

Hastane İnfeksiyonları Araştırmalarında Kullanılan Gözlemsel Çalışma Tasarımları

Dr. Sibel AŞÇIOĞLU*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

Gözlemsel çalışma tasarımları (observational study designs) klinik bilimlerde en sık kullanılan araştırma düzenleridir. Müdahale çalışmalarını başlığı altında yer alan randomize kontrollü çalışmalar neden-sonuç ilişkilerini açıklamakta çok daha güvenilir olmalarına rağmen, hem etik olarak her durumda kullanılamamaları, hem de yapılmasını zor ve pahalı olduğundan dolayı daha az kullanılmaktadır. Hastane infeksiyonları alanında da randomize kontrollü çalışmalar nadiren yapılabilmektedir. Buna rağmen, yine bir müdahale çalışması alt tipi olan yarı-deneysel çalışmalar sıklıkla kullanılmaktadır. Yarı-deneysel çalışmalar derginin bu sayısındaki diğer bir makalede ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Gözlemsel çalışma düzenleri üç tiptir:

1. Kohort çalışmaları,
2. Vaka-kontrol çalışmaları,
3. Kesitsel çalışmalar.

Tüm bu çalışmaların ortak amacı, vakalar ve olası nedenler (epidemiyolojide bunlar için kul-

lanılan genel terim "maruziyet"tir.) arasındaki ilişkiyi açıklamaktır. Bunun için de çalışmanın sonunda vakalar ve maruz kalınan etkenler arasında anlamlı bir istatistiksel 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 ÇALIŞMALAR

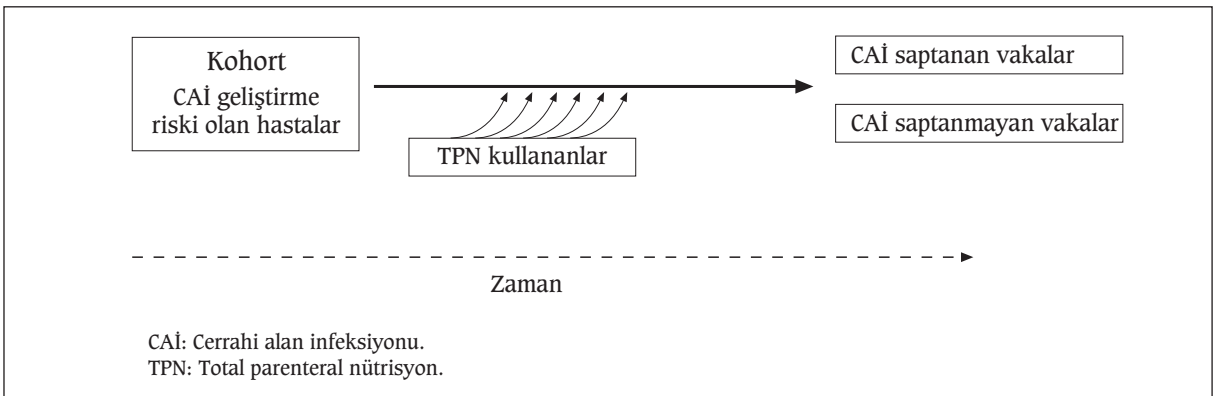
A. Prospektif Kohort Çalışmalar (Şekil 1)

Kohort çalışmalarda temel prensip, çalışmaya başlandığı tarihte araştırılan hastalığı olmayan bir grup insanın, yine araştırmacılar tarafından belirlenen bir süre boyunca izlenmesidir. 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 maruziyet ile araştırılan hastalık arasında bir neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı istatistiksel metotlardan da yararlanılarak araştırılır. Bir hastalığın insidansı, ancak kohort çalışmanın sonunda saptanabilir bir bilgi-

