



*Sağlık alışanları için*

**Farmako-Epidemiyoloji  
Eğitim Kartı  
2013**



## EPIQUID ÖNSÖZ



### **Prof. Dr. Işık Tuğlular**

Ege Üniversitesi, İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma ve Uygulama Merkezi, Bornova-İzmir

*Klinik denemelerin amacı, belli bir hastalık endikasyonunda öngörülen yeni tedavinin etkililiğini, güvenilirliğini ve kabul edilebilirliğini kanıtları ile ortaya koymaktır. Çok sıkı kuralları altında belli bir zaman sınırında ve genelde ilgili hasta topluluklarından seçilmiş görece az sayıda hasta üzerinde yapılan araştırmalardır. Bu denemeler sonrasında sonuçlar olumlu ise ürün, ilaç ruhsatı alarak piyasaya çıkar. Aslında önemli olan piyasa koşullarında yani gerçek kullanım koşullarında yeni ilacın klinik denemelerde ortaya konan yararları sağlayıp sağlayamadığının belirlenmesidir. Burada farmakoepidemioloji devreye girecektir.*

*Farmakoepidemioloji ruhsatlandırılmış ilaçların genellikle büyük topluluklarda gerçeğe en uygun koşullarda etkililiğini, güvenilirliğini ve kullanımını değerlendirmek için epidemiyolojik yöntem veyahut yaklaşımları uygulayan bir bilim dalıdır. Bu nedenle farmakoepidemiolojik araştırmalar klinik denemelerin tamamlayıcı unsurlarıdır.*

*Bu araştırmalar, ilaçların piyasaya çıkmasından sonra bunların izlenmesi amacı ile birçok ülkede sağlık otoritelerinin ruhsat sahiplerinden istediği araştırmalardır.*

*Farmakoepidemiolojinin kapsamına giren konular toplum sağlığını yakından ilgilendirir. Toplumun sağlık güvenliği yanında Sosyal Güvenlik Kurumu'na yüklenen geri ödeme miktarı da önem taşır. Bu konuların gerçek yaşam koşullarında yeniden değerlendirilmesi ancak farmakoepidemiolojik araştırmalar ile sağlanır.*

*Farmakoepidemiolojik araştırmalar ilacın günlük hekimlikte yazılmasının ve kullanılmasının değiştirilmeden bunlar üzerinden yapılacak müdahalesiz gözlemsel çalışmalardır. Bu alanda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayınlanan "Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu" bilimsel anlamda çok önemli olan bu çalışmaların planlanması ve yürütülmesinde önemli bir yol göstericidir. Bu çalışmalar içinde tanımlayıcı ve etiyolojik yaklaşımlı tasarımlar sıklıkla kullanılanlardır.*

*Araştırılacak konu başlıklarına göre değişik epidemiyolojik çalışma tasarımları yapılabilir. En sıklıkla kullanılanlar: kohort araştırmalar, vaka (olgu) kontrol çalışmaları, kesitsel çalışmalar ve metaanalizler'dir.*

*Bu tür çalışmalarda olası yanlılık varlığını en aza indirmek adına titiz bir metodolojik tasarım için en üst düzeyde özen göstermek gerekir.*

*Klinik denemelerin "İyi Klinik Uygulamalar" çerçevesinde sıkı kuralları ile yapıldığının bilinmesi dünyada farmakoepidemiolojik araştırmaların da "İyi Farmakovijilans Uygulamaları" adı altında sınırları çizilmeye çalışılan standartlar içinde yapılması öngörülmüştür. Bu alanda özellikle 2007'de revize edilen "Epidemioloji'de İyi Uygulamalar" kılavuzu önemli bir yol gösterici olarak bilinmektedir.*

*Farmakoepidemiolojik araştırmaların küresel kalitesinin geliştirilmesi, bu alandaki bilgilerimizin güncellenmesi sonrası bu konu ile ilgili sorunlara daha akılcı yaklaşmamızla mümkün olacaktır.*

