezanost u ciljnoj populaciji.
4. \_\_\_\_\_ Ako procenjeni RR u uzorku iznosi 0,4 i utvrdi se da postoji pristranost okrenuta od nule, tada je RR u ciljnoj populaciji manji od 0,4.
5. \_\_\_\_\_ Ako procenjeni RR u uzorku iznosi 0,4 i utvrdi se da postoji pristranost okrenuta ka nuli, onda u suštini ne postoji povezanost u ciljnoj populaciji (mereno na osnovu RR).
6. \_\_\_\_\_ Ako procenjeni RR u uzorku iznosi 0,98 i utvrdi se da postoji pristranost okrenuta od nule, onda u suštini ne postoji povezanost u ciljnoj populaciji.

**G) Popunite prazna polja:**

Izbor: a) okrenuta od nule, b) prelazna, c) okrenuta ka nuli

1. Ako OR iznosi 3,6 u ciljnoj populaciji, a 1,3 u studijskoj populaciji, onda je pristrasnost\_\_\_\_\_.
2. Ako IDR iznosi 0,25 u ciljnoj populaciji, a 0,95 u studijskoj populaciji, onda je pristrasnost\_\_\_\_\_.
3. Ako RR iznosi 1 u ciljnoj populaciji, a 4,1 u studijskoj populaciji, onda je pristrasnost\_\_\_\_\_.
4. Ako RR iznosi 0,6 u ciljnoj populaciji, a 2,1 u studijskoj populaciji, onda je pristrasnost\_\_\_\_\_.
5. Ako RR iznosi 1 u ciljnoj populaciji, a 0,77 u studijskoj populaciji, onda je pristrasnost\_\_\_\_\_.
6. Ako RR iznosi 4,0 u ciljnoj populaciji, a 0,9 u studijskoj populaciji, onda je pristrasnost\_\_\_\_\_.

**H) Zaokružite tačan odgovor u sledećim pitanjima:**

1. Koja se vrsta pristranosti može izbeći ako se pazi na to da se tačno izmere izloženost, pojava oboljenja i kontrolne varijable; uz korišćenje pilot-studije za identifikaciju problema merenja koji se mogu ispraviti u glavnoj studiji?
  - a) pristrasnost izbora;
  - b) informativna pristrasnost;
  - c) pridruženost.
2. Koja se vrsta pristrasnosti može izbeći, pazeći u fazi dizajna studije na to da izmerene ili posmatrane varijabile budu uzete u obzir u fazi analize?
  - a) pristrasnost izbora;
  - b) informativna pristrasnost;
  - c) pridruženost.
3. U studiji korisnika sidnejske plaže ispitanici su bili isključeni iz analize u slučaju da nisu završili intervju, što je moglo uticati na reprezentativnost uzorka. Navedeno je primer za koju vrstu pristrasnosti?
  - a) pristrasnost izbora;
  - b) informativna pristrasnost;
  - c) pridruženost.

- I) Prepostavite da je verovatnoća izbora **20%** u grupi izloženih naprema **10%** u grupi neizloženih jedinki. Podaci iz studije su prikazani u sledećoj tablici kontingencije (prvo dopunite podatke koji nedostaju), a izračunati unakrsni odnos (*OR*) za studijsku populaciju je **0,4**. Utvrdite da li postoji pristrasnost izbora.

	<b>D<sup>+</sup></b>	<b>D<sup>-</sup></b>
<b>E<sup>+</sup></b>	Ciljna populacija: 400 Studijska populacija:	Ciljna populacija: 600 Studijska populacija:
<b>E<sup>-</sup></b>	Ciljna populacija: 500 Studijska populacija:	Ciljna populacija: 300 Studijska populacija:

Na osnovu podataka mogu da se izračunaju verovatnoće izbora:

---

---

---

Odnos verovatnoća izbora je sledeći:

---

---

---

Na osnovu izračunatih odnosa verovatnoća vidimo sledeće:

---

---

Na osnovu verovatnoća izbora može da se izračuna unakrsni odnos verovatnoća izbora:

---

Kada je unakrsni odnos verovatnoća izbora       , onda je pristrasnost izbora       , odnosno u ovoj studiji        PRISTRASNOSTI IZBORA, tako da može da se smatra da je vrednost *OR*       .

## **6.8 LITERATURA**

### ***Udžbenici i monografije:***

1. Dohoo IR, Martin WS, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada: AVC, Inc.; 2003.
2. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. ActivEpi Companion Textbook : A supplement for use with the ActivEpi CD-ROM. New York, US: Springer; 2003.
3. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. A Pocket Guide to Epidemiology. New York, US: Springer; 2007.
4. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2001.
5. Martin WS, Meek AH, Willeberg P. Veterinary epidemiology : principles and methods. Ames, Iowa, US: Iowa State University Press; 1987.
6. Radovanović Z. Terenska epidemiologija : istraživanje epidemije. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2000.
7. Radovanović Z, Radovanović I, Spasić M, Todorović B, Petrović B, Veličković Z, i saradnici. Epidemiologija, 3. izmenjeno izdanje, udžbenici: 102. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2012.

### ***Originalni radovi***

8. Dekkers OM, von Elm E, Algra A, Romijn JA, Vandebroucke JP. How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach. International journal of epidemiology. 2010;39(1):89–94

### ***Internet izvori:***

9. <http://www.epidemiolog.net/evolving/FundamentalsOfEpidemiology.pdf>  
Understanding the Fundamentals of Epidemiology - an evolving text (Victor J. Schoenbach with Wayne D. Rosamond; Department of Epidemiology, School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, US)
10. <http://www.sph.emory.edu/~dkleinb/activepi.htm> i <http://www.activepi.com/>  
Collection of power-point presentations developed from the ActivEpi CD text (DG Kleinbaum, Springer-Verlag Publishers 2002) and on special issues (developed by FJ Bove) deriving from topics covered in the ActivEpi CD.  
David G Kleinbaum. Department of Epidemiology, Emory University 1518 Clifton Road NE, Atlanta, Ga USA 30322

### ***Ostali izvori:***

11. VDPAM 522. Principles of Epidemiology (Spring 2012); Prof. Dr. Annette O'Connor; Distance-learning course (On-Line), United States Department of Agriculture and College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, US

## 7. EVALUACIJA DIJAGNOSTIČKIH TESTOVA

### 7.1 UVOD

Većina kliničara o testovima razmišlja kao o specifičnim laboratorijskim procedurama za testiranje (npr. testovi za enzime jetre ili kreatinin u krvnom serumu). Uopšteno, dijagnostički test je bilo koji sistem ili proces osmišljen za otkrivanje ili kvantifikaciju simptoma, supstancija, promene tkiva ili telesne reakcije kod životinja. Test se takođe može primenjivati na nivou stada ili na drugim nivoima agregacije.

Stoga za epidemiološke potrebe, uz napred navedene primere, kao testove možemo posmatrati i rutinski klinički pregled životinja, pitanja koja se postavljaju u anamnezi (npr. Koliko vremena je prošlo od prethodnog teljenja?), laboratorijske nalaze (hematološke, biohemijske, serološke, patohistološke i sl.), nalaze u okviru opšte inspekcije prostorija (npr. inspekcija higijenskog stanja farme) ili nalaze postmortalnog pregleda leša. Testovi se zapravo koriste u skoro svim aktivnostima usmerenim na rešavanje problema, te je stoga razumevanje principa evaluacije i tumačenja testova osnov za mnoge epidemiološke aktivnosti.

Ukoliko se dijagnostički testovi koriste u kontekstu donošenja odluka (kliničko ili terensko otkrivanje oboljenja), odabir odgovarajućeg testa treba da se zasniva na mogućnostima rezultata testa da promene procenu verovatnoće da oboljenje postoji ili ne postoji, kao i da dovedu do sledećeg koraka (dodatni testovi, hirurška intervencija, tretman odgovarajućim antimikrobnim lekom, karantin stada i sl.). U kontekstu istraživanja poznavanje karakteristika testa je ključno za razumevanje načina na koji oni utiču na kvalitet prikupljenih podataka za potrebe istraživanja. Evaluacija testova može biti prvenstveni cilj istraživačkog projekta ili pak ova procena može biti bitan preduslov za nastavak većeg istraživačkog projekta.

Za dijagnostiku infektivnih oboljenja osnovna podela laboratorijskih dijagnostičkih testova jeste podela na direktnе (izolacija i identifikacija uzročnika, dokazivanje antiga u uzročniku i dokazivanje genoma uzročnika) i indirektnе (dokazivanje prisustva antitela na antigene uzročnika; serološki testovi: aglutinacija, ELISA, RVK i drugi).

Validnost (valjanost) je osobina dijagnostičkog testa da pomogne korektnoj klasifikaciji ispitanika u verovatno obolele i zdrave, odnosno da zaista ukaže na oboljenje/stanje čijem je otkrivanju namenjen. Pouzdanost je osobina testa da daje isti rezultat pri ponovljenim ispitivanjima. Pouzdan test ne mora da bude i validan.

Osnovne karakteristike dijagnostičkih testova su: senzitivnost, specifičnost, prediktivne vrednosti (pozitivna i negativna) i tačnost. Postoji vrlo malo savršenih ili apsolutno pouzdanih dijagnostičkih testova, pa se zato mnogo češće primenjuje najbolji dostupan test, odnosno preporučeni dijagnostički test (prihvatljivi standard), na primer, od strane Međunarodne organizacije za zaštitu zdravlja životinja (*Office International des Épizooties*; u daljem tekstu OIE).

### 7.2 SAVRŠEN ILI APSOLUTNO POUZDAN TEST

Za procenu novog dijagnostičkog testa neophodno je da se dobijeni nalazi uporede sa stvarnim stanjem. Za utvrđivanje stvarnog stanja koristi se savršen ili apsolutno pouzdan test. On označava dijagnostički test ili proceduru koja je apsolutno tačna. Označava se i kao savršen referentni test. U pojedinoj epidemiološkoj literaturi označava se i kao *test zlatnog standarda*.

Pošto je ovaj termin neprecizan i zbumujući u epidemiološkom i dijagnostičkom smislu, on se dalje neće koristiti.

Ovakvim testom se dijagnostikuju sve određene bolesti koje postoje i ne dobija se pogrešna dijagnoza ni za jednu od njih. Na primer, ukoliko bi postojao test za dijagnostiku infekcije mačaka izazvane virusom leukemije (FeLV) koji daje pozitivne rezultate za sve jedinke koje su zaražene virusom i negativne rezultate za sve jedinke koje nisu zaražene, takav test bi se smatrao savršenim ili apsolutno pouzdanim testom. U stvarnosti postoji veoma mali broj testova koji su istinski savršeni ili apsolutno pouzdani. Navedeno je delimično posledica nesavršenosti samih testova, ali dobrim delom i rezultat bioloških varijabilnosti.

Potrebno je znati da savršeni ili apsolutno pouzdan test (npr. obdukcija, biopsija ili izolacija i identifikacija bakterija) imaju svoje mane, poput cene, rizika izvođenja, vremena i složenosti izvođenja.

Tradicionalno, savršen ili apsolutno pouzdan test potreban je da bi se procenio novi test. Zbog praktičnih poteškoća, međutim, epidemiolozi nisu u mogućnosti da primene navedeno, te se stoga u poslednje vreme počelo s korišćenjem statističkih metoda kako bi se ocenile dve ključne karakteristike testa u odsustvu savršenog ili apsolutno pouzdanog testa.

### 7.3 SKRINING I POTVRDNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Testovi se mogu primenjivati u različitim stadijumima razvoja oboljenja. Za kliničku praksu se koriste u dva pravca i to kao skrining testovi i kao potvrđni dijagnostički testovi.

Testovi se mogu koristiti kao skrining testovi na zdravim jedinkama (tj. kako bi se utvrdila seroprevalencija oboljenja, dokazao uzročnik oboljenja ili se registrovala supklinička infekcija, koja potencijalno narušava zdravlje životinje). Obično se jedinke ili stada koja su pozitivna na osnovu skrininga podvrgavaju dodatnim dijagnostičkim procedurama, ali u drugim slučajevima, poput pojedinih progama za kontrolu bolesti, inicijalni rezultati testa se uzimaju kao dokaz postojećeg stanja.

U načelu, kada je reč o teškim posledicama neotkrivanja bolesti, posebno ako je ispitivana populacija mala, treba insistirati na visokoj senzitivnosti testa. Nasuprot tome, pri masovnom skriningu važno je i da specifičnost bude visoka jer se moraju imati u vidu praktično neresivi problemi vezani za svrstavanje velikog broja jedinki u grupu lažno pozitivnih.

Potvrđni dijagnostički testovi koriste se da se potvrdi prisustvo oboljenja ili da se oboljenje klasificuje. Ovi testovi daju smernice za izbor protokola lečenja ili za davanje prognoze. Otkrivanje i potvrđivanje određenog oboljenja predstavlja, u praktičnom smislu, veliki izazov i tu treba biti oprezan.

Dobar primer za primenu skrining i potvrđnih testova jeste dijagnostika bruceloze goveda izazvane uzročnikom *Brucella abortus*. Uzorci krvnih seruma goveda podvrgavaju se dijagnostičkom ispitivanju, u prvom koraku, primenom brzih (skrining) metoda (brza serumska aglutinacija, odnosno Roze Bengal ili fluorescentna polarizacija), a zbog mogućnosti pojave lažno pozitivnog rezultata, u drugom koraku, primenom potvrđne serološke metode (indirektna ELISA). U slučaju dobijanja pozitivnog rezultata vrši se ponovno uzorkovanje i potvrđno ispitivanje primenom potvrđne serološke metode (kompetitivna ELISA ili RVK) na prisustvo specifičnih antitela protiv brucela vrste. Navedeno je primer za dvostepenu serološku dijagnostiku.

## **7.4 LABORATORIJSKI KONCEPTI**

Pre nego što počnemo da razmatramo odnos između rezultata testa i statusa oboljenja, trebalo bi da obradimo pitanja u vezi s mogućnostima testa da tačno prikaže količinu supstancije (npr. enzima jetre ili titra antitela u krvnom serumu) koja se meri, kao i mogućnostima da prikaže koliko su dosledni rezultati testa ukoliko se test ponovi. Ovi koncepti obuhvataju analitičku senzitivnost i specifičnost, tačnost i preciznost.

### **7.4.1 ANALITIČKA SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST**

Analitička senzitivnost testa za dokazivanje određenih hemijskih jedinjenja odnosi se na najnižu koncentraciju koju test može detektovati. U laboratorijskom okruženju specifičnost testa odnosi se na mogućnost testa da reaguje samo s jednim određenim hemijskim jedinjenjem.

Na primer, test može da odredi prisustvo penicilina u mleku na nivou od 3 milijardita dela (prag senzitivnosti). Reagovaće prvenstveno na beta-laktamske antibiotike, ali može reagovati i na druge grupe antibiotika, poput tetraciklina, pri većim koncentracijama. Stoga možemo reći da je test senzitivan, ali da nije specifičan samo za beta-laktamske antibiotike.

Epidemiološka senzitivnost i specifičnost dijagnostičkih testova zavisi od laboratorijske senzitivnosti i specifičnosti, ali je reč o značajno različitim konceptima. Epidemiološka senzitivnost daje odgovor na pitanje koji će deo uzorka, od svih uzoraka mleka koji zapravo imaju tragove penicilina, biti pozitivan na testu, dok epidemiološka specifičnost daje odgovor na pitanje koji će deo uzorka, od svih uzoraka mleka koji zapravo nemaju tragove penicilina, biti negativan na testu.

### **7.4.2 ANALITIČKA TAČNOST I PRECIZNOST**

Laboratorijska tačnost testa odnosi se na njegovu mogućnost da odredi pravu meru supstancije koja se meri (npr. glukoza u krvi ili titar antitela u krvnom serumu). Kako bi bio tačan, test ne treba uvek da daje rezultate približne stvarnim vrednostima, ali ukoliko se test ponavlja, prosečan rezultat treba da bude približan pravim vrednostima. U proseku, tačni testovi neće precenjivati ili potcenjivati prave vrednosti.

Preciznost testa odnosi se na doslednost rezultata testa. Ukoliko test uvek daje iste vrednosti za dati uzorak (bez obzira na to da li su ove vrednosti tačne ili ne), za takav test se kaže da je precizan.

Precizno podešavanje opreme i pridržavanje standardnih operativnih procedura ključni su za valjanu tačnost i preciznost testova, međutim, detalji ovih postupaka prevazilaze okvir nastave iz epidemiologije, te se neće dalje razmatrati.

## **7.5 MOGUĆNOST TESTA DA DETEKTUJE BOLESNO ILI ZDRAVO STANJE**

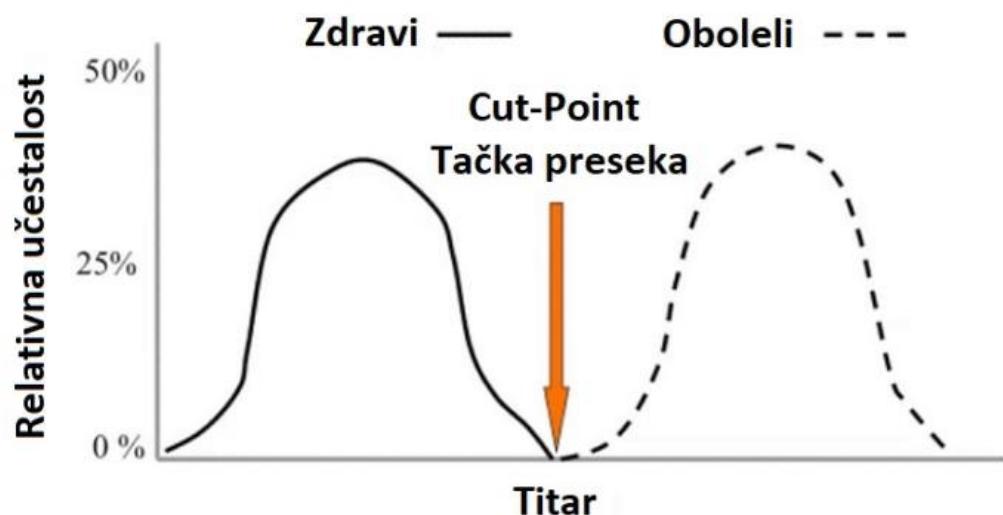
Dve ključne karakteristike koje se procenjuju jesu mogućnost testa da tačno otkrije obolele životinje (senzitivnost testa) i da istovremeno pruži tačan odgovor ukoliko životinja nije obolela (specifičnost testa). Za početak je u pedagoškom smislu najjednostavnije prepostaviti da test (kvalitativni test) koji se procenjuje daje samo dihotomne odgovore – pozitivan ili negativan (npr. izolacija i identifikacija patogenih bakterija; uzročnik jeste izolovan ili uzročnik nije izolovan), mada, u stvarnosti, mnogi rezultati testa daju određeni nivo odgovora (nivo aktivnosti

enzima ili titar antitela u krvnom serumu), tako da se rezultati testa smatraju pozitivnim na tom nivou ili iznad tog nivoa (kvanitativni test).

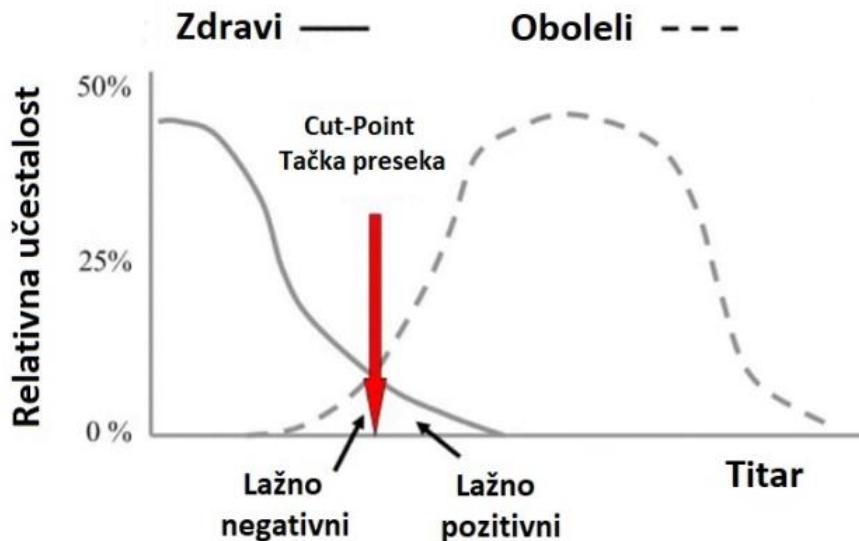
U ovom momentu je bitno objasniti tačku preseka (*Cut-Point*). Tačka preseka je proizvoljno izabrana tačka ili vrednost u poređanom nizu vrednosti i koristi se za podelu celine u delove. U praktičnom smislu, u serologiji tačka preseka predstavlja granični titar koji razdvaja pozitivne od negativnih nalaza. U idealnom svetu bi na osnovu tačke preseka dijagnostičkog testa bilo moguće jasno podeliti podgrupu obolelih i podgrupu zdravih u okviru ispitivanja populacije. U realnom svetu, međutim, usled nesavršenosti dijagnostičkih testova i bioloških varijabilnosti to nije slučaj.

Tako postoji podgrupa lažno pozitivnih jedinki i grupa lažno negativnih jedinki. Termin lažno pozitivan označava pozitivan rezultat testa u jedinke koja ne poseduje karakteristiku radi koje je test primjenjen. U suštini se radi o označavanju zdrave jedinke kao obolele na osnovu dijagnostičkog testa. Termin lažno negativan označava negativan rezultat testa u jedinke koja poseduje karakteristiku radi koje je test primjenjen. U suštini, radi se o označavanju obolele jedinke kao zdrave na osnovu dijagnostičkog testa.

Optimalna vrednost graničnih rezultata zavisi od distribucije promenljivih vrednosti testa. Postoje dva pristupa za definisanje tačke preseka (*Cut-Point*). Prvi pristup je optimizacija senzitivnosti i specifičnosti u jednoj tački, što se označava kao *Judenov indeks*, a određuje kao  $J = \text{senzitivnost} + \text{specifičnost} - 1$ . Prema drugom pristupu prvo se određuje šta je značajnije da se poveća (senzitivnost ili specifičnost), pa se onda definiše tačka preseka (*Cut-Point*).



Slika 1. Grafički prikaz koncepta tačke preseka u idealnom svetu (Ref. 10)



Slika 2. Grafički prikaz koncepta tačke preseka u realnom svetu (Ref. 10)

## 7.6 EVALUACIJA DIJAGNOSTIČKOG TESTA

Postoje dva ključna zahteva od dijagnostičkog testa i to: 1) da test korektno otkrije obolele i 2) da test korektno otkrije zdrave životinje. Da bismo utvrdili koliko je dobar dijagnostički test, moramo ga uporediti sa savršenim referentnim, odnosno apsolutno pouzdanim testom. Rezultati testiranja uzorka na osnovu novog testa čiju evaluaciju treba obaviti i savršenog referentnog testa unose se u tablicu kontingencije (tablicu 2 x 2), na osnovu koje se mogu izračunati osnovne karakteristike novog testa.

Osnovne karakteristike dijagnostičkih testova često je lakše razumeti u pedagoškom smislu korišćenjem tablice kontingencije (tablice 2 x 2), na kojoj se prikazuju rezultati dijagnostičkih testova i status oboljenja na određenom uzorku. Iz prikazane tablice kontingencije (tablice 2 x 2) za teorijsku populaciju vidi se status oboljenja, koji je poznat na osnovu savršenog, apsolutno pouzdanog referentnog testa.

