

# Medikal Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Yaklaşımlarına Bakış

Doç. Dr. Murat Hayran  
Omega CRO

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de araştırma yapmak ve bunları yayınlamak sağlık alanında önemli bir uğraş haline gelmiştir. Her geçen gün bilimsel araştırmalar ve bunların yayımlandığı dergilerin sayısında artış görülmektedir.

İyi planlanmamış ya da analizi hatalı yapılmış çalışmaların sonuçları kişi ve toplum sağlığı açısından zararlı sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle sağlık alanında araştırma yapanların ve bu sonuçlara dayanarak hastaya yaklaşımda bulunanların taşıdıkları sorumluluk büyük önem taşımaktadır. Bu sorumluluk, daha iyi araştırma yapma, daha doğru sunma gayretleri ve bu konuyu inceleyen bir bilim dalı olan epidemiyoloji ve istatistik ile ilgilenmeyi gerektirir. Epidemiyoloji ve istatistik, araştırma teknikleri ve araştırmaların değerlendirilmesi için gerekli yöntemleri öğreten bilim dallarıdır. Bu yöntemleri kullanarak bilimsel araştırmaları ince-

lemek mümkündür.

Tıbbi araştırmalar epidemiyolojik olarak üç ana grupta incelenir:

1. Gözlemsel araştırmalar
  - a. Tanımlayıcı (deskriptif) araştırmalar
    - i. Hastane infeksiyon surveyanı
    - ii. Vaka serileri
  - b. Analitik araştırmalar
    - i. Vaka-kontrol (retrospektif) araştırmaları
    - ii. Kohort (prospektif) araştırmaları
    - iii. Kesitsel araştırmalar
2. Deneysel araştırmalar
  - a. Müdahale araştırmaları
    - i. Klinik çalışmalar
    - ii. Topluma müdahale çalışmaları
  - b. Gözlemsel çalışmalar
3. Metodolojik araştırmalar

## Gözlemsel Araştırmalar

İncelenen yaş, cins, meslek gibi faktörler ve etken, tedavi yöntemi, hizmet gibi olaylar kontrol altında değildir. İncelenen olay dışındaki değişkenler sabit tutulamaz ve randomizasyon ancak kısıtlı olarak uygulanabilir. Neden-sonuç (risk faktörü - hastane infeksiyonu) ilişkisi her zaman tam ve belirgin olarak saptanamaz. Risk faktörü için deliller daha az kesindir. Gözlem sonuçları doğal ortamda incelenerek elde edildiği için gerçek hayata büyük ölçüde uyar. Gözlenen olayların yeniden incelenmesi mümkün değildir. Bu nedenle araştırma yeniden aynı koşullarda planlanamaz.

## Tanımlayıcı Araştırmalar

**Surveyanlar:** Hastane infeksiyonlarının neler olduğu, bunların kişi, yer ve zaman özellikleri bakımından incelenmesini sağlar. Herhangi bir hipotez kurulmaz ve sınanmaz. Belli bir hastalık için yaş, cins, etnik yapı ve ırk, din, sosyoekonomik durum, meslek, alışkanlıklar, aile yapısı gibi özelliklerin tanımlanması ile ilgilenir.

**Vaka serileri:** Benzer özellikteki bir grup hastaya ait verilerin toplanarak yukarıda söz edilen özelliklerin belirlenmesini sağlar.

## Analitik Araştırmalar

Hastalıkların nedenlerinin ortaya konulmasına yönelik çalışmalardır. Bir risk faktörü ile hastane infeksiyonları arasındaki neden sonuç ilişkisinin ortaya konulmasını amaçlar.

**Vaka kontrol araştırmaları:** Retrospektif olarak hastane infeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında belirli bir risk faktörü ile karşılaşma durumlarını kıyaslayarak, belirli bir hastane infeksiyonu ile risk faktörü arasında bir ilişki olduğunu göstermeye yönelik çalışmalardır. Analitik çalışmaların en kolay, ucuz ve kısa sürede yapılabildiği için sıklıkla başvurulan bir araştırma tipidir. Neden ve sonuç ilişkisinin güvenilir bir biçimde ortaya konulabilmesi için vaka ve kontrol gruplarının yaş, cins ve altta yatan hastalık gibi özellikler yönünden benzer seçilmesi gereklidir.