*Bu alanda yapılacak araştırmaların temelini oluşturacak epidemiyolojik yaklaşımları güncellenmiş bilgiler şeklinde bir eğitim aracı olarak ele almak için tasarlanmış olan "Epiquid" girişimi, farmakoepidemiolojik araştırmaların daha kolay anlaşılması, daha üst düzeyde tasarımlar yapılması ve bu konunun yaygınlaşması adına Bristol-Myers-Squibb firmasının Türk Hekimlerine bir eğitim desteği olarak kabul edilmelidir.*

*Sağlık profesyonellerinde toplum için farmakoepidemiolojinin öneminin anlaşılması adına bir farkındalık yaratacağına inandığım "Epiquid" girişiminin hepimize yararlı olması dileği ile Bristol-Myers-Squibb'e teşekkürlerimle.*



**Bristol-Myers Squibb**



## EPIQUID ÖNSÖZ



### **Dr. Magnus Jaderberg**

*Başkan Yardımcısı, Chief Medical Officer – Global Geliştirme,  
Bristol-Myers Squibb*

*Geçtiğimiz birkaç yıl içinde BMS “Büyük İlaç” şirketinden orta ölçekli bir Biyofarma şirketine dönüşmüştür. Bu durum, hasta tedavisi kalitesini iyileştirmeye yönelik nihai amaç doğrultusunda, sağlık mesleği mensuplarının ihtiyaçlarını daha iyi anlamak ve yanıt vermek için daha fazla dış odaklılığa dönüşmüştür. Yenilikçi eğitim materyallerinin geliştirilmesi ve dağıtımının taahhütlerimizi gerçekleştirmemize yönelik pek çok yoldan biri olduğuna ve EpiQuid’in de bu yaklaşım kapsamına girdiğine yürekten inanıyoruz.*

*Girişimsel çalışmalar, çok sıkı protokollere göre titizlikle seçilmiş hasta popülasyonlarında ilaçların fayda/risk oranının değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmektedir. Yaşlılar, kadınlar, eştani veya böbrek yetmezliği bulunan hastalar gibi bazı popülasyonlar genellikle düşük oranda temsil edilmektedir. Günümüzde Sağlık Otoriteleri ve giderek artan sayıda ilişkili paydaş, fayda/risk oranının bu ilaçları gerçek yaşamda alan çok daha geniş bir popülasyon için de olumlu olduğu gerçeğini destekleyen veriler talep etmektedir. Farmakoepidemioloji, geleneksel girişimsel klinik çalışmalardan elde edilen verileri tamamlayıcı nitelikte veriler sunan, hızla gelişen ve yükselen bir disiplindir.*

*Farmakoepidemiolojik çalışmalar, özgün soruları yanıtlamaya yönelik olarak geliştirilmiş olan, kendine özel kural ve yöntemlere sahip, gerçek anlamda bilimsel çalışmalardır. Bunlar girişimsel klinik çalışmalara benzer şekilde titiz etik değerlendirmeler doğrultusunda yürütülmelidir. Bu nedenle farmakoepidemiolojik çalışmalara hasta dahil edilmesinde görev alan doktorlar bu çalışmalarını en iyi yöntemsel koşullar altında gerçekleştirmek için bir takım temel eğitimlerden geçmelidir.*

*Farmakoepidemiolojik çalışmalara ilişkin anlayışımız ve teknik bilgilerimizin gelişmesi, sağlık mesleği mensupları ile yakın ilişki kurulmasını gerektirmekte olup sağlık mesleği mensuplarının, akademik ve endüstriyel ortaklarının yanında değişiklikleri yöneten önemli oyuncular olmak için bu çok çalışma gerektiren disiplinde uzmanlıklarını geliştirmesi gerekmektedir.*

