

# Hastane İnfeksiyonları Araştırmalarında İstatistiksel Analiz

Dr. Mutlu HAYRAN\*

\* Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Preventif Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Tıbbi yayınlarda verilen mesajlara, ilgili çalışmanın istatistiksel analiz sonuçlarına dayanarak yazılan tartışma ve çıkarımlar temel oluşturmaktadır. Bu nedenle yanlış yapılmış olan bir istatistiksel analiz yanlış çıkarımlara, yanlış mesajların yayılmasına ve kanıta dayalı tıbbi uygulamanın yanlış yapılmasına yol açacaktır. İstatistiksel analizin tam olarak doğru yapılmasını engelleyebilecek, veri yönetiminden final analiz raporunun yazımına kadar gerçekleştirilen birçok basamakta yapılacak hatalar da veri kalitesini ve dolayısıyla çalışmanın geçerliliğini etkileyecektir. Ancak veri kalitesine gereken özen gösterildiği takdirde yapılan istatistiğin ve buradan yapılacak çıkarımların uygunluğu önemli hale gelir.

Çalışmada kullanılması gereken uygun analiz yöntemine karar verebilmek için aşağıdaki dört ana gruptaki soruları sormak gereklidir.

1. Bağımlı ve bağımsız değişkenler hangileridir?

2. Değişkenlerin ölçüm türleri nelerdir? Ölçüm sayısal ise normal dağılım göstermekte midir?

3. Ölçümler bağımlı mı yoksa bağımsız mıdır?

4. Tasarımda kaç farklı çalışma ya da ölçüm grubu bulunmaktadır? Tek çalışma grubu varsa farklar mı, ilişkiler mi incelenmektedir?

Bu dört soruda söz edilen önemli kavramlar aşağıda açıklanmaktadır.

## 1. BAĞIMLI ve BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLER

Esas olarak incelenen ve gruplar arası farkları ya da başka değişkenlerin değişiminden ne şekilde etkilendiği araştırılan olay ya da durum bağımlı değişkendir. Bağımsız değişken ise esas olarak incelenen değişkendeki değişimlere neden olan olay ya da durumdur. Bir neden-sonuç ilişkisi düşünüldüğünde bağımsız değişken neden, bağımlı değişken ise sonuç olarak tanımlanabilir. Bağımsız değişken olarak belirlenen etkenlerin, bağımlı değişken üzerinde farklı etkileri bulunacak ve bağımlı değişken bu etkiler sonucunda farklı değerler alacaktır. Örneğin; yaşın kan basıncı üzerindeki etkilerinin çalışıldığı bir analizde yaş bağımsız değişken, kan basıncı ise bağımlı değişkendir.

Bağımsız değişkenler çalışma başında kontrol altına alınmış sonuç üzerindeki etkisi incelenmek istenen primer müdahale değişkenleri olabileceği gibi (çalışma ilacı verildi/verilmedi vb.), çalışmada kontrol dışı olan, fakat sonradan analiz sırasında etkileri tanımlanmak istenen de-

ğişkenler ya da etkileri ana değişkenin etkisinden artırılarak incelenmek istenen kontrol değişkenleri de olabilir (yaş etkisi, eş zamanlı diyabet varlığının etkisi gibi). Bu tür durumlarda, ana değişken dışında bu değişkenler de bağımsız değişken olarak analize konur ve çoklu analiz teknikleri (birden fazla bağımsız değişkenin olduğu analiz teknikleri) kullanılır.

## 2. ÖLÇÜM TÜRLERİ

### a. Nominal Ölçüm

Nominal ölçüme sahip bir değişkende ölçüm düzeyleri arasında bir sıralama, fark ya da oran/orantı ilişkisi yoktur. Örneğin; hastanın ölüm nedeninin kaydedildiği bir çalışmada bu veri;

1. Kardiyovasküler olay,
2. Serebrovasküler olay,
3. İnfeksiyon,
4. Kanseri,
5. Diğer

olarak kaydedilmiş ise bu, nominal değişkene bir örnek oluşturur. Kodlamalarda kullanılan 1-5 arasındaki sayılar arasında yapılacak olan bir matematiksel işlem anlamlı olmayacaktır. Ya da 2, yani serebrovasküler olay 1'den, yani kardiyovasküler olaydan daha üstün ya da daha fazla bir değeri göstermez.

### b. Ordinal Ölçüm

Ordinal bir değişkende ölçüm düzeyleri arasında bir sıralama vardır. Ancak düzeyler arasındaki uzaklık belli değildir; yani farklar ya da oranlar anlamsızdır. Örneğin; tümörlü hastaların kanser evresinin girildiği bir evre değişkeninde 1= Evre I, 2= Evre II, 3= Evre III ve 4= Evre IV olarak kodlanmış olsun. Burada 1 değeri 2 değerine göre daha düşük bir değeri ifade etmektedir. Ancak 2 ile 1 arasındaki fark 3 ile 2 arasındaki farka eşit değildir. Benzer şekilde 2'nin 1'e oranı, 4'ün 2'ye oranına eşit değildir.

Ordinal ya da nominal değişkenlerin iki gruba olanlarına dikotom değişken adı verilir (örneğin; 0= ateş yok, 1= ateş var ya da 1= erkek, 2= kadın gibi).

