

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ СЕСТРИНСКАЯ ПРАКТИКА: ОСНОВЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ КОГОРТНЫХ И «СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ»

Н.В. Торчинский, канд. мед. наук, А.Ю. Бражников, канд. мед. наук
Московская медицинская академия им. И.М Сеченова

Рассмотрены особенности статистической оценки выраженности причинно-следственной связи между изучаемыми факторами риска и болезнью (выраженность причинной ассоциации).

Ключевые слова: доказательная сестринская практика, когортные исследования, доверительные интервалы, t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 .

Когортные исследования и исследования типа «случай–контроль» являются основными инструментами аналитического эпидемиологического исследования. При поиске ответа на вопрос о возможной ассоциации между предполагаемым этиологическим фактором и заболеванием важно выбрать правильную стратегию исследования.

Первыми исследованиями, проводимыми для подтверждения нового медицинского заключения, обычно являются исследования типа «случай–контроль». Исследования типа «случай–контроль» – это ретроспективные исследования на основе архивных документов или данных опроса, в которых пациенты, уже имеющие определенное заболевание, сравниваются с пациентами, не имеющими его, на предмет наличия у них в прошлом изучаемого фактора риска его развития. Часто такие исследования проводятся с целью проверки гипотезы, предложенной на основе описания серии случаев. По возможности, исследователи стремятся подтвердить результаты с помощью рандомизированных контролируемых исследований или когортных исследований. Когортное исследование – это исследование, в котором выделенную группу людей (когарту) изучают в течение некоторого времени.

Для проведения статистического анализа результатов аналитических исследований часто используют так называемую таблицу «два на два» (четырёхпольную) – табл. 1.

Рассмотрим соответствующие клетки таблицы:

1) основная группа (признак есть), которая в зависимости от типа аналитического исследования может быть представлена различными лицами:

- в когортных исследованиях – здоровыми, но экспонированными, т.е. подвергшимися воздействию какого-либо фактора риска;

- в исследованиях «случай–контроль» – больными изучаемой болезнью, т.е. лицами, также подвергшимися воздействию какого-либо фактора риска;
- 2) контрольная группа (признака нет) представляет следующих лиц:

- в когортных исследованиях – здоровых, но не экспонированных;
 - в исследованиях «случай–контроль» – здоровых или больных, но не изучаемой болезнью;
- 3) признак есть (+) и признака нет (–) – это выявленные (+) и не выявленные (–) признаки, предусмотренные исследованием.

Ими могут быть:

- в когортных исследованиях – различные исходы воздействия фактора риска, лечебного или профилактического средства, как-то: болезнь, выздоровление, смерть и т.д.;
- в исследованиях «случай–контроль» – изучаемые факторы риска.

Статистический анализ данных когортного исследования

Статистический анализ данных когортного исследования основан на способах выявления различий показателей абсолютного риска в группах сравнения (основной и контрольной). Абсолютное сравнение (разница показателей) дает величину, которую называют по-разному, что осложняет чтение публикаций:

- атрибутивный (добавочный, избыточный) риск (attributable risk, AR);
- разница рисков (risk difference, RD).

Все эти термины обозначают одно и то же – на сколько заболеваемость в группе экспонированных лиц больше, чем в группе не экспонированных.

Таблица 1

Принципиальная форма таблицы «два на два» для большинства вариантов аналитических исследований

Группа	Признак есть (+)	Признака нет (-)	Итого
Основная (+)	a(++)	b(+)	a+b
Контрольная (-)	c(+)	d(-)	c+d
Всего	a+c	b+d	N= a+b+c+d

Таблица 2

Принципиальная форма таблицы «два на два» для когортных аналитических исследований

Группа	Случай болезни		Итого
	есть	нет	
Основная (+)	a	b	a+b
Контрольная (-)	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	a+b+c+d=N

Результат относительного сравнения (отношения показателей) также называют по-разному:

- относительный риск (ОР) – (relative risk, RR);
- реже – отношение рисков (risk ratio, RR).