	<b>Oboljenje +</b>	<b>Oboljenje -</b>	Ukupno
<b>Test +</b>	$a$ stvarno +	$b$ lažno +	$a + b$
<b>Test -</b>	$c$ lažno -	$d$ stvarno -	$c + d$
Ukupno	$a + c$	$b + d$	$n = a + b + c + d$

Tabela 1. Prikaz konstrukcije tablice kontingencije (tablice 2 x 2) za rezultate dijagnostičkih testova i status oboljenja (Ref. 10)

## 7.6.1 SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST

Senzitivnost testa ( $Se$ ) je osobina testa da obolele označi kao pozitivne, odnosno da otkrije životinje sa oboljenjem. Senzitivnost predstavlja proporciju životinja koje su stvarno obolele i koje daju pozitivan rezultat testa. Statistički se opisuje kao uslovna mogućnost dobijanja pozitivnog nalaza dijagnostičkog testa ukoliko je jedinka obolela [ $p(T+|D+)$ ] i izračunava se na sledeći način:  $a/(a+c)$ .

Specifičnost testa ( $Sp$ ) je osobina testa da zdrave označi kao negativne, odnosno da otkrije životinje bez oboljenja. Ona predstavlja proporciju životinja koje su stvarno bez oboljenja i koje daju negativan rezultat testa. Statistički se opisuje kao uslovna mogućnost dobijanja negativnog nalaza dijagnostičkog testa ukoliko jedinka nije obolela [ $p(T-D-)$ ] i izračunava se na sledeći način:  $d/(b+d)$ .

Senzitivnost i specifičnost su u obrnutoj vezi i u slučaju merenja i prikazivanja rezultata ispitivanja na neprekidnoj (kontinuiranoj) skali, oni se mogu menjati promenom vrednosti tačke preseka (*Cut-Point*). Povećanje senzitivnosti će pritom često rezultirati smanjenjem specifičnosti i obrnuto. Optimalna vrednost tačke preseka (*Cut-Point*) zavisi od dijagnostičke strategije.

Upotreboom paralelnog testiranja može se unaprediti (povećati) senzitivnost, dok se primenom serijskog testiranja može unaprediti (povećati) specifičnost u odnosu na situaciju kada se za dijagnostiku koristi samo jedan dijagnostički test. Budući da ovaj koncept, kao i testiranje na nivou stada ili korišćenje zbirnih uzoraka, prevazilaze obim nastavnog programa, oni se ovom prilikom neće detaljnije razmatrati.

## 7.6.2 PREDIKTIVNE VREDNOSTI

Već je rečeno da vrednosti  $Se$  i  $Sp$  predstavljaju osnovne karakteristike testa. Ove vrednosti nam, međutim, ne govore direktno koliko bi test mogao biti koristan ukoliko se primeni na životinje s nepoznatim statusom bolesti. Jednom kada smo se odlučili da primenimo test, želimo da znamo verovatnoću da li životinja ima konkretnu bolest u zavisnosti od toga da li je test pozitivan ili negativan. Dobijene vrednosti se nazivaju prediktivne vrednosti i one se menjaju kod različitih populacija životinja koje su testirane jednim istim testom. Iza prediktivnih vrednosti stoje i prava prevalencija bolesti u studijskoj populaciji i karakteristike samog testa.

Za naše trenutne potrebe pretpostavićemo da je grupa jedinki koja sa testira homogena u pogledu prave prevalencije bolesti. Ukoliko nije homogena, onda treba identifikovati kovarijanse koje utiču na rizik obolevanja i praviti posebne procene za svaku podgrupu u populaciji.

Prediktivna vrednost predstavlja verovatnoću da rezultat testa reflektuje stvarni status oboljenja i ona može biti pozitivna i negativna.

### 7.6.2.1 POZITIVNA PREDIKTIVNA VREDNOST

Pozitivna prediktivna vrednost ( $PV+$ ) označava se kao predvidljivost pozitivnog nalaza i predstavlja verovatnoću da je jedinka zapravo obolela ukoliko ima pozitivne rezultate testa. U suštini, predstavlja procenat obolelih među jedinkama sa pozitivnim testom. Navedeno se može predstaviti kao  $p(D+|T+)$  ili  $a/(a+b)$ . Pozitivna prediktivna vrednost testa se može izračunati primenom sledeće formule, koja izričito ukazuje na to da prava prevalencija bolesti u testiranoj grupi ima uticaja na  $PV+$ .

$$PV+ = \frac{p(D+) \times Se}{p(D+) \times Se + p(D-) \times (1 - Sp)}$$

Slika 3. Prikaz formule za izračunavanje pozitivne prediktivne vrednosti (Ref. 1)

### 7.6.2.2 NEGATIVNA PREDIKTIVNA VREDNOST

Negativna prediktivna vrednost ( $PV-$ ) označava se kao predvidljivost negativnog nalaza i predstavlja verovatnoću da jedinka zapravo nije obolela ukoliko ima negativne rezultate testa. U suštini predstavlja procenat zdravih među jedinkama sa negativnim testom. Navedeno se može predstaviti kao  $p(D- | T-)$  ili  $d/(c+d)$ . Negativna prediktivna vrednost testa se može izračunati primenom sledeće formule.

$$PV- = \frac{p(D-) \times Sp}{p(D-) \times Sp + p(D+) \times (1 - Se)}$$

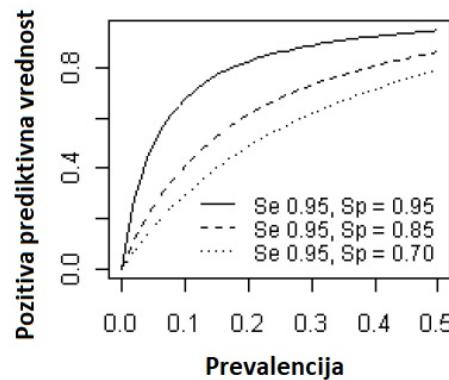
Slika 4. Prikaz formule za izračunavanje negativne prediktivne vrednosti (Ref. 1)

### 7.6.2.3 FAKTORI KOJI UTIČU NA PREDIKTIVNE VREDNOSTI

Poznato je da na pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost utiču senzitivnost, specifičnost i prevalencija oboljenja.

Uticaj prevalencije na prediktivne vrednosti je znatan. Tako, u slučaju kada je viša vrednost prevalencije oboljenja (često prisutno oboljenje)  $PV+$  je viša, a  $PV-$  je niža; dok u slučaju niže prevalencije oboljenja (npr. nakon eradikacionog programa)  $PV+$  opada, a  $PV-$  raste.

Prepostavite da prevalencija oboljenja u populaciji iznosi oko 30%. Kada se koristi test koji ima senzitivnost 95% i specifičnost 90%, pozitivna prediktivna vrednost bi bila 80%, a negativna prediktivna vrednost testa bila bi 98%. Ako bi u drugom slučaju, prevalencija oboljenja bila samo 3%, a karakteristike testa ostale iste, pozitivna prediktivna vrednost bi bila 23%, a negativna prediktivna vrednost bi bila 99,8%. Odnos između prevalencije i pozitivne prediktivne vrednosti za testove različite senzitivnosti i specifičnosti prikazan je na slici ispod.



Slika 5. Prikaz odnosa između prevalencije i pozitivne prediktivne vrednosti za testove različite senzitivnosti i specifičnosti (Ref. 6)

Dakle, procena prediktivnih vrednosti zahteva znanje o senzitivnosti, specifičnosti i prevalenciji oboljenja u populaciji. Važno je zapamtiti da se prediktivne vrednosti koriste za tumačenje na nivou pojedinačne životinje i da se ne mogu koristiti za upoređivanje testova.

### 7.6.3 TAČNOST TESTA

Prethodno je objašnjena analitička tačnost testa. U epidemiološkom smislu tačnost dijagnostičkog testa predstavlja sposobnost ili mogućnost testa da utvrdi stvarni status prirode oboljenja. U suštini, predstavlja proporciju svih rezultata testova, i pozitivnih i negativnih koji su korektni i izračunava se na osnovu tablice kontingencije (tablice 2 x 2) kao:  $(a + d)/n$ .

## 7.7 PRIMER ZA EVALUACIJU DIJAGNOSTIČKOG TESTA

U tablici kontingencije dati su rezultati epidemiološke studije u cilju evaluacije novog dijagnostičkog testa.

	<b>Oboljenje +</b>	<b>Oboljenje –</b>	<b>Ukupno</b>
<b>Test +</b>	180	50	230
<b>Test –</b>	20	750	770
<b>Ukupno</b>	200	800	1000

Tabela 2. Prikaz rezultata epidemiološke studije u cilju evaluacije novog dijagnostičkog testa  
(Ref. 10)

Na osnovu prethodnih objašnjenja izračunate su vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne prediktivne vrednosti, negativne prediktivne vrednosti i tačnosti novog dijagnostičkog testa.

1. Senzitivnost dijagnostičkog testa  $= a/(a + c) = 180/(180 + 20) = 90,00\%$
2. Specifičnost dijagnostičkog testa  $= d/(b + d) = 750/(50 + 750) = 93,75\%$
3. Pozitivna prediktivna vrednost testa  $= a/(a + b) = 180/(180 + 50) = 78,26\%$
4. Negativna prediktivna vrednost testa  $= d/(c + d) = 750/(20 + 750) = 97,40\%$
5. Tačnost testa  $= (a + d)/n = 180 + 750/1000 = 93,00\%$

## 7.8 PRIVIDNA I STVARNA PREVALENCIJA

Termini *prividna prevalencija* i *stvarna prevalencija* bitni su za opisivanje testirane podgrupe životinja.

Procena prevalencije oboljenja na osnovu nesavršenog testa predstavlja prividnu prevalenciju (AP). Ova vrednost se u kliničkoj epidemiologiji naziva i prevalencija nakon testa. Prividna prevalencija jeste proporcija svih životinja koje su prikazane obolelim na osnovu pozitivnog rezultata testa. Može da se izračuna na osnovu podataka iz tablice kontingencije (tablice 2 x 2) kao:  $(a + b)/n$ . Prividna prevalencija može biti viša, manja ili jednaka stvarnoj prevalenciji (P) oboljenja u uzorku.

U kliničkoj epidemiologiji se stvarna prevalencija naziva i prethodna prevalencija ili prevalencija pre testa. Stvarna prevalencija jeste proporcija jedinki koje imaju pozitivan rezultat testa i stvarno su obolele. Ona predstavlja koristan podatak koji treba uvrstiti u razmatranje procenjivanja testova, jer utiče na tumačenje rezultata testa. Može da se izračuna na osnovu podataka iz tablice kontingencije (2 x 2) kao:  $(a + c)/n$ . Ako su poznate vrednosti za senzitivnost i specifičnost testa, tada se može izračunati stvarna prevalencija upotrebom formule prikazane ispod.

$$p(D^+) = \frac{AP - (1 - Sp)}{1 - [(1 - Sp) + (1 - Se)]} = \frac{AP + Sp - 1}{Se + Sp - 1}$$

Slika 6. Formula za izračunavanje stvarne prevalencije kada su poznate vrednosti za senzitivnost i specifičnost testa (Ref. 6)

## 7.9 ODNOSI VERODOSTOJNOSTI ( $LR+$ i $LR-$ )

Odnos verodostojnosti predstavlja odnos verovatnoće da se podaci posmatraju pod stvarnim uslovima i pod drugim, na primer, idelnim uslovima. Odnos verodostojnosti predstavlja i poređenje različitih modela radi ocenjivanja koji model pruža najbolji stepen slaganja. Odnosi verovatnoće koriste se za ocenu dijagnostičkih testova u kliničkoj epidemiologiji.

Dijagnostičko testiranje se često sprovodi da bi kliničaru ili epidemiologu pomoglo da odluči da li je jedinka obolela ili nije. Budući da su dijagnostički testovi nesavršeni (jer postoji mogućnost pojave lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata), trebalo bi da se odmakne od paradigme *test pozitivan = oboljenje pozitivan* i *test negativan = oboljenje negativan* i da se razmišlja o testiranju kao procesu koji pruža procenu verovatnoće prisustva oboljenja kod testirane jedinke. Upravo nam tu mogućnost pružaju odnosi verodostojnosti.

Odnos verodostojnosti za pozitivan rezultat testa ( $LR +$ ) upućuje na verovatnoću dobijanja pozitivnog rezultata testa kod jedinke koja je obolela, u poređenju s verovatnoćom dobijanja pozitivnog rezultata testa kod jedinke koja nije obolela.

Odnos verodostojnosti za negativan rezultat testa ( $LR -$ ) upućuje na verovatnoću dobijanja negativnog rezultata kod obolele jedinke, u poređenju s verovatnoćom dobijanja negativnog rezultata kod zdrave jedinke.

Odnosi verodostojnosti se izračunavaju na osnovu sledećih formula.

$$LR^+ = \frac{Se}{1 - Sp}$$

$$LR^- = \frac{1 - Se}{Sp}$$

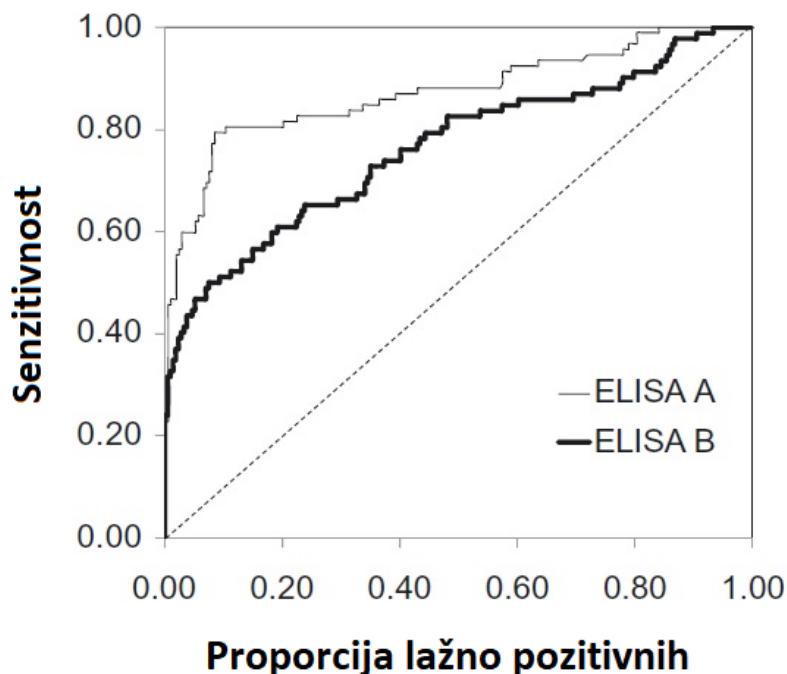
Slika 7. Formule za izračunavanje odnosa verovostojnosti (Ref. 6)

## 7.10 KRIVA OPERATIVNE KARAKTERISTIKE PRIMAOCA (ROC KRIVA)

Kriva operativne karakteristike primaoca predstavlja grafički način prikazivanja mogućnosti skrining testa da izdvaja zdrave i obolele jedinke. Sinonim je *kriva relativne operativne karakteristike*, a pojam dolazi iz psihometrije i prvi put je korišćen u izučavanju radara tokom Drugog svetskog rata. Ovaj termin se u kliničkoj medicini koristi već decenijama.

U epidemilogiji ROC kriva predstavlja grafički prikaz  $Se$  određenog testa naspram stope lažno pozitivnih ( $1 - Sp$ ) obračunate pri nekoliko različitim tačaka preseka sa ciljem odabira optimalne tačke preseka za pravljenje razlike između obolelih životinja i onih koje nisu obolele. Prava pod uglom od  $45^\circ$  na grafikonu predstavlja test čija mogućnost za pravljenje razlike nije veća od puke slučajnosti. Što je ROC kriva bliža gornjem levom uglu grafikona, to je bolja sposobnost testa da pravi razliku između životinja koje su obolele i onih koje nisu obolele (sam vrh gornjeg levog ugla predstavlja test kod kojeg je  $Se = 100\%$  i  $Sp = 100\%$ ).

Korišćenje ROC krive ima prednosti u odnosu na odabir jedinstvene tačke preseka za određivanje  $Se$  i  $Sp$  utoliko što se njome opisuje ukupna sposobnost testa da pravi razliku između obolelih životinja i onih koje nisu obolele kroz čitav spektar tački preseka. Oblast koja se nalazi ispod ROC krive ( $AUC$ ) može se tumačiti kao mogućnost da nasumično odabrana  $D+$  jedinka ima veće rezultate testa (npr. optička gustina) od nasumično odabrane  $D-$  jedinke. Mogu se konstruisati parametarske i neparametarske ROC krive, a na slici ispod nalazi se primer ROC krive.



Slika 8. Primer ROC krive za dva imunoenzimska testa (Ref. 3, 5)

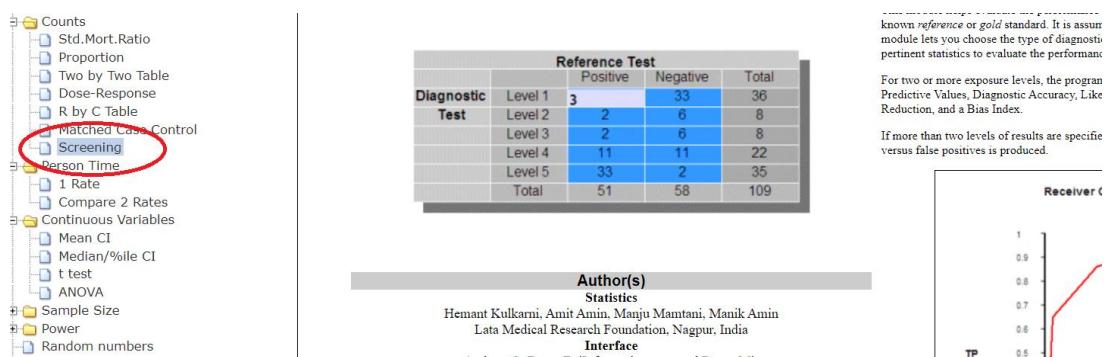
## 7.11 URADITE ZADATAK

- A) U tablici kontingencije su dati rezultati epidemiološke studije u cilju evaluacije novog dijagnostičkog testa. Izračunajte vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, prediktivne vrednosti (pozitivnu i negativnu) i tačnost testa:

	Oboljenje +	Oboljenje -	Ukupno
Test +	150	50	200
Test -	40	610	650
Ukupno	190	660	850

1. Senzitivnost dijagnostičkog testa = \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_ %
2. Specifičnost dijagnostičkog testa = \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_ %
3. Pozitivna prediktivna vrednost = \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_ %
4. Negativna prediktivna vrednost = \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_ %
5. Tačnost testa = \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_ %

- B) Na osnovu podataka iz prethodnog zadatka izračunajte odnos verodostojnosti za pozitivan rezultat testa ( $LR +$ ) i odnos verodostojnosti za negativan rezultat testa ( $LR -$ ) u kompjuterskom programu *OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* ([http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)) (Ref. 8):



## Diagnostic or Screening Test Evaluation

Single Table Analysis				
	Positive	Negative	Total	
Positive	180	50	230	
Negative	20	750	770	
	200	800	1000	

Parameter	Estimate	Lower - Upper 95% CIs	Method
Sensitivity	90%	(85.06, 93.43 <sup>1</sup> )	Wilson Scor
Specificity	93.75%	(91.85, 95.23 <sup>1</sup> )	Wilson Scor
Positive Predictive Value	78.26%	(72.49, 83.1 <sup>1</sup> )	Wilson Scor
Negative Predictive Value	97.4%	(96.02, 98.31 <sup>1</sup> )	Wilson Scor
Diagnostic Accuracy	93%	(91.25, 94.42 <sup>1</sup> )	Wilson Scor
Likelihood ratio of a Positive Test	14.4	(13.83 - 14.99)	
Likelihood ratio of a Negative Test	0.1067	(0.09669 - 0.1177)	
Diagnostic Odds	135	(78.4 - 232.5)	
Cohen's kappa (Unweighted)	0.7929	(0.7312 - 0.8546)	
Entropy reduction after a Positive Test	-2.318%		
Entropy reduction after a Negative Test	37.99%		
Bias Index	0.03		

Odnos verodostojnosti za pozitivan rezultat testa ( $LR +$ ) iznosi: \_\_\_\_\_.

Odnos verodostojnosti za negativan rezultat testa ( $LR -$ ) iznosi: \_\_\_\_\_.

- C) Populacija od 50 pasa u azilu bila je pregledana primenom brzog imunohromatografskog testa, čija je senzitivnost 90% i specifičnost 93%, na prisustvo antiga odrasle gravidne ženke *Dirofilaria immitis*. Kod 14 pasa bilo je dokazano prisustvo antiga. Na osnovu podataka iz navedenog ispitivanja izračunajte prividnu i stvarnu prevalenciju, pri nivou poverenja od 95% (interval poverenja za prividnu prevalenciju je po Vilsonu, a za stvarnu prevalenciju po Blejkeru) u kompjuterskom programu *Epi tools Epidemiological Calculators – Ausvet* (<https://epitools.ausvet.com.au/trueprevalence>). U prostor ispod zalepite odštampan grafikon s prikazom intervala poverenja (CI plot) (Ref. 7):


**EPI TOOLS**  
 Estimating prevalence
 

[Home](#) [Prevalence](#) [Freedom](#) [Studies](#) [Diagnostics](#) [Sampling](#)

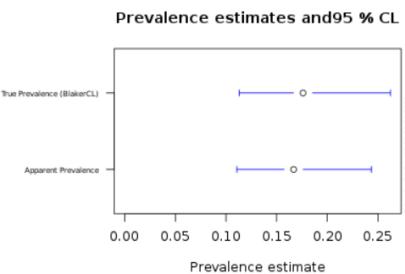
**Estimated true prevalence and predictive values from survey testing**

Sample size	<input type="text" value="120"/>
Number positive	<input type="text" value="20"/>
Test sensitivity	<input type="text" value="0.9"/>
Test specificity	<input type="text" value="0.99"/>
Confidence level	<input type="text" value="0.95"/>
Confidence interval for apparent prevalence	<input type="text" value="Wilson"/>
Confidence interval for true prevalence	<input type="text" value="Blaker"/>

## Results

	Estimate	Lower 95 % CL	Upper 95 % CL
Apparent Prevalence (WilsonCL)	0.1667	0.1106	0.2435
True Prevalence (BlakerCL)	0.176	0.113	0.2623
Positive predictive value	0.9506		
Negative predictive value	0.9789		
Likelihood ratio +ve	90		
Likelihood ratio -ve	0.101		

CI plot



Prividna prevalencija antigenemije iznosi: \_\_\_\_\_ %

Stvarna prevalencija antegenemije iznosi: \_\_\_\_\_ %

Grafikon s prikazom intervala poverenja (CI plot):



## **7.12 LITERATURA**

### ***Udžbenici i monografije:***

1. Dohoo IR, Martin WS, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada: AVC, Inc.; 2003.
2. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet U Beogradu; 2001.
3. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology : an introduction. Chichester, West Sussex, UK: Wiley – Blackwell; 2010.
4. Radovanović Z, Radovanović I, Spasić M, Todorović B, Petrović B, Veličković Z, et al. Epidemiologija, 3. izmenjeno izdanje, udžbenici: 102. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2012. 413 p.

