J. ŁUKASZEWICZ (Wrocław)

O SKUTECZNOŚCI PĘDZLOWEGO BADANIA NOSICIELSTWA DYFTERII

Nosicielstwo dyfterii polega na tym, że człowiek nie wykazujący żadnych innych symptomatów choroby ma w śluzie gardła jadowite maczugowce dyfterii (*Corynebacterium diphteriae*). Ponieważ nosiciel może zarazić inne osoby ze swego otoczenia wywołując u nich bądź to dyfterię, bądź też nosicielstwo dyfterii, więc badanie i zwalczanie nosicielstwa ma wielkie znaczenie w epidemiologii. Badanie nosicielstwa polega na: 1° pobraniu śluzu z gardła sterylizowanym pędzelkiem z waty, 2° rozmazaniu pobranego śluzu na płytce szklanej (tak zwanej płytce Petriego,) 3° hodowli rozmazu w odpowiednich warunkach (pożywka, temperatura, czas) przez co pojedyncze bakterie rozwiną się w kolonie widzialne gołym okiem, 4° badaniu wyhodowanych kolonii. Ostatecznym stwierdzeniem nosicielstwa jest wykrycie jadowitych maczugowców dyfterii. Jadowitość stwierdza się przez szczepienie zwierząt (najczęściej świnek morskich). Badanie to jest długie, żmudne i kosztowne. Dlatego przed szczepieniem zwierząt stosuje się inne, prostsze badania. Bakterie z kolonii wybranej do badania ogląda się najpierw pod mikroskopem. Po stwierdzeniu pod mikroskopem charakterystycznych ziarn bakterie poddaje się próbie chemicznej (rozkład cukrów) i dopiero po dodatnim wyniku tej próby szczepi się zwierzęta.

Opisane wyżej badanie nosicielstwa nie jest pewne. Pędzel może przecież nie przenieść bakterii na płytkę Petriego, chociaż badany osobnik jest nosicielem. Badanie wyhodowanych kolonii, jak omówiliśmy wyżej, nie jest łatwe. Dlatego w praktyce poprzestaje się zazwyczaj na badaniu jednej kolonii. Może ono dać wynik ujemny, chociaż inne kolonie na płytce są koloniami jadowitych maczugowców dyfterii. Dlatego do uzyskania pewniejszego wyniku należy pobierać śluz z gardła kilkoma pędzlami i badać po kilka kolonii z każdego pędzla. Należy przy tym obliczyć prawdopodobieństwa p_{ik}, że pobierając śluz z gardła i pędzlami oraz badając po k kolonii z każdego pędzla wykryjemy jadowite bakterie dyfterii u osobnika, który jest nosicielem. Znajomość tych prawdopodobieństw pozwoli ustalić ilość pędzli i kolonii, których badanie zagwarantuje żądaną skuteczność wykrywania nosicielstwa.

Zagadnienie obliczenia skuteczności opisanej metody badania nosicielstwa dyfterii postawił Grupie Zastosowań Przyrodniczych i Gospodarczych Instytutu Matematycznego PAN prof. L. Fleck, kierownik Zakładu Mikrobiologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Niniejsza praca jest rozwiązaniem postawionego zagadnienia, opartym na eksperymencie wykonanym w Instytucie Matki i Dziecka. Wiele pomysłów zawartych w tej pracy pochodzi od prof. H. Steinhausa, kierownika Grupy Zastosowań Przyrodniczych i Gospodarczych Instytutu Matematycznego PAN, któremu za tę pomoc serdecznie dziękuję. Część opracowań materiału statystycznego wykonała studentka Uniwersytetu Wrocławskiego p. M. Malinowska.

Eksperyment wykonany w Instytucie Matki i Dziecka polegał na dokładnym zbadaniu 200 dzieci z kilku warszawskich przedszkoli. Z gardła każdego dziecka pobierano śluz czterema pędzlami i z każdego pędzla badano do 10 wyhodowanych kolonii (w wielu przypadkach w pobranym śluzie z jednego pędzla było mniej niż 10 kolonii lub też nie było ich wcale ([1])). Wszystkie kolonie wybrane do badania poddano próbie mikroskopowej i chemicznej. Bakterie z kolonii, które w obu tych próbach dały wynik dodatni, szczepiono następnie świnkom morskim dla sprawdzenia jadowitości.