*Bristol-Myers-Squibb bu alandaki seçkin akademik ve üniversite uzmanları ile işbirliği içinde bilgi oluşturma ve aktarmaya yardım etmek ve bu yeni disiplinin tüm paydaşlara yayılmasına katkıda bulunmak için EpiQuid’i geliştirmiştir. EpiQuid’i, çalışmalara daha etkili şekilde katılmanızı ve sonuçları daha iyi yorumlamanızı sağlamak üzere farmakoepidemiolojinin kapsamı ve limitlerini, diğer bir deyişle “oyunun kurallarını” anlamanıza yardım edecek kapsamlı ve aşamalı bir yöntemsel destek olarak öngörüyoruz.*

*EpiQuid’in beklentilerinizi karşılayacağını ve farmakoepidemioloji ile ilgili bilgilerinizi güçlendirerek bu disipline hakim olmanızı sağlayacağını ümit ediyoruz.*



**Bristol-Myers Squibb**





**Dr. Nicholas Moore, PhD**

*Victor Segalen Üniversitesi Hastanesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Klinik Farmakoloji Profesörü, Bordeaux*

*Geleneksel girişimsel klinik çalışmaları ilaç ruhsatlandırma ve kanıt bazlı tıbbin temelini oluşturmaktadır. Bu klinik çalışmalar, bir çalışmanın özgün koşulları altında ilaçların olası etkililiğini göstermek üzere gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmalar tipik olarak ruhsat alınması ve kısa ürün bilgilerinde (KÜB, VIDAL® sözlüğünde geçmektedir) belirtilen şekilde endikasyonların,*

*dozajların ve daha genel bir ifadeyle ilaçların reçete edilme şekillerinin tanımlanması ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte klinik çalışmalar belirli hasta topluluklarında, özellikle de eşzamanlı hastalığı bulunmayan veya eşzamanlı tedavi kullanmayan ya da beklenen yaşam süresinin çalışma süresinden uzun olduğu topluluklar üzerinde gerçekleştirilmektedir. Ek olarak çalışmalar sırasında ilaçların kullanım şekilleri, dozaj ve süreyle sınırlıdır. Gerçek yaşamda ise kullanım sırasında ilaçların reçete süresi ve dozajı farklılık göstermekte, hastaların farklı hastalıkları bulunabilmekte ve hastalar farklı eşzamanlı ilaçlar kullanabilmektedir. Bu durum da ürünlerin başarısını ve tedavi sonuçları ile güvenilirliğini değiştirebilmektedir. Sağlık Otoriteleri klinik çalışmalardan ümit edilen veya beklenen sonuçlar ile gerçek yaşam arasındaki bu olası farkın bilincindedirler. Epidemiyoloji ve farmakoepidemiyoloji çalışmalarının gerçek yaşamdaki kullanım koşulları altında yapılması yönündeki istekleri giderek artmaktadır. Epidemiyoloji, hangi hedef toplulukların üzerinden yarar görebileceğini belirlemek için tedavi edilen hastalığı ve tedavi endikasyonlarını daha iyi tanımlamak üzere kullanılmaktadır. Farmakoepidemiyoloji çalışmaları, ürünleri kimlerin kullanabileceğini ve çalışmalara dahil edilen bireylerle gerçek yaşamda gözlenen kullanıcılar arasındaki farkları tanımlamak üzere yapılmaktadır. Bu, etkililik veya güvenilirlikteki olası farkları gösterebilir ve ayrıca ilaç kullanımındaki belirli risklere yönelik göstergeler sunan sapmaları veya yeni kullanımları belirlemeyi olası kılabılır. Sonuç araştırma veya karşılaştırmalı etkililik çalışmaları, gerçek yaşamda gözlenen sonuçların klinik denemelerde tahmin veya ümit edilen sonuçlarla uyumluluğunu kontrol etmek veya gerçek yaşamdaki girişimleri karşılaştırırken aynı zamanda tolere edilebilme veya güvenliliği de kontrol etmek üzere gerçekleştirilmektedir. Bu tedavilerin maliyetleri veya sağladığı tasarrufu araştırmak için başka çalışmalar yapılmaktadır ve bu da özellikle NICE tarafından İngiltere’de maliyet etkinlik yaklaşımının geliştirilmesini sağlamıştır.*