**Kohort araştırmaları:** İnsidans araştırmaları veya prospektif araştırmalar da denilen bu tür çalışmalar, en değerli verilerin elde edildiği çalışmalardır. Başlangıçta hastane infeksiyonu olmayan kişiler arasından seçilen bir gruba dahil olan kişilerin belirli bir risk faktörü ile karşılaşan ve karşılaşmayanlarında hastane infeksiyonu gelişme oranlarını izlemeye yöneliktir. Amaç, neden ve sonuç ilişkisini ortaya koymak ve çözüm üretmek için gerekli verileri elde etmektir. Güvenilir veriler elde edilmesi, insidans ve rölatif risk gibi önemli verilerin hesap-



Verilerin değerlendirmeye hazırlanması bilgi ve deneyimi uygun kişilerce yapılmalı, veri işlemlerinde geçerliliği bilinen hatasız bilgisayar programları kullanılmalıdır.

lanabilmesi avantajına karşın, pahalı olmaları, çok emek gerektirmeleri ve araştırmayı terk gibi önemli dezavantajları uygulanmalarını zorlaştırır.

**Kesitsel araştırmalar:** Prevalans araştırmaları, epidemiyolojik surveyan veya "screening" gibi adlarla anılan bu tür çalışmalar, risk altındaki toplumda veya buradan seçilen bir grup içinde herhangi bir hastalığın bir zaman kesitinde bulunma sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalardır. Hastanelerdeki sağlık sorununun fotoğrafını çekmek gibi bir işlevi vardır. Genellikle neden ve sonuç birlikte incelendiğinden aralarındaki ilişki tam olarak ortaya konulamaz. Ancak bütün bir hastanede, düşük bir maliyet ile kısa sürede uygulanabilir olmaları nedeniyle sıklıkla uygulanırlar.

## Deneysel Araştırmalar

Analitik araştırmalar ile ortaya konulan nedenler ortadan kaldırıldığında hastalıkların görülme sıklığı, sekel veya ölüm oranı azalmalıdır. Bu tür çalışmalar hastalıkların önlenmesi, en iyi tedavi yöntemlerinin bulunması veya sekellerin azaltılması gibi amaçlarla yapılır. Deneysel yöntemle yapılan araştırmalarda incelenen olay dışında kalan değişkenler kontrol edilebilir. Randomizasyon uygulanabileceği için elde edilen sonuçlar neden ve sonuç ilişkisi yönünden daha güvenilirdir. Araştırma aynı koşullarda

Tablo 1. Farklı gruplara ait sonuçların karşılaştırılması için uygun istatistik yöntemler.

Karşılaştırılacak İstatistik Parametre	Grup Sayısı	Gruplar	Yöntem
Oran	2	Bağımsız	Ki-kare ve Fisher testi
Oran	2'den çok	Bağımsız	Ki-kare testi
Oran	2	Bağımlı	Mc Nemar testi
Oran	2'den çok	Bağımlı	Cochran's Q testi
Ortalama*	2	Bağımsız	Student's t test
Ortalama*	2'den çok	Bağımsız	ANOVA test
Ortalama*	2	Bağımlı	Bağımlı gruplar Student's t-testi
Ortalama*	2'den çok	Bağımlı	Tekrarlı ölçümler ANOVA testi
Ortanca	2	Bağımsız	Mann-Whitney U testi
Ortanca	2'den çok	Bağımsız	Kruskal-Wallis testi
Ortanca	2	Bağımlı	Wilcoxon testi
Ortanca	2'den çok	Bağımlı	Friedman testi

\* Numerik değişkenler normal dağılmıyorsa ortalamalar değil ortancalar karşılaştırılmalıdır.

yeniden yapılabilir, ancak deney ortamı gerçek hayatı temsil etmeyebilir.