Независимо от названия полученная величина показывает, во сколько раз заболеваемость в основной группе отличается от заболеваемости в контрольной группе.

ОР не несет информации ни о величинах сравниваемых показателей заболеваемости (величинах абсолютного риска), ни соответственно о величине атрибутивного риска. Даже при высоких значениях ОР, если заболевание редкое, значение сравниваемых абсолютных рисков может быть совсем небольшим. ОР используется для ориентировочной и наглядной оценки силы связи между воздействием и заболеванием.

Для более полной оценки различий показателей используют дополнительную величину, которую называют этиологической долей (etiological fraction – EF), атрибутивной фракцией (доля, пропорция) – (attributable proportion), реже – приписываемой пропорцией. Величину EF в экспериментальных исследованиях нередко называют снижением относительного риска.

Все термины отражают удельный вес (долю) тех случаев болезни, которые могли бы быть предотвращены при отсутствии влияния фактора риска. Другими словами, это доля тех случаев в группе риска (но не во всем населении), которые связывают с непосредственным влиянием фактора риска.

Рассмотрим использование четырехпольной таблицы «два на два» для анализа когортных исследований (табл. 2).

Такая таблица заполняется абсолютными величинами, что позволяет рассчитать следующие показатели:

1. а) абсолютный риск для основной группы R_{F+}^a (risk in the group with the factor):

$$R_{F+} = \frac{a}{a+b} \cdot 10^n$$

(в этих и других формулах 10^n – размерность показателя);

б) абсолютный риск для контрольной группы R_{F-} (risk in the group without the factor):

$$R_{F-} = \frac{c}{c+d} \cdot 10^n.$$

2. Атрибутивный (добавочный) риск AR (attributable risk):

$$AR = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \cdot 10^n, \text{ или } AR = R_{F+} - R_{F-}.$$

3. ОР RR (relative risk):

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}, \text{ или } RR = \frac{R_{F+}}{R_{F-}}.$$

Значение ОР (RR) используется для ориентировочной оценки причинно-следственной связи между фактором риска и возникновением болезни. При этом:

- значение RR, равное 1, рассматривается как отсутствие связи между фактором и болезнью;
- если величина $RR > 1$, считается, что, чем больше RR, тем выше риск заболеть у тех лиц, которые подвергались воздействию фактора, т.е. изучаемый фактор является фактором риска;
- если величина $RR < 1$, значит риск заболеть у экспонированных лиц ниже, чем у тех, на кого изучаемый фактор не воздействовал, следовательно данный фактор, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на здоровье.

Достоверность показателя ОР можно оценивать с помощью доверительных интервалов (ДИ) RRCI (relative risk confidential intervals).

Их можно рассчитать по формуле:

$$RRCI = \exp \left[\ln (RR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1 - [a/(a+b)]}{a} + \frac{1 - [c/(c+d)]}{c}} \right],$$

где a, b, c, d соответствуют значениям таблицы «два на два».

Несмотря на громоздкость данной формулы, определить интервалы несложно. Следует прежде всего рассчитать натуральный логарифм ОР (RR), затем – верхнюю и нижнюю границы и вычислить, опираясь на полученные значения, функцию, обратную натуральному логарифму (экспонирование). Для вычислений можно воспользоваться обычным калькулятором. Кроме того, расчеты можно проводить с помощью специализированного программного обеспечения, например, используя бесплатные программы «Statcalc» и «Epi-Info».

Если нижняя граница ДИ < 1 , значение RR недостоверно.

4. Этиологическую долю (EF), или снижение относительного риска (COP), можно рассчитать по любой из представленных формул:

$$EF(COP) = \frac{\text{Атрибутивный риск (AR)}}{\text{Риск в основной группе (R}_{F+})} \cdot 100. \quad (1)$$

$$EF(COP) = \left(1 - \frac{\text{Абсолютный риск в контрольной группе } R_{F-}}{\text{Риск в основной группе (R}_{F+})} \right) \cdot 100. \quad (2)$$

$$EF(COP) = \frac{RR - 1}{RR} \cdot 100, \quad (3)$$

где F^+ – группа населения, подверженная влиянию фактора риска (основная группа); F^- – группа населения, не подверженная влиянию фактора риска (контрольная); EF (COP) чаще всего выражается в процентах.