### ***Originalni radovi***

5. Reichel MP, Pfeiffer DU. An analysis of the performance characteristics of serological tests for the diagnosis of *Neospora caninum* infection in cattle. *Veterinary Parasitology*. 2002;107(3):197–207.

### ***Internet izvori:***

6. [https://www.massey.ac.nz/massey/fms/Colleges/College%20of%20Sciences/Epicenter/docs/ASVCS/Stevenson\\_intro\\_epidemiology-web\\_2008.pdf](https://www.massey.ac.nz/massey/fms/Colleges/College%20of%20Sciences/Epicenter/docs/ASVCS/Stevenson_intro_epidemiology-web_2008.pdf)  
An Introduction to Veterinary Epidemiology\* (Mark Stevenson, EpiCentre, IVABS, Massey University, Palmerston North, New Zealand, July 28, 2008; \*Notes for Veterinary Biometrics and Epidemiology, taught as course 227.407 within the BVSc program at Massey University. Contributions from Dirk Pfeiffer, Cord Heuer, Nigel Perkins, and John Morton are gratefully acknowledged)
7. <https://epitools.ausvet.com.au/>  
Sergeant, ESG, 2018. Epitools Epidemiological Calculators. Ausvet.
8. [http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)  
(Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. www.OpenEpi.com, updated 2013/04/06, accessed 2020/05/03.)
9. [https://www.vet.minpolj.gov.rs/legislativa/pm\\_2019/Pravilnik%20o%20Programu%20mera%202019.pdf](https://www.vet.minpolj.gov.rs/legislativa/pm_2019/Pravilnik%20o%20Programu%20mera%202019.pdf)  
Pravilnik o utvrđivanju programa mera zdravstvene zaštite životinja za 2019. godinu (objavljeno u „službenom glasniku rs”, broj 12/19 od 22. februara 2019. godine)

### ***Ostali izvori:***

10. VDPAM 522. Principles of Epidemiology (Spring 2012); Prof. Dr. Annette O'Connor; Distance-learning course (On-Line), United States Department of Agriculture and College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, US

## 8. EPIDEMIOLOŠKI UPITNIK

### 8.1 UVOD

#### 8.1.1 DEFINICIJA I ZNAČENJE

Postoje različite metode prikupljanja epidemioloških podataka, a najčešće su: 1. posmatranje (npr. klinički pregled, dijagnostično snimanje ili postmortalni pregled); 2. popunjavanje upitnika (bilo direktno ili putem intervjuja); i 3. upotreba dokumentacionih izvora (npr. evidencija dijagnostičkih laboratorija ili klanica, ambulantni protokol i sl.). Podaci dobijeni iz prve dve metode su primarni, dok su podaci dobijeni trećom metodom označeni kao sekundarni.

Upitnici su jedan od najčešće korišćenih metoda za prikupljanje podataka u veterinarskim epidemiološkim istraživanjima. Iako se često naizmenično koriste termini upitnik i anketa, ipak je potrebno napraviti razliku između njih.

Upitnik predstavlja oruđe za prikupljanje podataka koji se mogu koristiti u brojnim varijantama kliničkih i epidemioloških istraživanja, dok anketa predstavlja opservacionu studiju, dizajniranu da generiše opisne informacije o populaciji životinja. U anketama se često koriste upitnicima za prikupljanje podataka. O problemu sintagme *epidemiološka anketa* detaljno je pisao naš uvaženi epidemiolog prof. dr Zoran Radovanović. Reč *anketa* vodi poreko iz francuskog jezika i može da, široko i neprecizno, označava nadzor, ispitivanje, terensko ispitivanje, studiju preseka ili prevalencije. Važniji je aplikativni aspekt, tj. kako se anketa shvata i primenjuje u praksi. Dešava se da se najveći deo rada na sprovođenju ankete svede na popunjavanje kratkog i tipskog upitnika za odgovarajuće oboljenje. U anglosaksonskoj literaturi termin anketa je nepoznat i on se praktično više ne koristi.

Epidemiološki upitnik suštinski se ne razlikuje od odgovarajućih instrumenata koji se koriste u drugim naukama, poput sociologije ili psihologije. Epidemiološki upitnik predstavlja skup napisanih pitanja, a lice koje odgovori na upitnik naziva se ispitanik. Treba imati na umu da prikupljeni podaci nisu uvek pouzdani usled različitih razloga poput: nerazumevanja pitanja, varljivosti sećanja, izbegavanja istinitih odgovora, davanja poželjnih ili prihvatljivih odgovora i slično.

Idealan upitnik treba da pomiri dva kontradiktorna cilja: da bude koncizan i informativan. Opširni upitnici imaju najmanje tri nedostatka: 1. ispitanici ih teže prihvataju; 2. odgovori su manje pouzdani usled pada pažnje i interesa; i 3. komplikovana je obrada velike baze podataka. S druge strane, preterano sužavanje obima upitnika ima za posledicu gubitak informacija, od kojih neke mogu biti ključne.

Po strukturi upitnik konstruisan za prikupljanje podataka može da bude: 1. u standardnom formatu; 2. sa mogućnošću za proveru i uređivanje podataka; 3. sa standardizovanom metodom za ispitivanje; i 4. sa mogućnošću šifriranja. U praksi se danas češće primenjuje elektronski nego klasični upitnik, osim u slučajevima kada to nalaže zakonska regulativa.

Svako pitanje treba da bude podvrgnuto proveri opravdanosti uključivanja u upitnik pomoću dva sledeća pitanja: 1. Šta, u stvari, želim da saznam? i 2. Kako će da obradim ovaj podatak?

Upitnik mora da bude pouzdan i valjan. Konstrukcija epidemiološkog upitnika predstavlja složen proces, koji uključuje mnoge aspekte.

## **8.1.2 CILJEVI STUDIJE**

Da bi upitnik bio od koristi, brojni njegovi elementi moraju se pažljivo planirati i konstruisati. Prvo je neophodno da se definišu ciljevi i potrebe za podacima koji se prikupljaju u istraživanju. Ovaj proces može uključiti i konsultacije sa stručnjacima iz pojedinih oblasti, kao i sa krajnjim korisnicima informacija (npr. donosioci odluka). U ovoj fazi planiranja, trebalo bi da budu konsultovani i sami ispitanici. Postoji mogućnost korišćenja objavljenih upitnika iz prethodno sprovedenih istraživanja. Ukoliko je izvršena ocena formalne valjanosti ovih upitnika, onda su oni naročito značajni. To je, nažalost, redak slučaj u veterinarskoj medicini.

## **8.1.3 FOKUSNE GRUPE**

Fokusne grupe predstavljaju male grupe ljudi sakupljene radi diskusije o nekoj temi ili pitanju sa ciljem sagledavanja opsega i čvrstine njihovih pogleda, a ne radi postizanja konsenzusa. Izbor članova grupe ne zasniva se na teoriji uzorkovanja, već na pogodnosti. Epidemiolozi koriste ovaj sociološki metod u različite svrhe. Fokusne grupe najčešće imaju od 6 do 12 članova, koji obavljaju konsultacije (sa strukturiranim formom) s ispitanicima, krajnjim korisnicima (ciljna populacija, donosioci odluka i sl.) i/ili osobama koje sprovode intervju. Nezavisni rukovodilac fokusne grupe treba da obezbedi zadržavanje na utvrđenoj temi, bez suvišnih digresija. On takođe treba da pazi na to da diskusijom ne dominiraju jedan ili dva pojedinca, već da svi članovi budu uključeni u nju. Fokusne grupe mogu pružiti uvid u stavove, mišljenja, koncepte i/ili iskustva različitim zainteresovanim stranama, kao i da pomognu u razjašњavanju potreba za podacima i ciljeva istraživanja. Diskusija fokusne grupe treba da bude snimljena audio ili video zapisom kako bi se izbegla dvosmislenost i sigurno sačuvale informacije.

## **8.1.4 VRSTE UPITNIKA**

Upitnici mogu biti kvalitativni ili kvantitativni. Ponekad se kvalitativni upitnici navode kao istraživački upitnici. Sastoje se prvenstveno od pitanja otvorenog tipa, koja omogućavaju ispitaniku da slobodno izrazi svoje stavove i razmišljanja o temi istraživanja. Kvalitativni upitnici se koriste onda kada je potrebno identifikovati sva pitanja koja se odnose na predmet istraživanja ili u fazi istraživanja kada se stvaraju hipoteze. Ove vrste upitnika često se primenjuju putem intervjuja. Kvantitativni ili struktuirani upitnici koriste se za prikupljanje podataka o životinjama, njihovom okruženju, načinu uzgajanja itd. U veterinarskoj epidemiologiji češće se koriste kvantitativni, nego kvalitativni upitnici.

## **8.1.5 NAČIN PRIMENE UPITNIKA**

Upitnici mogu da se primenjuju putem intervjuja *licem u lice*, telefonskog intervjuja, poštom ili putem interneta.

Prednosti intervjuja *licem u lice* su: 1. u potpunosti se može objasniti svrha studije jer su epidemiolog i ispitanik u direktnom kontaktu; 2. visoka je stopa učešća; i 3. mogu se koristiti audio-vizuelna sredstva (npr. fotografije lekova kada se utvrđuje koji su proizvodi korišćeni na farmi). Ova vrsta intervjuja pomaže u razvijanju prisnog odnosa između epidemiologa i ispitanika, koji može biti važan za kontinuirano učešće ispitanika u studiji. Ovaj način primene upitnika može dugo da traje, može da bude skup, kao i da bude geografski ograničen na područja

koja su bliža epidemiologu ili istraživaču, što vodi u pristrasnost. Sve prethodno navedeno predstavlja osnovna ograničenja intervjeta *licem u lice*, ali pažljivom obukom za primenu upitnika moguće je skratiti vreme izvođenja i otkloniti geografsku ograničenost.

Telefonski intervjeti dele mnoge prednosti s intervjuom *licem u lice* (npr. visoka stopa odgovora, prilika za objašnjenje studije). Ono što ih, međutim, čini boljim jeste to što je potrebno manje vremena za njihovo izvođenje i što su jeftiniji. Oni su možda manje podložni pristrasnosti epidemiologa, nego intervjeti *licem u lice* (npr. ne mogu se davati vizuelni znaci), ali su ograničeni u pogledu vremena koje se od ispitanika može očekivati da potroši na upitnik. Zato pitanja treba da budu što kraća, ali da pritom pogađaju suštinu. Takođe, ima mnogo problema vezanih za telefonsku komunikaciju, koje treba uzeti u obzir (npr. neki potencijalni učesnici studije možda nemaju telefon ili imaju telefonski broj koji se ne nalazi u javnoj bazi podataka).

Radi prikupljanja epidemioloških podataka obično se koriste upitnici prosleđeni putem pošte. Prednosti ovih upitnika su u tome što ispitanici imaju priliku da anonimno odgovaraju na pitanja, što su jeftini i što nemaju potencijal za pristrasnost od strane istraživača (jer ih popunjava sam ispitanik). Nedostaci ovog načina primene upitnika su mogućnost niske stope odgovora, nemogućnost kontrole ispitanika (ne zna se ko popunjava upitnik); i 3. slaba pismenost ili nepismenost ispitanika. Treba znati da pristrasnost izbora može predstavljati ozbiljan problem ako je stopa odgovora niska, međutim, relativno laka i brza mogućnost prikupljanja podataka iz široko rasprostranjene studijske populacije čine ovaj način primene upitnika primamljivim za mnoge epidemiološke studije.

Primena upitnika putem interneta postala je izvodljiva u poslednje vreme i jeftinija je od slanja upitnika poštom. Postoje različite varijante ovog načina primene. Prednost upitnika putem interneta je u tome što se odgovori mogu direktno pohraniti u elektronsku bazu, bez potrebe za šifrovanjem i unosom podataka. Primena ovih upitnika je, međutim, ograničena samo na ispitanike koji imaju pristup komunikacionoj mreži i/ili informaciono-komunikacionim tehnologijama. Kod ovog načina primene epidemiološkog upitnika potrebno je onemogućiti da isti ispitanik popuni više kopija upitnika.

## 8.2 KONSTRUKCIJA PITANJA

Pri izradi pitanja treba razmišljati o tome ko odgovara na pitanja i da li su traženi podaci lako dostupni. Pored toga, u obzir treba uzeti opterećenost odziva (npr. dužina i složenost upitnika); složenost, poverljivost i osetljivost prikupljenih podataka; pouzdanost podataka (tj. valjanost pitanja); da li će neka od tema epidemiologu ili ispitaniku biti neugodna i, na kraju, kako će podaci biti obrađeni (šifrovanje i računarski unos).

Odgovar na pitanje obično uključuje četiri različita procesa: razumevanje pitanja, pronalaženje informacija (iz memorije ili zapisa), razmišljanje i/ili prosuđivanje ako je pitanje uopšte subjektivno i odgovaranje (pismeno ili usmeno). Svi aspekti se moraju uzeti u obzir za svako pojedinačno pitanje. Kada je pripremljen nacrt pitanja treba razmisiliti o sledećem: 1. Da li će ispitanik razumeti pitanje (pitanje mora biti jasno sročeno u netehničkom smislu)? 2. Ako se pitanje bavi činjeničnim informacijama, da li će ispitanik znati da odgovori na pitanje ili će morati da potraži dodatne informacije da bi mogao da odgovori (u ovom slučaju ispitanik može da preskoči pitanje ili da izmisli odgovor)? 3. Da li odgovor na pitanje zahteva subjektivnu odluku (ako zahteva, da li postoji način da se pitanje učini manje subjektivnim. Takođe, treba znati da ako se pitanje bavi mišljenjima ili verovanjima, ono je po svojoj prirodi subjektivno)? i 4. Da li su mogući odgovori usaglašeni s odgovarajućem načinom registrovanja odgovora?

Sam tekst upitnika treba da je jasan, bez neodređenih opisa, kao što su *često, blago,*

*povremeno, slabo* itd. Svako pitanje treba da se odnosi samo na jedan aspekt uz što je moguće više isključivanja subjektivnih osećanja i emocija.

### 8.3 VRSTE PITANJA

Razlikuju se dve osnovne vrste pitanja – otvorena i zatvorena. Kod otvorenog tipa ne postoje ograničenja u pogledu vrste očekivanog odgovora, dok kod zatvorenog tipa odgovor treba da se izabere iz liste ponuđenih odgovora.

#### 8.3.1 PITANJA OTVORENOG TIPOA

Upitnik s otvorenim tipom pitanja omogućava ispitaniku slobodu da odgovori sopstvenim rečima (npr. Kakvo je vaše mišljenje o intramamarnoj aplikaciji leka X?). Sasvim pojednostavljeni, otvoreni tip pitanja se prepoznaće po tome što iza pitanja ne slede ponuđeni odgovori, već horizontalna linija, niz tačkica ili prazan prostor. Ovom tipu pitanja se uglavnom pribegava: 1. kada se o ispitivanoj pojavi malo zna (u tom slučaju ovakva pitanja prethode formulisanju zatvorenih pitanja); 2. kada je potrebno doći do što detaljnijih odgovora, naročito ako se razlikuju pojedinačna iskustva; i 3. kada treba saznati kako neki ispitanici percepiraju i verbalizuju neku pojavu.

Glavna prednost upitnika sa pitanjima otvorenog tipa jeste sloboda izražavanja koju dozvoljava. To znači da je ispitaniku dozvoljeno da komentariše, iznosi mišljenje i raspravlja o drugim događajima koji su povezani s temom pitanja. Postoje, međutim, i određena ograničenja. Jedno od njih jeste činjenica da je za popunjavanje ovakvog upitnika potrebno više vremena. Problem je i u tome što čitav opseg odgovora nije unapred poznat, zbog čega ne postoji mogućnost šifriranja. Treba znati da je nekada teško izvršiti kategorizaciju opsega odgovora i potom šifrirati. Neprekidne (kontinuirane) promenljive mogu se grupisati u intervale (npr. 0,0–1,9 kg, 2,0–2,9 kg) za kasnije šifrovanje.

Načelno govoreći, pitanja otvorenog tipa češće se koriste u kvalitativnim nego u kvantitativnim istraživanjima, jer proizvode informacije koje ne mogu kasnije da se obrade u standardnoj statističkoj analizi. Već je rečeno da pitanja otvorenog tipa, po svojoj prirodi, omogućavaju ispitaniku da izradi svoje mišljenje. U određenim slučajevima, kada je potrebno dati ispitaniku slobodu da odgovori svojim rečima, na zatvoreni tip pitanja može se dodati prostor za komentare.

Otvorenom tipu pitanja formalno pripadaju i jednostavna kvantitativna pitanja ako se ne ponude alternativni odgovori (npr. Koliko obroka je imao pas tokom prethodnog dana: 0, 1, 2, 3, 4, 6, 7...?), već se od ispitanika traži da sam dā brojčani odgovor:

Na primer:

Broj obroka tokom prethodnog dana:

Drugi primer je:

Godina diplomiranja na Veterinarskom fakultetu:

U kvantitativnim istraživanjima ovaj tip pitanja označava se i kao *popunjavanje praznog polja*. Kod prikupljanja brojčanih odgovora uvek je poželjnije da se dobije direktna vrednost (tj. neprekidna, odnosno kontinuirana promenljiva) u odnosu na vrednost kao deo opsega (npr. ako je poznato da telesna težina psa iznosi 17 kg, može se odabrati jedan od sledećih opsega: < 10, 10–20, 20–30, > 30 kg). Ako je potrebno, brojčani podaci se mogu kasnije u toku analize

kategorisati. U nekim okolnostima, na primer, kada se traže osetljive informacije (recimo, ukupan porodični prihod), ispitanik može biti spremniji da označi opseg nego da navede direktnu brojčanu vrednost. Kada se prikupljaju brojčani podaci potrebno je naznačiti mernu jedinicu koja se koristi (npr. lb, kg). Ako opseg mogućih odgovora nije poznat pre primene upitnika, neke podatke je bolje prikupiti pomoću pitanja tipa *popunjavanje praznog polja* (npr. mogući tačni odgovori za rasu krava su: Angus, Angus ukrštena ili Angus–Šarole ukrštena).

### 8.3.2 PITANJA ZATVORENOG TIPOA

Zatvoreni tip pitanja karakteriše se postojanjem određenog broja (dva ili više) ponuđenih odgovora. Postoji više vrsta pitanja zatvorenog tipa.

Prednosti upitnika sa zatvorenim tipom pitanja odnose se na to da su lakši ispitanicima za davanje odgovora, jednostavniji za analizu i postoji mogućnost šifrovanja pre pohranjivanja u bazu podataka (zbog fiksnih odgovora, koji su dozvoljeni). Šifre se mogu dodeliti i kada je upitnik je konstruisan. Pored navedenog, na pitanja zatvorenog tipa je moguće brzo dati odgovor.

U suštini, prednosti ovog načina prikupljanja podataka odnose se na činjenicu da se odgovori lako i brzo analiziraju i šifruju.

Ograničenje upitnika sa zatvorenim tipom pitanja predstavlja nemogućnost da se pri konstruisanju upitnika predvide i definišu svi mogući odgovori ili slučajevi koji mogu biti od značaja. Na taj način ispitanici koji žele da daju značajne i važne podatke ostaju uskraćeni za tu mogućnost, a epidemiolog nema uvid u celokupne informacije. Pored toga, ovaj tip pitanja je težak za konstrukciju i uvek postoji rizik da se uprosti problem ili da se dobiju odgovori za koje ispitanik ne poseduje znanje ili mišljenje. Ponekad pitanja zatvorenog tipa mogu zahtevati podatak u drugačijem obliku od onog koji ispitanik svakodnevno koristi (npr. može da se postavi pitanje u upitniku o prosečnoj mlečnosti stada zasnovanoj na proizvodnji mleka u litrima po kravi po danu, dok proizvođač procenjuje proizvodnju mleka na osnovu prosečne vrednosti proizvodnje za 305 dana).

#### 8.3.2.1 DIHOTOMNA PITANJA

Dihotomna pitanja se odlikuju jednostavnosću i lakoćom obrade. Za pitanje su ponuđena dva odgovora, a ispitanik bira jedan. Odličan primer jeste pitanje o polu životinje. Treba znati da redukovanje na samo dva modaliteta (da/ne) vodi odstupanju od istine u situaciji kada ispitanik ne može da se opredeli. Zato se ponekad uvodi i treća kategorija odgovora (*neodlučan* ili *ne znam*), čime pitanje prestaje da bude dihotomno.

Primer dihotomnog pitanja:

Da li koristite lek X za lečenje mastitisa krava muzara u periodu zasušenja? Da  Ne

#### 8.3.2.2 LISTA PROVERE ILI KONTROLNA LISTA

Lista provere ili kontrolna lista se sastoji od pitanja i niza ponuđenih odgovora. Nabranjem se ispitaniku osvežava pamćenje, pa se od njega samo traži da, zavisno od konstrukcije upitnika, podvuče odgovarajuće modalitete, zaokruži ih, stavi kraj njih određene znake (krstiće, kukice i sl.) ili štriklira. Postoji opasnost, naročito kada su u pitanju duge liste, da ispitaniku neke stavke jednostavno promaknu, a da u analizi budu tretirane kao negativan odgovor. Pitanja su slična onim sa višestrukim izborom odgovora, osim što se od ispitanika traži

da proveri sve odgovore koji se primenjuju (tako da oni ne moraju biti međusobno isključivi ili zajednički sveobuhvatni). Lista provere ili kontrolna lista ima pitanja ekvivalentna nizu dihotomnih pitanja sa *da/ne* za svaku kategoriju. Shodno tome, svaka opcija na listi zahteva zasebnu promenljivu u bazi podataka.

### 8.3.2.3 PITANJA SA VIŠESTRUKIM IZBOROM ODGOVORA

U pitanjima višestrukog izbora moraju biti prisutne kategorije koje se međusobno isključuju (nema preklapanja) i koje su sveobuhvatne (pokrivaju sve mogućnosti). Dodavanje kategorije *, ostalo – navesti* (pitanje poluotvorenog tipa), kao poslednjeg izbora, osigurava da su opcije sveobuhvatne. Kada su, međutim, pitanja dobro osmišljena, tada ne bi trebalo da bude veliki broj odgovora za koje se koristi navedena mogućnost. Preporučuje se da spisak mogućih izbora ne prelazi pet kada se upitnik koristi putem intervjeta *licem u lice* ili telefonskog intervjeta, niti deset mogućih izbora kada se upitnik primeni putem pošte ili interneta.

Podaci koji potiču iz pitanja višestrukog izbora mogu biti sačuvani kao pojedinačna promenljiva u bazi podataka. Pitanja sa višestrukim izborom odgovora mogu zahtevati jedan odgovor (npr. Kada je vaš pas poslednji put bio vakcinisan? – odgovor: u poslednja 3 meseca, 4–6 meseci, 7–11 meseci, 1–5 godina, pre više od 5 godina, nikada) ili više odgovora (npr. Koje od sledećih vrsta životinja trenutno posedujete? Označite sve životinje koje trenutno posedujete. – odgovor: pas, mačka, konj, zec, ptica). Dobar primer pitanja sa višestrukim izborom odgovora jeste upitnik prosleđen veterinarima koji rade u maloj praksi:

Vrsta Vaše prakse je: (označite samo jedno!):

- |                                     |                                                                                        |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| a) mešovita                         | <input type="checkbox"/>                                                               |
| b) isključivo mačke                 | <input type="checkbox"/>                                                               |
| c) isključivo psi                   | <input type="checkbox"/>                                                               |
| d) mačke, psi i egzotične životinje | <input type="checkbox"/>                                                               |
| e) ostalo (navedite vrstu)          | <input type="checkbox"/> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> |

### 8.3.2.4 PITANJA SA MERNOM SKALOM

Pitanja sa mernom skalom zahtevaju od ispitanika da upiše vrednost zasnovanu na prethodno definisanoj skali. Omogućavaju izračunavanje ponderisanog proseka na osnovu dodeljenog opterećenja za svaki izbor odgovora.

