



# Hastane İnfeksiyonları Araştırmalarında Kullanılan Gözlemsel Çalışma Tasarımları

**Doç. Dr. Sibel Ařciođlu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

## Abstract

Observational study designs are the most commonly used research method in clinical sciences. The purpose of the observational study is to elucidate the relationship between the cases and the potential causes. Therefore, such studies search for a statistically significant relationship between the cases and the causes of exposure. Observational studies are divided into three types: cohort studies, case-control studies and cross-sectional studies. There are two sub-types of cohort study, the retrospective and the prospective cohort study. Cohort study is based on the follow-up of a group of people, who do not have the disease at the study onset, within a period defined by the study investigators. Retrospective cohort studies are carried out based on the patient records and therefore, it is of utmost importance for the records to be accurate and reliable. Case-control studies use a sample that include subjects who have the disease (the cases) and subjects who do not have that disease (the controls) in order to identify the frequency of exposure in these two groups. Cross-sectional studies involve observation of a group of people who are at risk, at one specific point in time or in a specific period of time. Details of such study methods are mentioned in the text.

Gözlemsel çalışma tasarımları (*observational study designs*) klinik bilimlerde en sık kullanılan araştırma düzenleridir. Müdahale çalışmaları başlığı altında yer alan randomize kontrollü çalışmalar neden-sonuç ilişkilerini açıklamakta çok daha güvenilir olmalarına rağmen, hem etik olarak her durumda kullanılamamaları hem de yapılmalarının zor ve pahalı olmasından dolayı daha az kullanılmaktadırlar. Hastane infeksiyonları alanında da randomize kontrollü çalışmalar nadiren yapılabilmekte, buna rağmen yine bir müdahale çalışması alt tipi olan yarı-deneysel çalışmalar sıklıkla kullanılmaktadır.

Gözlemsel çalışma düzenleri ise kohort çalışmaları, vaka-kontrol çalışmaları ve kesitsel çalışmalar olmak üzere üç tiptir.

Tüm bu çalışmaların ortak amacı, vakalar ve olası nedenler (epidemiolojide bunlar için kullanılan genel terim “maruziyet”dir) arasındaki ilişkiyi açıklamaktır. Bunun için çalışmanın sonunda vakalar ve maruz kalınan etkenler arasında anlamlı bir istatistik ilişki aranır. Bir müdahalenin etkinliğinin, örneğin infeksiyon kontrolü için yapılan müdahalelerin infeksiyon sıklığını azaltıp azaltmadığının değerlendirildiği araştırmalarda, her zaman deneysel çalışmalar başlığı altındaki çalışma düzenleri kullanılmalıdır. Bir araştırmaya başlanmadan önce araştırılan konuya en iyi yanıtı bulmaya yardımcı olacak araştırma düzeni, pratik kısıtlılıklar da göz önüne alınarak planlanmalı ve bir araştırma protokolü yazılmalıdır.

## Kohort Çalışmalar

### Prospektif Kohort Çalışmalar

Kohort çalışmalarda temel prensip, çalışmaya başlandığı tarihte çalışmada araştırılan hastalığı olmayan bir grup insanın, yine araştırmacılar tarafından belirlenen bir süre boyunca izlenmesine dayanır. Bu grubun, yani kohortun, seçimi araştırmanın amacı ve bazı pratik gereklilikler göz önüne alınarak yapılır.

İzlem süresi boyunca bu kişilerde risk faktörlerine maruziyet ve araştırılan hastalığa yakalanıp yakalanmadıkları yakından takip edilir. Araştırma süresinin sonunda maruziyet olan ve olmayan gruplardaki vaka sayısı karşılaştırılır ve potansiyel risk faktörüne maruziyetle araştırılan hastalık arasında bir neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı istatistik metodlardan da yararlanılarak araştırılır. Bir hastalığın insidansı ancak bir kohort çalışmanın sonunda saptanabilir bir bilgidir.