Do obliczenia szukanych prawdopodobieństw p_{ik} przyjmujemy następujące dwa założenia:

1. Jeżeli badany pacjent jest nosicielem, to wyniki pobierania śluzu poszczególnymi pędzlami są niezależne.

2. Jeżeli pędzel przeniósł jadowite bakterie dyfterii na płytkę, to wyniki badań poszczególnych kolonii są niezależne.

Założenia te dla pierwszych kilku pędzli i kolonii są w przybliżeniu spełnione.

Obliczymy najpierw prawdopodobieństwa $p_{i,10}$, to jest prawdopodobieństwa tego, że nosiciel będzie wykryty przy pobieraniu śluzu i pędzlami oraz oznaczaniu 10 kolonii z pędzla. Z przyjętych założeń i prawa mnożenia prawdopodobieństw zdarzeń niezależnych wynika

$$p_{2,10} = 1-(1-p_{1,10})^2, \quad p_{3,10} = 1-(1-p_{1,10})^3, \quad p_{4,10} = 1-(1-p_{1,10})^4, \quad \ldots$$

Ponieważ spośród zbadanych 200 dzieci cztery pędzle wykazały nosicielstwo w 27 przypadkach, a jeden pędzel na 800 zbadanych dzieci (200 badań czterema pędzlami traktujemy tutaj jako 800 badań jednym pędzlem) w 73 przypadkach, więc zachodzą przybliżone równości

$$200\,Pp_{4,10} = 27, \qquad 800\,Pp_{1,10} = 73,$$

([1]) Przyjmowaliśmy wtedy, że nieobecne kolonie dały ujemny wynik badania.

w których P oznacza prawdopodobieństwo, że badany pacjent jest nosicielem, czyli częstość nosicielstwa w badanej populacji. Te dwa równania wraz z poprzednimi dają rozwiązania:

$$P = 0{,}137, \quad p_{1,10} = 0{,}668, \quad p_{2,10} = 0{,}890,$$

$$p_{3,10} = 0{,}963, \quad p_{4,10} = 0{,}988, \quad \ldots, \quad p_{\infty,10} = 1.$$

Widzimy więc że:

a) w badanej populacji było około $14^0/_0$ nosicieli,

b) badanie dziesięciu kolonii z jednego pędzla wykrywa tylko około $2/3$ nosicieli,

c) badanie dziesięciu kolonii z każdego z czterech pędzli wykrywa prawie $99^0/_0$ nosicieli.

W podobny sposób obliczymy teraz prawdopodobieństwa $p_{1,k}$ wykrycia nosiciela przy badaniu k kolonii z jednego pędzla. Wprowadzimy w tym celu dodatkowe oznaczenia:

$p_1 = p_{1,\infty}$ — prawdopodobieństwo, że jeden pędzel przeniesie jadowite bakterie dyfterii z gardła nosiciela na płytkę;

$r_k = p_{1,k}/p_1$ — prawdopodobieństwo warunkowe, że badanie k kolonii wykaże obecność jadowitych bakterii dyfterii, gdy pędzel przeniósł takie bakterie na płytkę.

Z przyjętych założeń wynikają następujące równości:

$$r_2 = 1-(1-r_1)^2, \quad r_3 = 1-(1-r_1)^3, \quad \ldots, \quad r_{10} = 1-(1-r_1)^{10}, \quad \ldots$$

Z materiału eksperymentalnego obliczyliśmy, że badając po jednej kolonii z 800 pędzli wykryliśmy (średnio) 62 nosicieli, a badając po trzy kolonie z 800 pędzli wykryliśmy 80 nosicieli. Zachodzą więc przybliżone równości

$$800Pp_1r_1 = 62, \quad 800Pp_1r_3 = 80.$$

Dołączając te dwa równania do poprzedniego układu równań otrzymujemy rozwiązania

$$r_1 = 0{,}765, \quad r_2 = 0{,}945, \quad r_3 = 0{,}987, \quad \ldots,$$

$$r_{10} = 0{,}9999995, \quad \ldots, \quad r_\infty = 1$$

oraz

$$Pp_1 = 0{,}101.$$

Prawdopodobieństwo r_{10} jest niemal równe 1, więc możemy przyjąć

$$p_1 = p_{1,\infty} = p_{1,10} = 0{,}668.$$

Z obliczonych wartości r_k otrzymujemy teraz

$$p_{1,1} = p_1 r_1 = 0{,}511, \qquad p_{1,2} = p_1 r_2 = 0{,}631, \qquad p_{1,3} = p_1 r_3 = 0{,}659, \qquad \ldots,$$