dir. 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 oluşmalı, 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 kohort 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, hatta mümkünse farklı seviyelerde maruziyet gruplarının bulunmasıdır. CAİ'ler için total parenteral nütrisyon (TPN)'un bir risk faktörü olup olmadığı araştırılacaksa, araştırma süresi boyunca kohortta yeterli sayıda TPN alan ve almayan hasta olması gereklidir. Maruziyeti seviyelendirmek ve seviye arttıkça hastalık sıklığının da arttığını göstermek, eğer maruziyet ve hastalık arasında bir ilişki bulunursa bu sonucun güvenilirliğini artırır. Yukarıdaki örnekte TPN'yi seviyelendirmek için bu tedavinin uygulandığı süre kullanılabilir ve 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 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 hastaların (maruziyet grubu) ve uygun sayıda da almayan hastaların (maruz kalmayan grubun) oluşturduğu bir kohortun takibine de 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 kullanılmalıdır. Bu tanı kriterleri önceden ayrıntılı olarak belirlenmeli ve protokolde ayrıntılı olarak belirtilmelidir. Örneğin; nozokomiyal pnömoni araştırması için hangi belirti ve bulgular varsa, bir hastaya nozokomiyal pnömoni tanısı konulacağı çalışmaya başlanmadan ayrıntılı olarak belirlenmelidir. Bu alanda yapılan birçok araştırmada "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" süreyans vaka tanımlamaları kullanılmaktadır. Fakat bu tanımlamaların duyarlılığı (sensitivite) yüksek olmasına rağmen özgüllüğünün (spesifisite) düşük olduğu unutulmamalıdır. Her türlü çalışmada vakaların tanısının kesinliği çalışmanın güvenilirliğini arttıran bir faktördür, bu nedenle tanı kriterlerinin özgüllüğünün yüksek olması tercih edilmelidir. Çalışmanın başlangıcında araştırılan hastalığı olanlar zaten kohorta dahil edilmemelidir, örneğin; bir CAİ araştırmasında, çalışmanın başladığı tarihte CAİ olan vakalar kohorta alınmaz. Tekrarlayan infeksiyonların veya ilk epizoddan sonraki epizodların çalışmaya dahil edilip edilmeyeceği çalışmanın amacına bağlıdır. Fakat genelde ilk ataktan sonraki infeksiyon vakalarını çalışmaya dahil etmek, çalışmanın değerlendirilmesini çok zorlaştırabileceği için bundan uzak durmak araştırmacıların işlerini kolaylaştırır ve hasta riskini azaltır.

Prospektif kohort çalışmalarının gözlemsel çalışmalar arasında en değerli çalışmalar olarak değerlendirilmesinin nedenlerinden biri de, kohorttaki maruziyetin ayrıntılı olarak takip ve kayıtlarının yapılmasıdır. Yukarıdaki



Şekil 1. Prospektif Kohort Çalışma.