Odgovori mogu biti na ordinalnoj skali poput Likertove skale. Ova skala se vrlo često koristi i na osnovu nje ispitanik može da za svaku tvrdnju izrazi stepen slaganja ili neslaganja (npr. *Potpuno se slažem, Slažem se, Neodlučan, Ne slažem se, U potpunosti se ne slažem*). Odgovori kasnije mogu biti bodovani (npr. 5, 4, 3, 2, 1). Dobar primer je ispitivanje respiratornog sindroma kod psa:

Da li Vaš pas kašlje:

1 Uopšte ne kašlje	2 Ne više nego obično	3 Nešto više nego obično	4 Mnogo više nego obično
-----------------------	-----------------------------	--------------------------------	--------------------------------

Drugi način jeste da ispitanici zabeleže odgovor na kontinuiranoj numeričkoj skali (npr. vrednosti od 1 do 10).

Kod pitanja za brojčanu ocenu koriste se celi brojevi da bi se opisala snaga ili intenzitet odgovora (npr. od *bez bolova* = 0 do *neizdrživ bol* = 10). Jednostavan primer se nalazi u prilogu:

Prema Vašem mišljenju, koliko bi bio intenzivan bol kod pasa u toku prvih 12 časova nakon različitih hirurških intervencija, ukoliko ne bi bila data postoperativna analgezija? Procenite bol na skali od 0 do 10, pri čemu je 0 = bez bolova, dok je 10 = neizdrživ bol (zaokružite broj):

- |                                                |                              |
|------------------------------------------------|------------------------------|
| a) Obimna ortopedska operacija                 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ne znam |
| b) Rekonstrukcija prednjeg ukrštenog ligamenta | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ne znam |
| c) Abdominalna hirurška intervencija           | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ne znam |
| d) Kastracija                                  | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ne znam |
| e) Oralna hirurgija                            | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ne znam |

Treći način se odnosi na upotrebu vizuelne analogne skale. One se u terenskoj epidemiologiji skoro nikada ne koriste. U ovom slučaju ispitanik stavlja oznaku na liniju zadate dužine (recimo 10 cm), a dodeljena ocena se zasniva na udaljenosti od određenog prideva. Dobar primer je takođe procena bola:

Označite vertikalnom crtom na prikazanoj liniji intenzitet bola koji osećate:

Bol odsutan \_\_\_\_\_ Neizdrživ bol

Prethodno navedenom primeru su veoma slična pitanja semantičkog diferencijala, koja stavljujaju jednu izjavu krajnje levo i drugu, suprotnu izjavu od prethodne, krajnje desno, tako da su krajevi skale suprotstavljeni. Primeri takvih parova prideva su: *najbolji – najgori*, *dobar – loš*, *važno – nevažno* i slično. Odgovori mogu biti bodovani brojevima ili shematski.

Postoji nekoliko elemenata koje treba uzeti u obzir prilikom konstruisanja pitanja sa mernom skalom. Ako postoje različite kategorije, mora se odlučiti koliko kategorija će biti uključeno i da li treba da postoji srednja neutralna kategorija (npr. niti se slažem, niti se ne slažem). Predlaže se da skala sadrži najmanje od 5 do 7 vrednosti ili bodova kako bi se izbegao značajan gubitak informacija koji bi bio posledica prevođenja osnovnog kontinuiranog odgovora u serije kategorija. Ponekad za podatke na brojčanoj skali ispitanici nisu voljni da biraju vrednosti koje se nalaze na krajevima skale, naročito ako postoji veliki broj predloženih vrednosti. Savetuje se da se ispitanicima omogući izbor odgovora, poput *ne znam/nemam mišljenje o tome* ili *nije primenjivo*; kako bi se ovi odgovori razlikovali od onih koji nisu registrovani (tj. za koje nedostaju podaci).

Neke merne skale se sastoje od serija pitanja sa dva ili više odgovora za svako pitanje. Rezultati iz ovih serija pitanja se mogu kombinovati radi stvaranja jedne ili više promenljivih na mernoj skali. Ovaj postupak kombinovanja može da bude jednostavan zbir ocena (pod uslovom da su dati odgovori na sva pitanja), prosečna ocena (pod uslovom da su sva pitanja imala istu skalu) ili može biti zasnovan na komplikovanim multivarijacionim tehnikama poput faktorske analize.

### **8.3.2.5 PITANJA ZA RANGIRANJE**

Pitanja za rangirane su slična pitanjima sa višestrukim izborom odgovora, ali omogućavaju prikupljanje podataka o značaju i važnosti teme. Ona zahtevaju od ispitanika da poređa sve moguće odgovore (ili podskup odgovora) u nekom obliku po redosledu. Pitanja za rangiranje zahtevaju da se rangiraju sve mogućnosti ili ograničen broj onih koji su na raspolaganju (npr. Molimo Vas da sa sledeće liste navedete osobine koje smatrate najvažnijim kod kućnih ljubimaca i poredate ih po važnosti. – odgovor: čistokrvan, poslušan, dobar sa decom, zdrav, intelligentan).

Često je teško ispitanicima da odgovore na ova pitanja, posebno ako je lista izbora dugačka, jer sve kategorije moraju imati odjednom na umu. Kada se pitanja za rangiranje primenjuju putem intervjeta *licem u lice*, tada se mogu pripremiti kartice s različitim odgovorima. Dobar primer jeste rangiranje izvora znanja o postoperativnom bolu kod pasa i mačaka:

Molimo vas da poredate po važnosti sledeće izvore vašeg znanja o prepoznavanju i kontroli postoperativnog bola kod pasa i mačaka (1 = najvažniji izvor, 6 = najmanje važan izvor):

- |                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| a) Srednja veterinarska škola      | <input type="checkbox"/> |
| b) Postdiplomske studije           | <input type="checkbox"/> |
| c) Članci u naučnim časopisima     | <input type="checkbox"/> |
| d) Kontinuirana edukacija          | <input type="checkbox"/> |
| e) Iskustvo stečeno u praksi       | <input type="checkbox"/> |
| f) Diskusija s drugim veterinarima | <input type="checkbox"/> |

Intervali rangiranja nisu poznati ispitaniku i možda neće biti jednaki (tj. razlika između 2 i 3 nije ista kao i između 1 i 2). Često ispitanici mogu označiti vezane pozicije (tj. ispitanik navodi dve stavke kao jednu), ako imaju poteškoća pri odabiru jedne od dve mogućnosti. Odluku o načinu na koji će se podaci analizirati (uključujući i način na koji će se postupati sa vezanim pozicijama) treba izvršiti pre nego što se primeni upitnik. Jedna od opcija jeste izračunavanje prosečne vrednosti ranga.

## **8.4 FORMULISANJE PITANJA**

Korišćena formulacija pitanja ima veliki uticaj na valjanost dobijenog rezultata iz tog pitanja. Preporučuje se da pitanja nemaju više od 20 reči. Važno je izbegavati upotrebu skraćenica, žargona i složenih ili stručnih pojmoveva (npr. na latinskom jeziku). Potrebno je voditi računa o tome ko je ispitanik i koji nivo stručnog znanja poseduje. Pitanje: *Koliko je slučajeva neonatalne dijareje završilo fatalno na Vašoj farmi goveda u toku određenog vremenskog perioda?* neprimereno je za ispitanika koji je uzbunjivač stoke. Prikladnije bi bilo pitati: *Koliko je teladi uginulo zbog proliva tokom januara?*.

Pitanje treba da bude što konkretnije formulisano. Na primer, ako se traže podaci o godišnjoj proizvodnji mleka, treba da se navede vremenski okvir (npr. od 1. januara 2019. do 31. decembra 2019.) i jasno definiše kako se meri proizvodnja mleka. Treba izbegavati dvosmislena pitanja. Na primer, pitanje: *Da li mislite da je BVD važno oboljenje protiv kojeg uzgajivači treba da vakcinišu životinje?*, u suštini, postavlja dva pitanja (jedno o značaju BVD i jedno o korisnosti vakcinacije). Navedeno pitanje u ovom primeru bi trebalo razdvojiti na dva pitanja. Takođe treba izbegavati postavljanje sugestivnih pitanja koja navode ispitanika na određeni odgovor ili već u sebi sadrže odgovor. Pitanje: *Da li treba dozvoliti psima da osećaju bol nakon kastracije bez*

*davanja analgetika?* vrlo verovatno može proizvesti pristrasan odgovor u poređenju s neutralnijim pitanjem *Da li mislite da psu treba dati analgetik nakon kastracije?*. Takođe, studenti Pravnog fakulteta u okviru krivično procesnog prava uče da su sugestivna pitanja zabranjena.

## 8.5 STRUKTURA UPITNIKA

Upitnici bi trebalo da započnu uvodom koji daje obrazloženje o važnosti upitnika i načina na koji će se podaci koristiti. Takođe, u uvodu treba ispitaniku garantovati poverljivost njegovih odgovora. Bitno je navesti koliko je vremena potrebno za popunjavanje upitnika, što može da poveća stopu odgovora (pod uslovom da upitnik ima prihvatljivu dužinu). Uz upitnike koji se šalju poštom poželjno je da se pošalje propratno pismo, mada bi uvod mogao biti i uvršten na prvoj stranici upitnika. Za upitnike koji se primenjuju putem intervjeta, uvodne informacije se moraju dati usmeno na početku intervjeta.

Nakon uvida bilo bi dobro započeti upitnik s pitanjima koja grade poverenje kod ispitanika. Ako je neophodno dati uputstva ispitaniku, ona treba da budu jasna i sažeta. Ova uputstva se mogu označiti podebljanim slovima kako bi se skrenula pažnja ispitanika na njih. Zapamtite da ljudi uputstva čitaju samo ako misle da im je potrebna pomoć.

Pitanja treba grupisati prema temi (uslovi smeštaja životinje, ishrana) ili hronološki (teljenje, osemenjavanje, graviditet). U okviru poglavlja upitnika pitanja mogu pratiti pristup tunela tako da tema postaje sve više specifična i usredsređena. Parovi pitanja koji sadrže suštinski iste podatke (npr. datum ugradnje sistema za mužu i starost sistema za mužu) mogu biti uključena u različita poglavlja upitnika, za proveru kritičnih informacija ili kao opšta provera valjanosti odgovora na upitnik.

Važno je da upitnici koji su poslati poštom (ili putem interneta) budu vizuelno privlačni i laki za popunjavanje. Upitnici koji izgledaju profesionalno poboljšaće uvid ispitanika u značaj studije.

Prilikom konstruisanja izgleda obrasca treba voditi računa o jednostavnosti šifrovanja i unosa podataka kako bi se smanjio potreban napor ili kako bi se smanjile/izbegle potencijalne greške. Ako je ikako moguće, pitanja treba da budu unapred šifrovana (tj. pored su odštampane brojčane šifre koje su dodeljene mogućim odgovorima). Poželjno je ostaviti prostor na upitniku (npr. kolona na desnoj ivici stranice) kako bi se omogućilo registrovanje svih odgovora koja treba uneti u računarsku bazu podataka. Ovo će omogućiti osoblju za unos podataka jednostavno čitanje kolone odgovora, bez potrebe za pregledanjem cele stranice upitnika.

## 8.6 PRETHODNA PROVERA UPITNIKA

Svi upitnici, kako bi se otkrila pitanja koja su zbujujuća, dvosmislena ili sugestivna, moraju biti provereni pre nego što se primene na studijskoj populaciji. Takođe, prethodnu proveru upitnika je neophodno izvršiti da bi se utvrdilo da li postoje problemi s uputstvima za popunjavanje ili sa celokupnim izgledom upitnika. Prilikom prethodnog testiranja upitnika može se utvrditi da li postoje pitanja na koja ispitanici neće znati ili hteti da odgovore. Takođe, može da se utvrdi potreba za dodatnim kategorijama kod pitanja s višestrukim izborom odgovora. Prilikom prethodne provere upitnika može se proceniti potrebno vreme za njegovo popunjavanje.

U prvom koraku prethodnu proveru upitnika treba da obave kolege ili stručnjaci u toj oblasti da bi bili sigurni da su sva važna pitanja identifikovana i pokrivena (neformalna faza provere), a u drugom koraku prethodna provera upitnika se obavlja na malom, nasumično

odabranom uzorku iz studijske populacije, kako bi se dobole povratne informacija o jasnoći pitanja (formalna faza provere). To se postiže tako što će ispitanik popuniti upitnik kao da je u studiji, a zatim će se raspravljati o bilo kojim problematičnim aspektima. Prethodna provera upitnika se može obaviti i tako što će ispitanik objašnjavati svoj misaoni proces dok popunjava upitnik. Ovi ispitanici se kasnije ne uključuju u epidemiološku studiju, niti se njihovi popunjeni upitnici uključuju u dalju obradu i analizu.

## 8.7 ŠIFROVANJE, RAČUNARSKI UNOS I OBRADA PODATAKA

Pre primene bilo kojeg upitnika potrebno je da se definiše procedura za šifrovanje odgovora, računarski unos i obradu podataka. Za podatke koji nedostaju najbolje je imati jedinstvenu šifru. Doslednost kodiranja je važna i recimo, dihotomne promenljive (*da/ne*), mogu se šifrovati kao 0/1 i to bi trebalo koristiti od početka i uvek na isti način.

Šifrovanjem se u suštini prevode podaci iz epidemiološkog upitnika u neki od znakova koji se mogu koristiti za rad s kompjuterima. Na primer, pitanje o polu životinja može se šifrirati na sledeći način: 1 – muški pol i 2 – ženski pol. Zbog obaveze i prava na zaštitu podataka o ličnosti, ime i prezime ispitanika, kao i drugi osjetljivi podaci, moraju biti šifrovani i to ne treba da se zaboravi.

Šifrovanje odgovora obavlja se direktno na papirnoj formi upitnika i nije poželjno da se u istom momentu obavlja šifrovanje i računarski unos podataka usled mogućih grešaka. Na primer, dobra je ideja da se koristi prepoznatljiva boja olovke za šifrovanje na papiru, koja je različita od boje olovke ispitanika. Računarski unos i obrada podataka može se izvršiti pomoću softvera opšte namene ili specijalizovanog poput *EpiData Software* (<https://www.epidata.dk/>). Prednost specijalizovanog softvera odnosi se na lako postavljanje kriterijuma za proveru (kao što su prihvatljivi opsezi za vrednosti u dатој promenljivoј), koji sprečavaju unos nelogičnih vrednosti. Međutim, s obzirom na to da će se većina podataka na kraju preneti u neki softver za statističku analizu, poželjno je izvršiti manipulacije svim podacima u tom softveru za statističku analizu, gde je lakše dokumentovati i evidentirati sve izvršene postupke.

Dobar primer za šifrovanje odgovora jeste statistički izveštaj o upisu studenata (pozнатији као Obrazac ŠV-20). Podsetimo se kako navedeni obrazac izgleda. Na primeru ispod je prikazano šifriranje podataka:

Prostor s desne strane omogućava direktno

šifrovanje odgovora na upitniku u papirnoj formi:

- a) Pol 1. Muški 2. Ženski
- b) Starost  godine
- c) Kalendarska godina diplomiranja na Veterinarskom fakultetu     c)

Popunjava epidemiolog

a) [ ]

b) [ ]

[ ]

## 8.8 PRIMER EPIDEMIOLOŠKOG UPITNIKA

Kada se sumnja na pojavu naročito opasnih zaraznih oboljenja životinja, zakonskom regulativom je propisan obrazac epidemiološkog upitnika sa svim elementima. Dobar primer predstavlja obrazac za uzorkovanje kod sumnje na pojavu oboljenja Afričke kuge svinja.

**ПРИЛОГ IV/3**



Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ  
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ  
Управа за ветерину

**Афричка куга свиња (АКС) – ОБРАЗАЦ ЗА УЗОРКОВАЊЕ**

Датум узорковања: _____	Адреса: _____
Држалац: _____	Телефон: _____
Место: _____	Општина: _____
Власник: _____	Адреса: _____
Ветеринар који је узео узорке:	
Ветеринар или специјалиста епизоотиологије који је доставио узорке ветеринарском гуту:	
Датум узорковања: _____	ИД газдинства: _____
Овлашћена ветеринарска организација орган _____	
Телефон: _____	

Сврха узорковања (означити одговарајуће поље):

- Прва сумња на АКС у овој области
- Нова сумња на АКС у угроженој зони/зараженој зони
- Узорковање за време убијања свиња
- Узорковање свиња пре њиховог уклањања /непосредног убијања
- Узорковање пре укидања мера у зраженој/угроженој зони  
*(Навести законски основ)*
  - Узорковање сентинел /енг. sentinel/ животиња
  - Узорковање на контактним газдинствима   
(датум: \_\_\_\_\_)
  - Узорковање мртвих/болесних животиња како би се искључила АКС
  - Узорковање у случају сумње на АКС у току ‘пост мортем’ инспекцијске контроле на кланици
  - Узорковање свиња када антибактеријска терапија у трајању од 5 дана није постигла резултате

Slika 1. Prikaz dela obrasca za uzorkovanje kod sumnje na pojavu oboljenja Afrička kuga svinja (Ref. 6)

## 8.9 URADITE ZADATAK

- A) Za potrebe epidemiološke studije u cilju otkrivanja rizičnih faktora za pojavu kardiopulmonalne dirofilarioze kod pasa, konstruišite epidemiološki upitnik:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## **8.10 LITERATURA**

### ***Udžbenici i monografije:***

1. Dohoo IR, Martin WS, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada: AVC, Inc.; 2003.
2. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet U Beogradu; 2001.
3. Radovanović Z. Terenska epidemiologija : istraživanje epidemije. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2000.
4. Thrusfield M. Veterinary Epidemiology, Fourth edition. Oxford, UK: Blackwell Science, Ltd; 2018.
5. Valčić M. Opšta epizootiologija. Beograd, Srbija: M. A. Valčić; 1998.

### ***Internet izvori:***

6. [https://www.vet.minpolj.gov.rs/aktuelnosti/africka\\_kuga\\_svinja/Obrazac%20za%20uzorkovanje%20obrazac%20IV%203.pdf](https://www.vet.minpolj.gov.rs/aktuelnosti/africka_kuga_svinja/Obrazac%20za%20uzorkovanje%20obrazac%20IV%203.pdf)  
Obrazac za uzorkovanje, prilog broj IV-3 Operativnog priručnika (Uprava za veterinu, Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, Republika Srbija)

## **9. UZORAK I UZORKOVANJE**

### **9.1 UVOD**

Uzorkovanje predstavlja proces izbora izvesnog broja ispitanika među svim članovima određene grupe ili univerzuma. Zaključci zasnovani na ispitivanju uzorka mogu se odnositi samo na populaciju iz koje potiče uzorak. Ma kakva ekstrapolacija u odnosu na veću ili različitu populaciju predstavlja stvar procene ili nagađanja i nije deo statističkog zaključivanja.

Uzorak je odabrani skup populacije i on može biti slučajan i neslučajan, reprezentativan i nereprezentativan. Moguće je razlikovati više vrsta uzoraka u epidemiološkom smislu. Treba napraviti razliku između biološkog (bolesničkog) materijala, koji se uzima od životinje u cilju laboratorijske dijagnostike poput krvi, feca, gnoja, tkiva i dr. i materijala poreklom iz spoljašnje sredine, poput hrane, vode, zemljišta i dr., koji se u praksi od strane kliničara naziva *uzorkom*.

Detaljne informacije o oboljenju i događajima koji su vezani za njega, dobijaju se epidemiološkim istraživanjima. U okviru njih, vrši se brojanje i merenje i to promenljivih vrednosti, koje mogu biti neprestano (kontinualno) promenljive (npr. telesna težina ili mlečnost) ili diskretno promenljive (oboljenja). Epidemiološka istraživanja se prevashodno zasnivaju na ispitivanju jednog uzorka i ustanovljavanju proporcije.

#### **9.1.1 CENZUS NASPRAM UZORKA**

Ako se istraživanja vrše na svim jedinkama prijemčive populacije, onda se radi o cenzusu. Cenzus je jedini način da se egzaktno ustanovi distribucija promenljivih vrednosti. Ovakva istraživanja su skupa i ponekada nemoguća za sprovođenje. Dakle, kada je reč o cenzusu tada se vrši procena za svaku životinju u populaciji i jedini izvor greške je samo merenje. Međutim, čak se i cenzus može posmatrati kao uzorak jer predstavlja stanje u populaciji u jednom određenom trenutku, te stoga predstavlja uzorak mogućih stanja u populaciji tokom vremena.

Kada je reč o uzorku, podaci se prikupljaju samo iz određenog dela populacije. Vršenje merenja ili prikupljanje podataka iz određenog uzorka date populacije jednostavnije je od prikupljanja podataka o celokupnoj populaciji. Kada je reč o uzorku, treba biti svestan mogućnosti greške i u samom merenju i u uzorkovanju. Dobro isplanirana istraživanja, uzorak i uzorkovanje, ipak mogu obezbediti praktično iste podatke kao i cenzus, te je moguće dobiti realnu procenu promenljivih karakteristika na osnovu odabranog uzorka, uz samo delić troškova.

#### **9.1.2 ZNAČAJ HIJERARHIJE POPULACIJA ZA UZORAK I UZORKOVANJE**

U šestom poglavlju je definisana hijerarhija populacija i objašnjeni su pojmovi spoljne, ciljne, studijske populacije i uzorka. Podsetićemo se i tih pojmljiva.

Postoje značajne razlike u terminologiji koja se koristi za opisivanje različitih populacija u određenom istraživanju.

Spoljna populacija je populacija na koju se mogu ekstrapolirati rezultati istraživanja. Ona često nije definisana, a može zavisiti i od perspektive pojedinca koji tumači rezultate istraživanja. Na primer, istraživač koji vrši istraživanje postoperativnog mortaliteta može smatrati da su spoljna populacija svi psi u Vojvodini nad kojima se vrše hirurški zahvati u veterinarskim klinikama, dok bi neko ko čita rezultate istraživanja u Bosni i Hercegovini mogao

procenjivati rezultate istraživanja uz pretpostavku da spoljnju populaciju čine svi psi nad kojima se vrše hirurški zahvati na Balkanu. Spoljna validnost odnosi se na mogućnost eksstrapolacije rezultata istraživanja na spoljnu populaciju.

Ciljna populacija je neposredna populacija na koju će se rezultati istraživanja ekstrapolirati. Životinje koje su uključene u istraživanje se (na jedan od načina) izvode iz ciljne populacije. Na primer, ukoliko se istraživanje o postoperativnom mortalitetu sprovodi u Vojvodini, psi koji se podvrgavaju hirurškim zahvatima u veterinarskim klinikama u Vojvodini bili bi ciljna populacija. Unutrašnja validnost odnosi se na validnost rezultata istraživanja za članove ciljne populacije.

Studijska populacija je skup jedinki (životinja ili grupa životinja) koje su odabrane da učestvuju u istraživanju (bez obzira na to da li zapravo učestvuju). Ukoliko se tri veterinarske klinike nasumično odaberu kao lokacije za beleženje postoperativnog mortaliteta, psi koji se podvrgavaju hirurškim zahvatima u te tri klinike činiće studijsku populaciju.