### c. Sayısal Ölçüm

Bir değişkenin aldığı değerler tanımlara bağlı gruplamalar yapılarak değil de, gerçek ölçüm-

ler yapılarak belirlendiyse bunlar sayısal ölçümlü değişkenlerdir. Sayısal ölçümle belirlenen değişkenlerde değerler arasında hem sıralama hem de uzaklık kavramları geçerlidir. Yani 10 sayısı ile kodlanmış 10 g/dL'lik bir hemoglobin ölçümü 9 sayısı ile kodlanmış 9 g/dL'lik ölçüme göre daha fazladır. Bu değerler arasındaki fark da (10-9), 11 ve 10 ile kodlanmış hemoglobin değerleri arasındaki farka (11-10) eşittir.

Sayısal ölçüm değişkenleri, interval ölçüm ve oran ölçüm değişkenleri olarak daha alt gruplara da ayrılmaktadır. Bu ayrım genellikle kullanılacak istatistiksel testi değiştirmemekle birlikte, analiz öncesi yapılacak transformasyonlar ve gruplamalar için önemlidir. İnterval ölçüm, aralarında oranlamanın yapılamayacağı gerçek bir sıfır değerine sahip olmayan değişkenlerin ölçümleridir. Bu değerlerin oranları fazla birşey ifade etmezken aralarındaki farklar kullanılabilir. Örneğin; sıcaklık değişkeni için sıfır değeri kullanılan birime göre tanımlanan sanal bir sıfır değeridir. 0° Fahrenheit, 0° Kelvin ve 0° Celsius dereceleri farklı değerlere karşılık gelir. Bu tür değişkenler için oranlar yerine farklar üzerinden analiz yapmak daha uygun olur. Oran değişkenleri için ise gerçek bir sıfır değeri vardır. Örneğin; uzunluğun (aynı yere konmuş iki nokta arasındaki uzaklık) ya da beyaz küre sayısının (bir serum fizyolojik solüsyonu içerisindeki beyaz küre sayısı) gerçek sıfır değerleri olabilir. Bunlar için oranlar üzerinden karşılaştırma yapmak uygundur.

Sayısal değişkenler arasındaki bir başka ayrım da kesikli ve sürekli değişken ayrımıdır. Sayısal değişken örneğin; gravida gibi her reel sayı değerini alamıyor, ancak bazı tam sayı değerlerini alabiliyorsa bu değişken kesikli bir değişkendir. Sürekli değişkenler ise yaş, kan basıncı gibi belki kullanımda tüm basamakları ifade edilmesede reel sayılar üzerinden değer alan değişkenlerdir. Kan basıncı 140 mmHg olarak ifade edilen bir bireyin, eğer özel aletlerle çok ayrıntılı olarak ölçülürse kan basıncının 140.12 olduğu ya da gün gün hesaplanırsa 35 yaşındaki birinin gerçek yaşının 35.12 olduğu bulunabilir, ancak kimsenin gravida değeri 4.2 gibi tam sayılar arası bir değer alamaz. Yüzde değişimler üzerinden yapılacak analiz ve tartışmalar sürekli değişkenler için daha uygundur.

#### d. Normal Dağılım

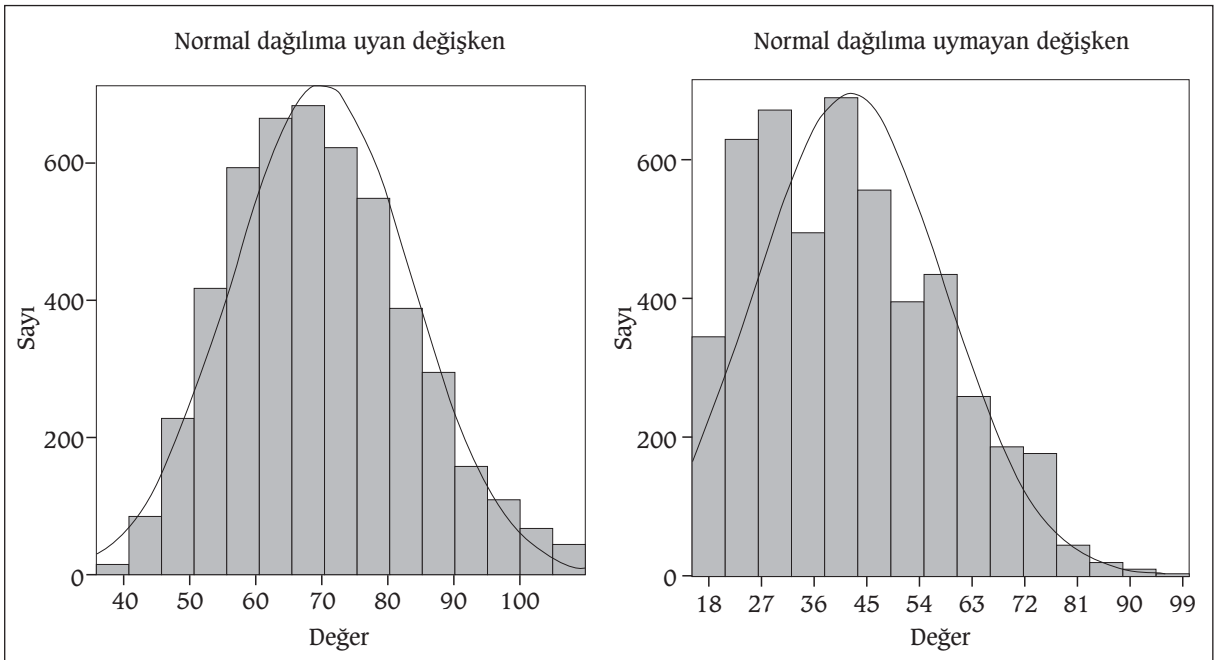
Bir değişken için en sık görülen değerler ortalamaya en yakın değerler ise değerler ortalamadan eşit oranda azaldıkça ya da fazlaştıkça görülme sıklıkları eşit olarak artıyor ya da azalıyor ve değerlerin büyük çoğunluğu (yaklaşık %95'i) ile ortalama arasında 2 standart sapmadan daha az bir fark varsa, bu değişken normal dağılan bir değişkendir. Örneğin; 5000 kişinin yaşı kaydedilmiş ve yaş ortalaması 42.5, yaşın standart sapması da 3.5 olarak hesaplanmış olsun. Bu grupta yaklaşık olarak 42-43 yaş arasındakiler fazla ise, 39 (ortalamadan 3.5 az) yaşından küçüklerin oranı 46 (ortalamadan 3.5 fazla) yaşından büyüklerin oranına eşitse, 32-35.5 yaş arasındakilerin oranı 49.5-53 yaş arasındakilerin oranına eşitse ve buna benzer şekilde ortalamadan aşağı ve yukarı doğru eşit miktarda uzaklaşılarak tanımlanan gruplarda kişilerin oranları eşitse ve bireylerin yaklaşık 4750 (yani yaklaşık %95'i)'si 35.5-49.5 yaş arasında ise "bu değişkenin dağılımı normaldir ya da normal dağılım için kullanılan parametrik testler ile analiz yapılması uygundur" denilebilir. Aksi takdirde nonparametrik testler kullanılır. Şekil 1'de normal dağılan ve dağılmayan değişkenlerin histogramlarına örnekler verilmiştir.