Kohortun seçiminde birçok faktör rol oynar; bunlardan en önemlisi seçilen kohortun araştırılan hastalık için risk grubu olmasıdır. Örneğin, bir cerrahi alan infeksiyonu (CAİ) araştırması planlarken, kohort cerrahiye maruz kalan hastalardan oluşmalıdır, dahili servislerde yatan hastalar bu kohorta alınmamalıdır. Bu konuda biraz daha seçici davranarak CAİ riski en yüksek olan kirli abdominal cerrahilere maruz kalan hastalardan oluşan bir ko-

hort da seçilebilir. Çünkü çalışmanın sonunda bu tür hastalarda daha fazla CAİ vakası olacağından, istatistik değerlendirme daha güçlü olacaktır.

Kohort seçiminde rol oynayan ikinci önemli nokta kohortun içinde maruziyeti olan ve olmayan grupların, hatta mümkünse farklı düzeylerde maruziyet gruplarının bulunmasıdır. Cerrahi alan enfeksiyonları için total parenteral nutrisyonun (TPN) bir risk faktörü olup olmadığı araştırılacaksa, araştırma süresi boyunca kohortta yeterli sayıda TPN alan ve almayan hasta olması gereklidir. Maruziyeti derecelendirmek ve derecesi arttıkça hastalık sıklığının da arttığını göstermek, eğer maruziyet ve hastalık arasında bir ilişki bulunursa sonucun güvenilirliğini artırır. Yukarıdaki örnekte TPN'yi derecelendirmek için bu tedavinin uygulandığı süre kullanılabilir. Bu örnekte hastaların TPN aldığı gün sayısı arttıkça, CAİ sıklığının da arttığının saptanması TPN'nin CAİ için bir risk faktörü olduğunu göstermek açısından çok önemli bir bulgudur.

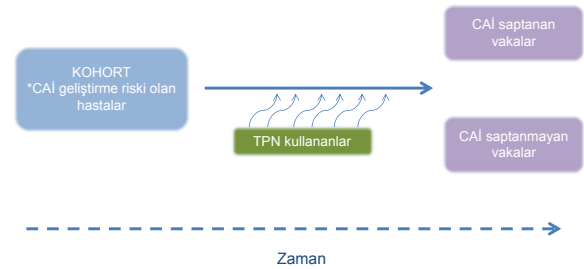
Bazı durumlarda ise risk altındaki bütün bir kohortu izlemek yerine, maruziyete göre iki subkohort seçilerek izlenebilir. Örneğin, bütün cerrahi hastalarını takip etmek yerine en baştan sadece TPN alan (maruziyet grubu) ve almayan hastaların (maruz kalmayan grubun) oluşturduğu subkohortların takibine karar verilebilir.

Kohorta karar verildikten sonra hastaların izlemi sırasındaki önemli noktalar, maruziyetin yakın takibi ve ortaya çıkan vakaların saptanmasıdır. Vakaların saptanmasında tüm vakalar için aynı kriterler kullanılmalı; bu tanı kriterleri önceden belirlenmeli ve protokolde ayrıntılarıyla belirtilmelidir. Örneğin, nozokomiyal pnömoni araştırması yapmak için, hastalara nozokomiyal pnömoni tanısının hangi belirti ve bulgular varsa konulacağı çalışmaya başlanmadan önce ayrıntılı olarak tanımlanmalıdır. Bu alanda yapılan birçok çalışmada Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (*Centers for Disease Control and Prevention-CDC*) siveyans vaka tanımlamaları kullanılmaktadır, fakat bu tanımlamaların duyarlılığının (sensitivite) yüksek olmasına rağmen özgüllüğünün (spesifisite) düşük olduğu unutulmamalıdır. Her türlü çalışmada vakaların tanısının kesinliği çalışmanın güvenilirliğini arttıran bir faktör olduğundan tanı kriterlerinin özgüllüğünün yüksek olması tercih edilmelidir. Çalışmanın

başlangıcında çalışmada araştırılan hastalığı olan bireyler kohorta dahil edilmemelidir. Örneğin, bir CAİ araştırmasında çalışmanın başladığı tarihte CAİ olan vakalar kohorta dahil edilmemelidir. Tekrarlayan enfeksiyonların veya ilk epizottan sonraki epizodların çalışmaya dahil edilip edilmeyeceği ise çalışmanın amacına bağlıdır. Ancak, genelde ilk ataktan sonraki enfeksiyon vakalarını çalışmaya dahil etmek çalışmanın değerlendirilmesini zorlaştırabileceği için bundan uzak durmak araştırmacıların işlerini kolaylaştırır ve çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde hata yapma riskini azaltır.