Jedno bitno pitanje na koje valja odgovoriti prilikom uzimanja uzorka jeste da li studijska populacija zaista predstavlja ciljnu populaciju. Ukoliko želimo da kvantifikujemo postoperativni mortalitet kod pasa, mogli bismo to učiniti u okviru veterinarske klinike za obuku. Vrsta pacijenata koji dolaze u takve klinike se, međutim, znatno razlikuje od pacijenata u opštim veterinarskim klinikama, a i hirurški pristup bi takođe mogao biti drugačiji. Zbog ovoga bi generalizovanje rezultata takvog istraživanja moglo biti teško. U krupnom planu, ukoliko se bavimo deskriptivno-epidemiološkim istraživanjem, mnogo je bitnije da studijska populacija bude reprezentativna u pogledu ciljne populacije. Rezultati analitičkog istraživanja (npr. povezanost između izloženosti i oboljenja) često se mogu ekstrapolirati na ciljnu populaciju čak i onda kada studijska populacija ima određene karakteristike koje je čine različitom u odnosu na ciljnu populaciju.

Osnovni princip uzorkovanja jeste pretpostavka da se cela populacija može podeliti na podjedinice i da se iz njihovih karakteristika mogu ustanoviti zakonitosti koje važe za celu grupu.

## 9.2 OKVIR UZORKOVANJA

Jasno je da nije moguće u potpunosti ispitati celu populaciju iz više razloga (velika brojnost jedinki, nedostatak vremena i novca i drugo).

Populacija se sastoji iz elementarnih jedinica, tj. pojedinačnih jedinki. Ove jedinice se mogu klasifikovati prema nekoj zajedničkoj karakteristici, čineći stratum (na primer, krave za proizvodnju mleka su stratum goveda). Jedinica uzorkovanja predstavlja jedinicu koja se uzorkuje. Jedinice uzorkovanja mogu da budu skupine kao što su to jata, stada, farme ili administrativne jedinice.

Okvir uzorkovanja definiše se kao spisak svih jedinica uzorkovanja u ciljnoj populaciji. Potpun spisak svih jedinica uzorkovanja potreban je kako bi se pribavio običan slučajni uzorak. Kada je, međutim, reč o drugim strategijama uzorkovanja, potpuni spisak nije potreban. Okvir za uzorkovanje predstavlja podatak o ciljnoj populaciji, koji omogućava pribavljanje uzorka.

Ukoliko se iz cele populacije uzorkuje jedan njen deo, onda se radi o frakciji uzorka. Na primer, ako se od 1000 pasa ispituje 10, onda će frakcija uzorka biti 1%.

Kada se radi o oboljenjima, kao što je na primer kuga goveda, potrebno je razlikovati epidemiološku jedinicu od jedinice uzorkovanja. Epidemiološka jedinica je grupa životinja koja je od epidemiološkog značaja za prenošenje i održavanje oboljenja. Pri istraživanjima je, međutim, podesno da ove dve jedinice budu iste.

### 9.3 VRSTE GREŠAKA

U okvirima istraživanja na rezultate koje ćemo dobiti utiču varijabilnost ishoda koji se meri, greške pri merenju i varijabilnost od uzorka do uzorka. Stoga su, kada izvodimo zaključke na osnovu podataka iz uzorka, ovi zaključci podložni greškama. U kontekstu analitičkih istraživanja postoje dve vrste statističkih grešaka:

Tip I ( $\alpha$ ) greška: Izvođenje zaključka prema kojem su ishodi drugačiji onda kada zapravo nisu.

Tip II ( $\beta$ ) greška: Izvođenje zaključka prema kojem ishodi nisu drugačiji onda kada zapravo jesu.

Uzmimo za primer istraživanje koje je sprovedeno kako bi se ustanovilo da li je izloženost imala uticaja na mogućnost pojave bolesti ili ne. Rezultati prikazani u tabeli ispod su mogući ishodi:

		Pravo stanje stvari	
		Efekat prisutan	Efekat izostao
Zaključak statističke analize	Efekat prisutan (odbaciti nultu hipotezu)	Tačno	Tip I ( $\alpha$ ) greška
	Bez efekta (prihvatići nultu hipotezu)	Tip II ( $\beta$ ) greška	Tačno

Tabela 1. Vrste grešaka (Ref. 1)

Statistički rezultati testova koji se objavljaju u medicinskoj literaturi usmereni su na opovrgavanje nulte hipoteze (odnosno, na to da ne postoje razlike između grupa). Ukoliko se pokaže da postoje razlike, one se prikazuju kao  $p$ -vrednost, koja iskazuje verovatnoću da su uočene razlike stvar slučajnosti, a ne da nastaju usled prisustva faktora koji se procenjuje. Ova vrednost verovatnoće ( $p$ -vrednost) predstavlja verovatnoću da se načini Tip I ( $\alpha$ ) greška. Kada je  $P < 0,05$ , možemo reći da smo opravdano sigurni u to da ma koji od uočenih efekata nije stvar slučajnosti.

Snaga predstavlja verovatnoću da će se uočiti statistički značajna razlika onda kada ista postoji i određene je magnitude (odnosno, snaga =  $1 - \beta$ ). Verovatnoća od nastanka Tip II ( $\beta$ ) greške, ili neuspeha u uočavanju razlike, iskazuje se retko jer je uobičajeno da se u literaturi izveštava samo o pozitivnim rezultatima. Retko se izveštava o takozvanom negativnom nalazu (neuspeh u pronalaženju razlike). Postoji nekolicina razloga zbog kojih bi rezultati istraživanja mogli ukazati na to da ne postoji efekat faktora koji se istražuje, i to su:

- efekat zaista i ne postoji;
- istraživanje nije osmišljeno na odgovarajući način;
- veličina uzorka je bila previše mala (niska snaga); i
- loša sreća.

Procena snage istraživanja će u najmanjem odrediti koliko je izgledno da se načini ova vrsta greške za relevantnu alternativnu hipotezu.

## **9.4 TIPOVI UZORKOVANJA**

Postoje dva tipa uzorkovanja. Prvi tip se odnosi na uzorkovanje kada izbor zavisi samo od opredeljenja istraživača i drugačije se naziva *neverovatnosno uzorkovanje*. Postoji i *verovatnosno uzorkovanje*, kada je odabir uzorka takav da postoji ravnomerna verovatnoća da će svaka grupa iz koje se uzorkuje biti ravnomerno zastupljena. Ovaj tip predstavlja osnovu slučajnog (nasumičnog) uzorka.

### **9.4.1 NEVEROVATNOSNO UZORKOVANJE**

Uzorci koji se pribavljaju bez izričitog metoda za određivanje verovatnoće da jedinka bude odabrana nazivaju se *uzorci bez verovatnoće*, a ovaj tip uzorkovanja *neverovatnosno uzorkovanje*. Kad god se uzorak pribavlja bez formalnog procesa za slučajni odabir, trebalo bi ga smatrati uzorkom bez verovatnoće. U suštini, neverovatnosno uzorkovanje nije zasnovano na teoriji verovatnoće, pa pri izvlačenju tih uzoraka nije poznata verovatnoća s kojom neki član studijske populacije ulazi u uzorak. Glavni nedostatak neverovatnognog uzorkovanja je što se ne može kvantifikovati reprezentativnost.

Neverovatnosno uzorkovanje nije prikladno za deskriptivno-epidemiološka istraživanja, izuzev ukoliko je reč o inicijalnim pilot istraživanjima (a čak i tada, korišćenje uzorka bez verovatnoće može navesti na pogrešne zaključke). Međutim, procedure uzimanja uzoraka bez verovatnoće često se koriste u analitičkim istraživanjima.

Postoje tri vrste ovakvih uzoraka i to: prigodni, namerni (označava se i kao kvotni ili uzorak po proceni) i uzorak snežnih grudvi.

#### **9.4.1.1 PRIGODNI UZRORAK**

Prigodni uzorak je odabran zbog toga što ga je lako pribaviti, a čine ga raspoložive jedinice. Na primer, stada koja se nalaze u blizini, stada koja se nalaze u objektima koji omogućavaju jednostavan pristup, stada sa podacima kojima se lako može pristupiti, stada koja se dobrovoljno prijavljuju, itd. mogla bi biti odabrana za istraživanje. Uzimanje prigodnog uzorka često se koristi u analitičkim istraživanjima u kojima ne postoji toliko striktna potreba da studijska populacija bude reprezentativna za ciljnu populaciju.

Dakle, osnovni nedostaci ove vrste uzorka su: 1) problematična reprezentativnost (nije od pomoći ni povećanje uzorka); 2) većina članova studijske populacije nema nikakve izglede da bude uključena u uzorak; 3) ostaju nepoznati smer i veličina razlika između vrednosti koja je nađena ispitivanjem uzorka i vrednosti koja važi za studijsku populaciju; i 4) nema mogućnosti da se izračuna greška uzorka.

Prednost ove metode uzorkovanja jeste dostupnost uzorka, u kojem se slučaju uzimaju samo oni uzorci do kojih je lako doći. Ovaj način svakako ne može predstavljati dobru osnovu za epidemiološka istraživanja uprkos tome što se u nekim slučajevima radi o jedino mogućem metodu.

#### **9.4.1.2 NAMERNI UZRORAK**

Odabir kod namerne vrste uzoraka zasniva se na elementima koji poseduju jednu ili više karakteristika, poput poznate izloženosti određenom faktoru rizika ili poznatog statusa bolesti.

Dakle, odabir namernog uzorka zasniva se na prosuđivanju epidemiologa, koji na umu ima cilj istraživanja. Namerni uzorak je precizniji nego prigodni.

U različitoj epidemiološkoj literaturi se označava kao i uzorak po proceni. Kada je reč o ovoj vrsti, uzorak se odabira zbog toga što je, po proceni istraživača, reprezentativan za ciljanu populaciju. Ovakav odabir je skoro nemoguće obrazložiti zbog toga što su kriterijumi za odabir i proces odabira mahom implicitni, a ne eksplisitni. Ovaj metod uključuje procenu izbora uzorka čiji kvantitativni pokazatelji odgovaraju ciljnoj populaciji. Suština je u podešavanju uzorka tako da njegove karakteristike budu iste karakteristikama ciljne populacije. Na primer, veterinar koji vrši tuberkulinizaciju može uzeti uzorak krvi za neke druge analize, ali ne od svih jedinki.

Ovaj pristup se često koristi u analitičkim studijama. Ukoliko se nasumičan uzorak pribavi iz svih jedinica uzorkovanja koje ispunjavaju kriterijume istraživanja, onda ovaj uzorak postaje uzorak sa verovatnoćom iz podskupa ciljne populacije.

Namerni uzorak može dati rezultate koji variraju ili usloviti pojavu nenamerne greške.

#### **9.4.1.3 UZORAK SNEŽNIH GRUDVI**

Kod uzorka snežnih grudvi prvo se odabira početni broj ispitanika, koji će potom ukazati na nove ispitanike koje bi trebalo uključiti u uzorak. Prikladan je za ispitivanje i ocenjivanje karakteristika koje se u ciljnoj populaciji retko javljaju. Ovakav uzorak, naravno, nije slučajan. Takođe, koristi se za odabir jedinki iz tzv. skrivenih populacija.

#### **9.4.2 VEROVATNOSNO UZORKOVANJE**

Verovatnosno uzorkovanje predstavlja svaki metod odabiranja uzorka zasnovan na teoriji verovatnoće, pri čemu u svakoj etapi odabiranja verovatnoća ma kojeg skupa odabranih jedinica mora biti poznata. Uzorak sa verovatnoćom jeste onaj uzorak kod kojeg svaki element u populaciji ima poznatu verovatnoću, koja nije jednaka nuli, da bude uključen u uzorak.

Ovaj pristup podrazumeva primenu formalnog procesa slučajnog odabira, koji se primenjuje na okvir uzorkovanja. Verovatnosno uzorkovanje omogućuje količinsko ocenjivanje greške uzorkovanja, što je njegova značajna prednost. Postoji više različitih vrsta uzoraka sa verovatnoćom i to: običan slučajni uzorak, sistematski slučajni uzorak, stratifikovani slučajni uzorak, uzorkovanje skupina i višestepeno uzorkovanje.

##### **9.4.2.1 OBIČAN SLUČAJNI UZORAK**

Kod običnog slučajnog uzorka, svaki element u ciljnoj populaciji ima podjednaku verovatnoću da bude odabran. Potreban je potpun spisak ciljne populacije, a koristi se formalan proces slučajnog (nasumičnog) odabira (slučajno ne znači isto što i haotično). Običan slučajni uzorak predstavljen je listom svih jedinki u okviru ciljne populacije i odabirom uzorka slučajnim izborom. U ovom slučaju poseduju se podaci o veličini populacije. Ako ovakvi podaci ne postoje, može biti teško formirati okvir uzorkovanja i izvršiti odabir slučajnog uzorka. Slučajan odabir uzorka može se oslanjati na izvlačenje brojeva iz šešira, korišćenje kompjuterski odabranih slučajnih brojeva, korišćenje tabele sa slučajnim brojevima, bacanje novčića ili kockica. Ovaj način odabira svakoj jedinici studijske populacije obezbeđuje jednaku verovatnoću da bude uključena u uzorak, kao i uzajamnu nezavisnost izvlačenja jedinki studijske populacije.

Na primer, prepostavimo da želimo pribaviti uzorak od 5.000 malih životinja koje su pacijenti jedne veterinarske klinike kako bismo odredili koji je udeo populacije redovno vakcinisan. Potreban nam je uzorak od 500 životinja. Mogli bismo sačiniti spisak svih 5.000 pacijenata, odrediti broj za svakog pacijenta na listi i nasumično odabrati 500 brojeva između 1 i 5.000. Ovi brojevi će odrediti od kojih životinja će se pregledati zdravstveni karton.

#### **9.4.2.2 SISTEMATSKI SLUČAJNI UZORAK**

Sistematski slučajni uzorak podrazumeva odabir uzorka u jednakim intervalima pri čemu se prva jedinka bira metodom slučajnog uzorka, na primer, svaka stota životinja. U ovom slučaju se ne moraju imati podaci o veličini populacije.

Kada je reč o sistematskom slučajnom uzorku, nije potreban potpun spisak populacije iz koje se uzima uzorak ukoliko je dostupna procena ukupnog broja životinja i ukoliko su sve životinje (ili njihovi zdravstveni kartoni) dostupne sekvencijalno (npr. stoka koja prolazi kroz stojnicu). Interval uzorkovanja ( $j$ ) se izračunava kao veličina studijske populacije podeljena s veličinom potrebnog uzorka. Prvi element se odabira slučajno između prvih  $j$  elemenata, pa se potom svaki  $j$ -ti element nakon toga odabira za uzorak. Ovo je praktičan način da se odabere uzorak s verovatnoćom ukoliko je populacija dostupna u određenom redosledu. Pristrasnost bi, međutim, mogla postojati ukoliko je faktor koji se proučava povezan s intervalom uzorkovanja. Posledično bi običan slučajni uzorak uvek bio poželjniji, ali on nije uvek izvodljiv.

Dakle, sistematski slučajni uzorak dobija se izvlačenjem iz spiska jedinki studijske populacije na osnovu uzoračnog intervala – slučajnim procesom izabere se jedna od prvih deset jedinki spiska sa slučajnim redosledom, a potom primenom intervala  $j$  (svaki  $n$ -ti) ostatak jedinki.

Prepostavimo još jedanput da nam je potreban uzorak od 500 pacijenata iz veterinarske klinike. Poznato nam je kolika je veličina uzorka potrebna (500) i poznato nam je približno koliko pacijenata postoji (5.000), ali bi sačinjanje liste svih pacijenata oduzelo veoma mnogo vremena. Međutim, kartoni svih pacijenata su dostupni. Potrebno nam je da uzmemo uzorak od svakog desetog pacijenta. Za početak, nasumično odaberimo broj od 1 do 10, pa potom izvucimo svaki deseti karton nakon odabranog kako bismo prikupili potrebne podatke. Podaci dobijeni iz sistematskog slučajnog uzorka analiziraju se kao da su dobijeni iz običnog nasumičnog uzorka.

#### **9.4.2.3 STRATIFIKOVANI SLUČAJNI UZORAK**

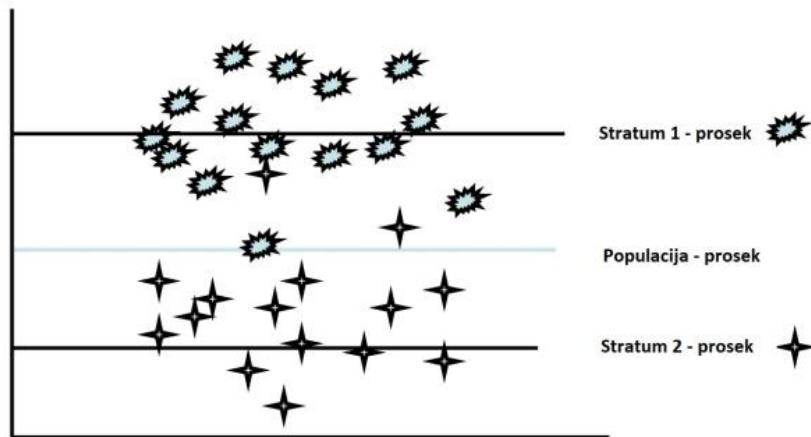
Radi se o istraživanju populacije koja se, radi uzorkovanja, deli na grupe. Kasnije se iz svake grupe metodom slučajnog izbora uzimaju uzorci. Ovaj metod može smanjiti negativan uticaj, koji se javlja kod slučajnog izbora, a koji se odnosi na ne-uzorkovanje iz malih populacija (na primer, male farme) zato što su ravnomerno zastupljene sve grupe, bile one male ili velike. U cilju ovakvog uzimanja uzorka, udeo svake grupe proporcionalan je veličini grupe. U nekim slučajevima grupe se odnose na geografski zaokružene teritorije (države, regioni, opštine), na vremenski period, na veterinara koji pokriva teritoriju itd.

Pre uzorkovanja populacija se deli na međusobno isključive prirodne podgrupe (stratume) na osnovu faktora za koje je izgledno da će imati uticaja na ishod. Nakon toga se primenjuje obično ili sistematsko slučajno uzorkovanje u okviru svakog stratuma. Najjednostavniji oblik stratifikovanog slučajnog uzorka naziva se proporcionalni (broj uzoraka iz svakog stratuma srazmeran je ukupnom broju elemenata u datom stratumu). Postoje tri prednosti stratifikovanog slučajnog uzorka i to su:

- a) Obezbeđuje da su svi stratumi predstavljeni u uzorku;
- b) Preciznost ukupne procene mogla bi biti veća od preciznosti na osnovu običnog slučajnog uzorka. Poboljšanje ove preciznosti je posledica činjenice da su varijacije između stratuma izričito uklonjene iz ukupne procene varijanse; i
- c) Obezbeđuje procene ishoda karakteristične za svaki stratum, iako je preciznost ovih procena manja nego preciznost ukupne procene.

Na primer, pretpostavimo da je veća verovatnoća da mačke u odnosu na pse nisu redovno vakcinisane. U tom slučaju napravili bismo dva spiska – jedan s mačkama i jedan sa psima. Zatim bismo pribavili uzorak s oba spiska. Ukoliko mačke čine 40% pacijenata, onda bismo odabrali  $500 \times 0,4 = 200$  mačaka i 300 pasa

Postoji i drugi tip uzorka, odnosno, disproportionalni stratifikovani uzorak kada je različit procenat članova.



Slika 1. Grafički prikaz različitih proseka u stratumima i populaciji (Ref. 9)

#### 9.4.2.4 UZORKOVANJE SKUPINA (KLASTERA)

Uzorkovanje skupina predstavlja metod uzimanja uzorka pri kojem odabranu jedinicu ne čini jedinka, već grupa jedinki. Označava se kao uzorkovanje skupina ili klastersko uzorkovanje. Može da bude jednoetapno i višeetapno klastersko uzorkovanje. O jednoetapnom klasterskom uzorkovanju se radi ako se svi članovi odabranih skupina uključe u uzorak, a o višeetapnom ako se iz izabranih skupina dalje odabiraju jedinice koje će biti uključene u uzorak.

Klaster predstavlja prirodan ili pogodan skup elemenata s jednom ili više zajedničkim karakteristikama (na primer, leglo predstavlja klaster prasadi, a opština predstavlja klaster farmi)

Kod klasterskih uzorka primarna jedinica uzorkovanja (*PJU*) veća je od jedinice za koju smo konkretno zainteresovani. Na primer, ukoliko želimo proceniti prosečnu vrednost selena u krvnom serumu kod teladi u Vojvodini, mogli bismo koristiti klasterski uzorak tako što ćemo nasumično odabratи farme, iako je jedinica za koju smo zainteresovani tele. Kod klasterskog uzorka, svaki element unutar klastera je uvršten u uzorak.

Klastersko uzorkovanje se primenjuje zbog toga što je često lakše sastaviti spisak klastera (farmi) nego pribaviti spisak svih jedinki (teladi), a često je i jeftinije pribaviti uzorak iz malog broja klastera nego putovati unaokolo prikupljajući podatke iz mnogobrojnih različitih klastera.

U gorenavedenom primeru klasterskog uzorkovanja, sprovedeno je istraživanje sa ciljem da se odredi prosečan nivo selena u krvnom serumu kod teladi u Vojvodini. Pedeset stada je odabранo sa spiska stada u pokrajini i od svakog teleta u tih 50 stada uzet je uzorak krvi prilikom odlučivanja. Klastersko uzorkovanje je pogodno jer je nemoguće sastaviti spisak svih teladi u Vojvodini, ali je relativno lako pribaviti spisak svih proizvođača. Takođe, praktičnije je pribaviti uzorak od svih teladi sa 50 farmi nego obilaziti sve farme u Vojvodini i pribaviti uzorak od nekoliko jedinki sa svake farme. Naravno, verovatno je da telad u istom stаду imaju više međusobne sličnosti nego telad sa različitih farmi, tako da je varijacija uzorka za dati broj jedinki veća nego da su odabrane običnim nasumičnim uzorkovanjem.

Kod klasterskog uzorkovanja grupa predstavlja klaster jedinki. Uzorak predstavlja klasterski uzorak ako grupa predstavlja jedinicu uzorkovanja, a elementi unutar grupe predstavljaju jedinicu za koju smo konkretno zainteresovani. U slučaju kada grupa istovremeno predstavlja i jedinicu uzorkovanja i jedinicu za koju smo zainteresovani, onda po definiciji ovaj uzorak ne predstavlja klasterski uzorak. Klasterski uzorak nije uzorak stada da bi se utvrdilo da li su stada zaražena određenim uzročnikom oboljenja. U ovom slučaju stado je jedinica za koju smo zainteresovani, a ne pojedinačne životinje.

#### 9.4.2.5 VIŠESTEPENO UZORKOVANJE

Moguće je da klaster sadrži previše elemenata kako bi se merenje izvršilo za svaki od njih ili sadrži elemente koji su međusobno toliko slični da se merenjem nekolicine elemenata može pribaviti podatak o celokupnom klasteru. Višestepeno uzorkovanje slično je klasterskom uzorkovanju, s tim što se nakon odabira *PJU* (npr. stada), vrši odabir uzorka od sekundarnih jedinica (npr. jedinki). Prepostavimo još jedanput da nas interesuje vrednost selena u krvnom serumu kod teladi na odlučivanju i da su varijacije u okviru farme male. To znači da nam nije potreban uzorak od velikog broja jedinki na određenoj farmi kako bismo dobili valjanu procenu vrednosti selena u krvnom serumu kod svih teladi na farmi. Stoga bismo mogli pribaviti uzorak od malog broja jedinki sa svake farme.