Yukarıda sözü edilen araştırmalarda sonuçların değerlendirilmesi için istatistiksel değerlendirme gereklidir. İstatistiğin amacı kıyaslanan grupların arasındaki farkın rastlantısal bir fark olmadığını kanıtlamaktır. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olması demek, farkın yirmide birden daha az olasılıkla şans eseri ortaya çıkabileceğinin gösterilmiş olmasıdır. Bu nedenle p değeri genellikle  $<0.05$  olduğunda fark anlamlı kabul edilir. Bu değer örnek büyüklüğü ile neden sonuç ilişkisinin gücünden kaynaklanan bir değerdir.

### Metodolojik Araştırmalar

Tıpta tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik olarak yapılan araştırmalardır. Bu araştırmalarda, çeşitli tekniklerle yeni yöntemlerin bilinen yöntemlerle kıyaslanarak geçerliliği araştırılır. Bu tür araştırmalarda kullanılan istatistik analizlerde de farklı teknikler kullanılır.

### Araştırma Sonuçlarının İstatistik Analizi

#### Analize hazırlık

Verilerin değerlendirmeye hazırlanması bilgi ve deneyimi uygun kişilerce yapılmalı, veri işlemlerin-

de geçerliliği bilinen hatasız bilgisayar programları kullanılmalıdır. Eksik veriler ve mantıksız (çelişkili) verilerle ilgili gerekli önlemler alınmalıdır. Gerekli olduğunda bu çelişkilerin çözülmesi için kaynak dokümanlara geri dönülmelidir. Elektronik veri yönetimi sistemi kullanılıyorsa kuralları iyi belirlenmelidir.

Daha önce de belirtildiği üzere kullanılacak istatistik analiz yöntemleri planlama sırasında belirlenmeli ve protokolde belirtilmiş olmalıdır. Önceden belirlenen yöntemlerden farklı yöntemler uygulanırsa, bunun gerekçeleri belirtilmelidir. İstatistik analizinin planlanması ve yürütülmesi biyoistatistik alanında deneyimli uzman kişiler tarafından yapılmalı ya da kesinleştirilmelidir.

Uygulanacak analiz yöntemlerinin seçimine karar vermeden önce aşağıdaki soruların yanıtları verilmelidir:

1. Veriler ne türdedir?
2. Sayısal verilerin dağılımı normal midir?
3. Çalışmada kaç hasta (ya da denek) grubu vardır?
4. Veri grupları bağımlı mı, bağımsız mıdır?
5. Ne amaçlanmaktadır? (farkların karşılaştırılması mı, yoksa veriler arasında ilişki ya da bir grup verilerden diğer grup verilerin kestirilmesi mi).

**Veri türleri:** Veri türleri kategorik ve sayısal veriler olmak üzere ikiye ayrılır. Sayısal veriler yaş, serum kalsiyum düzeyi gibi aritmetik işlemler uygulanabilen verilerdir. Kategorik veriler ise bu özellikleri taşımayan verilerdir ve kendi içinde nominal (basit kategorik), dikotom (iki düzeyli) ve ordinal değişkenler olarak alt gruplara ayrılırlar. Ordinal değişkenler birbiri arasında bir üstünlük taşıyan ancak aralarındaki işlemlerin matematiksel bir değeri olmadığı değişkenlerdir (örn. tümör evreleri). Nominal değişkenlerde ise gruplar arasında bir üstünlük söz konusu değildir (örn. göz rengi). Dikotom değişkenler ise sadece iki değer alabilen değişkenlerdir, nominal (örn. cinsiyet) veya ordinal (örn. ateş var/yok) olabilirler.

