

BIYOİSTATİSTİK

Sağlık Alanında Kullanılan Araştırma Tipleri

Dr. Öğr. Üyesi Aslı SUNER KARAKÜLAH

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD.

Web: www.biyostatistik.med.ege.edu.tr

I.GİRİŞ

- “**İSTATİSTİK**” teriminin Latince “Durum” anlamına gelen “**STATUS**” kelimesinden türediği kabul edilir.
- İlk uygulamalar
 - Vergi ödeyeceklerin belirlenmesi
 - Askere alınacakların saptanması



I.GİRİŞ (devam)

- Günlük yaşamda istatistik anlayışı;
 - İçinde yaşadığımız ortam ve olayları tanımak amacıyla verilerin toplanması ve bu verilerin tablolar ve grafikler halinde sunulması
 - ÖRNEK:
 - İnternet ortamı
 - Futbol, basketbol ve maç sonuçları
 - Seçim sonuçları



I.GİRİŞ (devam)

- Daha genel anlamda ise “**İSTATİSTİK**”,
 - verilerin toplanması,
 - analiz ve yorumlanması için gerekli yöntemlerin geliştirilip uygulanması ile uğraşan ve
 - sonuçta verilerden elde edilen olasılıklarla objektif karar vermede önemli rol oynayan bir yöntemler bilimi olarak tanımlanabilir.

Veri toplama

Analiz

Yorum

I.GİRİŞ (devam)

- Yöntem bilimi olarak istatistiğin çok geniş bir uygulama alanı bulunmaktadır.
 - Biyometri-Biyoistatistik
 - Teknometri
 - Sosyometri
 - Psikometri
 - Ekonometri
 - Farmakometri



I.GİRİŞ (devam)

- Alanlar farklı olmakla birlikte temelde kullanılan yöntemler benzerdir.
- Hangi alanda olursa olsun araştırma bir süreçtir ve amaç bilgiye ulaşmaktır.

Girdi → İşlem → Sonuç

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

“BİYOİSTATİSTİK” insan ve toplum sağlığı için bilgi edinme yöntemleri topluluğudur.

I.I Tıbbi araştırmalarda çalışma düzeni

- Biyoistatistiğin işlevleri
 - Alanla ilgili yayınların değerlendirilmesi
 - Bilginin geçerliliğinin ve güvenilirliğinin sağlanması
 - Uluslar arası objektif bir araç olarak kullanılması
 - Araştırma sonuçlarının hasta tedavisi ve toplum sağlığı için kullanılması
 - Yaşam istatistikleri
 - Epidemiyolojik sorunların incelenmesi
 - İlaç, tedavi, teşhis araçları hakkındaki bilgi ve yorumlar
 - Doktorun bilgilendirilmesinde süreklilik
 - Araştırma projeleri

I.I Tıbbi araştırmalarda çalışma düzeni (devam)

- Tıp alanındaki araştırmaların amacı,
 - Hastalıkların neden, sıklık, risk etkenleri, prognoz gibi nitelikler bakımından tanımlanması,
 - Tanıların konulması,
 - Tedavilerin yapılması,için gerekli verileri toplayarak BİLGİ'ye ulaşmaktır.

I.I Tıbbi araştırmalarda çalışma düzeni (devam)

- Araştırmanın amacına göre çalışma düzenleri farklılık gösterir.
- Alternatif sınıflama şekilleri vardır.
- Ele alınan sınıflandırma şekli, araştırmada elde edilecek verilerin sadece **GÖZLEMLENEREK** mi yoksa bazı **MÜDAHALELER** yapılarak mı elde edileceğine dayanır.

I.I Tıbbi araştırmalarda çalışma düzeni (devam)

Bu kriterlere göre ÇALIŞMA DÜZENİ iki ana başlık altında incelenebilir.

I) GÖZLEMSEL

II) DENEYSEL (veya KLİNİK)

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı



Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı



I.I.I. GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR

Genellikle hastalıklarla ilgili neden, sıklık, risk etkenleri, prognoz gibi özellikleri belirlemek (tanımlamak) amacıyla kullanılır.

Uygulamada bir ya da daha çok hasta grubu (olgu) gözlem altına alınır ve hastaların bazı karakteristik özellikleri analiz edilmek üzere kaydedilir.



Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Hem gözlemsel, hem de deneysel çalışmalarda **denekler** ya da klinik araştırmalardaki **adıyla gönüllüler** kullanılabilir. Ancak tıp alanındaki çalışmaların büyük bir çoğunluğu insanlar üzerindedir.

I.I.I. GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR (devam)

Başlıca dört tip gözlemsel çalışma düzeni vardır

A) Tanımlayıcı (Descriptive) çalışmalar

- Vaka raporları (case reports)
- Seri vakalar (case series)

B) Olgu-Kontrol (Case-Control) çalışmaları

- Retrospektif (Retrospective)

C) Kesitsel (Cross-Sectional) çalışmalar

- Prevelans (Prevalance)

D) Kohort (Cohort) çalışmalar

- Prospektif (Prospektive)

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

I.I.I.A. TANIMLAYICI ÇALIŞMALAR

- En basit çalışma düzenidir.
- Genellikle bir hastada ya da küçük bir grup hastada göze batan ilginç bulgular rapor edilir.
- Genellikle planlı bir çalışma olmadığından ve herhangi bir araştırma hipotezi içermediğinden, bazı yazarlar tarafından, çalışma düzeni olarak dikkate alınmaz.
- Ancak daha kapsamlı diğer çalışma düzenleri ile gerçekleştirilebilecek araştırmalara temel oluşturmada önemli bir tanımlayıcı rol oynamaktadır.



I.I.I.A. TANIMLAYICI ÇALIŞMALAR (devam)

- Özellikleri
 - Kısa süreli olması
 - Önceden planlanmaması
 - Kontrol grubunun olmaması

Örneğin; küçük bir grup bireyde ilginç bulguların raporlanması gibi. (Benzenle temas eden 5 kişide lösemi ortaya çıkması)

I.I.I.B. OLGU-KONTROL (RETROSPEKTİF) ÇALIŞMALAR

- Olgu-kontrol çalışmaları, bir sonucun varlığı ve yokluğu ile başlar ve bu gruplarda zamanda geriye doğru (retrospective) gidilerek olası **sebepler** ya da **risk faktörleri** araştırılır.
 - Sebepler, tanımlayıcı bir araştırmada önerilmiş olabilir.
- **NE OLDU** sorusuna yanıt aranır.
- Bir zaman aralığı vardır (longitudinal).