Ukoliko želimo da sve jedinke u populaciji imaju jednaku verovatnoću da budu odabrane, moguća su dva pristupa. Prvi, *PJU* koje su odabrane moguće su biti odabrane uz određenu verovatnoću koja je proporcionalna njihovoj veličini. Drugim rečima, ukoliko je veličina stada unapred poznata, veća stada bi trebalo da imaju veću verovatnoću da budu odabrana od manjih stada. Nakon što je određeni broj stada odabran vrši se odabir fiksног broja teladi u svakom stаду od kojih se pribavljaju uzorci serum. Ukoliko veličina stada nije unapred poznata, uzima se običan slučajan uzorak *PJU* i nakon toga se uzima uzorak od konstantne proporcije teladi u svakom stаду. Bilo koji od ova dva pristupa obezbeđuje da jedinke imaju iste izglede za odabir. Ukoliko to nije slučaj, verovatnoću odabira treba uzeti u obzir prilikom analize.

Broj stada i broj jedinki u svakom stаду od kojih će se pribaviti uzorak zavisi od relativne varijacije (u faktoru(ima) koji se meri) između stada u poređenju sa varijacijama u okviru stada, kao i od relativnih troškova uzorkovanja stada u poređenju s troškovima uzorkovanja jedinki u okviru stada. Drugim rečima, kada je varijacija između stada velika u poređenju sa varijacijama u okviru stada, moraće se pribaviti uzorak od mnogo više stada kako bi se dobila precizna procena. Višestepeno uzorkovanje veoma je fleksibilno u pogledu troškova uzorkovanja. Ako je pristup stadiма skup, istraživač će zbog ograničenog budžeta nastojati da uzorkuje što je moguće manje stada. S druge strane, ukoliko su troškovi obrade uzorka od jedinke visoki u poređenju s troškovima pristupa farmi, želeće da uzorkuje manje jedinki po farmi. Poželjno je imati najpreciznije moguće procene ishoda uz najmanje moguće troškove. Ove dve želje se mogu

balansirati smanjivanjem na minimum proizvoda varijanse i troškova. Bez obzira na ukupnu veličinu uzorka za istraživanje ( $n$ ), proizvod varijansa – troškovi može se smanjiti na minimum odabirom  $n_1$  jedinki po stаду u skladu sa sledećom formulom:

$$n_1 = \sqrt{\frac{\sigma_H^2}{\sigma_1^2} * \frac{C_1}{C_H}}$$

Broj jedinki od kojih će se pribaviti uzorak po stаду označan je sa  $n_1$ , a procene varijacija između i unutar stada sa  $\sigma_H^2$  i  $\sigma_1^2$ , dok  $C_H$  i  $C_1$  predstavljaju troškove uzorkovanja stada i jedinke, redom. Vrednost za  $n_1$  treba zaokružiti na ceo broj i ona ne može biti manja od 1. Jednom kada je određen broj jedinki po stаду, broj stada koja treba uzorkovati je  $n_H = n/n_1$ .

Valja imati na umu da je kod klasterskog i višestepenog uzorkovanja uvek potreban veći broj subjekata kako bi se dobila ista preciznost kao kod običnog slučajnog uzorkovanja.

## 9.5 ODРЕДИВАЊЕ ВЕЛИЧИНЕ УЗОРКА

Određivanje potrebne veličine uzorka presudno je za svaku epidemiološku studiju. Metode za izračunavanje veličine uzorka mogu se široko grupisati u one za studije koje procenjuju populacione parametare (kao što je prevalencija bolesti ili prosečna telesna težina) i one usmerene na opisivanje efekata ili razlika unutar populacije.

Postoji nekoliko faktora koje treba uzeti u obzir kod definisanja veličine uzorka. Određivanje veličine uzorka obuhvata statističke i nestatističke faktore i razmatranja.

Nestatistička razmatranja obuhvataju dostupnost resursa poput vremena, novca, okvira uzorkovanja i određena razmatranja u pogledu ciljeva istraživanja. Zanimljivo je da se troškovi mogu uvrstiti u izračunavanje veličine uzorka – što su veći troškovi po uzorkovanom elementu, to je manja veličina uzorka prilikom određivanja budžeta.

Statistička razmatranja obuhvataju potrebnu preciznost procene, očekivanu varijansu u podacima, željeni nivo poverenja ( $1 - \alpha$ ) da je procena pribavljena iz uzorkovanja blizu prave vrednosti u populaciji i snagu istraživanja ( $1 - \beta$ ) da, u analitičkim istraživanjima, detektuje prave efekte. Kako navedeni statistički faktori i razmatranja prevazilaze obim nastavnog programa, oni se neće dalje razmatrati.

### 9.5.1 ВЕЛИЧИНА УЗОРКА ЗА ОДРЕДИВАЊЕ ПАРАМЕТARA ПОПУЛАЦИЈЕ

#### 9.5.1.1 PROCENA NIVOA POJAVE OBOLJENJA

Procena nivoa pojave oboljenja primenjuje se onda kada je cilj procena proporcija, kao što su prevalencija oboljenja ili kumulativna incidencija i potrebne su sledeće informacije: procena verovatne proporcije životinja s oboljenjem ( $p$ ), nivo željene preciznosti ( $L$ ) i željeni nivo poverenja ( $Z$ ). Prvo se treba proceniti verovatna proporcija životinja s oboljenjem ( $p$ ) koja se može koristiti za izračunavanje procene očekivane varijacije. Ako ova vrednost nije poznata, može se koristiti  $p = 0,5$ , jer to daje najveću veličinu uzorka. Zatim se mora odrediti nivo željene preciznosti  $L$ . Obično je ova vrednost navedena kao broj procentnih poena oko očekivane procene (apsolutna preciznost), a ne kao procenat očekivane vrednosti (relativna preciznost). Na

kraju se mora doneti odluka o željenom nivou poverenja. Izbor je obično između 0,9; 0,95 i 0,99, a obično se koristi 0,95.

Pod pretpostavkom beskonačne veličine populacije, formula za izračunavanje potrebne veličine uzorka  $n$  predstavljena je na slici 2. Da bismo je mogli koristiti, parametri za varijansu [=  $p(1-p)$ ] i preciznost (=  $L$ ) moraju biti obezbeđeni kao što je već objašnjeno (imajmo na umu da oba parametra treba koristiti kao proporciju, a ne kao procenat). Vrednost za  $Z$  odražava željeni nivo poverenja i vrednosti od 1,65, 1,96 i 2,58 predstavljaju nivo poverenja 90%, 95% i 99%. Ako je veličina uzorka  $n$  veća od 10% veličine ciljne populacije, da bi se dobila veličina uzorka  $n'$ , koristi se formula prikazana na slici 3.

$$n = Z^2 [p(1-p)/L^2]$$

Slika 2. Formula za izračunavanje veličine uzorka radi procene nivoa pojave oboljenja, gde je  $n$  veličina uzorka,  $Z$  je  $Z$ -vrednost, koja odražava željeni nivo poverenja,  $L$  je željena preciznost, a  $p$  očekivana proporcija. (Ref. 3)

$$n' = 1 / [(1/n) + (1/N)]$$

Slika 3. Formula za izračunavanje veličine uzorka radi procene nivoa pojave oboljenja kada je veličina uzorka  $n$  veća od 10% veličine ciljne populacije, gde je  $n'$  prilagođena veličina uzorka,  $n$  je veličina uzorka za beskonačnu populaciju, a  $N$  je veličina populacije. (Ref. 3)

Sledeći primer pokazuje upotrebu gornjih formula: Od epidemiologa je zatraženo da utvrdi proporciju mačaka koje su serološki pozitivne na infekciju virusom leukemije mačaka (FeLV) u populaciji koja je povezana s određenom veterinarskom klinikom, a željena absolutna preciznost je  $\pm 5\%$ , i zabeleženo je da prevalencija u sličnim populacijama mačaka iznosi 10%. Primena formule prikazane na slici 2 ukazuje na to da će morati da bude uzorkovano oko 138 mačaka da bi se utvrdila proporcija FeLV seropozitivnih mačaka u populaciji povezanoj s određenom veterinarskom praksom:

$$n = 1,96^2 \times [0,1 \times (1 - 0,1)] / 0,05^2 = 138$$

Ako ukupna populacija mačaka u određenoj veterinarskoj klinici iznosi 500 mačaka, tada treba primeniti prilagođavanje za konačnu populaciju, jer će uzorak obuhvatiti više od 10% ukupne veličine ciljne populacije. Na osnovu formule prikazane na slici 3, prilagođena veličina uzorka je 108:

$$n' = 1 / [(1/138) + (1/500)] = 108$$

Gornji proračuni pretpostavljaju da i senzitivnost i specifičnost dijagnostike oboljenja iznose 100%.

Iako je korisno razumeti principe koji stoje iza ovih proračuna, potrebne veličine uzoraka mogu se dobiti i iz tabele ili specijalizovanog epidemiološkog računarskog softvera, kao što je

*OpenEpi* ([https://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)). Tabela 2 prikazuje veličinu uzoraka za različitu prevalenciju i opsege apsolutne preciznosti pri nivou poverenja od 95%. Na primer, za procenu prevalencije oboljenja u velikoj populaciji sa preciznošću od  $\pm 5\%$  i na nivou poverenja od 95% za očekivanu prevalenciju od 20%, potrebno je ispitati slučajni uzorak od 246 životinja.

Očekivana prevalencija (%)	Željena preciznost (%)		
	10	5	1
10	35	138	3457
20	61	246	6147
40	92	369	9220
60	92	369	9220
80	61	246	6147

Tabela 2. Veličina uzorka za procenu nivoa pojave oboljenja na nivou poverenja od 95% pod pretpostavkom beskonačne veličine populacije (Ref. 3)

### 9.5.1.2 OTKRIVANJE OBOLJENJA U POPULACIJI

Tokom istraživanja epidemije ili praćenja programa kontrole/iskorenjivanja oboljenja ili ako je testiranje celog stada preskupo, cilj je često utvrditi prisustvo ili odsustvo oboljenja. Osnovni koncept jeste da je, ako je određeno oboljenje prisutno u populaciji, obično moguće napraviti pretpostavke o verovatno minimalnom nivou prevalencije oboljenja, na osnovu iskustva iz druge zaražene populacije ili osnovnih epidemioloških principa. Kao na primer, za bolest poput slinavke i šapa nije verovatno da će manje od 5% životinja biti zaraženo u stadu koje se drži kao jedna grupa i nije vakcinisano (u stvari je taj broj verovatno veći). Na osnovu ove pretpostavke, može se izračunati veličina uzorka za koji postoji određena verovatnoća da će otkriti barem jednu od zaraženih životinja u takvoj populaciji. Formule za izračunavanje su prikazane na slici 4 (za konačnu veličinu populacije, odnosno  $< 1000$  životinja) i slici 5 (za beskonačnu veličinu populacije).

Treba imati na umu da ove formule prepostavljaju da dijagnostički test ima specifičnost i senzitivnost od 100%. Kada je specifičnost manja od 100%, problem nije veliki, za razliku od slučaja niže senzitivnosti, budući da će svi lažno pozitivni rezultati biti identifikovani tokom naknadnog pregleda. Kada je senzitivnost dijagnostičkog testa manja od 100%, može se uzeti u obzir vrednost senzitivnosti da bi se prilagodila očekivana prevalencija.

$$n = (1 - \alpha^{1/D}) \left[ N - \frac{1}{2}(D - 1) \right]$$

Slika 4. Formula za izračunavanje veličine uzorka radi otkrivanja oboljenja u populaciji za konačnu veličinu populacije, odnosno  $< 1000$  životinja, gde je  $n$  veličina uzorka,  $\alpha = 1 -$  nivo poverenja (kao proporcija),  $N$  je veličina populacije i  $D$  je broj obolelih životinja (*veličina populacije  $\times$  minimalna prevalencija*). (Ref. 3)

$$n = \ln \alpha / \ln(1 - p)$$

Slika 5. Formula za izračunavanje veličine uzorka radi otkrivanja oboljenja u populaciji za beskonačnu veličinu populacije, gde je  $n$  veličina uzorka,  $\alpha = 1 - \text{nivo poverenja}$  (kao proporcija) i  $p$  je očekivana minimalna prevalencija. (Ref. 3)

Da bi se pojednostavio gorepomenuti postupak, za izvođenje ovih proračuna mogu se koristiti računarski programi ili tabela 3. Prema tumačenju veličine uzorka dobijenog iz ove tabele, ako nijedna životinja u uzorku ne dā pozitivan rezultat testa, sa 95% poverenja, može se pretpostaviti da oboljenje nije prisutno u populaciji.

Veličina populacije	Očekivana minimalna prevalencija (%)					
	0.1	1	2	5	10	20
10	10	10	10	10	10	8
50	50	50	48	35	22	12
100	100	96	78	45	25	13
500	500	225	129	56	28	14
1000	950	258	138	57	29	14
10000	2588	294	148	59	29	14
$\infty$	2995	299	149	59	29	14

Tabela 3. Veličina uzorka za otkrivanje prisustva oboljenja na nivou poverenja od 95% (Ref. 3)

### 9.5.1.3 ODREĐIVANJE MAKSIMALANOG BROJA OBOLELIH ŽIVOTINJA U POPULACIJI S OBZIROM NA TO DA SU SVE ŽIVOTINJE U UZORKU NEGATIVNE

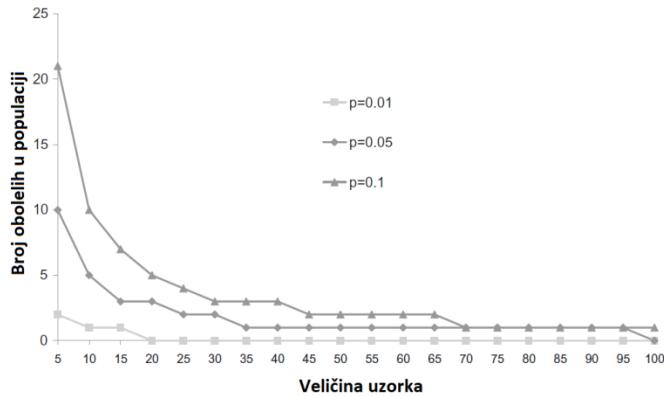
Nekada je potrebno utvrditi koliko obolelih životinja može biti u određenoj ciljnoj populaciji, uprkos tome što sve životinje u uzorku iz te populacije imaju negativan rezultat testa. Formula prikazana na slici 6 slična je goreopisanoj, a slični su i problemi povezani sa dijagnostičkim testovima koji imaju senzitivnost nižu od 100%.

$$D = \left[ 1 - (1 - p)^{1/n} \right] \left[ N - \frac{1}{2}(n - 1) \right]$$

Slika 6. Formula za određivanje maksimalnog broja obolelih životinja u populaciji s obzirom na to da su sve životinje u uzorku negativne, gde je  $n$  veličina uzorka,  $p$  očekivana prevalencija,  $N$  veličina populacije i  $D$  broj obolelih životinja u populaciji. (Ref. 3)

Primena ove formule omogućće procenu maksimalnog broja obolelih životinja  $D$  u ciljnoj populaciji veličine  $N$ , gde su sve životinje u uzorku veličine  $n$  negativne, a pri nivou poverenja od 95%. Slika 7 pokazuje kolika je verovatnoća da se pogrešno dijagnostikuje i

proglaši zaražena populacija kao zdrava kada je relativno mala frakcija uzorkovanja od oko 1–5%.



Slika 7. Veza između veličine uzorka (svi negativni) i gornjeg broja obolelih životinja u ciljnoj populaciji za različite vrednosti prevalencije  $p$  (pod pretpostavkom nivoa poverenja od 95% i ciljne populacije od  $N = 1000$  životinja) (Ref. 3)

#### 9.5.1.4 VEROVATNOĆA NEOTKRIVANJA OBOLJENJA

Status oboljenja u velikim populacijama može se proceniti ponovljenim ispitivanjem grupa uzoraka životinja. U ovom slučaju bilo bi korisno kvantifikovati verovatnoću neuspeha u otkrivanju bilo kakvih pozitivnih rezultata u nizu uzoraka iz te populacije. Prepostavka u formuli prikazanoj na slici 8 jeste da je veličina populacije beskonačna i da su dostupni podaci o očekivanoj maksimalnoj prevalenciji  $p$  i veličini uzorka.

$$\beta = (1 - p)^n$$

Slika 8. Verovatnoća neotkrivanja oboljenja (Ref. 3)

Tabela 4 prikazuje verovatnoću neuspeha u otkrivanju oboljenja u datom uzorku, za nekoliko kombinacija očekivane prevalencije i veličine uzorka. Na primer, ako bi se uvezlo više grupa od po 5 životinja iz populacije s prevalencijom oboljenja od 1%, 95% grupa uzoraka ne bi uključivalo zaražene životinje, a to bi moglo dovesti do lažnog zaključka da ciljna populacija nije zaražena.

Očekivana prevalencija (%)	Veličina uzorka					
	5	10	50	100	500	1000
1	0.95	0.90	0.61	0.37	0.01	0.00
2	0.90	0.82	0.36	0.13	0.00	
5	0.77	0.60	0.08	0.01		
10	0.59	0.35	0.01			
20	0.33	0.11	0.00			

Tabela 4. Verovatnoća neotkrivanja (propuštanja) oboljenja s obzirom na različite veličine uzoraka iz beskonačne populacije (Ref. 3)

### 9.5.1.5 PROCENA KONTINUIRANOG TIPO PARAMETARA POPULACIJE

Za izračunavanje veličine uzorka za procenu kontinuiranog tipa parametra populacije koristi se ista formula kao i za procenu nivoa pojave bolesti, osim što se varijansa računa drugačije. Prepostavlja se da parametar od interesa ima normalnu distribuciju.

$$n = Z^2 (\sigma/L^2)$$

Slika 9. Formula za izračunavanje veličine uzorka za procenu kontinuiranog tipa parametra populacije, gde je  $n$  veličina uzorka,  $Z$  je  $Z$ -vrednost, koja odražava željeni nivo poverenja,  $\sigma$  je standardna devijacija, a  $L$  je željena preciznost. (Ref. 3)

Na primer, pretpostavimo da epidemiolog želi proceniti prosečnu dnevnu proizvodnju mleka u stаду muznih krava. Željena preciznost postavljena je na 1 kg, pri nivou poverenja od 95%, što znači da je  $Z = 1,96$ . Pod pretpostavkom da se očekuje da će oko 95% životinja biti unutar 3 kg s bilo koje strane proseka, ova vrednost predstavlja oko dve standardne devijacije, tako da jedna standardna devijacija postaje oko 1,5 kg. Na osnovu formule prikazane na slici 9, preporučena veličina uzoraka iznosi oko 9 životinja, tačnije:

$$n = 1.96^2 \times (1.5^2/0.5^2) = 8,6$$

### 9.5.2 VELIČINA UZORKA ZA PROCENU EFEKATA

Izračunavanje veličine uzorka za procenu efekata može se zasnivati ili na ispitivanju statističkih hipoteza ili na proceni. Ovde opisani pristupi koriste testiranje statističkih hipoteza i uključuju specifikaciju statističke snage.

#### 9.5.2.1 OTKRIVANJE STATISTIČKI ZNAČAJNE RAZLIKE IZMEĐU PROPORCIJA

Kada se udeo obolelih životinja (= prevalencija) upoređuje između dva različita nivoa faktora rizika (izloženi i neizloženi), potrebna veličina uzorka može se izračunati pomoću formule prikazane na slici 10. Potrebni su podaci o očekivanim proporcijama, kao i odluka u vezi s odgovarajućim nivoom poverljivosti, obično 95% ( $p \leq 0,05$ ), što rezultira da  $Z_\alpha$  iznosi 1,96 za dvosmerni test. Vrednost  $Z_\beta$  biće – 0,84, što predstavlja statističku snagu od 80% za jednosmerni test.

$$n = [Z_\alpha \sqrt{(2pq)} - Z_\beta \sqrt{(p_1 q_1 + p_2 q_2)}]^2 / (p_1 - p_2)^2$$

Slika 10. Formula za izračunavanje veličine uzorka za otkrivanje statistički značajne razlike između proporcija, gde je  $n$  veličina uzorka (po grupi),  $Z_\alpha$  je  $Z$ -vrednost za nivo poverenja,  $Z_\beta$  je  $Z$ -vrednost za statističku snagu,  $p$  je proporcija za objedinjene podatke,  $p_i$  je procenjena proporcija u grupi  $i$  i  $q_i = 1 - p_i$  (Ref. 3)

Kada se nameravaju uporediti proporcije, veličina uzorka koja je potrebna može biti iznenađujuće velika. U sledećem primeru biće određena veličina uzorka u cilju ispitivanja uticaja lečenja na verovatnoću koncepcije kod mlečnih krava pomoću dvosmernog testa. To

podrazumeva, za razliku od jednosmernog testa, da se identifikuju veće procene za lečenu grupu, kao i manje za one koje nisu lečene. U ovom primeru pretpostavljeni ideo kod životinja bez lečenja je 0,4; željeni nivo pouzdanosti 95% ( $p \leq 0,05$ ) i statistička snaga 80%. Koristeći formulu prikazanu na slici 10, bila bi potrebna veličina uzorka od 1513 životinja po grupi da bi se otkrila razlika od 0,05 u verovatnoći koncepcije. Da se međusobno uporede proporcije od 0,1 i 0,15; bilo bi potrebno samo 684 životinje po grupi.

### **9.5.2.2 OTKRIVANJE STATISTIČKI ZNAČAJNE RAZLIKE IZMEĐU KONTINUIRANIH PROMENLJIVIH**

Cilj studije može da bude procena uticaja lečenja na proizvodnju mleka kod krava. U ovom slučaju podaci prikupljeni u studiji mogu se koristiti za stvaranje dve raspodele verovatnoća, jedne koja opisuje varijaciju u proizvodnji mleka kod lečenih životinja i druge, kod nelečenih životinja. Pitanje je da li su raspodele različite. To se obično utvrđuje upoređivanjem njihovih srednjih vrednosti, uzimajući u obzir svako preklapanje između dve raspodele. Ovaj proces uključuje testiranje statističke hipoteze s nullom hipotezom da ne postoji razlika u srednjim vrednostima dve grupe. Da bi se primenila formula prikazana na slici 11, treba odrediti nivo poverenja koji obično iznosi 95% ( $p \leq 0,05$ ), što znači da  $Z_\alpha$  je 1,96 za dvosmerni test. Vrednost za  $Z_\beta$  biće – 0,84, što predstavlja statističku snagu od 80% za jednosmerni test. Potrebna je procena standardne devijacije parametra od interesa, kao i razlike između srednjih vrednosti dve grupe.

$$n = 2 \left[ (Z_\alpha - Z_\beta)^2 \sigma^2 / (\mu_1 - \mu_2)^2 \right]$$

Slika 11. Formula za izračunavanje veličine uzorka za otkrivanje statistički značajne razlike između kontinuiranih promenljivih, gde je  $n$  veličina uzorka (po grupi),  $Z_\alpha$  je Z-vrednost za nivo poverenja,  $Z_\beta$  je Z-vrednost za statističku snagu,  $\sigma$  procenjena standardna devijacija u populaciji i  $\mu_i$  procenjena srednja vrednost za grupu  $i$  (Ref. 3)

### **9.5.3 RAZMATRANJE MULTIVARIJABILNE I KLASTERSKIE ANALIZE**

Studije sprovedene na populacijama životinja često uključuju merenje na nivou jedinice interesa, kao što je pojedinačna krava ili skupina ovih životinja, poput stada. Pri merenju je uočeno da su životinje u određenoj skupini sličnije jedne drugima u odnosu na životinje iz drugih skupina. To takođe znači da broj izabranih skupina (npr. stada) može biti uticajniji od broja životinja unutar svake skupine (pročitajte ponovo tekst o uzorkovanju skupina, odnosno klastera). Kada se primenjuje uzorkovanje skupina (klastera) na osnovu standardnih metoda izračunavanja veličine uzorka, potcenila bi se tražena veličina uzoraka, jer ove metode izračunavanja veličine uzorka prepostavljaju nezavisnost svih uzoračkih jedinica. Treba znati da efekat dizajna izražava odnos između varijanse u studiji koja uključuje klastersko uzorkovanje i one koja bi bila pri običnom slučajnom uzorkovanju.