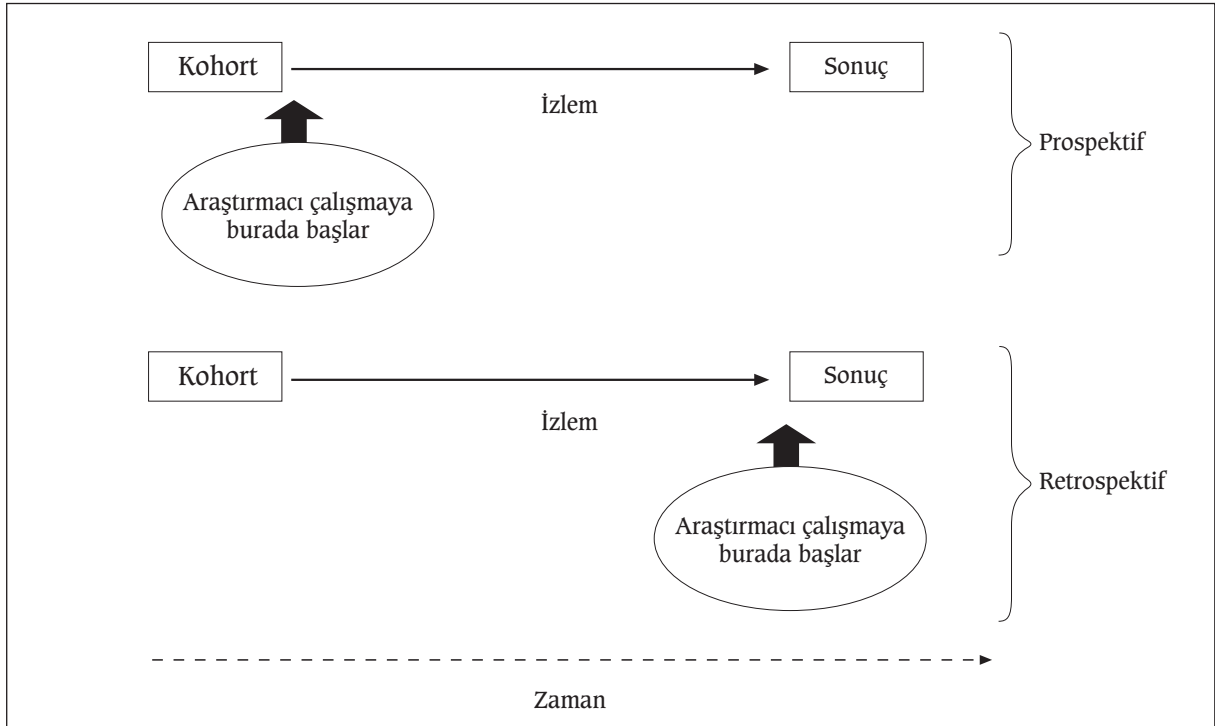
TPN örneğinde, kohorttaki hangi hastanın hangi günlerde TPN alıp almadığı, TPN'nin başlayış ve bitiş tarihleri kayıt edilebilir ve bu bilgilerin toplanması için dosya kayıtlarına mecbur kalınmaz, güvenilir bilgi toplanır. Kateter kullanımı, TPN verilmesi gibi kalıcı olmayan, sadece kullanıldığı dönemde riski artıran maruziyetler için "hasta-gün" kavramı kullanılır. Bu kavramın temelinde hasta yerine her hastanın, her bir gününün, çalışmanın temel birimi olması yatar. Bunun için bir hastanın araştırılan risk faktörüne maruz kaldığı ve kalmadığı her gün tek tek sayılır, insidans hızının hesaplanması için bütün hastaların maruziyet olan ve olmayan günleri toplanır ve hesaplamalarda kullanılır. Örneğin; damar içi kateter kullanımına bağlı infeksiyonların insidans hızı (insidance rate) şu şekilde hesaplanır; kohorttaki damar içi kateter kullanımına bağlı infeksiyon sayısı, tüm hastaların damar içi kateter kullandığı günlerin toplamına bölünür.

B. Retrospektif Kohort Çalışmalar (Şekil 2)

Retrospektif kohort çalışmaları tutulmuş kayıtlara dayanılarak yapılır, bu nedenle doğru ve güvenilir kayıt tutulmuş olması çok önemlidir. Bu tür çalışmalarda, kohort geçmiş bir tarihte oluşturulur ve belli bir zaman süresince maruziyet ve hastalık açısından yine kayıtlara dayanıla-

rak izlenir. Çalışma planlanırken kohortun nasıl oluşturulacağı, hangi tarihten başlanarak ne kadar süreyle izleneceği araştırmacılar tarafından belirlenir ve prospektif kohort çalışmalarda olduğu gibi kohortta yer alan 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 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 çalışmaları bölümünde 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 kadar



Şekil 2. Prospektif ve Retrospektif Kohort Çalışma.