**Normal dağılım:** Birçok değişken genel popülasyonda önceden belirlenmiş bir paternde değerler alır. Değerlerin dağılımı histogram adı verilen bir grafikte izlenir ve normal dağılımda çan eğrisi patterni görülür. Yani ortalama değere yakın değer alan denekler çok sayıda, ortalamadan iki yöne uzaklaştıkça az sayıdadır. Normal dağılım olup olmadığı histogram incelenerek anlaşılabilir gibi bazı istatistiksel yöntemlerle de anlaşılabilir. Normal dağılımın varlığının anlaşılmasının pratik bir yolu da standart sapma ile ortalamaya arasındaki orandır. Genel bir kural olarak, standart sapma ortalamanın %30'undan küçük ise kabaca dağılımın normal olduğu söylenebilir. Normal dağılımın olup olmaması uygulanacak istatistik yöntemin belirlenmesi için önem taşır.

**Verilerin özetlenmesi:** Verilerin özetlenmesi farklı türde değişkenler için farklı yöntemlerle yapılır. Nominal ve ordinal değişkenler için oran kullanılır. Bazı ordinal değişkenlerin özetlenmesi için ortanca da kullanılabilir. Ortanca, normal dağılmayan sayısal verilerin merkezi eğilimini belirlemek için de kullanılabilir. Normal dağılan sayısal veriler için ortalama değeri rapor edilmelidir. Verilerin yaygınlığının belirlenmesi için sayısal veriler için kullanılan diğer bir ölçüt de standart sapmadır. Ordinal değişkenler için değer aralığı (minimum ve maksimum değerler) ve "interquartile range" (25 ve 75inci persenteli arasındaki fark) verilerin yaygınlığını değerlendirmek için kullanılabilir.

**Veri gruplarının bağımlılığı:** Birden çok veri grubundaki veriler farklı deneklerden elde edilmiş verilerse, veri grupları bağımsız; birden çok veri grubundaki veriler aynı deneklerden elde edilmiş verilerse, veri grupları bağımlıdır.

## 'Ne amaçlanmaktadır?'

(farkların karşılaştırılması mı, yoksa veriler arasında ilişki ya da bir grup verilerden diğer grup verilerin kestirilmesi mi)' Bu soruya cevap vermek için uygun istatistik analiz yönteminin seçilmesi konusunu incelemek gerekir.

### Uygun İstatistik Analiz Yönteminin Seçilmesi

**Farkların karşılaştırılması:** Veriler kategorik olduğunda karşılaştırmalarda çapraz tablo istatistikleri kullanılır. Veriler ordinal ise veya sayısal olduğu halde normal dağılmıyorsa non-parametrik testler kullanılır. Sadece normal dağılan sayısal değişkenler için parametrik testler uygulanır.

Tablo 1'de farklı gruplara ait sonuçların karşılaştırılmasında farklı durumlar için seçilecek uygun istatistik yöntemler gösterilmiştir.

**Veriler arasında ilişki veya bir grup veriden başka bir grup verinin kestirilmesi:** Veriler arasındaki ilişkinin gösterilmesi için korelasyon testleri, bir grup veriden başka bir grup verinin kestirilmesi için ise regresyon testleri kullanılır.

### Sonuçların Yorumlanması

İstatistik analiz bazı yönleri yukarıda açıklanan iyi tanımlanmış kurallar çerçevesinde yapılan standart, evrensel ve bilimsel temellere dayalı bir değerlendirmedir. Buna karşılık hiçbir zaman unutulmaması gereken nokta "klinik anlamlılık" diye adlandırabileceğimiz elde edilen sonuçların gerçek yaşama, pratik uygulamalara uyarlanabilirliğinin bu istatistik biliminin uygulamaları ile birleştirilmesi ve bağdaştırılmasıdır.

Bu da klinisyen ile istatistikçi arasında kurulacak iletişimin başarısı ile sağlanabilir. İstatistik ve araştırma metodolojisi konusunda bilgi sahibi klinisyenler ve klinik uygulamalar konusunda bilgi sahibi istatistik ve epidemiyoloji uzmanları bu anahtar rolü üstlenmelidir.

İstatistiksel değerlendirmelerin doğru ve güvenilir sonuç vermesi için her aşamada istatistik uzmanlarına danışılması ve analiz sonuçlarının bir uzman kişi tarafından gözden geçirilmesi, yorumlama ve yayınlama aşamalarındaki başarıyı önemli ölçüde arttıracaktır. ■