Prospektif kohort çalışmaların gözlemsel çalışmalar arasında en değerli çalışmalar olarak değerlendirilmesinin nedenlerinden biri kohorttaki maruziyetin ayrıntılı olarak takip ve kayıt edilmesine olanak sağlamasıdır. Yukarıda verilen TPN örneğinde, kohorttaki hangi hastanın hangi günlerde TPN alıp almadığı, TPN'nin başlangıç ve bitiş tarihleri kayıt edilebilir ve bu bilgilerin toplanması için hasta dosyasındaki kayıtlara bağlı kalmak zorunda kalınmadan güvenilir bilgi toplanır.

Kateter kullanımı, TPN verilmesi gibi kalıcı olmayan, sadece kullanıldığı dönemde riski arttıran maruziyetler için hasta-gün kavramı kullanılır. Bu kavramın temelinde çalışmanın temel biriminin hasta yerine her hastanın her bir günü olması yatar. Bunun için bir hastanın araştırılan risk faktörüne maruz kaldığı ve kalmadığı her gün tek tek sayılır, insidans hızı hesaplanması için bütün hastaların maruziyet olan ve olmayan günleri toplanır ve hesaplamalarda kullanılır. Örneğin, damar içi kateter kullanımına bağlı enfeksiyonların insidans hızı (*incidence rate*) hesaplanırken kohorttaki damar içi kateter kullanımına bağlı enfeksiyon sayısı, tüm hastaların damar içi kateter kullandığı günlerin toplamına bölünür.



\*CAİ: Cerrahi alan enfeksiyonu  
Şekil 1. Prospektif Kohort Çalışma



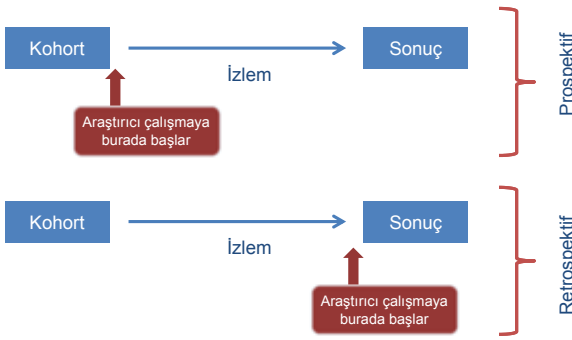


### Retrospektif Kohort Çalışmalar

Retrospektif kohort çalışmalar tutulmuş kayıtlara dayanılarak yapılır, bu nedenle bu çalışmalarda kullanılan kayıtların doğru ve güvenilir tutulmuş olması çok önemlidir. Bu tür çalışmalarda, kohort geçmiş bir tarihte oluşturulur ve belirli bir zaman süresince maruziyet ve hastalık açısından yine kayıtlara dayanarak izlenir. Çalışma planlanırken kohortun nasıl oluşturulacağı, hangi tarihten başlanarak ne kadar süreyle izleneceği araştırmacılar tarafından belirlenir ve prospektif kohort çalışmalarda olduğu gibi kohorttaki hastalardaki maruziyet durumu ve ortaya çıkan vakalar saptanır. Yine prospektif kohort bir çalışmada olduğu gibi vakalara nasıl tanı koyulacağına, maruziyetin nasıl tanımlanacağına dair kriterler çalışma planlama aşamasında belirlenmelidir. Değerlendirme de prospektif kohort çalışmalar gibi yapılır; yani izlem süresinin sonunda maruziyet olan ve olmayan gruplardaki vaka sayısı karşılaştırılır ve potansiyel risk faktörüne maruziyetle, hastalık arasında bir neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı araştırılır. Vakaların belirlenmesi ve maruziyetin değerlendirilmesine yönelik her şey prospektif kohort çalışmalarda anlatıldığı gibi yapılmalıdır. Retrospektif kohort çalışma örneği aşağıda verilmiştir:

Vankomisin kullanımının, vankomisine dirençli enterokok (VRE) infeksiyonu için bir risk oluşturup oluşturmadığını araştırmak isteyen bir çalışma için 01 Ocak 2000 - 31 Aralık 2005 tarihleri arasında dahiliye servislerinde yatan tüm hastalar kohort olarak kabul edildi. Bu hastaların hastanede yattıkları tarihten, taburcu olana kadarki sürenin retrospektif olarak hasta dosyalarından takip edilmelerine karar verildi. Hasta dosyalarından yapılan takip süresince (hastanede kaldıkları süre) her hastanın vankomisin alıp almadığı ve VRE infeksiyonu geliştirip geliştirmediği belirlendi. Ayrıca, vankomisin alan hastaların kaç gün süreyle vankomisin aldığı kaydedildi. Çalışmanın sonunda vankomisin alan ve almayan hastalardaki VRE infeksiyonu sıklığı karşılaştırıldı, ek olarak bu sıklığın vankomisine maruziyet süresi uzadıkça (maruziyetin derecelendirilmesi) artıp artmadığı incelendi.

Bu örnekten de anlaşılacağı gibi, retrospektif kohort çalışmaların en önemli kısıtlılığı geçmişte tutulmuş kayıtlara dayanıyor olmalarıdır. Bir hastanın VRE infeksiyonu olup olmadığını, vankomisin alıp almadığını hep dosya kayıtlarına dayanarak saptamak gerekir. Özellikle ülkemizde birçok hastanede hasta dosyalarının veya diğer kayıt sistemlerinin geçmişe dönük kayıtların güvenilir şekilde saptanmasına olanak verecek kalitede olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.



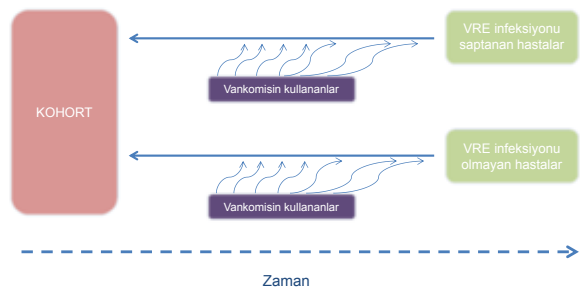
Şekil 2. Prospektif ve retrospektif kohort çalışma

## Vaka-Kontrol Çalışmaları

Vaka-kontrol çalışmalarının metodolojisinde son yıllarda önemli gelişmeler olmuş ve birçok değişik alt grubu tanımlanmıştır. Vaka-kontrol çalışmalarında araştırılan hastalığı olanlar yani 'vakalar' ve bu hastalığı olmayanlardan alınan bir örneklem yani 'kontroller' kullanılır ve bu iki grupta maruziyetin sıklığı araştırılır. Dikkat edilecek olursa bu yöntem kohort çalışma mantığının tersine kullanılışdır; maruz kalan ve kalmayan gruplardaki vaka sayılarını karşılaştırmak yerine, vakalar ve kontrollerdeki 'maruziyet' oranı karşılaştırılır. Vaka-kontrol çalışmalarının sonucunda saptanan orana 'odds oranı' (*odds ratio*) adı verilir. İngilizce bir kelime olan 'odds', anlam olarak bir şeyin olma olasılığının o şeyin olmama olasılığına oranını ifade eder. Bir vaka-kontrol çalışması sonucunda elde edilen odds oranının 2 olması, bu vakalarda kontrollere göre maruziyetin 2 kat fazla olduğu anlamına gelir ki buna 'maruz kalma odds oranı' denir. Ancak, bu sayı aynı zamanda matematiksel olarak 'hastalık odds oranına' eşittir, yani maruziyet olan grupta hastalık odds'unun maruziyet olmayan gruptan 2 kat fazla olduğunu da gösterir. Bir hastalığın odds oranı klinik kullanımda anlaşılabilirliği biraz güç bir kavramdır. Hastalığın odds oranının esas önemi, doğru yapılmış bir vaka-kontrol çalışmada odds oranının bir kohort çalışma gibi maruziyete bağlı relatif riske yaklaşık olarak eşit olmasıdır. Fakat bunun olabilmesi için vaka-kontrol çalışmasının kontrol seçiminde uyulması gereken önemli kurallara sahiptir. Kontrollerin seçimi vaka-kontrol çalışmalarının en önemli kısmıdır, bu seçimin nasıl yapıldığına göre vaka-kontrol çalışmalarının alt-tipleri vardır ve yine bu konuda yapılan hatalar çalışmanın güvenilirliğini önemli ölçüde etkiler.