*Randomize girişimsel klinik çalışmalar genellikle araştırma merkezlerinde hastane danışmanları veya önde gelen uzmanlar tarafından yapılmakla birlikte, farmakoepidemiyoloji çalışmaları gerçek yaşamda yalnızca sağlık veya geri ödeme veritabanları incelenerek ya da genellikle özel uygulayıcılar tarafından gerçekleştirilen saha çalışmaları aracılığıyla yapılabilir.*

*İyi klinik uygulamalar klinik denemelere otomatik olarak uygulansa da farmakoepidemiyolojik çalışmalarda ya ekonomik nedenlerden ya da bilgi eksikliğinden dolayı sıklıkla daha düşük bir kalite düzeyi benimsenmektedir. Ancak bu koşul, bu tip bir çalışma için hiçbir şekilde bir yükümlülük ya da kaçınılmaz bir özellik olarak kabul edilemez.*

*Kalite genellikle eğitime bağlı olduğu için, farmakoepidemiyolojik veya epidemiyolojik çalışmalara katılmak isteyen hekimlerin değişik çalışmaların farklı yöntemsel seçeneklerini ve unsurlarını anlamalarına yardım etmek amacıyla bu yöntem formlarının bir taslağını oluşturmak üzere BMS ile işbirliği yaptık. Yöntem formları kolayca anlaşılabilirliği için basitleştirilmiştir ve genel olarak farmakoepidemiyolojiye ilişkin genel bilgi sunmaktadır. Bu bilgiler önümüzdeki yıllarda daha da geliştirilecektir. Sizlere iyi okumalar dilerim. Yorum ve sorularınız bu bilgileri geliştirmemize ve daha da iyileştirmemize yardımcı olacaktır.*





## İÇİNDEKİLER

### Önsöz

#### Genel

<i>İlaç Geliştirmede Farmakoepidemiolojinin Rolü</i>	G1
<i>Klinik bir araştırma ile gözlemsel bir çalışma arasındaki fark nedir?</i>	G2
<i>Epidemiyolojideki değişik yaklaşımlar nelerdir?</i>	G3
<i>Epidemiyoloji ve Farmakoepidemioloji arasındaki fark nedir?</i>	G4
<i>Bir farmakoepidemiolojik çalışma topluluğu nasıl tanımlanır?</i>	G5

#### Yöntemler

<i>Çapraz-Kesitsel araştırma nedir?</i>	Y1
<i>Olgu kontrol çalışması nedir?</i>	Y2
<i>Kohort çalışması nedir?</i>	Y3
<i>Retrospektif (Geriye Dönük) / Prospektif (İleriye Dönük) Çalışma nedir?</i>	Y4
<i>Bir farmakoepidemiolojik çalışma sırasında sonuçların temsil edebilirliğinden nasıl ve ne zaman emin olunur?</i>	Y5
<i>Yanlılık nedir?</i>	Y6
<i>Bir çalışmada yer almaya davet edilen doktorların listesi nasıl oluşturulur?</i>	Y7
<i>Konsültasyon kaydı ne için kullanılır?</i>	Y8
<i>Hasta konsültasyon sıklığı verileri neden önemlidir?</i>	Y9
<i>Hastalar neden ardışık olarak dahil edilmelidir?</i>	Y10

#### Uygulama

<i>Hangi soru için hangi çalışma?</i>	U1
<i>Bir farmakoepidemiolojik çalışmada kimler ne yapar?</i>	U2
<i>Yanıt kuponu neden doldurulmalıdır?</i>	U3
<i>Veriler araştırmacı tarafından toplandıktan sonra ne olur?</i>	U4
<i>Açıklama Talepleri ne için kullanılır?</i>	U5
<i>Bir farmakoepidemiolojik çalışma sırasında veriler neden ön kodlamaya tabi tutulur?</i>	U6