Yukarıdaki tanımlama, normal dağılım kavramının daha kolay anlaşılması için verilmiştir. Bir

makale ya da çalışma raporundan dağılımın bu şekilde kontrol edilmesi, dağılımı gösteren çan eğrileri ya da histogramlar özel olarak verilmediyse mümkün değildir. Ancak, normal dağılımın varlığına işaret eden bazı diğer bildirimler bulunabilir. Örneğin; normal dağılımın bir özelliği de ortalama, ortanca (bireyler sıraya dizildiğinde en ortadaki bireyin değeri) ve mod (en fazla görülen değer) değerlerinin birbirine yakın olmasıdır. Standart sapmanın ortalamaya oranı, yani varyasyon katsayısı %10'un altındadır (yukarıdaki örnekte  $3.5/42= 8.3\%$ ). Bu dağılımların normal olup olmadığını denetleyen istatistiksel testler de bulunmaktadır (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilks gibi) ve bunların sonuçları da verilmiş olabilir.

#### 3. BAĞIMLI ve BAĞIMSIZ ÖLÇÜMLER

Bağımlı ve bağımsız ölçümler ile bağımlı ve bağımsız değişkenler birbirine karıştırılmaması gereken önemli kavramlardır. Ölçümler ile ilgili bahsedilen bağımsızlık kavramı, elde verisi olan bir grup ölçümün bir diğer grup ölçüm ile bağımlı olup olmadığını incelemektedir. İki ya da daha çok ölçüm grubunun birbiri ile bağımlı olup olmadığına karar vermek için aynı bireyin o gruplardaki ölçümlerin birden fazlasına veri verip veremeyeceğini incelemek gerekir. Cinsiyet değişkeni ile yapılmış bir gruplamayı örnek olarak ele alalım. Burada ölçümler kadınların ve erkeklerin



Şekil 1. Normal ve Normal Olmayan Dağılımların Örnek Histogramları.

ölçümleri olarak ikiye ayrılınsın. Kadınların ölçümleri bir grubu, erkeklerin ölçümleri bir diğer grubu oluştursun. Bu çalışmada bireyler cinsiyetlerine göre ya kadın ya da erkek ölçümlerine veri verebilme olanağına sahiptir. Aynı bireyin verisi birden fazla grupta kullanılamaz. Bu nedenle cinsiyet kullanılarak oluşturulan gruplar ve bu gruptaki ölçümler birbirinden bağımsızdır. Erkek grubu ile kadın grubu ölçümleri karşılaştırılacaksa bağımsız gruplar için olan teknikler kullanılmalıdır. Bir diğer gruplama olarak, zaman ile yapılmış bir gruplamayı ele alalım. Kan basıncı bir çalışmada sabah ve akşam olmak üzere iki kez ölçülüyor olsun. Bireyler hem sabah hem de akşam grubunda yapılan ölçümlere veri verdiklerinden, yani aynı bireyden hem sabah hem de akşam grubunda kullanılmak üzere ölçüm yapılabildiğinden, akşam grubu ve sabah grubu ölçümleri birbiriyle bağımlıdır. Buna göre de, sabah ve akşam kan basıncı ölçümleri birbiriyle karşılaştırılacaksa bağımlı gruplarda kullanılan istatistiksel yöntemler doğru bir seçim olacaktır.