5. Статистические критерии.

Критерий Стьюдента был разработан английским химиком У. Госсетом, когда он работал на пивоваренном заводе Гиннеса и по условиям контракта не имел права на открытую публикацию своих исследований. Поэтому публикации своих статей относительно t -критерия У. Госсет поместил в 1908 г. в журнале «Биометрика» под псевдонимом «Student» (студент; в отечественной литературе принято писать «Стьюдент»).

В когортных исследованиях можно использовать двусторонний t-критерий для независимых выборок при использовании показателя «человек–время»:

$$t = \frac{PtR_{F+} - PtR_{F-}}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \text{ где } m_1 = \frac{PtR_{F+}}{\sqrt{N_1}}, \text{ где } m_2 = \frac{PtR_{F-}}{\sqrt{N_2}}.$$

Здесь PtR_{F+} – абсолютный риск в показателях человек–время в основной группе; PtR_{F-} – абсолютный риск в показателях человек–время в контрольной группе; N_1, N_2 – размеры выборок; m_1 и m_2 – ошибки средних.

Количество степеней свободы рассчитывается как:

$$N_1 + N_2 - 2.$$

Критерий χ^2 (хи-квадрат), (критерий Пирсона, критерий согласия, соответствия), необходим для статистической оценки гипотезы причинно-следственной связи. Критерий χ^2 , как и другие статистические критерии оценки различия переменных, позволяет принять или отвергнуть нулевую гипотезу, которая в данном случае утверждает, что выявленные различия в частоте заболеваний в сравниваемых группах определяются исключительно случайной ошибкой. Критерий χ^2 позволяет:

- оценить достоверность различий заболеваемости в опытной и контрольной группах;
- высказать гипотезу о наличии связи между заболеваемостью и изучаемым фактором.

Формула расчета χ^2 :

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \cdot N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}.$$

Эта формула применяется, если $N > 40$. Если одно из значений (a, b, c или d) в таблице «два на два» < 5 , но больше 0, следует использовать другую формулу (с поправкой Йетса):

$$\chi^2 = \frac{[(ad - bc) - 0,5]^2 \cdot N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}.$$

Если одно из значений равно 0, вместо критерия χ^2 рекомендуется использовать точный критерий Фишера.

Уровень ошибки и соответственно уровень достоверности различий заболеваемости в сравниваемых группах, а следовательно, и уровень достоверности суждения о наличии связи между фактором и заболеваемостью зависит от значения χ^2 и определяется по таблице χ^2 -распределения (она приводится в любом статистическом справочнике). Для таблицы «два на два»: $\chi^2 = 3,841$ соответствует уровню ошибки $p=0,05$, $\chi^2 = 6,635$ соответствует уровню ошибки $p=0,01$.

Таким образом, значение χ^2 , позволяющее отвергнуть нулевую гипотезу, должно быть (для таблицы «два на два») не менее 3,841.

6. Добавочный популяционный риск ARP. Его можно рассчитать, если дополнительно (к данным таблицы) известна для всей популяции доля лиц, подверженных воздействию фактора риска.

Формула расчета:

$$ARP = AR \cdot P,$$

где AR – добавочный (атрибутивный) риск; P – распространенность фактора риска в популяции, выраженная в долях единицы (а не в процентах).

В проспективных когортных исследованиях чаще всего постепенно уменьшается число лиц, первоначально принявших участие в исследовании. Выбывание из состава сравниваемых групп происходит по разным причинам – заболевание, смерть, отказ по личным мотивам и др. В связи с этим время риска каждого лица, участвующего в исследовании, оказывается неодинаковым, что может сместить результаты исследования. В таких случаях, чтобы уменьшить риск ошибочных выводов при обработке результатов, используют показатель инцидентности (заболеваемости) «человек–время», или плотность инцидентности (person-time incidence rate).