#### Sonuçlar

<i>Gerekli hasta ve doktor sayısı nasıl belirlenir?</i>	S1
<i>Mutlak risk, atfedilen risk ve bağıl risk nedir?</i>	S2
<i>Odds oranı nedir?</i>	S3
<i>Koruma etkenleri ve risk etkenleri nasıl tanımlanır?</i>	S4
<i>%95 güven aralığı nedir?</i>	S5
<i>"p" değeri ne anlama gelir?</i>	S6

## İlaç Geliştirmede Farmakoepidemiolojinin Rolü



Bir tıbbi ürünün gelişimi, **ilaç günlük kullanıma sunulduğunda sona ermez**. Özellikle gerçekten tedavi görecekt hastalar, risk/fayda oranı, gerçek hayatta kullanım güvenliliği ve tedavi stratejisinde alacağı yer olmak üzere **ruhsat alındıktan sonra yanıtlanması gereken pek çok soru bulunur**.

Farmakoepidemioloji **gerçek hayatta reçetelemede ilaçları değerlendirmek için yeğlenen bir araçtır**.

Bununla birlikte farmakoepidemioloji çalışmaları, hedef topluluğu ve ilacın tedavi stratejisindeki rolünü tanımlamak için yeni bir tedavi piyasaya sürülmeden önce de yapılabilir.



İlaçlar piyasaya sürülmeden önce yararlarını ve başlıca yan etkilerini değerlendirmek için uzun, karmaşık ve çok sıkı bir deneysel çalışma sürecinden geçer. Bununla birlikte **bu deneysel çalışmaların gerçekleştirildiği koşullar genellikle günlük klinik uygulamada yaşanan koşullardan farklıdır**: örn. titizlikle seçilmiş hastalar ve araştırmacılar, hasta tanısı, tedavisi ve izlemi için standardize edilmiş koşullar, günlük klinik uygulamada nadiren kullanılan ya da hiç kullanılmayan değerlendirme kriterleri.

Ruhsatlandırma otoriteleri, çalışma sonuçlarını inceledikten sonra tedavi edilen hastalık bakımından yararlar risklere ağır basıyorsa ruhsat verir. Bununla birlikte ilacın piyasaya sürülmesini onaylayarak sağlık makamları, **bu deneysel çalışmalarda ölçülen etkilerin gerçek yaşamda reçetelemede gözlenen şekilde olacağı konusunda** bir risk alır.



Ürünü piyasaya sürdükten sonra farmakoepidemiolojinin yanıtlaması gereken ve çalışmanın hedefi olabilecek sorular şunlardır:

- Endikasyon dışı kullanım da dahil olmak üzere **ilaç kullanımı koşulları** (tedavi edilen hastalar, tedavi edilen endikasyonlar, reçete süresi, birinci veya ikinci basamak tedavi, tedavi idame oranları, birlikte kullanılan ilaçlar);
- **Tedavi alanındaki yeri,**
- Klinik çalışmalara az sayıda dahil edilen veya hiç dahil edilmeyen **özel topluluklar üzerindeki etkisi** (yaşlılar, çocuklar, gebe kadınlar, böbrek işlev bozukluğu olan hastalar veya birden çok ilaç alan hastalar vb.),
- Günlük reçetelemede risk ve yarar dengesi (**yarar:risk oranı**);
- Özellikle ender etkiler olmak üzere ciddi veya beklenmedik advers etkilerin izlenmesi ve tıbbi güvenlik (**risk yönetimi planı veya RYP**);
- Kamu sağlığı üzerindeki etkisi (**kamu sağlığına yararı veya KSV**),
- Sağlık sisteminin organizasyonu üzerindeki etkisi (örn. *fibrinolitiklerin kullanımı*),
- Gerçek yaşamda sağlık ekonomisi değerlendirmesi,
- Bunun ardından geliştirme ve özgül bir ruhsat başvurusuna konu olacak ürün için yeni olası endikasyon araştırması.

Tıbbi ürün ruhsatlandırma ya da pazarlama aşamasındayken bu soruların pek çoğu için Avrupa veya yerel ruhsatlandırma otoriteleri tarafından çalışmalar istenmektedir.