### **ÇALIŞMA GRUPLARI ya da ÖLÇÜM GRUPLARININ SAYISI**

Kullanılan istatistiksel analiz yöntemini etkileyen bir diğer faktör, çalışmadaki grupların sayısıdır. Örneğin; bir Faz II ilaç müdahalesi çalışmasında tek bir ilacın klinik güvenliliği inceleniyorsa grup sayısı birdir. Öte yandan bir Faz III çalışma bir ilacı plaseboyla karşılaştırıyorsa, grup sayısı ikidir. Bir başka çalışma, bir cerrahi yöntemin tek başına kullanılmasının etkinliğini, adjuvan ilaç tedavisi ve adjuvan ilaç ve ışın tedavisi gibi iki ayrı teknikle daha kıyaslıyorsa, grup sayısı üçtür. Bir hasta grubunda tek bir ilacın 6., 12. ve 24. haftalarda kolesterol düzeylerini başlangıca göre anlamlı düzeyde arttırıp arttırmadığı inceleniyorsa, çalışma grubu tek gibi görünmekle birlikte analize esas olan gruplama ölçüm gruplarını; yani başlangıç, 6., 12. ve 24. hafta gruplarını içereceğinden, grup sayısı dördür.

Eğer çalışmada tek bir grup varsa sadece tanımlayıcı istatistikler verilir, istatistiksel analiz yapılmıyor olabilir. Ya da analitik istatistiksel yaklaşım hipotetik bir dağılım ya da değer ile o grubun sonuçlarını karşılaştırmak için kullanılabilir. Bu durum dışında analitik yaklaşım bu grupta başka değişkenler kullanılarak alt gruplar oluşturmak suretiyle de yapılabilir. Yani, tek bir nefrotik sendrom grubu hastada cinsiyete göre gruplar arası farklar inceleniyorsa, burada hasta grubu çalışma ile tek olarak belirlenmiş ve nefro-

tik sendromlu hastalar ile sınırlanmıştır. Ancak bağımsız değişken olarak cinsiyet değişkeni tanımlandığından gruplar arası istatistiksel analiz yöntemlerinin kullanılması mümkündür. Tek grupta yapılabilecek bir başka çalışma ise birden fazla ölçümün birbiriyle ilişkisinin incelenmesidir. Örneğin; kan kolesterol düzeyi ile kan basıncı yüksekliğinin arasındaki korelasyonun tek grup hastada incelendiği bir çalışma, ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya örnektir. Analiz yöntemleri, ölçümler arası farkların veya ölçümler arası ilişkilerin incelenmesi hedeflerinin hangisinin seçildiğine göre de değişmektedir.

Şekil 2, 3 ve 4'teki diyagramlarda bağımlı değişkenin ölçüm türüne, grupların ya da ölçümlerin bağımlılık durumuna, ölçüm grubu sayısına ve bağımsız değişkenlerin sayısına göre en sıklıkla hangi istatistiksel analizlerin kullanıldığı gösterilmektedir.

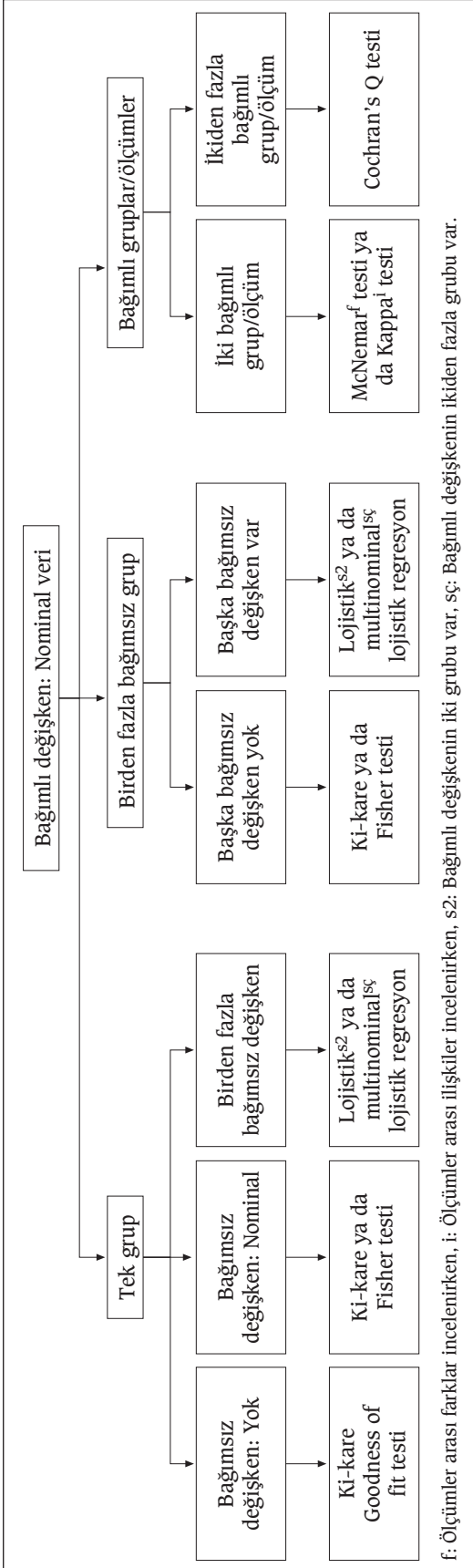
### **ÇALIŞMAYA ALINAN HASTA SAYISININ UYGUNLUĞU**