I.I.I.B. OLGU-KONTROL (RETROSPEKTİF) ÇALIŞMALAR (devam)

- **OLGU:** Belirli bir hastalık ya da sonuca sahip bireyler.
- **KONTROL:** Hastalık ya da sonuca sahip olmayan bireyler

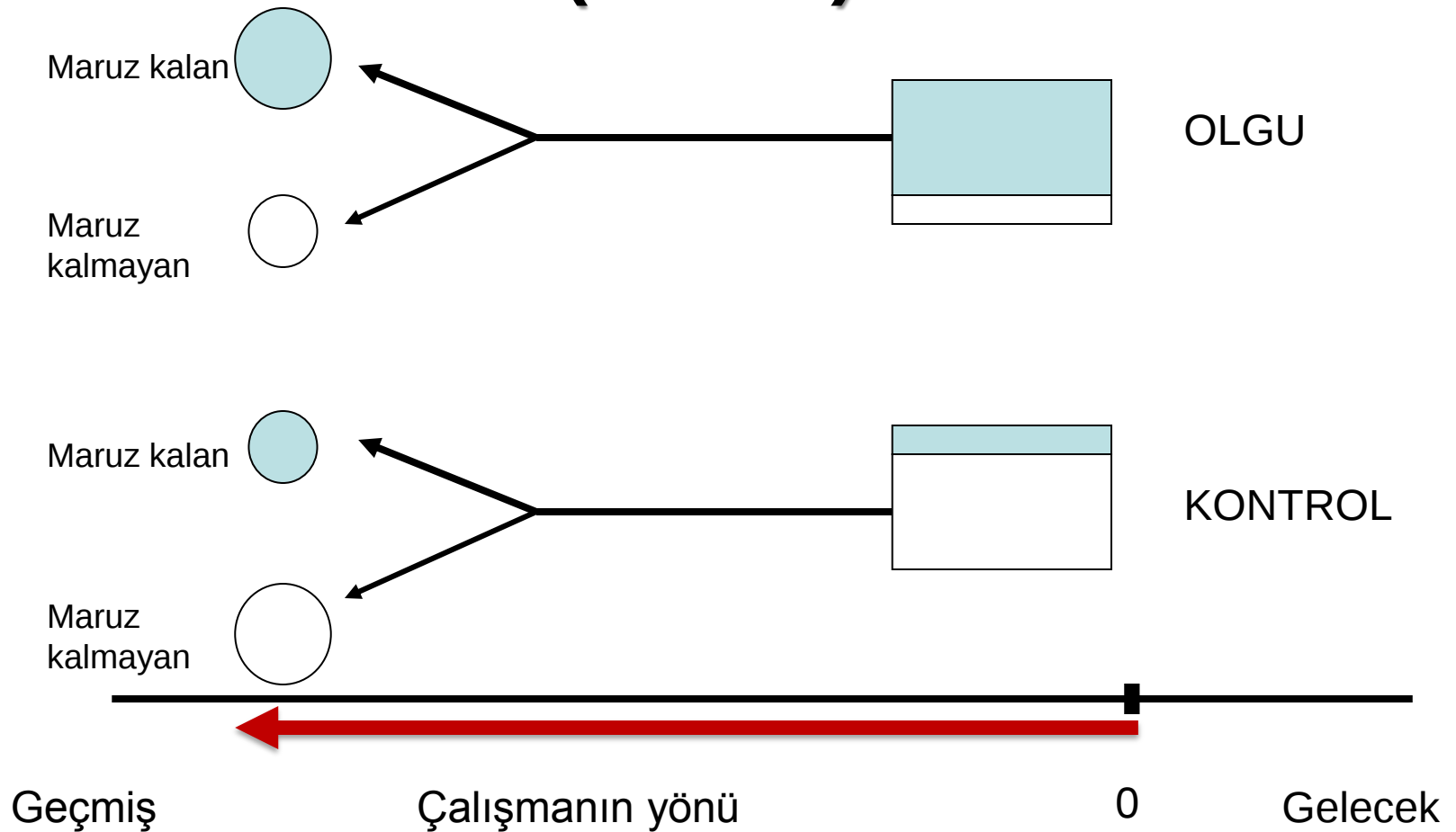
**I.I.I.B. OLGU-KONTROL
(RETROSPEKTİF) ÇALIŞMALAR
(devam)**

- Hem olguların hem de kontrollerin hikayeleri ya da geçmişleri, olgu grubunda varken, kontrol grubunda gözlenmeyen risk etkenleri bakımından incelenir.

**I.I.I.B. OLGU-KONTROL
(RETROSPEKTİF) ÇALIŞMALAR
(devam)**

Örneğin; lösemiye neden olan risk etkenlerini araştırırken, lösemisi olan (hasta) ve olmayan (kontrol) iki grup hastaya geçmişlerinde olası risk etkenlerinin olup olmadığı soruluyor. Hastaların %40'ında ve kontrollerin %10'unda benzenle temas olduğu belirleniyor. Benzenin lösemi için bir risk etkeni olup olmadığı uygun istatistiksel testlerle araştırılır.