## Klinik bir araştırma ile gözlemsel bir çalışma arasındaki fark nedir?

**Klinik araştırma (deneysel):** Genellikle Randomize Kontrollü Araştırma olarak yapılan girişimsel bir çalışmadır.



**Bir ilacın etkililiğini ve güvenliliğini saptamak için** sağlıklı gönüllüler veya hastalar olmak üzere insanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalardır. Bunlar **tıbbi ürünlerin ruhsat başvuru dosyalarında** kullanılırlar.

İlaç maruziyeti genellikle randomize şekilde belirlenir ve ilaç kullanım koşulları titizlikle tanımlanır.

Ayrıca bu araştırmalar, günlük uygulamada tedavi edilecek olan topluluğun yalnızca bir bölümüne karşılık gelen son derece titizlikle seçilmiş bir hasta topluluğu üzerinde yapılır.

**Gözlemsel çalışma (girişimsel olmayan):**

**Epidemiyoloji'de:**

Bir araştırmacının hastalığın doğal gidişatını **etkilemeksizin** bir **topluluğu** veya bir olayı gözlemlediği ve/veya risk/koruma faktörü ile hastalık arasındaki **ilişkiyi ölçtüğü** bir yaklaşımdır. Bu tip bir çalışma **gerçek yaşamda** hastalıklar (*insidans, dağılım, sonlanım*) ve bunları etkilemesi olası etkenler (*çevre, yaşam biçimi, bireysel etkenler, ilaçlar*) arasındaki varolan ilişkiyi incelemeyi olası kılar.



**Farmakoepidemioloji'de:**

Ne topluluk seçimi ne de ilaç maruziyetinin önceden belirlenmediği bir çalışmadır. Bu çalışmalar, reçete davranışı ve normal uygulamada ilaç kullanımı, ilacın gerçek yaşamdaki yararı ve potansiyel riskleri ve diğer doğal (genetik), sosyal (diğer maruziyetler, sigara, alkol, yiyecekler) veya patolojik etkenler (hastalıklar, diğer tedaviler) arasındaki etkileşimleri araştırmak için kullanılır.





**Klinik bir araştırma bir etken (ilaç) ve koşul (örn. iyileşme, düzelme, remisyon) arasındaki neden ve etki ilişkisi arasındaki bir sonuca varmak için gereken tüm koşulları bir araya getirir.**

Klinik bir araştırma, tüm maruziyet koşullarının (ürün seçimi, doz, süre) ve izlemin (muayenelerin şekli, izlem sıklığı) titizlikle kontrol edildiği (çalışma protokolünde önceden tanımlanan) girişimsel bir çalışmadır. Bu sınırlamalar maruziyet ve etki (remisyon, iyileşme, advers reaksiyon) arasındaki ilişki hakkında net sonuçlara varılabilecek bir ortam oluşturur. Doğrudan bir sonuç olarak, bireylerin korunması varolan kurallara net bir şekilde uyulması zorunludur. Bununla birlikte sonuçların genel topluluğa uyarlanmasında (genelleştirme) bir takım belirsizlikler kalır.

**Gözlem çalışmaları, özellikle gerçek yaşamdaki klinik uygulama tanımını temsil etme yetilerini sağladığı için yapılır. Farmakoepidemioloji** alanında bu çalışmalar, bir topluluğun özellikleri veya sağlık durumunu tanımlamayı veya bu topluluktaki bir özellik (örn. risk etkenine veya ilaca maruziyet) ve olay oluşumu (örn. bir hastalık ya da yararlı veya istenmeyen bir etkinin başlangıcı) arasında bulunabilecek ilişkiyi incelemeyi amaçlar.

Diğer taraftan bir deneysel tasarım yetersizliği yanlış riskini artırır ve nedenselliği analiz etmeyi güçleştirir. Bununla birlikte aşağıdaki durumlarda benzeri-kesinlik oluşabilir:

- (1) Maruziyetin hastalık çıkmasından önce olması,
- (2) Aynı ilişkilerin farklı yöntemler kullanılarak farklı tasarımlarla yapılan çalışmalarda yinelenmesi,
- (3) İstatistiksel ilişki gücünün yüksek olması,
- (4) Maruziyet ve hastalık arasında doz-etki ilişkisi olması,
- (5) Tanımlanmış ilişkinin varolan varsayım ve bilgileri ile uyumlu olması.