Bir çalışmanın örneklem büyüklüğü ile ilgili doğru bir değerlendirme yapabilmek için ilk olarak iki temel istatistiksel hata türünün farkında olmak gerekir. Bunlar tip-1 ve tip-2 hata olarak ya da alfa hatası ve beta hatası olarak adlandırılmaktadır. Bu hata türleri yapılan herhangi bir çalışmada varılan sonucun gerçek hayattaki olayı doğru temsil edip edememe durumuna göre tanımlanmaktadır. Tip-1 hata gerçekte olmayan bir durumun (iki grup arasında fark, iki olay arasında ilişki gibi) çalışma düzeni içerisinde var olarak gösterilmesi, tip-2 hata ise gerçekte var olan bir durumun çalışma düzeni içerisinde gösterilememesi olarak tanımlanabilir (Tablo 1).

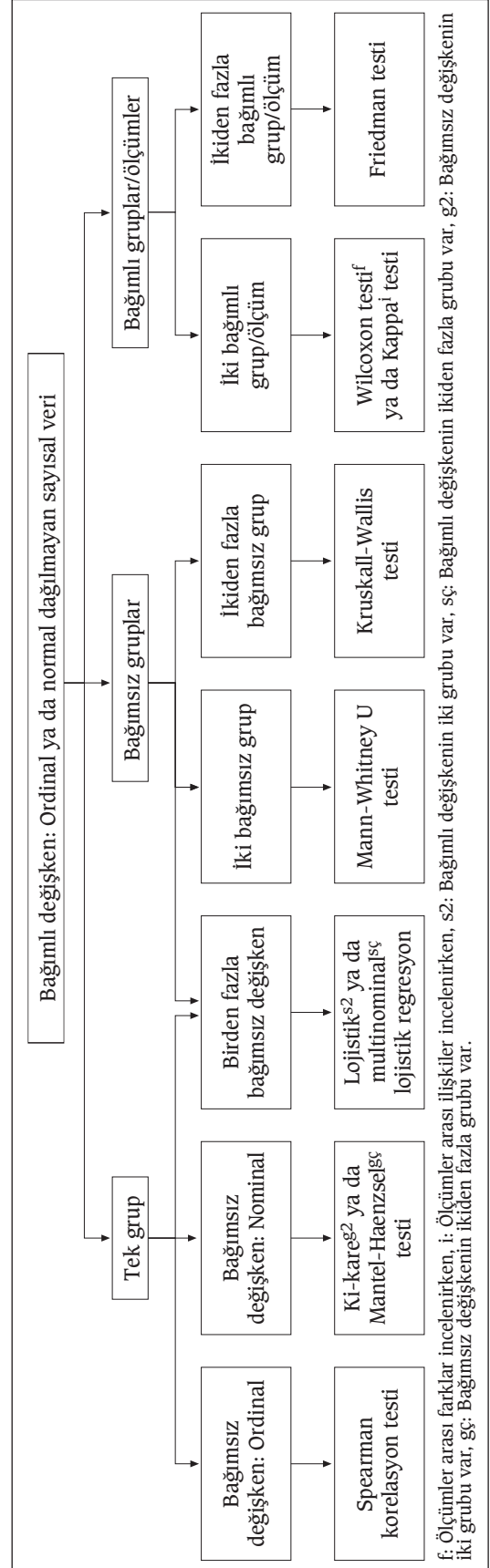
Gerçek hayatta çalışma koşullarına uyan bireylerin tamamını çalışmaya almadan bu tip-1 ve tip-2 hatalarının sınırlanması imkansızdır. Açık ki, biz çalışmamıza sonuçları genelleyeceğimiz bireylerden ne kadar fazlasını dahil edersek yanlış olma olasılığımız o kadar az olacaktır. Çalışmalarda daha protokol yazılırken bu çalışma içerisinde ne oranda tip-1 ve tip-2 hata yapılmasının kabullenildiği önceden kararlaştırılır ve buna göre ne kadar hastanın çalışmaya alınması gerektiği belirlenir. Doğru hasta sayısının tespiti için örneklem büyüklüğü hesapları kullanılır.

### **VERİLERİN SUNUMU ve ETKİ BÜYÜKLÜĞÜ**

Her p değeri, çalışmada ölçülen bir etkinin gerçekte olup olmadığının ihtimalini hesaplayan