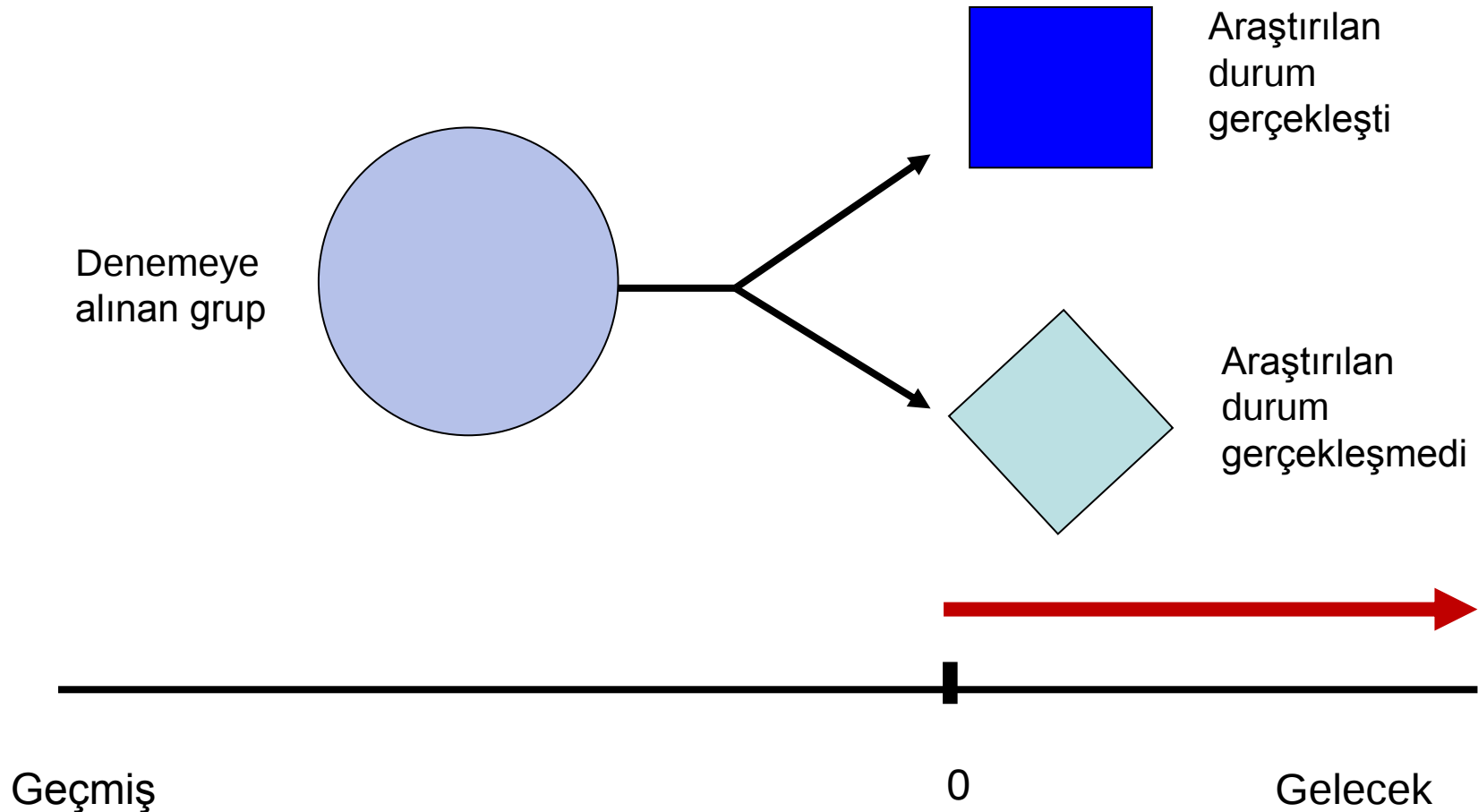
I.I.I.B. OLGU-KONTROL (RETROSPEKTİF) ÇALIŞMALAR (devam)



I.I.I.C. KESİTSEL ÇALIŞMALAR

- Çalışma için seçilen bir gruptan, belirli bir kısa zaman diliminde ya da anda elde edilen veriler analiz edilir.
 - Hastalık sıklığı (prevalans)
 - Alan taraması “survey” ile durum saptaması
 - Hastalık mekanizmaları
 - Tanısal sorunları çözmeyi, amaçlayan çalışmalardır.
 - “NE OLUYOR” sorusuna yanıt aranır

I.I.I.C. KESİTSEL ÇALIŞMALAR (devam)