Prilagođena veličina uzorka može se izračunati pomoću formule prikazane na slici 12, koja zahteva informacije o zavisnosti unutar klastera određenih korišćenjem koeficijenta korelacije unutar klastera i prosečne veličine uzorka unutar klastera.

$$n' = n[1 + \rho(m - 1)]$$

Slika 12. Određivanje prilagođene veličine uzorka kod uzorkovanja skupina, gde je  $n'$  veličina uzorka prilagođena za klastersko uzorkovanje i analizu,  $n$  je originalna veličina uzoraka pod pretpostavkom običnog slučajnog uzorkovanja,  $\rho$  je koeficijent korelacije unutar klastera ili unutar klase i  $m$  je prosečan broj životinja po skupini, npr. stado. (Ref. 3)

Treba imati na umu da formula prikazana na slici 12 prepostavlja da su faktori rizika grupisani na nivou skupine (npr. krave namenjene za proizvodnju mleka nasuprot junadima namenjenim za proizvodnju mesa), što bi, u stvari, predstavljalo visok stepen klasterovanja. Ali, mogu postojati i faktori na nivou životinja koji su klasterovani, npr. neke farme mogu imati veći udeo određene rase od drugih. U ovom slučaju verovatno će biti niži stepen klasterovanja, a prilagodavanje veličine uzorka prikazano formulom na slici 12 može biti previše ekstremno. Tada će se epidemiolog morati poslužiti prosuđivanjem u odnosu na potrebnu količinu prilagođavanja veličine uzorka, mada bi mogao da se, ako postoje sumnje, odluči za prethodno prikazanu konzervativnu procenu.

Epidemiološke studije su obično usmerene na istraživanje višefaktorskih uzročno-posledičnih veza. Kao posledica one će biti različito pogodjene u velikoj meri prisustvom pridruženosti i potencijalnom interakcijom u podacima. Navedeno će takođe zahtevati povećanje veličine uzorka i preporučuje se povećanje od 15% za umereno jake pridružene promenljive koje imaju unakrsni odnos između 0,5 i 2 u odnosu na izloženost i ishod. Dakle, kada se u epidemiološkom istraživanju razmatra pridruženost i interakcija, uopšteno govoreći potrebno je povećati veličinu uzorka.

## 9.6 URADITE ZADATAK

- A) Izračunajte potrebnu veličinu uzorka kako bi mogla da se utvrdi proporcija pasa koji su pozitivni na antigen parvovirusa pasa u populaciji od 382 psa koji su povezani s određenom veterinarskom klinikom (Zabeleženo je da prevalencija u sličnim populacijama pasa iznosi 20%. Željena apsolutna preciznost je  $\pm 10\%$ , a nivo poverenja iznosi 95%. Dijagnostički test je savršen):

Formula:

Izračunavanje:

Formula:

Izračunavanje:

Potrebna veličina uzorka iznosi: \_\_\_\_\_.

- B) Napravite slučajan odabir uzoraka, koristeći sve podatke iz prethodnog zadatka, a na osnovu kompjuterski odabranih slučajnih brojeva u kompjuterskom programu *Epi tools Epidemiological Calculators – Ausvet* (<https://epitools.ausvet.com.au/randomnumbers>):

### Random Number Sampling

Sample size

Sampling with/without replacement?  Sampling without replacement

Sort output?  Sorted

Random number source?  Specified range

Enter minimum value for desired range

Enter maximum value for desired range

## Results

List of random numbers

1		7
2		11
3		21
4		23
5		27
6		32
7		37
8		42
9		45
10		52
11		53

### Lista slučajnih brojeva:

- |                    |                    |                    |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1. pas broj _____  | 21. pas broj _____ | 41. pas broj _____ |
| 2. pas broj _____  | 22. pas broj _____ | 42. pas broj _____ |
| 3. pas broj _____  | 23. pas broj _____ | 43. pas broj _____ |
| 4. pas broj _____  | 24. pas broj _____ | 44. pas broj _____ |
| 5. pas broj _____  | 25. pas broj _____ | 45. pas broj _____ |
| 6. pas broj _____  | 26. pas broj _____ | 46. pas broj _____ |
| 7. pas broj _____  | 27. pas broj _____ | 47. pas broj _____ |
| 8. pas broj _____  | 28. pas broj _____ | 48. pas broj _____ |
| 9. pas broj _____  | 29. pas broj _____ | 49. pas broj _____ |
| 10. pas broj _____ | 30. pas broj _____ | 50. pas broj _____ |
| 11. pas broj _____ | 31. pas broj _____ | 51. pas broj _____ |
| 12. pas broj _____ | 32. pas broj _____ | 52. pas broj _____ |
| 13. pas broj _____ | 33. pas broj _____ | 53. pas broj _____ |
| 14. pas broj _____ | 34. pas broj _____ | 54. pas broj _____ |
| 15. pas broj _____ | 35. pas broj _____ | 55. pas broj _____ |
| 16. pas broj _____ | 36. pas broj _____ | 56. pas broj _____ |
| 17. pas broj _____ | 37. pas broj _____ | 57. pas broj _____ |
| 18. pas broj _____ | 38. pas broj _____ | 58. pas broj _____ |
| 19. pas broj _____ | 39. pas broj _____ | 59. pas broj _____ |
| 20. pas broj _____ | 40. pas broj _____ | 60. pas broj _____ |

- C) Izračunajte veličinu uzorka potrebnu za otkrivanje infekcije uzročnikom *Mycoplasma hyopneumoniae* u populaciji od 200 krmača, koja bi na osnovu vašeg iskustva i podataka iz literature imala najmanje 20% seropozitivnih jedinki ukoliko je *Mycoplasma hyopneumoniae* prisutna u zapatu (pri nivou poverenja od 95%):

Formula:

Izračunavanje:

Potrebna veličina uzorka iznosi: \_\_\_\_\_.

- D) Izračunajte potrebnu veličinu uzorka da biste mogli utvrditi da li je oboljenje prisutno u populaciji od 300 životinja pri nivou poverenja od 99%. Ako je oboljenje prisutno u stadu, očekivana prevalencija nije ispod 30%. Test koji ste koristili ima senzitivnost od 90% i specifičnost od 100%. Za izradu zadatka koristite kompjuterski program *Epitools Epidemiological Calculators – Ausvet* (<https://epitools.ausvet.com.au/freedomss>):

Sample size to achieve specified population level (or herd, flock, cluster, etc) sensitivity

Design prevalence (proportion or units)	0.01
Unit (test or cluster) sensitivity	0.9
Required population sensitivity	0.95
Population size (if known)	200

Da biste dokazali oboljenje, ukoliko su sve vaše prepostavke tačne, treba nasumično da uzorkujete \_\_\_\_\_ životinja.

## **9.7 LITERATURA**

### ***Udžbenici i monografije:***

1. Dohoo IR, Martin WS, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada: AVC, Inc.; 2003.
2. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet U Beogradu; 2001.
3. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology : an introduction. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
4. Radovanović Z. Terenska epidemiologija : istraživanje epidemije. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2000.
5. Thrusfield M. Veterinary Epidemiology, Fourth edition. Oxford, UK: Blackwell Science, Ltd; 2018.
6. Valčić M. Opšta epizootiologija. Beograd, Srbija: M. A. Valčić; 1998.

### ***Internet izvori:***

7. <https://epitools.ausvet.com.au/>  
Sergeant, ESG, 2018. Epitools Epidemiological Calculators. Ausvet.
8. <http://www.ef.uns.ac.rs/predmeti/mas/metodologija-naucno-istrazivackog-rada/20-uzorkovanje.pdf>  
(Metodska jedinica: Uzorkovanje u istraživanju (PDF), Predmet: Metodologija naučno-istraživačkog rada, Prof. Dr Čučković Aleksandar; Ekonomski fakultet u Subotici, Univerzitet u Novom Sadu)

### ***Ostali izvori:***

9. VDPAM 522. Principles of Epidemiology (Spring 2012); Prof. Dr. Annette O'Connor; Distance-learning course (On-Line), United States Department of Agriculture and College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, US

## 10. ANALIZA RIZIKA

### 10.1 UVOD

Rizik se obično definiše kao šansa ili verovatnoća za pojavu nekog oblika štete, gubitka ili oštećenja. Iz tog razloga ima dve komponente: šansu ili verovatnoću da se nešto dogodi i, ako se to dogodi, posledice koje proističu iz štetnog događaja. Zbog elementa slučajnosti nikada se ne može tačno predvideti šta će se dogoditi. Postoji, međutim, izvesna verovatnoća za pojavu bilo kojeg određenog ishoda. Pored gorenavedenog mora se uzeti u obzir i treći element rizika. Mnoge aktivnosti se smatraju rizičnim, na primer, život u blizini nuklearne elektrane, dok se druge, poput hodanja niz stepenice, obično ne smatraju rizičnim. Iako posledice nuklearne nesreće mogu biti pogubne, šansa za nesreću koja bi se javila u savremenom reaktoru je verovatno mala. Posledice padanja niz stepenice mogu biti ozbiljne za osobu, ali šansa za takvu nesreću takođe nije velika. Pitanje koje se može postaviti jeste zašto se jedna od ovih aktivnosti smatra rizičnjom od druge. Odgovor leži u načinu na koji se percipira rizik. Pitanja kao što su – Da li se rizik snosi dobrovoljno? Koja je veličina posledica? Da li nam je poznat rizik? Koliki je strah? Koliko je sve to moguće sprečiti? – umnogome utiču na našu percepciju rizika.

Termini *verovatnoća* i *šansa* mogu se koristiti naizmenično i mogu se smatrati sinonimima. Iako su oba termina tačna, postoji tendencija da se izraz *verovatnoća* koristi onda kada se govori o kvantitativnoj proceni rizika, a izraz *šansa* onda kada je rizik procenjen kvalitativno.

U kontekstu analize rizika rizik predstavlja verovatnoću pojave i veličinu posledica štetnog događaja na zdravlje životinja ili ljudi u zemlji uvoznici tokom određenog vremenskog perioda. Rizik ima dve komponente i to: verovatnoću da oboljenje uđe, uspostavi se ili proširi u zemlji uvoznici, kao i uticaj potencijalnog oboljenja na zdravlje životinja ili ljudi, životnu sredinu i ekonomiju. Treba znati da prihvatljivi rizik predstavlja nivo rizika za koji su države članice Međunarodne organizacije za zaštitu zdravlja životinja (*Office International des Épizooties*; u daljem tekstu OIE) procenile da je kompatibilan sa zaštitom zdravlja životinja i javnog zdravlja u njihovoј zemlji (Republika Srbija je članica OIE od 21. 11. 2002. godine, a prethodno je bila uključena u okviru SFRJ).

Analiza rizika je definisana kao strukturisan, transparentan proces, koji se zasniva na naučni i sastoji od identifikacije opasnosti, procene rizika, upravljanja rizikom i komunikacije o riziku. Prihvatanje značaja koji ima usvajanje principa analize rizika u kontekstu donošenja odluka u vezi sa zdravljem životinja imalo je značajan uticaj, posebno u veterinarskim službama na nacionalnom nivou. Ovaj pristup se može primeniti i na druge vrste epidemioloških jedinica, poput pojedinačnih životinja i stada, kao i životinja namenjenih ishrani ljudi. Analiza rizika pri uvozu životinja bavi se efikasnim upravljanjem rizicima za pojavu oboljenja povezanih s uvozom živih životinja, sperme, embriona/jajnih ćelija, bioloških proizvoda, patološkog materijala i proizvoda životinjskog porekla namenjenih za ishranu ljudi, za hranjenje životinja, za farmaceutsku ili hiruršku upotrebu ili za poljoprivrednu ili industrijsku upotrebu.

Terminologija procesa analize rizika se u pogledu značenja razlikuje u zavisnosti od discipline i zemlje. Za neke se postupak procene verovatnoće i uticaja određenog rizika naziva analizom rizika. U kontekstu analize rizika pri uvozu životinja, ovaj proces se naziva *procena rizika*, dok se termin *analiza rizika* odnosi na širi proces koji obuhvata niz koraka od

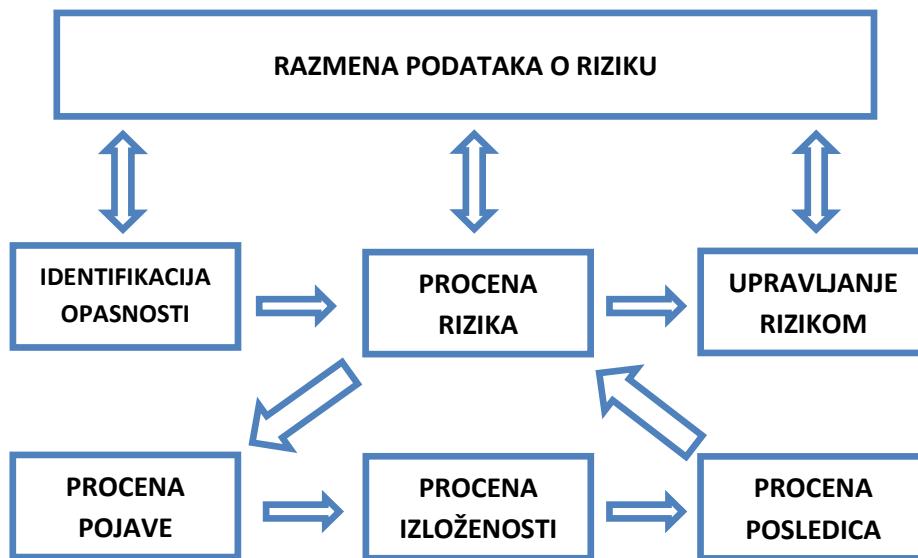
identifikacije opasnosti, kroz kvalitativnu ili kvantitativnu procenu rizika do upravnih odluka. Takođe uključuje komunikaciju sa zainteresovanim stranama tokom čitavog procesa.

Iako je neki oblik analize rizika uvek bio sproveden, tek od ranih devedesetih godina, posebno nakon primene Sporazuma o primeni sanitarnih i fitosanitarnih mera (SPS sporazum) Svetske trgovinske organizacije (STO) i priznavanja OIE standarda u okviru ovog sporazuma, razvijena je dokumentovana metodologija i razvijeni su transparentni procesi.

Analiza rizika nastoji da pomogne donosiocu odluka tako što će odgovoriti na sledeća pitanja:

- a) Šta može nepovoljno da se desi?
- b) Koliko je verovatno da će desiti nepovoljno?
- c) Kakve su posledice ako se desi nepovoljno?
- d) Šta može da se učini da se smanji verovatnoća i/ili posledice nepovoljnog?

Analiza rizika obuhvata procenu rizika od neželjenih ishoda i njihovo ublažavanje i otklanjanje. Međunarodna organizacija za zaštitu zdravlja životinja uključila je analizu rizika u Zdravstveni kodeks za kopnene životinje (u daljem tekstu Kodeks) u svrhu upravljanja rizikom koji je posledica uvoza životinja i proizvoda od životinja. Ova metodologija se može, međutim, primeniti na sve situacije koje obuhvataju upravljanje rizikom od pojave i širenja zaraznih oboljenja. Na slici ispod prikazan je okvir OIE analize rizika, čije su komponente definisane u Zdravstvenom kodeksu za kopnene životinje, od kojih su najbitnije identifikacija opasnosti, procena rizika, upravljanje rizikom i razmena podataka o riziku (komunikacija o riziku).



Slika 1. OIE okvir analize rizika (Ref. 2)

## **10.2 PRIMENA OIE OKVIRA ZA ANALIZU RIZIKA**

### **10.2.1 IDENTIFIKACIJA OPASNOSTI**

Identifikacija opasnosti predstavlja osnovni, prvi korak u analizi rizika. Radi se o procesu definisanja patogenog uzročnika koji bi mogao da se pojavi u epidemiološkoj jedinici od interesa, npr. u stadu, u regionu ili u zemlji.

Da bi se efikasno upravljalo rizicima povezanim s uvezenom robom, moraju se identifikovati svi patogeni uzročnici koji bi mogli biti uneti u zemlju uvoznicu i koji su potencijalno sposobni da nanesu štetu. Kodeks definiše opasnost kao bilo koji patogeni uzročnik koji može proizvesti negativne posledice. Stoga se patogeni uzročnici u kontekstu analize rizika nazivaju opasnostima. Nakon prepoznavanja OIE-a, koji definiše relevantni međunarodni standard za zdravlje životinja i zoonoze od strane STO-a, treba takođe za patogene uzročnike koristiti izraz *opasnost*. Potrebno je znati da OIE navodi spisak oboljenja koja su značajna u međunarodnoj trgovini.

U zavisnosti od prirode robe ili stepena prerade, neki patogeni uzročnici mogu biti isključeni iz razmatranja. Na primer, gastrointestinalni paraziti ne moraju biti uzeti u obzir u analizi rizika za spermu ili embrione jer je biološki neverovatno da ovi proizvodi predstavljaju potencijalna sredstva za unošenje navedenih patogenih uzročnika. Metode proizvodnje ili prerade takođe mogu isključiti određene patogene uzročnike. Malo je verovatno da će visoko obrađena roba, poput živih virusnih vakcina ili hormonskih proizvoda dobijenih iz krvnog seruma, zbog svog načina proizvodnje, biti kontaminirana određenim bakterijama ili virusima. U delu opisa robe moraju biti navedeni detalji o metodama proizvodnje i proverljivim programima kontrole kvaliteta, koji uključuju ispitivanje, pa neki patogeni uzročnici ne bi trebalo da se razmatraju pojedinačno u analizi rizika. Na primer, hormonski proizvodi mogu proći kroz niz koraka filtriranja, koji bi isključili bakterije i viruse određene veličine. Tamo gde su neki patogeni uzročnici izuzeti, njihov opis i obrazloženje za njihovo izuzeće treba da budu uključeni kao deo procesa identifikacije opasnosti.

Za sve ostale proizvode identifikacija opasnosti započinje izradom liste patogenih uzročnika, koji odgovaraju vrsti životinja koja se uvozi ili od koje je roba proizvedena. Pošto OIE navodi spisak oboljenja koja su značajna u međunarodnoj trgovini, njega treba koristiti kao polaznu tačku pri razvoju ove liste, ali takođe treba uzeti u obzir i patogene uzročnike koji nisu uključeni u OIE spisak.

Svaki patogeni uzročnik treba biti obrazložen zasebno, logično i argumentovano, zasnovano na referentnim podacima iz literature. Potrebno je objasniti i ključne podatke vezane za epidemiologiju predmetnog oboljenja, uključujući procenu verovatnoće prisustva u zemlji izvoznici. Tada se donosi zaključak o tome da li roba koja se razmatra predstavlja potencijalno sredstvo za unošenje patogenog uzročnika u zemlju uvoznicu. Ako jeste, patogeni uzročnik je klasifikovan kao opasnost za dalje razmatranje u proceni rizika. Ako se ne utvrdi opasnost u ovom trenutku, onda treba zaključiti analizu rizika.

Pri utvrđivanju opasnosti moraju se uzeti u obzir brojna važna pitanja:

1. Da li je predmetna roba potencijalno sredstvo unosa patogenog uzročnika?
2. Da li moguće da je patogeni uzročnik prisutan u zemlji izvoznici?
3. Da li postoji dovoljno dokaza za to da se zaključi da patogeni uzročnik nije prisutan u zemlji izvoznici? (Ne treba zaboraviti da procena veterinarinarske službe zemlje

izvoznice, a naročito programa nadzora i kontrole oboljenja, kao i sistema zoniranja i regionalizacije, predstavlja važne ulazne podatke za procenu verovatnoće da li je opasnost prisutna ili odsutna u životinjskoj populaciji u zemlji izvoznici.)

4. Da li je patogeni uzročnik egzotičan za zemlju uvoznicu?
5. Da li se patogeni uzročnik mora prijaviti u zemlji uvoznicu?
6. Da li je patogeni uzročnik predmet zvaničnog programa kontrole u zemlji uvoznicu?
7. Postoje li zone u zemlji uvoznicu u kojima nema patogenog uzročnika ili zone gde je njegova prevalencija niska? (Ovaj kriterijum bi se primenjivao ako postoje osnovane zone u okviru nacionalnog ili regionalnog programa kontrole oboljenja gde je kretanje životinja i/ili proizvoda poreklom od životinja u zoni pod zakonskom kontrolom. Takođe bi se primenjivalo tamo gde postoje prirodne granice koje bi sprečavale širenje oboljenja, što bi se moglo na odgovarajući način dokumentovati.)
8. Ako je patogeni uzročnik prisutan u zemlji uvoznicu, da li će lokalni sojevi biti manje virulentni od onih prijavljenih međunarodnoj zajednici ili u zemlji izvoznicu?

Prilikom pripreme liste opasnosti treba da se koristi najnovija taksonomija i nomenklatura naziva patogenih uzročnika. Poželjno je da se analitičari rizika konsultuju sa zainteresovanim stranama u vezi sa listom identifikovanih opasnosti pre započinjanja procene rizika. Navedeno može pomoći da lista opasnosti bude, što je moguće potpunija i prikladnija za određenu zemlju uvoznicu. Izvori informacija za sprovođenje koraka identifikacije opasnosti nalaze se u relevantnim naučnim časopisima, udžbenicima i zvaničnim informacijama na sajtu OIE-a (<https://www.oie.int/> ).

### **10.2.2 PROCENA RIZIKA**

Procena rizika se odnosi na procenu verovatnoće ulaska i biološke, ekološke i ekonomski posledice ulaska, uspostavljanja ili širenja opasnosti unutar zemlje uvoznice. Roba koja se razmatra, a koja može biti potencijalno sredstvo za unošenje opasnosti, mora se proceniti u obliku u kojem je namenjena za upotrebu, preradu ili prodaju kada se uveze.

Procena rizika može biti kvalitativna (procena u kojoj se rezultati o verovatnoći ishoda ili veličini posledica izražavaju u kvalitativnim terminima, kao što su visok, srednji, nizak ili zanemarljiv) i kvantitativna (procena u kojoj su rezultati izraženi brojčano). Valjane su i kvalitativna i kvantitativna metoda procene rizika.

Procena rizika treba da bude fleksibilna da bi se rešila složenost situacija iz realnog (stvarnog) života. Nijedna pojedinačna metoda nije primenljiva u svakom slučaju. Procena rizika treba da bude u stanju da prilagodi raznovrsne životinske proizvode i višestruke opasnosti, koje se mogu identifikovati s uvozom i specifičnosti svake bolesti, sistemima otkrivanja i nadzora, scenarijima izloženosti i vrstama/količinama podataka i informacija.