Bu yazıda vaka-kontrol çalışmalarının tüm alt-tipleri anlatılmayacaktır, hastane enfeksiyonları alanında en sık kullanılan "vaka-tabanlı vaka-kontrol çalışmaları" anlatılacaktır.

Hastane enfeksiyonları alanında kullanılan vaka-kontrol çalışmalarında, vakalar araştırılmakta olan hastane enfeksiyonu saptanan kişilerdir, kontroller ise hastanede yatmakta olan fakat hastane enfeksiyonu olmayanlardan seçilir. Özellikle vaka sayısının az olduğu durumlarda, çalışmanın gücünü arttırmak için kontrollerin sayısı artırılabilir. Her vaka için 1 ila 4 arasında kontrol seçilebilir, bu sayının 4'den fazla olmasının ise ek bir yararı yoktur. Vaka-kontrol çalışmalarla ilgili önemli bir yanlış anlaşılma bu çalışmaların geriye dönük yapılması gerektiğidir. Halbuki bu çalışmalar ileriye dönük (prospektif) olarak yapılabilir ve özellikle de kontrollerin vakalarla eş zamanlı seçilmesi (*concurrent controls*) ve çalışmaya alınması, bazı hataları (bias) önlemeye yardımcı olur. Hastane enfeksiyonları alanında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasına örnek olarak yukarıda kullanılan bir örneği vererek vaka-kontrol ve kohort çalışmalar arasındaki farkı da vurgulayabiliriz. Daha önceden kullanılan vankomisin bir hastada VRE enfeksiyonu için risk faktörü olup olmadığını saptamaya yönelik bir vaka-kontrol çalışma planlandı. Bir yıl süreyle hastanede her VRE enfeksiyonu tanısı konulduğunda, aynı serviste o sırada yatmakta olan ve VRE enfeksiyonu olmayan 2 hasta kontrol olarak seçildiler. Hem vakaların hem de kontrol hastalarının daha önce vankomisin kullanıp kullanmadığına bakıldı. Bir yılın sonunda, vakaların ve kontrollerin vankomisin kullanımları başka VRE risk faktörleri de göz önüne alınarak karşılaştırıldı. Bu şekilde tasarlanan bir çalışmada bulunan odds oranı vankomisin kullanımının VRE enfeksiyonu için bir risk faktörü olup olmadığını gösterir.



Şekil 3. Vaka-kontrol çalışması

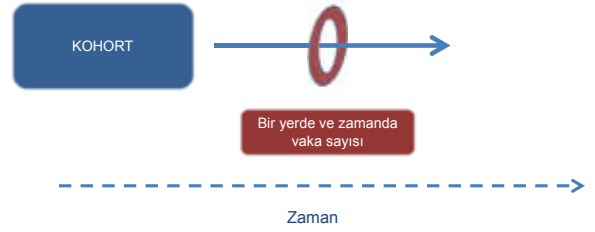
## Vaka-Kontrol ve Kohort Çalışmaların Karşılaştırılması

Prospektif kohort çalışmalar en değerli gözlemsel çalışma tipidir. Kohort çalışmaların en başta gelen avantajları insidans ve relatif risk hesaplamalarına olanak sağlamasıdır. Kohort çalışmalarda hata (bias) yapma olasılığı, vaka-kontrol çalışmalara göre daha azdır. Prospektif kohort çalışmalarda maruziyetin saptanması, ölçülmesi veya vakaların saptanması ile ilgili bilgiler hem vaka-kontrol hem de retrospektif kohorta göre çok daha güvenilir biçimde toplanır. Kohort çalışmaların en önemli dezavantajları ise çok zaman almaları, yapılmaları için daha yüksek oranda bütçe gerektirmeleri ve nadir görülen hastalıklarda yeterli vaka sayısına ulaşabilmek için büyük örneklem ve uzun takip süresi gerektirmeleridir.