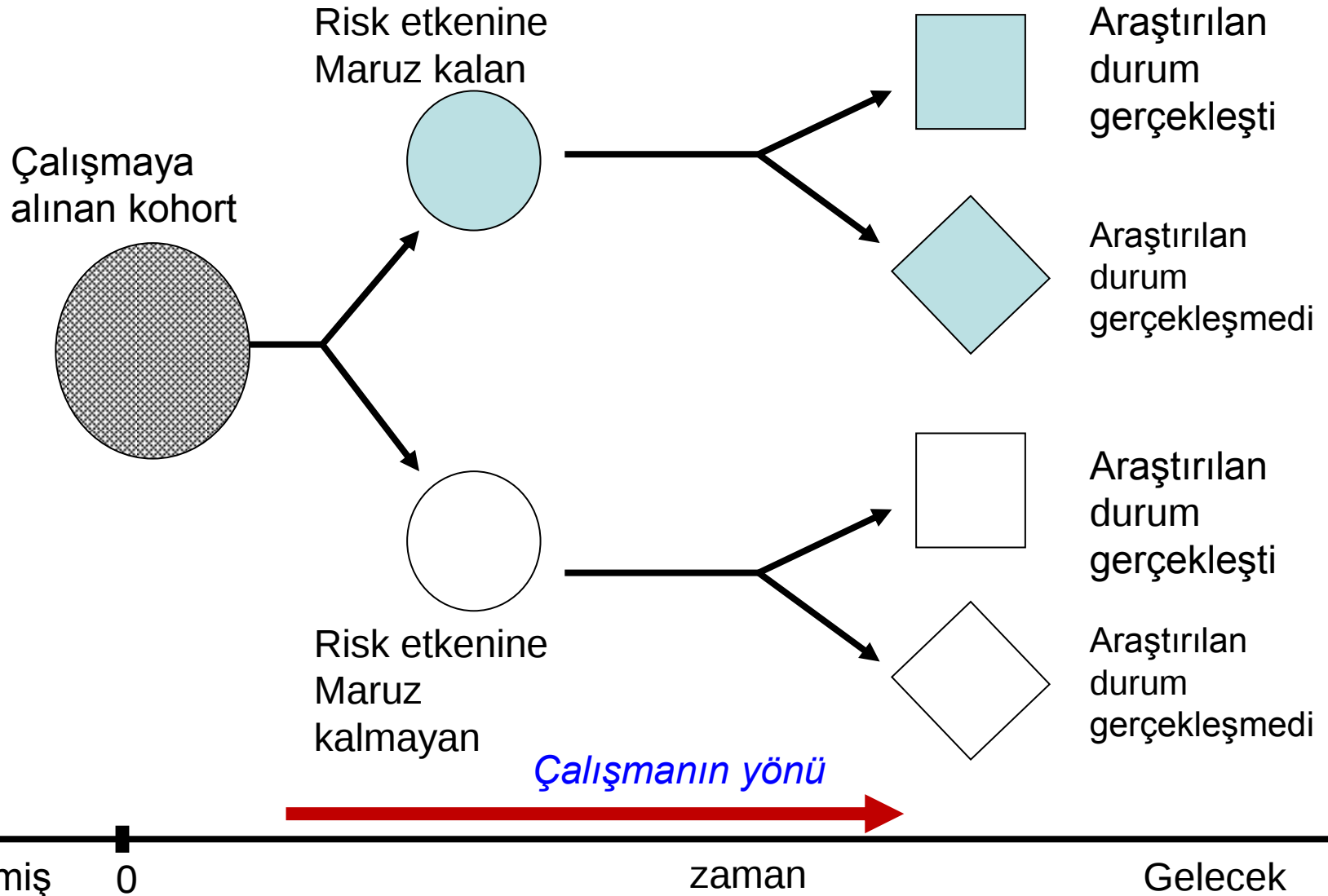
I.I.I.D. KOHORT ÇALIŞMALAR

- Ortak özelliği olan bir grup birey (**kohort**) araştırma konusu olan hastalığın olası risk etkenlerine sahip olup olmamalarına göre iki grup halinde uzun bir zaman diliminde (**longitudinal**) ileriye doğru (**prospective**) izlenir ve sürenin sonunda iki grup arasında hastalığın ortaya çıkma sıklıkları (**insidans**) karşılaştırılır.
- NE OLACAK sorusuna yanıt aranır.

I.I.I.D. KOHORT ÇALIŞMALAR

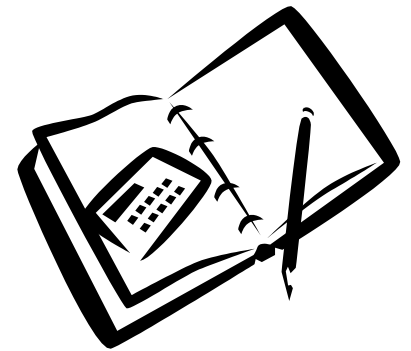
Örneğin; lösemi hastalığında benzenin etkisini belirlemek için sağlıklı bireylerin belirli bir süre izlenmesi sonucu, bu bireylerin bir kısmının benzenle teması olduğu görülmüştür. Belirlenen süre sonunda benzenle teması olan ve olmayan grupta lösemi gelişen bireyler incelenir.

I.I.I.D. KOHORT ÇALIŞMALAR (devam)



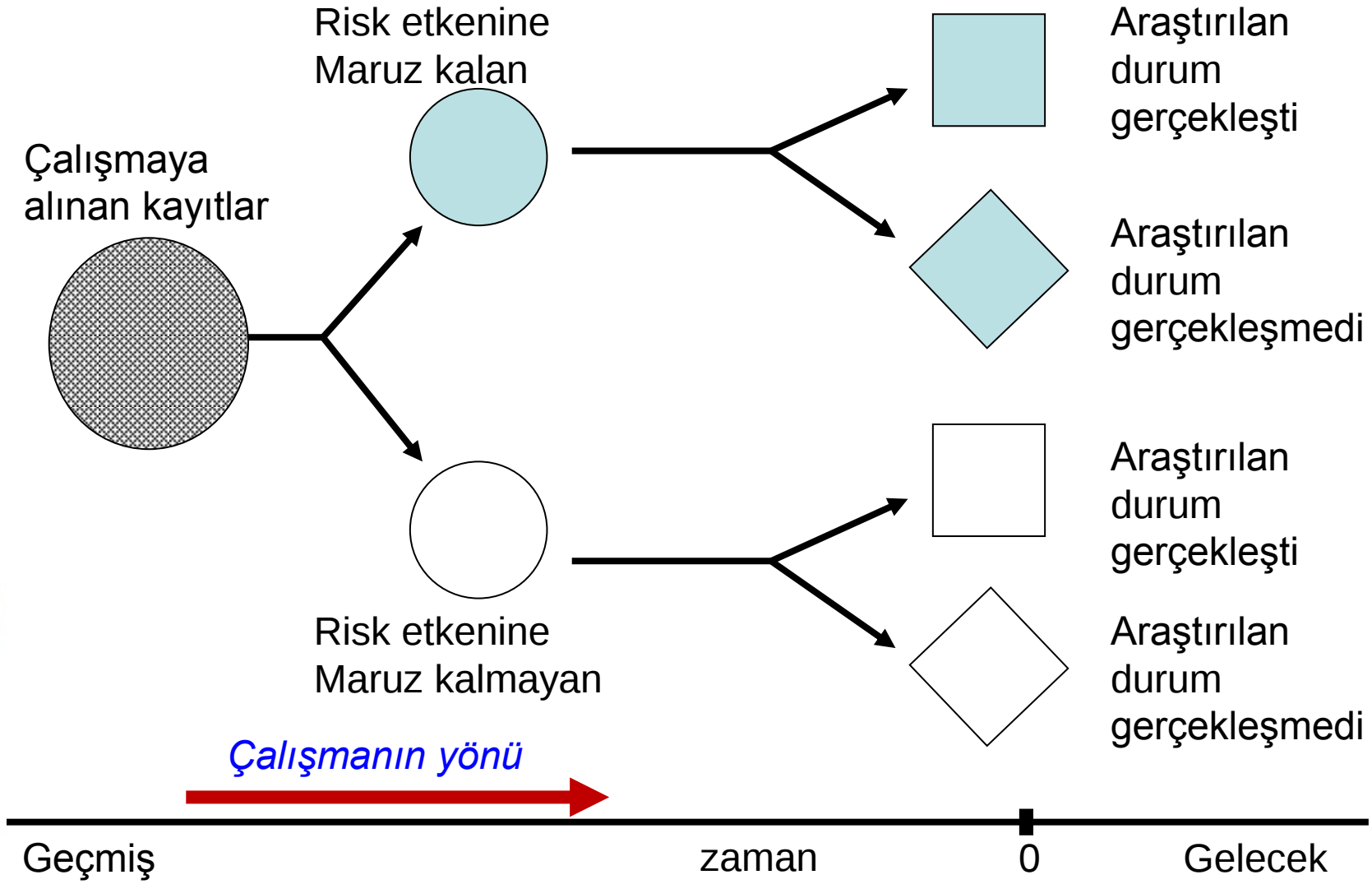
I.I.I.D. KOHORT ÇALIŞMALAR (devam)

- Kohort çalışmalarda, genellikle çalışmanın zamanı şimdi, bitiş zamanı GELECEK zaman iken, bazen başlangıç zamanı geçmiş, bitiş zamanı şimdiki zaman olabilir (retrospektif kohort ya da historical kohort).
- Historical kohort çalışmalarda kayıt sisteminin kalitesi çok önemlidir.



Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

HISTORICAL KOHORT ÇALIŞMALAR



Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı



I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

- Genellikle, tanı ve tedavi ile ilgili yöntemlerin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalardır.
- Uygulamada, araştırmacı, müdahalelerde bulunabilir, ilaç uygulayabilir, tedavi ya da işlemlerde değişiklikler yapabilir ve tüm ilgili uygulamaların çalışma ünitesi (hasta, fare, böbrek, biyopsi, film) üzerine etkilerine odaklanır.
- Tıpta insan içeren deneysel çalışmalara, özel olarak “Klinik denemeler-Clinical trials” adı verilir.

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

DeneySEL Çalışmalar

A.Kontrol içeren (controlled trials)

Etkinliği araştırılan yöntem, **placebo** ya da başka bir yöntemle karşılaştırılır.



B.Kontrol içermeyen (studies with no control)

Deneklerin ve gönüllülerin hepsine aynı yöntem uygulanır ve sonuçları incelenir.

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

1. Bağımsız eş zamanlı kontrollü çalışmalar
2. Kontrollü kendi olan çalışmalar
3. Kontrollü kendi dışında olan çalışmalar

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

1. Bağımsız Eş Zamanlı Kontrollü Çalışmalar

- Bu çalışma düzeninde, araştırma konusu olan tanı ya da tedavi yöntemlerinin uygulandığı “**DENEY**” grubu (experimental group) ve placebo ya da diğer yöntemin uygulandığı “**KONTROL**” grubu olmak üzere iki grup vardır.
- Araştırma koşulları dışında tüm özelliklerin benzer olması önemlidir (eş zamanlı olmasındaki amaç).

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

1. Bağımsız Eş Zamanlı Kontrollü Çalışmalar (devam)

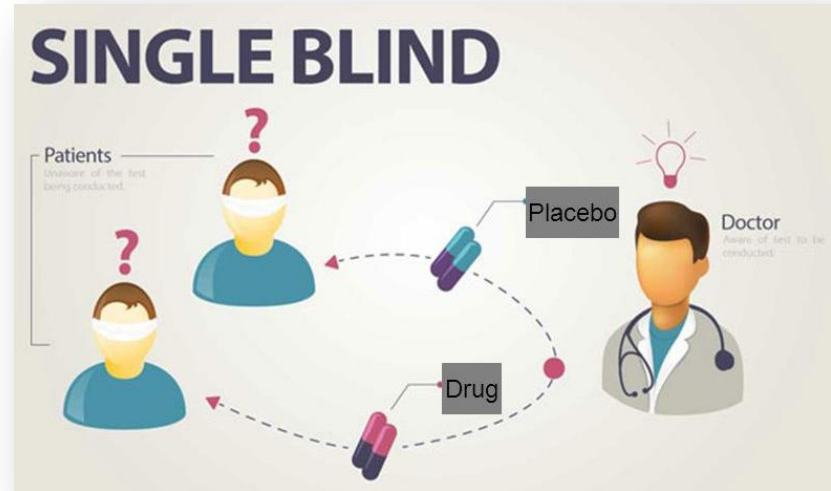
- Araştırmanın “KÖRLÜK-BLIND” özelliği önemlidir. Gönüllünün ya da araştıracının bir gönüllüye uygulanan yöntemin ne olduğunu bilmesi, sonuçların değerlendirilmesinde ön yargıya yol açabilir.

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

1. Bağımsız Eş Zamanlı Kontrollü Çalışmalar (devam)



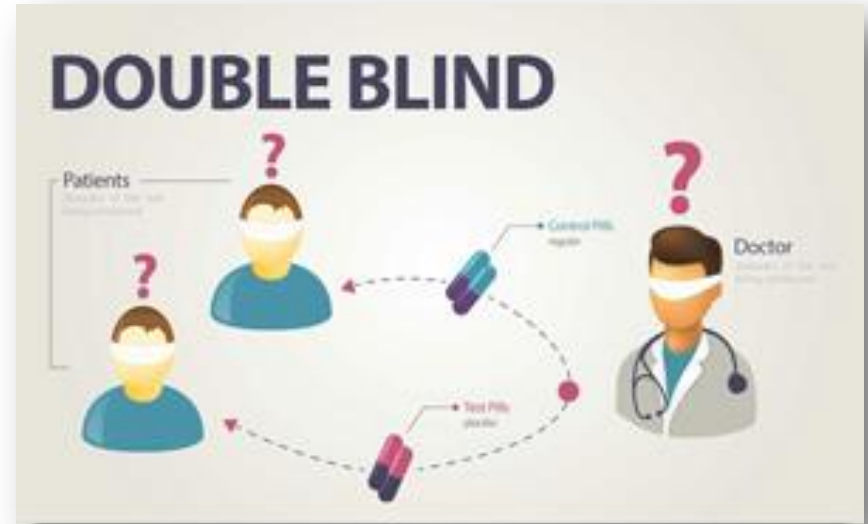
KAYNAK: <http://www.slideshare.net/SalmanUllIslam/an-introduction-to-cancer>

Gönüllüler placebo mu ilaç mı aldıklarını bilmiyorlarsa, başka bir ifade ile deney ya da kontrol grubunda oldukları konusunda bilgi sahibi değillerse bu çalışmalar, “tek kör” çalışma olarak adlandırılır.

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

1. Bağımsız Eş Zamanlı Kontrollü Çalışmalar (devam)



KAYNAK: <http://www.slideshare.net/SalmanUllislam/an-introduction-to-cancer>

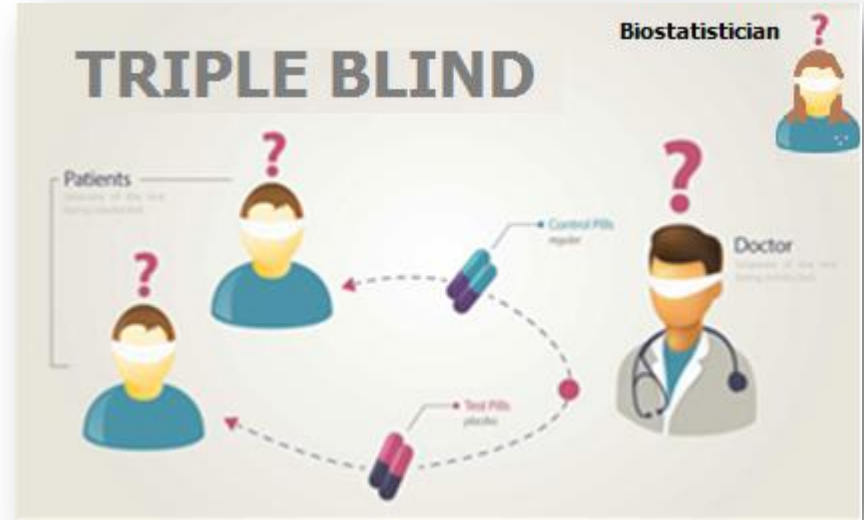
Hem gönüllüler hem de araştırmacı hangi grupta olduğunu ya da tedavi alıp almadığını bilmiyorsa, bu çalışma düzeni “çift kör” çalışma olarak adlandırılır.

Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

1. Bağımsız Eş Zamanlı Kontrollü Çalışmalar (devam)



Hem gönüllüler, hem araştırmacı hem de analizleri yapan biyoistatistikçi hangi grupta hasta bireylerin olduğunu ya da hangi grubun tedavi alıp almadığını bilmiyorsa, bu çalışma düzeni “üçlü kör” çalışma olarak adlandırılır.

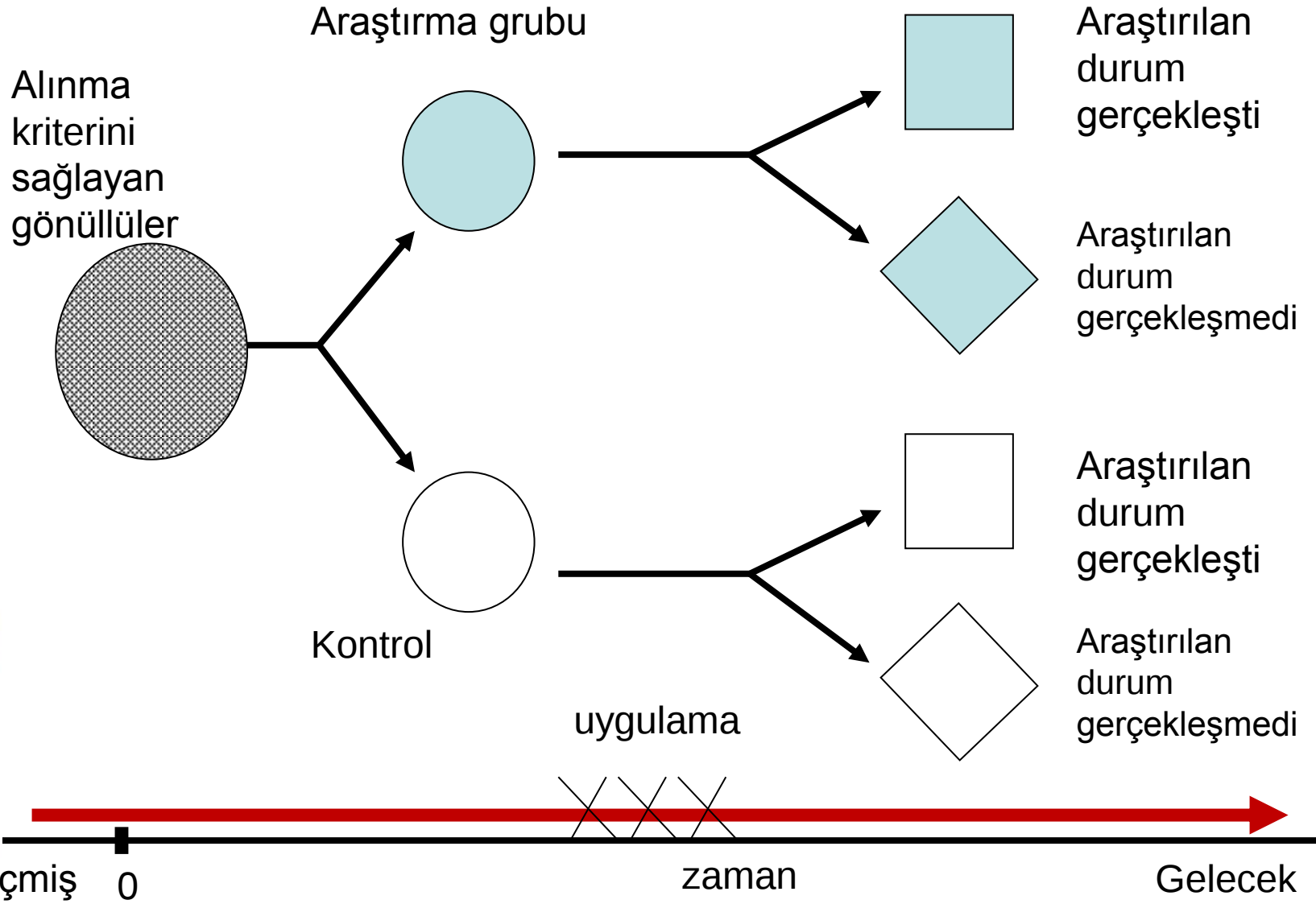
I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

1. Bağımsız Eş Zamanlı Kontrollü Çalışmalar (devam)

- Gönüllülerin iki gruptan hangisine ve nasıl alınacağı grupların benzerliğinin sağlanması bakımından çok önemlidir. Gönüllülerin gruplara alınma yöntemine göre çalışma düzeni;
 - Randomize (randomized) klinik çalışmalar
 - Randomize olmayan (nonrandomized) klinik çalışmalar, olmak üzere ikiye ayrılır.
- Sonuç güvenilirliği için randomize çalışmalar daha güvenilirdir.

RANDOMİZE KLİNİK DÜZEN



I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

2. Kontrolü Kendi Olan Çalışmalar

- Eşleştirme (pairing) tasarımıdır.
- Araştırma grubu ve kontrol grupları farklı deneklerden veya gönüllülerden olduğu durumlarda, randomizasyona rağmen, gruplar arasında istenilen benzerlik sağlanamayabilir.
- Bu durumda çözüm, aynı gönüllülerin kendi kontrolü olarak kullanılmasıdır.