Procena rizika treba da bude zasnovana i potkrepljena najkvalitetnijim (najboljim) dostupnim naučnim i stručnim informacijama, koje su u skladu s trenutnim naučnim stavovima. Treba podsticati doslednost u metodama procene rizika, a transparentnost je od suštinskog značaja kako bi se osigurala pravičnost i racionalnost, doslednost u donošenju odluka i lako razumevanje svih zainteresovanih strana.

Treba znati da se rizik povećava s povećanjem obima uvezene robe i da procena rizika treba da se ažurira kada postanu dostupne dodatne ili nove informacije. Procena rizika sastoji se od četiri međusobno povezana koraka:

- a) procena pojave;
- b) procena izloženosti;
- c) procena posledica;
- d) procena rizika.

#### **10.2.2.1 PROCENA POJAVE**

Svaku opasnost treba rešavati odvojeno, obrazloženo, logično i referisano prema naučnoj i stručnoj literaturi u odnosu na relevantnu epidemiologiju da bi se:

- a) opisali bološki putevi neophodni da se roba zarazi ili kontaminira (scenario prema tipu stabla događaja pruža koristan konceptualni okvir, koji pomaže u identifikovanju i opisivanju puteva);
- b) procenila verovatnoća da će roba biti zaražena ili kontaminirana kada se uveze.

Procena rizika se u ovom trenutku može zaključiti ako postoji zanemarljiva verovatnoća da je roba zaražena ili kontaminirana opasnošću prilikom uvoza.

Postoji niz važnih faktora koji se moraju uzeti u obzir za procenu pojave. Oni uključuju biološke faktore, faktore zavisne od zemlje i faktore zavisne od robe, ali nisu ograničeni samo na njih.

##### **10.2.2.1.1 BIOLOŠKI FAKTORI**

Biološki faktori su:

1. prijemčivost životinja od kojih roba potiče na različite opasnosti (vrsta i rasa, uzrast, pol);
2. način prenošenja opasnosti (horizontalni prenos, direkstan (kontakt životinje sa životnjom, širenje vazduhom, ingestija, koitus), indirekstan (mehanički i biološki vektori, prelazni domaćini, jatrogeni prenos) i vertikalni prenos);
3. infektivnost, virulencija i stabilnost opasnosti;
4. putevi prenošenja infekcije (oralni, respiratori, perkutani itd.);
5. predilekciono mesto za opasnost (na primer, mišići, kosti, nervno tkivo, limfni čvorovi itd.);
6. ishod infekcije (sterilni imunitet, kliconoša u fazi inkubacije ili kovalescencije, latentna infekcija);
7. uticaj vakcinacije, testiranja, lečenja i karantina.

##### **10.2.2.1.2 FAKTORI ZAVISNI OD ZEMLJE**

Faktori zavisni od zemlje su:

1. procena veterinarske službe zemlje izvoznice, nadzor, iskorenjivanje i programi kontrole i sistemi zoniranja;
2. incidencija i/ili prevalencija bolesti;
3. postojanje područja bez bolesti i područja s niskom prevalencijom bolesti;
4. demografske karakteristike životinja;
5. način uzgajanja životinja;
6. geografske i ekološke karakteristike, uključujući padavine i temperaturu.

### **10.2.2.1.3 FAKTORI ZAVISNI OD ROBE**

Faktori zavisni od robe su:

1. lakoća kontaminacije;
2. relevantni procesi i proizvodne metode;
3. efekat obrade, skladištenja i transporta;
4. količina robe koja se uvozi.

Informacije za procenu pojave mogu se naći u naučnoj literaturi, udžbenicima i drugim publikacijama o analizi rizika, proceni rizika i statističkim metodama. Korisni izvori informacija, svakako, uključuju publikacije OIE (Bilten i Priručnik za standarde dijagnostičkih testova i vakcina za kopnene životinje). Takođe, pouzdane informacije se mogu dobiti od stručnjaka različitih profila (epidemiolozi, mikrobiolozi, biostatističari, analitičari rizika i sl.). Drugi izvori uključuju sprovedene analize rizika pri uvozu u drugim zemljama (upitno je da li su one recenzirane ili nisu i tu treba biti oprezan). Korisni su nacionalni izveštaji o zaraznim bolestima životinja i veterinarski časopisi zemlje izvoznice, kao i bilo kakve procene veterinarske službe zemlje izvoznice.

### **10.2.2.2 PROCENA IZLOŽENOSTI**

Izloženost patogenom uzročniku i pitanje da li će se osetljiv domaćin zaraziti predstavljaju dva različita koraka u proceni. Izloženost je neophodan preduslov da nastane infekcija. Izloženost, međutim, ne mora nužno rezultirati infekcijom i zavisi od doze patogenog uzročnika i stepena prijemčivosti domaćina. Ova povezanost se obično naziva odnos doze i odgovora. Infekcija je, strogo govoreći, posledica izloženosti.

U analizi rizika pri uvozu, primarna infekcija se često udružuje s izloženošću i procenjuje se kao deo procene izloženosti. Treba ipak imati na umu da će, posebno kod kontaminirane robe, efekat odnosa doze i odgovora verovatno imati presudnu ulogu u verovatnoći uspešnog inficiranja. U takvim slučajevima potrebno je razdvojiti dve faze, izloženost i infekciju, i proceniti verovatnoće pojedinačno.

Svaku opasnost treba rešavati odvojeno, obrazloženo, logično i referisano prema naučnoj i stručnoj literaturi u odnosu na relevantnu epidemiologiju da bi se:

- a) opisali biološki putevi neophodni za izlaganje životinja i ljudi u zemlji uvoznici (scenario po tipu stabla događaja pruža koristan konceptualni okvir koji pomaže u identifikovanju i opisivanju puteva);
- b) procenila verovatnoća da će se dogoditi izlaganje;
- c) procenila verovatnoća širenja opasnosti i izložena populacija.

Procena rizika se u ovom trenutku može zaključiti ako je zanemarljiva verovatnoća izloženosti.

Postoji niz važnih faktora koji se moraju uzeti u obzir za procenu izloženosti. Oni uključuju biološke faktore, faktore zavisne od zemlje i faktore zavisne od robe, ali nisu ograničeni samo na njih.

#### **10.2.2.2.1 BIOLOŠKI FAKTORI**

Biološki faktori su:

1. način izlaganja opasnosti (horizontalna, direktna (kontakt životinje sa životinjom, širenje vazduhom, ingestija, koitus), i indirektna izloženost (mehanički i biološki vektori, prelazni domaćini, jatrogeni prenos) i vertikalna izloženost);
2. stabilnost, infektivnost i virulencija opasnosti;
3. putevi prenošenja infekcije (oralni, respiratori, perkutani);
4. prijemčivost životinja, koje će verovatno biti izložene opasnosti (vrsta, uzrast, pol).

#### **10.2.2.2.2 FAKTORI ZAVISNI OD ZEMLJE**

Faktori zavisni od zemlje su:

1. prisustvo prelaznih domaćina ili vektora;
2. demografske karakteristike ljudi i životinja;
3. način uzgajanja životinja;
4. običaji i kulturne navike;
5. geografske i ekološke karakteristike, uključujući padavine i temperaturu.

#### **10.2.2.2.3 FAKTORI ZAVISNI OD ROBE**

Faktori zavisni od robe su:

1. namena uvezenih životinja ili proizvoda poreklom od životinja;
2. prakse odlaganja otpada;
3. količina robe koja se uvozi.

Izvori informacija i podataka su slični, kao u prethodno navedenom tekstu.

#### **10.2.2.3 PROCENA POSLEDICA**

Prema Kodeksu procena posledica opisuje posledice date izloženosti potencijalnoj opasnosti i procenjuje verovatnoću njihovog nastanka. Prva posledica od interesa jeste uspešna infekcija najmanje jedne životinje. Posledice po životinje, ljudi, životnu sredinu i ekonomiju mogu biti direktnе i indirektnе, a verovatnoću određenog ishoda određivaće faktori povezani s uspostavljanjem i širenjem bolesti, pod pretpostavkom izloženosti osjetljivih životinja.

Svaku opasnost treba rešavati odvojeno, obrazloženo, logično i referisano prema naučnoj i stručnoj literaturi u odnosu na relevantnu epidemiologiju kako bi se:

- a) procenila verovatnoća da će se bar jedna životinja zaraziti;
- b) identifikovale biološke, ekološke i ekomske posledice povezane s ulaskom, uspostavljanjem ili širenjem opasnosti, kao i njihova moguća veličina;
- c) procenila verovatnoća nastanka ovih posledica.

Napomena: između izlaganja opasnosti i pojave štetnih dejstava mora postojati uzročno-posledična veza.

Analiza rizika može se zaključiti u ovom trenutku ako posledice nisu identifikovane ili ako je zanemarljiva verovatnoća pojave posledica.

Brojni faktori se mogu pripisati opasnosti, a uključuju diriktne i indirektne posledice.

### **10.2.2.3.1 DIREKTNE POSLEDICE**

Direktne posledice odnose se na:

- a) ishod izloženosti u populacijama domaćih i divljih životinja (biološki: morbiditet i mortalitet, sterilni imunitet, kliconoše u fazi inkubacije ili kovalescencije, latentna infekcija i gubici u proizvodnji);
- b) posledice po javno (narodno) zdravlje;
- c) posledice po životnu sredinu (fizičko okruženje, poput neželjenih efekata mera kontrole, i uticaji na druge oblike života, biodiverzitet, ugrožene vrste).

### **10.2.2.3.2 INDIREKTNE POSLEDICE**

Indirektne posledice su:

- a) ekonomski razmatranja (troškovi kontrole i iskorenjivanja oboljenja, kompenzacije, troškovi nadzora i praćenja oboljenja, troškovi unapređivanja mera biološke sigurnosti, efekti u ekonomiji zemlje (promene u potražnji potrošača, efekti na povezane industrije), trgovinski gubici (embargo, sankcije, tržišne mogućnosti);
- b) životna sredina (smanjen turizam i gubitak socijalne ugodnosti).

Da bi se procenila verovatnoća nastanka posledica i njihova verovatna veličina, analitičar rizika može identifikovati i opisati mali broj scenarija. Na primer, u slučaju uvezenih živih životinja, mogući scenariji su:

- a) bolest je prisutna kod izložene populacije;
- b) bolest je prisutna u izloženoj populaciji, ali se brzo identificuje i iskorenjuje;
- c) bolest je prisutna u izloženoj populaciji i širi se na druge populacije pre nego što se na kraju iskoreni;
- d) bolest je prisutna u izloženoj populaciji, proširuje se na druge populacije i postaje endemski prisutna.

Direktne i indirektne posledice mogu se proceniti na četiri nivoa i to: farma/selo, okrug, region i zemlja. Kvalitativnom analizom rizika može se opisati uticaj na svakom nivou, terminima kao što su *zanemarljiv*, *umeren*, *značajan* ili *težak*. Prilikom razmatranja posledica pojave bolesti, analitičar rizika će možda morati razmotriti održivost posledica. Izvori informacija i podataka su slični kao u prethodno navedenom tekstu.

### **10.2.2.4 PROCENA RIZIKA**

Svakom opasnošću se treba baviti pojedinačno, rezimirajući rezultate i/ili zaključke koji proizilaze iz procena pojave, izloženosti i posledica radi procene verovatnoće ulaska opasnosti u zemlju uvoznicu, uspostavljanja ili širenja oboljenja, a što bi dovelo do nepovoljnih posledica. Nije dovoljno zaključiti da postoji mogućnost ulaska, uspostavljanja ili širenja oboljenja ili da bi to moglo imati posledice. Mora se proceniti verovatnoća za svaki pojedinačni faktor. Za procenu rizika postoje tipski (šablonski) koraci na koje se odgovara sa *da* ili *ne* i na taj način je obezbeđena transparentnost procene rizika. Ako rizik nije procenjen kao zanemarljiv, primena sanitarnih mera može biti opravdana. Važno je imati na umu da su sve analize rizika subjektivne u različitom stepenu, a i sam zaključak procenitelja da je rizik zanemarljiv takođe je subjektivna procena.

### **10.2.3 UPRAVLJANJE RIZIKOM**

Rezultat procene rizika koristi se da bi se donela odluka o odgovarajućem upravljanju rizikom, što je proces formulisanja i sprovođenja mera osmišljenih kako bi se smanjila verovatnoća od nastanka nepoželjnog događaja ili veličina posledica. U ovom stadijumu procesa rizik treba da je balansiran spram koristi, tako da će često biti neophodno razmotriti rezultate ekonomski analize. Suština je da se nivo procenjenog rizika svede na nivo prihvatljivog rizika primenom optimalnih mera. Važno je zapamtiti da nulti rizik ne postoji!

Upravljanje rizikom predstavlja postupak odlučivanja i sprovođenja sanitarnih mera za efikasno upravljanje rizicima koje predstavljaju opasnosti povezane s robom koja je predmet razmatranja. Nije prihvatljivo utvrditi niz mera koje bi mogle smanjiti rizik. Mora postojati razuman odnos između odabranih mera i procenjenog rizika tako da rezultati procene rizika podržavaju mere. Tamo gde postoji značajna neizvesnost, može se primeniti pristup predostrožnosti. Odabrane mere se, međutim, moraju zasnivati na proceni rizika koja uzima u obzir dostupne naučne informacije, a mere treba da budu revidirane čim postanu dostupne nove ili dodatne informacije. Nije prihvatljivo jednostavno zaključiti da će se zbog značajne neizvesnosti mere zasnivati na pristupu predostrožnosti. Obrazloženje za odabir mera mora biti jasno. Svaku opasnost treba rešavati odvojeno, koristeći okvir evaluacije rizika i evaluacije dostupnih opcija.

### **10.2.4 RAZMENA PODATAKA O RIZIKU**

Bitno je da kroz ceo proces analize rizika bude uspostavljena efikasna komunikacija. Ovo podrazumeva komunikaciju između bitnih aktera, odnosno ljudi koji donose odluke u vezi sa zdravljem životinja, poput farmera i državnih zvaničnika, kao i između naučnika i, u mnogim situacijama, šire javnosti. Efikasna razmena podataka o riziku doprinosi transparentnosti analize rizika i time olakšava prihvatanje rezultata od strane ključnih učesnika.

Kao što je definisano u Kodeksu, razmena podataka o riziku predstavlja proces koji uključuje otvorenu, interaktivnu, učestalu i transparentnu razmenu informacija o opasnostima i povezanim rizicima, zajedno s predloženim merama ublažavanja. Komunikacija o riziku sprovodi se među proceniteljima rizika, menadžerima rizika i potencijalno pogodjenim i/ili zainteresovanim stranama u zemlji uvoznici i izvoznici.

Za bilo koje pitanje povezano sa rizikom najbolji ishod je onaj koji istovremeno smanjuje rizik na prihvatljiv nivo, istovremeno smanjujući sporove, nesuglasice i mere potrebne za efikasno upravljanje rizikom. Razmena podataka o rizicima možda neće rešiti sve razlike između zainteresovanih strana, ali može dovesti do boljeg razumevanja razloga za određenu odluku. Manje je verovatno da će učesnici koji su bili uključeni u proces donošenja odluka osporiti ishod, posebno ako su njihovi zahtevi bili adekvatno obrađeni.

### **10.3 URADITE ZADATAK**

- A) Na osnovu dostavljenih materijala (naučni radovi, Bilten OIE i drugo) i usmenog uputstva sa vežbi uradite analizu rizika za pojavu virusa slinavke i šapa pri uvozu živih goveda iz različitih zemalja u Republiku Srbiju:

**IDENTIFIKACIJA OPASNOSTI:**

---

---

---

**PROCENA POJAVE:**

---

---

---

**PROCENA IZLOŽENOSTI:**

---

---

---

**PROCENA POSLEDICA:**

---

---

---

**PROCENA RIZIKA:**

---

---

---

**UPRAVLJANJE RIZIKOM:**

---

---

---

**RAZMENA PODATAKA O RIZIKU:**

---

---

---

**ZAKLJUČAK:**

---

---

---

## **10.4 LITERATURA**

### ***Udžbenici i monografije:***

1. Murray N. Handbook on import risk analysis for animals and animals products : Introduction and qualitative risk analysis, Volume 1. Paris, France: OIE; 2004.
2. Pfeiffer D. Veterinary epidemiology : an introduction. Chichester, West Sussex, UK: Wiley–Blackwell; 2010.



## PODACI O AUTORU

Dr Aleksandar Potkonjak vanredni je profesor u užoj naučnoj oblasti Veterinarska mikrobiologija i zarazne bolesti životinja. Osnovne studije završio je na Fakultetu veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu 2004. godine. Na Poljoprivrednom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu 2008. godine završio je magistarske studije i odbranio magistarsku tezu pod nazivom „Utvrđivanje prisustva i raširenosti infekcije sa *Bartonella henselae* u populaciji mačaka na području Novog Sada”. Na istom fakultetu je 2010. godine stekao naučni naziv doktora veterinarskih nauka, odbranivši doktorsku disertaciju pod nazivom „Razvoj optimalnog protokola za dijagnostiku infekcije pasa sa erlihijama”.

Specijalističke akademske studije i užu specijalizaciju iz oblasti Mikrobiologije sa imunologijom završio je na Fakultetu veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu. Završio je i onlajn-obuku pod nazivom „Principles of Epidemiology” – Distance-learning course (On-Line), United States Department of Agriculture and College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, US. Postdoktorska usavršavanja obavio je u United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Food and Feed Safety Research Unit, College Station, Texas, US i The Hebrew University of Jerusalem, Koret School of Veterinary Medicine, Laboratory for Zoonotic and Vector-Borne diseases, Rehovot, Israel. Boravio je na više usavršavanja u Nemačkoj, Austriji, Sloveniji, Hrvatskoj, Italiji, Španiji, Grčkoj, Slovačkoj i Ukrajini. Završio je takođe i više usavršavanja u Republici Srbiji.

Prof. dr Potkonjak obavio je odlaznu mobilnost nastavnika (Staff mobility for teaching) i održao predavanje (Staff Teaching Courses: Vector-borne diseases of companion animals) na University of Bologna, Department of Veterinary Medical Sciences, Italy.

Na Departmanu za veterinarsku medicinu Poljoprivrednog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu na integrisanim studijama iz Veterinarske medicine predaje sledeće predmete: Veterinarska epidemiologija, Infektivne bolesti životinja 1, Infektivne bolesti životinja 2 i Vektori i zoonoze, kao i više predmeta na doktorskim studijama, dok na Katedri za infektivne bolesti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu kao nastavnik učestvuje u izvođenju izbornog predmeta Tropske infektivne bolesti.

Bio je mentor za izradu 4 diplomska rada, 6 masterskih radova, 1 magistarske teze, kao i 6 doktorskih disertacija. Pored toga, bio je član komisije za odbranu 14 diplomskih i 5 masterskih radova, kao i 3 doktorske disertacije. Kao predsednik ili član učestvovao je u 6 komisija za izbor u zvanje. Postavio je onlajn-obuku za kontinuiranu edukaciju veterinara, koja je akreditovana kod VKS-a sa 16 bodova, pod nazivom „Primjenjena veterinarska epidemiologija”.

Kao istraživač bio je angažovan na 9 naučnoistraživačkih projekata i 7 drugih projekata ili inovacionih vaučera, od kojih je rukovodilac 2 naučnoistraživačka i 1 drugog projekta. Bio je koordinator radne grupe „WG3 Epidemiology of parasitic tick-borne diseases” u projektu „Guidance, data collection and scientific advice on tick-borne diseases”, koji je finansirao European Centre for Disease Prevention and Control, čiji je ujedno ekspert za krpeljski prenosive infekcije.

Objavio je 43 naučna rada sa SCI liste kao i 64 naučna rada u međunarodnim i domaćim publikacijama iz drugih kategorija, kao i 88 saopštenja na međunarodnim i domaćim skupovima s ukupnim indeksom kompetentnosti 371,6. Koautor je jednog poglavљa u međunarodnoj monografiji (Tick-Borne Encephalitis -The Book, Edited by Dobler G., Erber W., Schmitt H.J.,

ISBN: 978-981-1903-3, Publisher: Global Health Press, Singapore, 2017). Prema podacima baze podataka WoS ima 192 heterocitata u međunarodnim časopisima i Hiršov indeks 8. Autor je 2 tehnička rešenja. Organizovao je dva stručna sastanka na Poljoprivrednom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu, a tri puta je bio član programskog i naučnog odbora i moderator tematskog zasedanja na Epizootiološkim danima. Obavio je više recenzija za međunarodne i domaće časopise. Član je uredivačkih odbora u više međunarodnih i domaćih časopisa.

Poseduje licencu za obavljanje veterinarske delatnosti i položio je stručni ispit u Ministarstvu poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede Republike Srbije. Prof. dr Potkonjak član je kako stručnih tela na Fakultetu, tako i radnih grupa, tela i upravnih odbora van Fakulteta. Prof. dr Potkonjak je sudski veštak, kao i član sledećih strukovnih udruženja: Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine; Udruženja mikrobiologa Srbije; Društva parazitologa Srbije i Udruženja veterinara sudskih veštaka Srbije. Stručni rad se odnosi na dijagnostiku zoonoza i vektorski prenosivih infekcija.

## **IZVODI IZ RECENZIJE**

„Rukopis je napisan prema savremenim naučno-stručnim epidemiološkim shvatanjima i pravilima epidemiološke struke, jednostavnim i razumljivim stilom pisanja, koji studentima omogućava lako čitanje i usvajanje novog gradiva. Logički je struktuiran, a poglavlja odgovaraju delu nastavnog plana i programa. Kroz tekst poglavlja autor složene procese i metodologiju objašnjava na jednostavan način uz brojna uputstva i sugestije.

Na kraju svakog poglavlja navedeni su radni zadaci u formi rešavanja određenih problema, analize scenarija, pitanja za proveru znanja i dr. Radni zadaci po svojoj težini odgovaraju zadacima koje svakodnevno obavlja epidemiološka služba.

U konačnoj oceni rukopisa smatram da je predloženi praktikum neophodan za savladavanje složene materije i praktičnih veština, kao i da pomera i postavlja nove granice u pravcu kvalitetnijeg izvođenja nastave iz predmeta Veterinarska epidemiologija”.

*dr Miroslav Valčić, redovni profesor,  
Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu*

„Rukopis „PRAKTIKUMA IZ VETERINARSKE EPIDEMIOLOGIJE“ autora prof. dr Aleksandra Potkonjaka je napisan prema savremenim naučno-stručnim epidemiološkim shvatanjima i principima epidemiološke struke, oslanjajući se na zapadni pristup epidemiologiji kao epidemiološkom metodu, a pri tome koristeći stručnu terminologiju na srpskom jeziku.

Takav tekst biće primenljiv i na drugim univerzitetima u zemlji i daće doprinos razvoju epidemiologije i unapređenju epidemiološke prakse u Srbiji.

Predloženi praktikum je neophodan za savladavanje kompleksnih teorijskih sadržaja i sticanje praktičnih veština od strane studenata dodiplomskih i poslediplomskih studija.

Praktikum unapređuje izvođenje nastave iz predmeta Veterinarska epidemiologija. Praktikum predstavlja značajan doprinos epidemiologiji u Srbiji.

S ogromnim zadovoljstvom predlažem da se rukopis prihvati za izdavanje i da se kategoriše kao POMOĆNI UDŽBENIK.”

*dr Vladimir Petrović, redovni profesor,  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu  
Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad*

**ISBN 978-86-7520-508-1**