В когортных исследованиях за первоначально здоровыми людьми, составляющими группу риска, устанавливается длительное (как правило, несколько лет) наблюдение для своевременного выявления заболевших. Определенное число лиц остаются здоровыми весь период наблюдения, а часть выбывает через различные промежутки времени от начала исследования по причине болезни или другим обстоятельствам. Таким образом, для отдельных лиц из группы риска время, в течение которого они подвергались риску заболеть, оказывается разным. Для учета этого времени вводится величина, именуемая «числом человеко-лет (ЧЧЛ) наблюдения».

Показатель рассчитывается по формуле:

$$PtR = \frac{\text{Число новых случаев болезни в группе риска за период наблюдения}}{\text{Число ЧЧЛ}} \cdot 10^n,$$

где ЧЧЛ – знаменатель показателя человек–время складывается из времени риска каждого отдельного члена группы риска с учетом времени (дат) выбывания отдельных лиц из исследования из-за изучаемой болезни или по иным причинам. Время выражается чаще всего в годах, реже – в месяцах или днях, хотя принципиального значения интервал времени не имеет (табл. 3).

По данным таблицы рассчитываются:

- Абсолютный риск в показателях «человек–время» для основной (PtR_{F+}) и контрольной (PtR_{F-}) групп:

$$PtR_{F+} = \frac{a}{a+b} \cdot 100; PtR_{F-} = \frac{c}{c+d} \cdot 100;$$

- Атрибутивный (добавочный) риск:

$$AR = \left(\frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \right) \cdot 100, \text{ или } AR = PtR_{F+} - PtR_{F-}.$$

Таблица 3

Макет таблицы «два на два» для статистической обработки результатов проспективных когортных исследований с использованием показателя «человек–время»

Группа	Случаи болезни	ЧЧЛ
Основная (экспонированные)	a	b
Контрольная (неэкспонированные)	c	d

Примечание. a – число заболевших в основной группе; c – число заболевших в контрольной группе; b – ЧЧЛ наблюдения в основной группе; d – ЧЧЛ наблюдения в контрольной группе.

- ОР:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}, \text{ или } RR = \frac{R_{F+}}{R_{F-}}.$$

Формула расчета ДИ ОР принимает вид:

$$RRCI = \exp \left[\ln(RR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c}} \right].$$

Рассмотрим пример. Результаты проспективного когортного исследования по выявлению причинной связи между курением и смертностью британских врачей-мужчин в возрасте 35–44 лет от ишемической болезни сердца – ИБС (Doll, Hill, 1966) – табл. 4.

- Абсолютный риск смерти от ИБС в группе курящих:

$$PtR_{F+} = \frac{32}{52407} \cdot 10000 = 6,1 \text{ на } 10 \text{ тыс курящих в год.}$$

- Абсолютный риск смерти от ИБС в контрольной группе:

$$PtR_{F-} = \frac{2}{18790} \cdot 10000 = 1,1 \text{ на } 10 \text{ тыс курящих в год.}$$

- Атрибутивный риск смерти от ИБС, связанный с курением сигарет, составляет:

$$AR = 6,1 - 1,1 = 5,0 \text{ на } 10 \text{ тыс. человек в год.}$$

Эта величина соответствует добавочной частоте смертей от ИБС, связанной с курением.

- ОР смерти от ИБС, связанный с курением, равен:

$$RR = \frac{6,1}{1,1} \cdot 5,7.$$

ДИ к RR рассчитываются по представленной выше формуле следующим образом:

$$\text{Натуральный логарифм } RR = \ln(5,7) = 1,747$$

Таблица 4

Число случаев смертей от ИБС и ЧЧЛ в сравниваемых группах

Группа	Число случаев ИБС	ЧЧЛ
Основная (F ⁺); курят	32	52407
Контрольная (F ⁻); не курят	2	18790
Всего	234	34322

Таблица 5

Макет таблицы «два на два» для статистического анализа данных исследований «случай–контроль»

Группа	Фактор риска в анамнезе		Итого
	есть	нет	
Основная	a	b	a+b
Контрольная	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	a+b+c+d= N

Значение выражения под корнем равно:

$$\sqrt{\frac{1}{32} + \frac{1}{2}} = 0,729,$$

Для получения 95% ДИ это значение умножают на 1,96, что составляет 1,429. Таким образом, натуральный логарифм ДИ равен 1,747±1,429, или ln(RRCI) = 3,18 – 0,32.