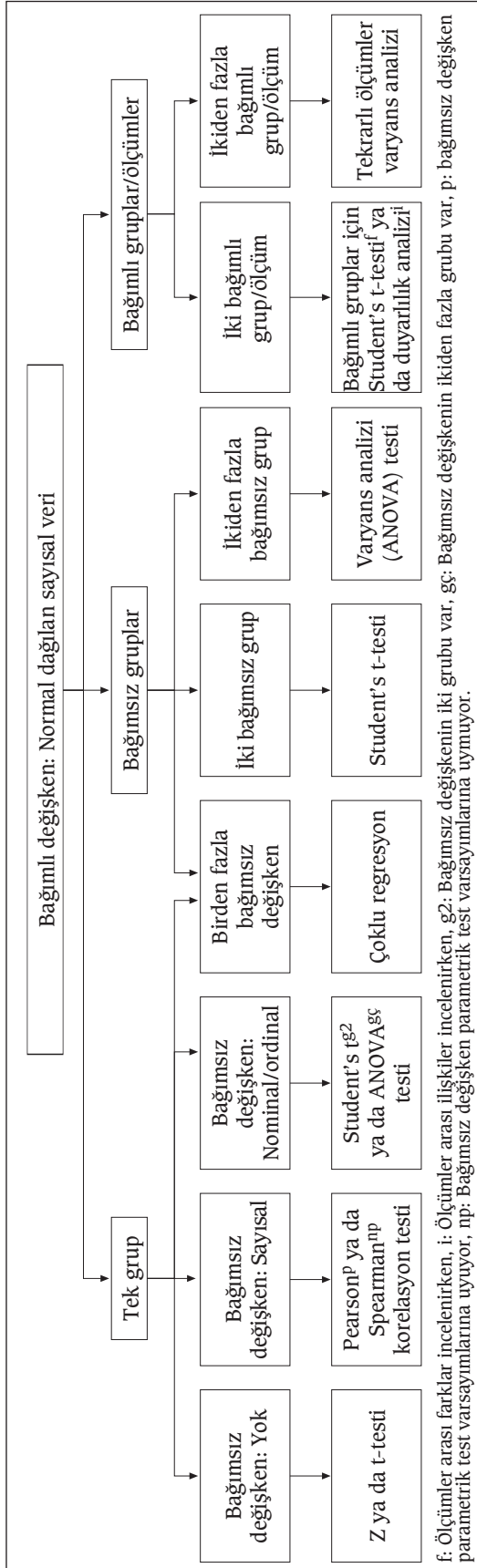


Şekil 2. Bağımlı Değişken Ölçümünün Nominal Olduğu Durumlarda Kullanılan Analizler.



Şekil 3. Bağımlı Değişken Ordinal ya da Normal Dağılmayan Sayısal Ölçekte Olduğu Durumlarda Kullanılan Analizler.





**Şekil 4. Bağımlı Değişken Ölçümünün Sayısal Olduğu Durumlarda Kullanılan Analizler.**

**Tablo 1. Tip-1 ve Tip-2 Hataların Ortaya Çıkma Şekilleri.**

		Gerçek hayat	
		Fark ya da ilişki var	Fark ya da ilişki yok
Çalışma içinde bulunan sonuç	Fark ya da ilişki bulundu	Çalışma başarılı	Çalışmada tip-1 hata yapılmış
	Fark ya da ilişki bulunmadı	Çalışmada tip-2 hata yapılmış	Çalışma başarılı

ve bunu tıbbi yazıda sunan bir değerdir. Bu değer verilirken ait olduğu klinik etkinin büyüklüğü de verilmelidir (örneğin; iki grup arası farkın analiz edildiği test sonucu olan p değerinin yanında, o iki grup arası farkın ortalamasının ve güven sınırlarının da verilmesi). Aslında direkt olarak istatistiksel analizin uygunluğu ile ilgili bir bilgi vermemesine karşılık çalışmalarda yapılan analizin sonuçlarının klinik kullanımda yarar sağlayacak şekilde sunulması (güven aralıkları, tanımlayıcı verilerin doğru ayrıntıda verilmesi gibi), ne yaptığını bilen bir istatistik analiz ekibinin varlığına işaret etmekte ve diğer istatistik analizlerin doğruluğuna olan güveni arttırmaktadır.

Hastane infeksiyonlarında sık kullanılan etki büyüklüklerinden biri, bir etken varlığında olay gelişme riskini tarif eden risk oranıdır. Etkenin görülüp görülmemesi halinde olayın ortaya çıkma riskinin kaç kat fazla olduğu karşılaştırmalı olarak vaka-kontrol çalışmalarında tahmini rölatif risk (odds oranı) ya da kohort çalışmalarında rölatif risk kullanılarak tarif edilir.

Tablo 2'de gösterilen şekilde yapılacak bir düzenleme ile risk oranları aşağıda belirtilen şekilde hesaplanır.

**Tablo 2. Etken Varlığına Göre Dört Gözlü (2 x 2) İnceleme Düzeni.**

	Hastalık var	Hastalık yok	Toplam
Etken var	A	B	A + B
Etken yok	C	D	C + D
Toplam	A + C	B + D	(A+B+C+D)

**Vaka-kontrol düzeninde:**

Vakalarda odds	=	A/C
Kontrollerde odds	=	B/D
Odds oranı (OR)	=	Vakalarda odds/kontrollerde odds= (A/C)/(B/D) ya da
OR	=	(A x D)/(B x C)

**Kohort (prospektif ya da retrospektif) düzeninde:**

Etkene maruz kalanlarda hastalık riski	=	A/(A + B)
Etkene maruz kalmayanlarda hastalık riski	=	C/(C + D)
Rölatif risk (RR)	=	Etken bulunanlarda hastalık riski/etkene maruz kalmayanlarda hastalık riski = [A/(A + B)]/[C/(C + D)]

Herhangi bir testin tanı koydurucu ya da ekarte edici özellikleri Tablo 3'te gösterilen şekilde düzenlenerek aşağıdaki gibi hesaplanır. Bu değerlerden prevalans, genel toplamın risk altındaki nüfusu temsil ettiği kesitsel olarak veri toplanan araştırmalar için geçerlidir.