$$p_{1,10} = p_1 r_{10} = p_1 = 0{,}668.$$

Widzimy więc, że:

a) badanie jednej kolonii z jednego pędzla wykrywa (w przybliżeniu) tylko połowę nosicieli,

b) badając kolonie tylko z jednego pędzla nie wykryjemy nigdy więcej niż 2/3 ogólnej liczby nosicieli.

Jeżeli chodzi nam tylko o stwierdzenie ilości nosicieli w badanej populacji, to wystarczy badać tylko jedną kolonię z jednego pędzla. Wykrytą przy takim badaniu liczbę nosicieli należy mnożyć przez $1/p_{1,1} = 1/0{,}511 = 1{,}96$, aby uzyskać oczekiwaną ilość nosicieli w badanej populacji. Jeżeli jednak chcemy wskazać, kto jest nosicielem, to musimy badać większą ilością pędzli.

Pozostało nam jeszcze obliczenie wartości p_{ik} dla $i \neq 1$ i $k \neq 10$. Możemy je obliczyć z wzoru

$$p_{ik} = 1-(1-p_{1,k})^i.$$

W ten sposób możemy ułożyć tablicę prawdopodobieństw p_{ik}

k \ i	1 pędzel	2 pędzle	3 pędzle	4 pędzle	∞ pędzli
1 kolonia	0,511	0,761	0,883	0,943	1
2 kolonie	0,631	0,864	0,950	0,982	1
3 kolonie	0,659	0,884	0,961	0,987	1
$10 = \infty$ kolonii	0,668	0,890	0,963	0,988	1

Widzimy więc, że:

a) badanie 3 kolonii z każdego z 4 pędzli wykrywa niemal 99% nosicieli,

b) nie warto badać więcej niż trzy kolonie z jednego pędzla (przy dalszym zwiększaniu ilości badanych kolonii prawdopodobieństwo wykrycia nosiciela wzrasta bardzo nieznacznie).

Uzyskane wyniki liczbowe są oczywiście obarczone błędami statystycznymi, gdyż wyznaczaliśmy je na podstawie danych eksperymentalnych. Błędów tych niestety nie można oszacować. Już sam charakter zagadnienia epidemiologicznego stwarza ogromne trudności w uzyskaniu reprezentacyjnej próbki niezależnych oznaczeń. Badania dzieci z przedszkola na pewno nie są niezależne. Można to zauważyć porównywując ze sobą poszczególne przedszkola. Z powyższych powodów podane wyżej wyniki liczbowe mają tylko znaczenie orientacyjne. Jednakże zastosowana tu metoda wydaje się ciekawa i dość ogólna. Można ją stosować także do innych podobnych zagądnień, nie tylko w epidemiologii.

INSTYTUT MATEMATYCZNY POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Praca wpłynęła 17. 1. 1956.

Ю. ЛУКАШЕВИЧ (Вроцлав)

ОБ УСПЕШНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗКОВ ИЗ ЗЕВА НА НОСИТЕЛЬСТВО ДИФТЕРИТА

РЕЗЮМЕ

Из экспериментального материала, собранного Отделом Микробиологии Института Матери и Ребенка в Варшаве, вычислено таблицы вероятностей p_{ik} обнаружения носительства при.побирании мазков слизи из зева i ватными тампонами и исследовании по k выращенных колоний из каждого тампона.

J. ŁUKASZEWICZ (Wrocław)

ON THE EFFICACY OF SMEAR EXAMINATION FOR DIPHTERIA CARRIERS

SUMMARY

The author discusses the efficacy of smear examination for diphteria carriers. On the basis of experimental evidence collected by the Microbiology Department of the Mother and Child Institute in Warsaw the author calculates the probabilities p_{ik} of detecting carriers by taking pharyngial mucus by means of i cotton brushes and examining k cultured colonies from each brush.