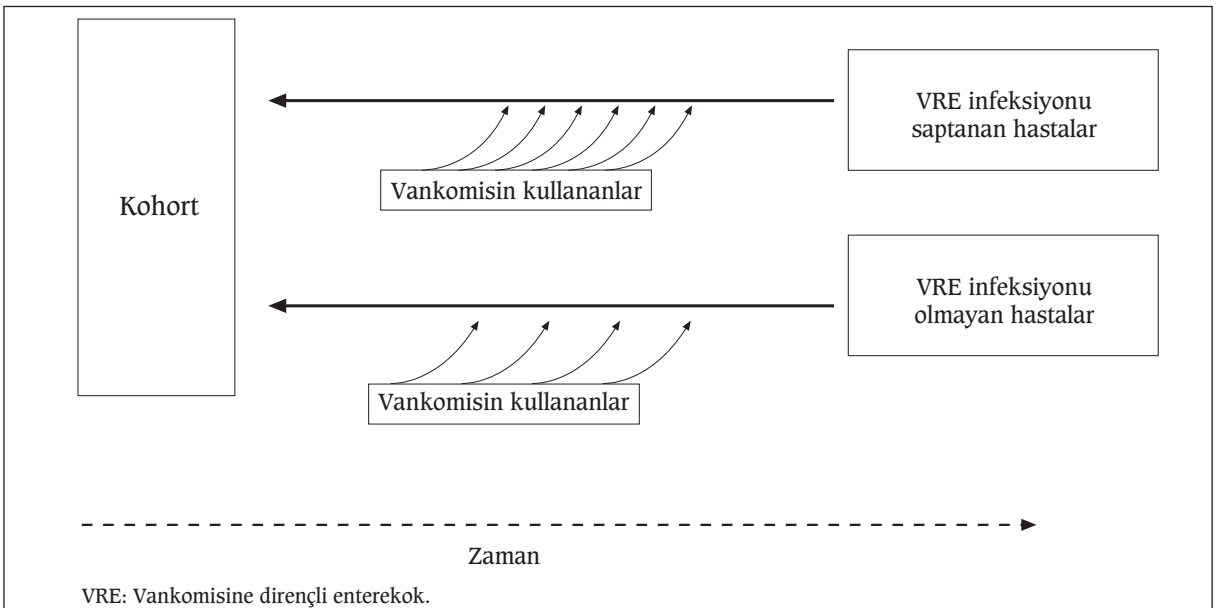
geçen sürenin retrospektif olarak dosyalardan takip edilmesine karar verildi. Bu takip süresince (hastanede kaldıkları süre) her hastanın vankomisin alıp almadığı ve VRE infeksiyonu geliştirip geliştirmediği belirlendi. Ayrıca, vankomisin alan hastaların kaç gün süreyle vankomisin aldığı kaydedildi. Çalışmanın sonunda vankomisin alan ve almayan hastalardaki VRE infeksiyonu sıklığı karşılaştırıldı, ayrıca bu sıklığın vankomisine maruziyet süresi uzadıkça (maruziyetin seviyelendirilmesi) artıp artmadığı incelendi.

Yukarıdaki örnekten de anlaşılacağı gibi, retrospektif kohort çalışmalarının en önemli kısıtlılığı geçmişte tutulmuş kayıtlara dayanıyor olmasıdır. Bir hastanın VRE infeksiyonu olup olmadığını, vankomisin alıp almadığını hep dosya kayıtlarına dayanarak saptamak gerekir. Ancak, ülkemizde birçok hastanede hasta dosyaları veya diğer kayıt sistemleri bunların güvenilir şekilde saptanmasına olanak verecek kalitede değildir.

VAKA-KONTROL ÇALIŞMALARINI (Şekil 3)

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, kohort çalışma mantığının tersine kullanılışdır; maruz kalan ve kalmayan grup-

lardaki vaka sayılarını karşılaştırmak yerine, vakalar ve kontrollerdeki “maruziyet” oranı karşılaştırılır. Vaka-kontrol çalışmalarının sonucunda saptanan orana “odds oranı [odds ratio (OR)]” adı verilir, “odds” sözcüğü İngilizcedir ve anlam olarak bir şeyin olma olasılığının olmamasına oranını ifade eder. Bir vaka-kontrol çalışması sonucunda elde edilen odds oranı 2 ise, bu, vakalarda kontrollere göre maruziyetin iki kat fazla olduğunu gösterir ki, buna “maruz kalma odds oranı” denir. Ancak bu sayı aynı zamanda matematiksel olarak “hastalık odds oranı”na eşittir, yani maruziyet olan grupta hastalık odds oranının maruziyet olmayan gruptan iki kat fazla olduğunu da gösterir. Bir hastalığın odds oranı klinik kullanımda anlaması biraz güç bir kavramdır ve esas önemi, doğru yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında, odds oranının bir kohort çalışma gibi maruziyete bağlı rölative riske yaklaşık olarak eşit olmasıdır. Fakat bunun olabilmesi için vaka-kontrol çalışmasının kontrol seçiminde uyulması gereken önemli kuralları vardır. 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 infeksiyonları alanında en sık kullanılan “vaka-tabanlı vaka-kontrol çalışmaları” anlatılacaktır.



Şekil 3. Vaka-Kontrol Çalışması.