Prevalans	=	Hastaların toplamı (GP + YN)/genel toplam (GP + YP + YN + GN) x 100
Sensitivite	=	Gerçek pozitifler (GP)/hastaların toplamı (GP + YN) x 100
Spesifisite	=	Gerçek negatifler (GN)/sağlamların toplamı (GN + YP) x 100
Pozitif prediktif değer	=	Gerçek pozitifler (GP)/toplam pozitifler (GP + YP) x 100
Negatif prediktif değer	=	Gerçek negatifler (GN)/toplam negatif (GN + YN) x 100
Doğruluk	=	(GP + GN)/genel toplam (GP + YP + YN + GN) x 100

**DİĞER KONULAR****Çoklu Karşılaştırmalar ve Alt Grup Analizleri**

Bir çalışmada, ana hipotezin değerlendirildiği primer analiz dışında diğer birçok sekonder analiz de yapılmaktadır. Bu sekonder analizler, protokolda önceden belirtilip çalışmanın bu alt analizlerdeki gücünün ne şekilde değiştiği tasarım aşamasında hesaplandığı takdirde bilimsel değer taşır. Aksi takdirde, çalışmada çıkan ön sonuçlara bakılarak yapılmasına karar verilen analizler ya da bir türlü pozitif sonuç bulamayıp çalışma alt gruplarında tekrar tekrar yapılan analizler bir yanlılık (bias) kaynağı oluşturmaktadır. Örneğin; bir çalışmada istatistiksel analizin tüm grupta anlamlı sonuç vermemesi durumunda, protokolda önceden belirtilmeksizin cinsiyet ve diyabet varlığına göre analizin tekrarlanıp sadece kadın diyabetiklerde anlamlı bir sonuç bulunması durumunda bu sonucun tesadüfe bağlı olarak ortaya çıkmış olma olasılığı önceden kabul edilen istatistiksel hata oranlarından daha fazladır ve sonuçların bilimsel katkı kalitesi istenenden düşüktür. Unutulmamalıdır ki, p değeri 0.05 olarak kabul edilerek yapılan analizlerde 20'de 1 ihtimalle yanlış bir "fark var" kararının çıkması olasıdır. Buna göre 20 birbirinden bağımsız grupta analiz tekrarlanırsa, gerçekte var olmayan bir anlamlı sonuç bulma olasılığı çok yüksektir. Bu nedenle, tıbbi yayınlarda çalışmanın planlanmasına neden olan primer ya da sekonder amaçların analizleri dışında ek olarak yapılmış olduğu hissedilen analizlerin sonuçlarına primer amacın analizine kıyasla aynı değer verilmemelidir.

**Analiz Grupları**

Çalışmanın sonuç noktaları incelenirken verisi toplanmış olan her bireyin veri kalitesi aslında analize katılmaya uygun değildir. Bu nedenle bazı bireyler son analizden çıkarılabilir. Ancak, fazla sayıda bireyin çalışmadan çıkarılması geride kalan örneklemin başlangıçta hesaplanan örnek-

**Tablo 3. Test Pozitifliğine Göre Dört Gözlü (2 x 2) İnceleme Düzeni.**

	Hastalık var	Hastalık yok	Toplam
Test pozitif	Gerçek pozitifler (GP)	Yalancı pozitifler (YP)	Toplam pozitifler (GP + YP)
Test negatif	Yalancı negatifler (YN)	Gerçek negatifler (GN)	Toplam negatifler (YN + GN)
Toplam	Hastaların toplamı (GP + YN)	Sağlamların toplamı (YP + GN)	Genel toplam (GP + YP + YN + GN)