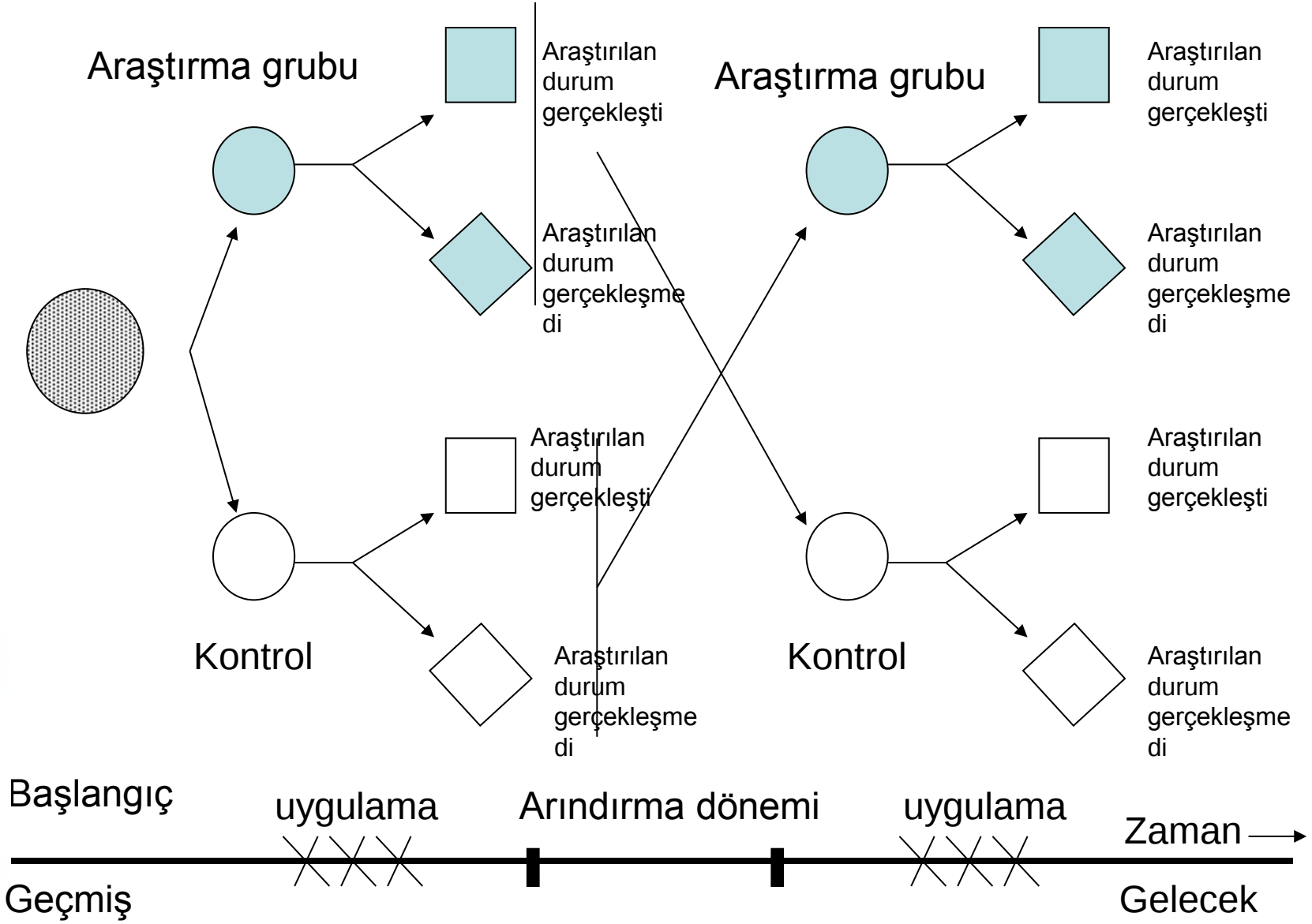
I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

2. Kontrolü Kendi Olan Çalışmalar

- Grupta yer alan bireylerden uygulama (tek) öncesi ve sonrası veriler toplanır ve etkinlik incelenir.
- Çalışmanın başlangıcında olgular bağımsız iki gruba ayrılır. Bir gruba I. yöntem uygulanırken diğerine II. yöntem uygulanır. Daha sonra bir süre beklenir (arınma dönemi-washout period) ve gruplara yöntemler değiştirilerek bir uygulama daha yapılır (çapraz çalışma-cross-over study).
- Oldukça güvenilir ve güçlü çalışmalardır.
- Arınma konusu önemlidir!

ÇAPRAZ ÇALIŞMA



I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

3. Kontrolü Kendi Dışında Olan Çalışmalar

- Kontrol grubunun, başka bir araştırmaya ait olduğu ya da araştırmacının daha önce başka bir yöntem uyguladığı bir gruptan olan (historical controls) çalışmalardır.
- Genellikle henüz tedavisi bulunmayan hastalıklar için “historical controls” kullanılır.

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

3. Kontrolü Kendi Dışında Olan Çalışmalar

Örneğin; bir hastanede 2 yıl süresince yeni geliştirilen bir tedavi yöntemi hastalara uygulanıyor. Bu yöntemin sonuçları daha önceki yıllarda kullanılan başka bir yöntemle ilişkin daha önceki hastalardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılıyor.

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.A. KONTROL İÇEREN ÇALIŞMALAR