Экспоненты этих значений и составляют ДИ к ОР:

$$RRCI = 23,9 - 1,4.$$

Таким образом, курение сигарет достоверно (1,4 > 1) увеличивает риск смерти от ИБС мужчин в возрасте 35–44 лет.

- Этиологическая доля (COP):

$$EF(COP) = \frac{5,7 - 1}{5,7} \cdot 100 = 82,6\%.$$

Такова доля смертей от ИБС в группе курильщиков (от общей суммы ИБС в этой группе), которые могли быть предотвращены, если бы лица, входящие в эту группу, не курили.

- Распространенность курения в 50–60-е годы прошлого века среди британских врачей-мужчин составляла примерно 65%. Отсюда дополнительный популяционный риск для этой категории населения:

$$ARP = 5 \cdot 0,65 = 3,25 \text{ случая смерти от ИБС на } 10 \text{ тыс. врачей в год.}$$

Статистический анализ данных исследований «случай–контроль»

В исследованиях «случай–контроль» в отличие от когортных исследований нельзя рассчитать показатели абсолютного риска (показатели инцидентности) для групп сравнения. Это связано с тем, что неизвестна численность населения, в котором были выявлены изучаемые случаи болезни. Отсутствие величины абсолютного риска не позволяет оценить ни атрибутивный, ни ОР возникновения заболевания, ни этиологическую долю случаев, связанных с предполагаемым фактором риска.

Как и в когортных исследованиях, для оценки результатов исследования «случай–контроль» можно применить таблицу «два на два» (табл. 5).

Поскольку в исследованиях «случай–контроль» невозможно рассчитать показатели абсолютного риска в сравниваемых группах, выраженность причинной ассоциации в исследованиях «случай–контроль» определяется различиями частоты воздействия (частоты встречаемости) факторов риска в группах сравнения, а не различиями в частоте заболеваний в сравниваемых группах.

Частоту воздействия (встречаемости) факторов риска в этих группах рассчитывают по той же формуле, что и абсолютный риск в когортных исследованиях, т.е. $a/(a+b)$ для основной группы (случаи) и $c/(c+d)$ для контрольной группы. Однако, хотя формулы состоят из одинаковых букв, смысл клеток, обозначенных одинаковыми буквами в таблице «два на два» для исследований «случай–контроль», существенно отличается от смысла кле-

ток в такой же таблице, предназначенной для когортных исследований. Рассчитанная частота воздействия отражает значение вероятности воздействия изучаемого фактора в сравниваемых группах.

Значения вероятностей воздействия фактора риска в группах сравнения позволяет рассчитать величины, называемые шансами (odds) воздействия изучаемого фактора в основной и контрольной группах. Шансы – в общем случае – это отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. При расчетах шансов вероятность лучше всего выражать в долях единицы:

$$\text{Шансы} = \frac{\text{Вероятность}}{1 - \text{вероятность}}$$

Шансы и вероятности содержат одну и ту же информацию, но по-разному выражают ее.

Часто шансы чего-либо, например воздействия фактора риска в основной группе, выражают как отношение шансов к 1; в данном примере – 2:1.

Зная величину шансов, при необходимости легко рассчитать вероятность:

$$\text{Вероятность} = \frac{\text{Шансы}}{1 + \text{шансы}}$$

В некоторых случаях удобнее использовать шансы, чем вероятности.

В исследованиях «случай–контроль» различия в частоте встречаемости факторов риска в сравниваемых группах определяются отношением шансов (коэффициентом асимметрии, odds ratio, OR).