lemden hem sayıca hem de nitelik olarak farklı olmasına yol açar. Sayıca olan eksiklik örneklem büyüklüğü ile ilgili bir “çalışmanın gücü” sorundur ve örneklem büyüklüğü ile ilgili kısımda ele alınmıştır. Niteliksel farklar ise sonuçların, çalışmanın başında örneklerin çekildiği ve çalışmaya uygunluk kriterleri ile sınırlanmış olan evrene genellenmesini engelleyecek bir yanlılığa neden olur. Bunun kontrolü için amaca göre analizin farklı analiz gruplarında tekrarlanması yöntemi kullanılmaktadır. Bu analiz grupları üç temel başlık altında incelenebilir. Birincisi protokolün temel konularda ihlal olmadan uygulanabilip istenilen tüm ölçümlerin yapılabildiği bireylerin verilerini içeren gruptur ve protokole uygun grup (per-protokol, yani PP grubu) olarak tanımlanır. Diğer bir grup, çalışma prosedürleri tam olarak tamamlanmadan ya da ölçümler tam olarak değil de kısmi olarak yapılarak çalışmadan çıkan ya da çıkarılmak zorunda kalınan hastaları içerir. Bunlara da tedavi edilmeye niyetlenen grup [tedaviye niyet grubu ya da (intention-to-treat) yani ITT grubu] adı verilir. Diğer grup ise güvenlilik (safety) grubudur. Bu grup, çalışmada takip edilmeleri tamamlanmış olsun ya da olmasın, etkinlik ile ilgili tek bir sonuç ölçümü yapılmamış bile olsa çalışma müdahalesinin yapıldığı (örneğin; çalışma ilacını alan) ve bu müdahalenin yol açabileceği yan etki değerlendirmeleri hakkında ne kadar ufak olursa olsun elde bilgi olan hastalardan oluşur. Klinik çalışmalarda ana hedef, bu üç analiz grubuna uygun hastalarda da ilgili analizlerin tekrarlanmasıdır. PP grubundaki etkinlik ve güvenlilik ile ilgili yapılan çıkarımların güvenlilik ve ITT gruplarındaki analiz sonuçları ile onaylanması idealdir. Bu yapılırken, ITT grubunda ölçülememiş olan eksik veriler son ölçülen verinin daha sonraki ölçümlerin yerine kullanıldığı “last observation carried forward (LOCF)” tekniği ile ya da diğer imputasyon teknikleri ile tamamlanabilir. Çalışmadan çıkanların fazla olduğu çalışmalarda ITT grubu analizi ile ilgili bilgi olup olmadığı tıbbi yayınlarda incelenmelidir. Genel olarak tüm sonuçlar belirtiliyorsa hangi analiz grubuna ait olduğu ve analizin yapıldığı grubun uygunluğu değerlendirilmelidir.

### İleri Analiz Yöntemleri

Grup etkilerinin aynı anda birden fazla değişken üzerine etkisinin incelenmesi, belli bir sürede takibin kalitesinden değil de değişkenin

doğası nedeniyle yarıda kalabilen sonuçların (sansürlü değişkenlerin) incelenmesi, bireylerin farklı değişkenlere göre gruplamalarının yapılması, kısa aralıklarla çok kez ölçülen sayısal değişkenlerin incelenmesi, çok sayıda kişinin birbirleriyle tutarlılığının incelenmesi ve coğrafi özelliklere bağlı bağımlılığın kontrol edilmesi gibi bazı sınırlı özel durumlarda daha farklı ve ileri düzey istatistiksel analizler kullanılmaktadır (MANOVA, Loglineer Regresyon, Sağkalım Analizi, Faktör Analizi, Diskriminant Analiz, ROC Analizi, Hiyerarşik Regresyon Yöntemleri, Zaman Serisi Analizleri, Tutarlılık Analizleri, Spasial Regresyon gibi). Bu özel amaçlarda ve daha az sıklıkta kullanılan analizler, genellikle belli ihtisas alanlarına göre özelleşerek kullanılan yöntemlerdir. Bu tür analizlerle kendi konularındaki tıbbi yayınlarda sık olarak karşılaşılan okuyucuların, ilgili analizi açıklayan metodolojik makaleleri inceleyerek o analizleri daha ayrıntılı olarak öğrenmelerinde yarar vardır.

### Bildirimlerde Yer Alması Gereken Standartlar

Tıbbi yayınlarda yer alması gereken standartlar, çok uluslu bir bilimsel çalışma grubu tarafından ele alınmış ve “Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)” adındaki bir bildirme ile ideal bildirimler belirtilmiştir. Bu grup, analizle ilgili olarak makalelerde primer sonuç noktasının analizi için kullanılan ana grup ve istatistiksel yöntemleri, varsa alt grup analizlerini ve düzeltme için kullanılan değişken ve yöntemlerin belirtilmesini asgari gereklilik olarak belirlemiştir. Ayrıca, sonuçlar kısmında verilmesi gereken bilgiler arasında da istatistiksel analizin uygunluğuna karar vermeyi sağlayacak hasta akışı ile ilgili verilerin, analiz edilen hasta sayılarının, etki büyüklüğü ve güven sınırlarının, ITT analiz grubunun olup olmadığı ve güvenlilik analiz sonuçları gibi analiz grubu ile ilgili bilgilerin de yer alması gerektiği belirtilmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Fleiss The Design and Analysis of Clinical Experiments. New York: John Wiley Sons Inc., 1986.
2. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of Clinical Trials. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1999:284-322.
3. Heaney RP, Dougherty CJ, Research CJ. Research for Health Professionals. Iowa State University Press, 1988:188-203.



4. Kahn HA, Sempos CT. Statistical Methods in Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1989:230-44.
5. Matthews DE, Farewell VT. Using and Understanding Medical Statistics. 2<sup>nd</sup> ed. Basel: Karger AG, 1988:167-81.
6. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. Ann Intern Med 2001;134:657-62.
7. Özdemir O, Hayran M. Klinik araştırmalarda veri analizi nasıl yapılır? Türk J Gastroenterol 1996;7: 101-10.
8. Spiker B. Guide to Clinical Interpretation of Data. New York: Raven Press, 1986:37-43.
9. Tolley EA. Biostatistics for hospital epidemiology and infection control. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004:49-82.

**YAZIŐMA ADRESİ**

Yrd. Doç. Dr. Mutlu HAYRAN

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Preventif Onkoloji Anabilim Dalı

06100 Sıhhiye-ANKARA

Makalenin Geliő Tarihi: 03.11.2006 Kabul Tarihi: 13.11.2006