3. Kontrolü Kendi Dışında Olan Çalışmalar

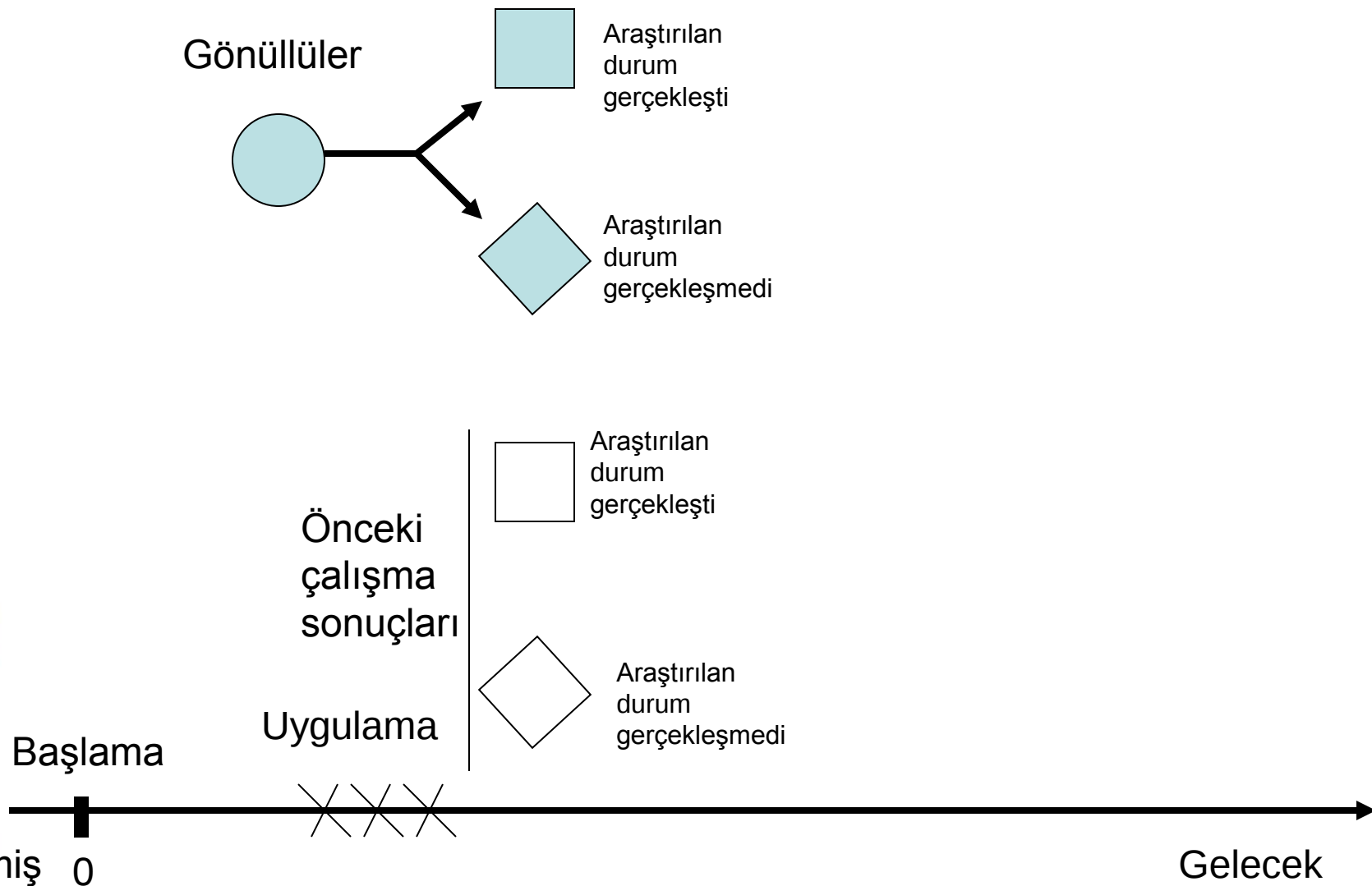
- Uygulanan yöntemler dışındaki etkenlerin etkilerinin neden olduğu farklılıklara dikkat edilmesi gerekir!!!
- Teknoloji ya da deneyim gibi zaman içinde meydana gelen gelişmeler iki farklı yöntemin karşılaştırılmasında yeni yöntem lehine sonuçlara neden olabilir.

I.I.II. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (devam)

I.I.II.B. KONTROL İÇERMİYEN ÇALIŞMALAR

- Genellikle işlem uygulanan (ameliyat vs.) durumlarda kullanılır.
- Sadece işlemin yaşama ait bilgisinin istenmesi durumunda kullanılır.
- Genellikle iyi çalışmalar olarak değerlendirilmezler.





FARKLI ÇALIŞMA DÜZENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

1

Ne zaman
hangi düzen
kullanılmalı?

2

Uygulanan
düzenin
avantajları
nelerdir?

3

Uygulanan
düzenin
dezavantajları
nelerdir?

FARKLI ÇALIŞMA DÜZENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (devam)

- Yeni tanı ya da tedavi yöntemlerinin etkisinin araştırılması için uygun çalışma düzeni **KLİNİK ÇALIŞMALAR**
- Deney ve kontrol gruplarının **RANDOMİZE** edildiği çalışmalar en değerli çalışmalardır.
- Dış kontrollü (historical control) çalışmalarda, eş zamanlı çalışmalara göre çok daha fazla oranda yeni yöntemin eski yöntemlerden daha iyi olduğu sonucu çıkabilir.
- Bazı klinik denemeler çok pahalı ve çok zaman alıcı olabilir.

FARKLI ÇALIŞMA DÜZENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (devam)

- Hastalıkların neden, risk etkenleri ve prognozu belirlemek amacıyla en uygun çalışmalar “**PROSPECTIF KOHORT**” çalışmalardır.
- Hastalığın ortaya çıkması ya da gözlenmesinin çok zaman alması durumunda çalışmadan çok geç sonuç alınabilir;
 - Maliyet yükselir
 - Sonuç üzerine başka etmenler etki edebilir
 - Kişi çalışmadan çıkmak isteyebilir, göç olabilir
- Nadiren gözlenen hastalıklarda, çok sayıda kişiyi uzun süre izlemek gerekebilir
- Bu durumda çalışma **OLGU-KONTROL** çalışmasına dönüştürülebilir.

FARKLI ÇALIŞMA DÜZENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (devam)

- Nadir ve ortaya çıkması çok zaman gerektiren hastalıklar için **OLGU-KONTROL** çalışmaları önerilir
 - Kısa sürede, düşük maliyetle tamamlanır
 - Büyük çalışmaların planlanma aşamasında ön bilgi edinmek amacıyla kullanılabilir
 - Kontrol grubunun seçimi önemli

FARKLI ÇALIŞMA DÜZENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (devam)

- Kesitsel çalışmalar: özellikle hastalık prevalansını belirlemek amacıyla kullanılır.
 - Çabuk sonuç elde edilir. Düşük maliyet.
 - Kısa sürede sonuçlanması tanısal işlemler ve hastalık mekanizmalarını aydınlatma çalışmalarında yanıltıcı bilgi verebilir.

Örneğin:

Seçim anketleri “kararsızların durumu” → Survey tipi çalışma, zamanla eğilim değişebilir, çalışmaya girenlerin kitleyi yansıtmaması, bireylerin araştırmaya ilgi duymaması

KAYNAKLAR

- İkiz, F., Püskülcü, H., Eren, Ş. “İstatistiğe Giriş” Fakülteler Kitapevi, 2006.
- Rosner, B. “Fundamentals of Biostatistics” 5th Ed. Duxbury Press, USA, 2000.
- Munro, B.H. “Statistical Methods for Health Care Research” 4th Ed. Lippincott Press, USA, 2001.
- Medikal İstatistik, Özdemir, O. “Medikal İstatistik”, 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006.

- Haftaya derste anlatılacak konular...
 - Veri Tipleri ve Sayısal Özetleme