Vaka-kontrol çalışmaların avantajları arasında daha küçük bir örneklemle birçok risk faktörünü araştırmaya olanak sağlamaları sayılabilir. Özellikle çok sık rastlanmayan hastalıklar için vaka-kontrol çalışmaları kullanılır. Vaka-kontrol çalışmaları daha çabuk yapıldıkları, daha az örneklem gerektirdikleri için daha küçük bir bütçe ile yapılabilirler. Bu çalışmaların en önemli dezavantajları ise insidans ve relatif risk hesaplamaya olanak sağlamamaları, kontrol seçimini doğru yapmanın zorluğu ve bu seçimin yanlış yapıldığı zaman çalışmanın güvenilirliğini etkileyecek önemli hatalar ortaya çıkarmasıdır.

## Kesitsel Çalışmalar

Kesitsel çalışmalar, belirli bir anda veya zaman aralığında risk altındaki bir grubun incelenmesidir. Çalışma grubu doğru belirlendiği takdirde kesitsel bir çalışma 'bir kohortun resminin çekilmesi' gibi düşünülebilir. Bu tür çalışmalarda, bir hastalığın prevalans hızı saptanabilir, bu nedenle kimi zaman 'prevalans çalışması' olarak da adlandırılırlar. İnsidans ve prevalans hızları arasındaki fark çok önemlidir. İnsidans belirli bir süre içinde, hastalığı olmayan kişilerde yeni ortaya çıkan hastalık sayısının, başlangıçta kohortta bulunan kişi sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Prevalans hızı ise çalışma yapıldığı andaki tüm vakaların, yani hem yeni, hem de eski vakaların sayısının, çalışma yapılan toplam kişi sayısına bölünmesiyle bulunur. Bu nedenle prevalans hızı, sadece çalışmanın yapıldığı zamanda ve



Şekil 4. Kesitsel çalışma

yerde o anda hasta olanların oranını gösterir, risk faktörü araştırmak veya herhangi bir girişimin uygunluğu ile ilgili yorumda bulunmak için uygun bir çalışma tasarımı değildir. En önemli kullanım alanı bir hastalığın yükünün belirlenmesi ve bunun için gerekli kaynakların (oda sayısı, personel, bütçe vb.) planlanmasıdır. Örneğin, hastane politikası olarak bazı dirençli mikroorganizmalarla infekte hastalar için izolasyon planlanıyorsa, bunun için kaç izolasyon odası gerektiğini hesaplayabilmek için, hastanede her an bu mikroorganizmayla infekte kaç hasta olabileceğini tahmin etmek gereklidir. Böyle bir durum için kesitsel bir çalışma en uygun çalışma düzenidir. Hastane infeksiyonları alanında yapılan kesitsel çalışmalara örnek olarak 'nokta prevalans' çalışmaları verilebilir. Bu çalışmalarda belirli bir günde tüm hastanede sürveyans yapılır ve o günde kaç hastanın hastane infeksiyonu olduğu saptanır, bu sayı yine aynı günde hastanede yatmakta olan hasta sayısına bölünerek hastanedeki hastane infeksiyonu oranı bulunur. Bu türde çalışmalardan elde edilen sonucun kullanımı çok kısıtlıdır; sadece aynı hastanenin aynı şekilde yapılan başka bir çalışma sonucuyla karşılaştırılabilir, ancak bu karşılaştırma sayıdaki artış veya azalmayla ilgili yorum yapılmasına olanak vermez.

### Kaynaklar

1. Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
2. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in Medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1987.
3. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology: Beyond the Basics. Gaithersburg, MD: Aspen: 2000.
4. Freeman J, Tokars J. Modern Quantitative Epidemiology in the Hospital. In: Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control. 3'üncü baskı. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004:19-48.
5. Aşçıoğlu AS, Hayran M. Hastane İnfeksiyonlarına Epidemiyolojik Bakış. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 1997; 1:13-37.
6. Kung-Jong L. Statistical Estimation of Epidemiological Risk. England: John Wiley & Sons, 2004
7. Tolley EA. Biostatistics for Hospital Epidemiology and Infection Control. Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control. 3'üncü baskı. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004:49-82.