Hastane enfeksiyonları alanında kullanılan vaka-kontrol çalışmalarında vakalar, araştırılmakta olan hastane enfeksiyonu saptanan kişilerdir, kontroller ise hastanede yatmakta olan, fakat hastane enfeksiyonu olmayanlar arasından seçilir. Özellikle vaka sayısının az olduğu durumlarda, çalışmanın gücünü arttırmak için kontrollerin sayısı artırılabilir. Her vaka için 1-4 arasında kontrol seçilebilir, bu sayının dörtten fazla olmasının ek bir yararı yoktur. Vaka-kontrol çalışmalarıyla 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 çalışması planlandı. Bir yıl süreyle hastanede her VRE enfeksiyonu tanısı konulduğunda, aynı serviste o sırada yatmakta olan ve VRE enfeksiyonu olmayan iki hasta kontrol olarak seçildi. 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 çalışmada bulunan odds oranı, vankomisin kullanımının VRE enfeksiyonu için bir risk faktörü olup olmadığını gösterir.

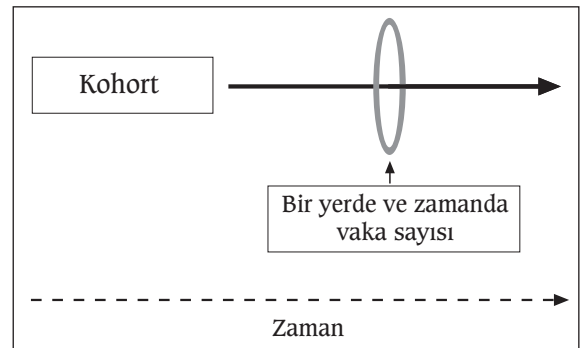
VAKA-KONTROL ve KOHORT ÇALIŞMALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Prospektif kohort çalışmalar en değerli gözlemsel çalışma tipidir. Kohort çalışmaların en başta gelen avantajları insidans ve rölatif risk (RR) hesaplamalarına olanak sağlamasıdır. Kohort çalışmalarda hata (bias) yapma olasılığı vaka-kontrol çalışmalarına 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 çok zaman almaları, daha pahalı olmaları ve nadir görülen hastalıklarda yeterli vaka sayısına ulaşabilmek için büyük örneklem ve uzun takip süresi gerektirmeleridir.

Vaka-kontrol çalışmalarının avantajları ise daha küçük bir örneklemeyle birçok risk faktörünü araştırmaya olanak sağlamalarıdır. Özellikle çok sık rastlanmayan hastalıklar için vaka-kontrol çalışmaları kullanılır. Vaka-kontrol çalışmaları daha çabuk yapıldıkları, daha az örneklem gerektirdikleri için daha ucuza mal olur. En önemli dezavantajları insidans ve RR hesaplamalarına olanak sağlamamalarıdır. Ayrıca, kontrol seçimini doğru yapmak zordur ve yanlış yapıldığı zaman çalışmanın güvenilirliğini etkileyecek önemli hatalar ortaya çıkar.

KESİTSEL ÇALIŞMALAR (Şekil 4)

Kesitsel çalışmalar, belli bir anda veya zaman aralığında risk altındaki bir grubun incelenmesidir. Çalışma grubu doğru belirlendiği takdirde kesitsel bir çalışmayı "bir kohortun resminin çekilmesi" gibi düşünebiliriz. Bu tür çalışmalarda, bir hastalığın prevalans hızı saptanabilir, o 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, çalışmanın yapıldığı toplam kişi sayısına bölünmesiyle bulunur. Bu nedenle prevalans hızı, sadece çalışmanın yapıldığı zamanda ve 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, para vb.) planlanmasıdır. Örneğin; hastane politikası olarak bazı dirençli mikroorga-



Şekil 4. Kesitsel Çalışma.

nizmalarla 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 bir çalışma örneği "nokta prevalans" çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda belli bir günde tüm hastanede sürveyans yapılır ve o gün kaç hastanın hastane infeksiyonu olduğu saptanır. Bu sayı yine aynı günde hastanede yatmakta olan hasta sayısına bölünerek, hastanedeki hastane infeksiyonu oranı bulunur. Bu çalışmadan elde edilen sonucun kullanımı çok kısıtlıdır. Sadece, aynı hastanenin aynı şekilde yapılan başka bir çalışma sonucuyla karşılaştırılabilir, ancak bu 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. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004:19-48.
5. Aşçıoğlu AS, Hayran M. Hastane infeksiyonlarına 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. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004:49-82.

YAZIŞMA ADRESİ

Yrd. Doç. Dr. Sibel AŞÇIOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

06100 Sıhhiye-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 24.11.2006 Kabul Tarihi: 28.11.2006