По данным таблицы «два на два» можно не вычислять шансы каждой группы, а отношение шансов рассчитать как:

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

Отношение шансов оценивается так же, как и ОР.

- $OR \leq 1$ указывает на отсутствие причинно-следственной связи изучаемого фактора и болезни.
- $OR > 1$ указывает на возможную этиологическую роль изучаемого фактора, т.е. на повышенный риск возникновения болезни из-за воздействия данного фактора.

ДИ отношения шансов (ORCI) к отношению шансов рассчитываются по формуле:

$$ORCI = \exp \left[\ln (OR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]$$

Таким образом, информационный смысл отношения шансов и ОР практически идентичен: оба показателя указывают на повышенный риск возникновения болезни в связи с воздействием причинного фактора. Видимо, поэтому нередко результаты исследования «случай–контроль» *неправомерно* выражают величиной ОР (RR). Этого делать не следует, потому что, несмотря на одинаковый смысл, конкретное значение ОР в отличие от величины ОР не указывает на определенный риск возникновения заболевания в опытной группе по сравнению с контрольной. Например, величина $OR = 3,5$ не означает, что в опытной группе люди заболевают в 3,5 раза чаще, чем в контрольной.

Оценка достоверности результатов исследования «случай–контроль» проводится с помощью тех же критериев, что и в когортном исследовании (табл. 6).

Отношение шансов составляет:

$$OR = \frac{54 \cdot 30}{1314 \cdot 5904} = 8,2 \quad (1)$$

Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о существовании причинно-следственной связи частых ангин и ревматоидного артрита. Однако полученное значение OR не дает оснований считать, что риск развития ревматоидного артрита у лиц, часто болеющих ангиной, в 8,2 раза больше, чем в остальной популяции.

ДИ к OR равны:

$$ORCI = 12,9-5,3.$$

Это означает, что по результатам исследования отношение шансов равное 8,2 может иметь ДИ от 12,9 до 5,3; это свидетельствует о том, что шансы иметь в анамнезе ангины достоверно выше у больных ревматоидным артритом.

$$\chi^2 = 115,8. \quad (2)$$

Значение χ^2 свидетельствует об очень низкой вероятности нулевой гипотезы ($p < 0,01$), следовательно с достоверностью $> 99,9\%$, (по данным этого исследования) можно утверждать, что частые ангины в условиях проведенного исследования являются причиной ревматоидного артрита.

Рассмотренные нами примеры – начальный этап анализа взаимосвязи между предполагаемыми причинами и патологией человека. В дальнейших публикациях мы продолжим рассказывать о методах статистического и логического анализа, используемых в аналитических эпидемиологических исследованиях.

Таблица 6

Встречаемость частых ангин в анамнезе больных ревматоидным артритом и в анамнезе здоровых лиц (цит. по: Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988)

Группа	Частые ангины (2 раза в год и более)		Итого
	есть	нет	
Основная: больные ревматоидным артритом	54	30	84
Здоровые (контроль)	1314	5904	7218
Всего	1368	5934	7302

Рекомендуемая литература

Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию. – Таллин, 1996

Башинский С.Е. Качество российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам // Межд. журн. мед. практики. – 2005; 1: 32–36.

Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. – Женева, ВОЗ, 1994.

Власов В.В. Эпидемиология. – М.: Гэотар-Мед, 2005.

Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям: учеб. пособие /Под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико. – М.: Гэотар-Мед, 2008. – 400 с.

Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии. – М.: РАМН, 2000.

EVIDENCE-BASED NURSING PRACTICE: BASES OF STATISTICAL ANALYSIS OF THE RESULTS OF COHORT AND CASE-CONTROL STUDIES

N.V. Torchinsky, Cand. Med.Sc., A.Yu. Brazhnikov,
Cand. Med. Sc.

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The specific features of the statistical estimation of the magnitude of a cause-and-effect relation between the examined risk factors and disease (the magnitude of a causal association) are considered.

Key words: *evidence-based nursing practice, cohort studies, confidence intervals, Student t-test, χ^2 test.*