### İki çalışma türünün ana özelliklerinin karşılaştırılması:

#### **KLİNİK çalışma**

(= girişimsel araştırma)

#### **GÖZLEMSEL Çalışma**

(= girişimsel olmayan araştırma)

#### **Hedefler**

- İlaç etkililiği ve güvenliliğini saptamak  
- Ruhsat Başvurusu

- Epidemiyoloji, Farmakoepidemioloji ve Kamu sağlığı vb.

#### **Hastalar**

- Titizlikle seçilmiş - sınırlı örneklem büyüklüğü

- Araştırılan hedef topluluğu temsil etmesi - Büyük örneklem boyutu

#### **İlaç**

- Son derece standardize uygulama, genellikle kör - Karşılaştırma ilacı/plasebo kullanımı

- Gerçek yaşamda ilaç kullanımı (reçeteli veya sağlanmış)

#### **Güçlü yanları**

- Neden değerlendirmesi ve etki ilişkisi

- Geçerli uygulamanın tanımlanması ve ölçülmesi için yeğlenen araç

#### **Zayıf yanları**

- Genel topluluğa ve günlük uygulamaya uyarlanması

- Neden ve etki ilişkileri hakkında sonuç çıkarma yetisi

## Epidemiyolojideki değişik yaklaşımlar nelerdir?

### Epidemiyoloji geleneksel olarak üç sınıfa ayrılır:

Tanımlayıcı epidemiyoloji, analitik veya etiyolojik epidemiyoloji ve girişimsel epidemiyoloji.

**Tanımlayıcı epidemiyoloji** sağlık sorunlarını tanımlamayı ve topluluklar içindeki önemini ölçmeyi hedefler.

*Örneğin: Sindirim sistemi kanserleri insidansında bölgesel farklılıkları tanımlamak.*



**Analitik veya etiyolojik epidemiyoloji** topluluklarda hastalık nedenlerini belirlemeyi ve ölçmeyi öngörür.

*Örneğin: Akciğer kanseri oluşumunda tütün kullanımının rolünü belirlemek.*



**Girişimsel epidemiyoloji** toplumda sağlık girişimlerini değerlendirmeyi amaçlar.

*Örneğin: Rahim ağzı kanseri tarama testini değerlendirmek.*



## 1 Tanımlayıcı epidemiyoloji

Tanımlayıcı epidemiyoloji topluluklarda sağlık sorunlarının sıklığı ve dağılımını inceler. Belli bir toplumda bu sorunların önemini ölçülmesinden ve bunları potansiyel olarak etkileyen etkenlere bağlı değişimlerin tanımlanmasını inceleyen yöntemleri kullanır: yer, süre, birey özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek vb.) Bazı durumlarda tanımlayıcı epidemiyoloji açıklayıcı epidemiyoloji tasarımlarında test edilmesi gereken yeni hipotezler oluşturmaya yardımcı olabilir.

*Örneğin:* ölüm oranlarının ölçümü, hastalığın insidansı veya prevalansı, risk etkenlerinin sıklığı, ilaç kullanımı vb.

## 2 Analitik veya etiyolojik epidemiyoloji

Analitik veya etiyolojik epidemiyoloji, topluluklardaki sağlık sorunlarının nedenlerini değerlendirir. Sağlık sorunlarının insidansını etkilemesi olası etkenlerin rolünün gösterilmesi ve ölçülmesinden oluşur. Bu amaçla risk faktörü veya tedaviye **maruz kalan ve kalmayan bireyler arasında karşılaştırmalar** yapar.

Risk, bir olayın (örn. hastalık) önceden tanımlanmış bir zaman aralığında oluşma olasılığıdır. Risk etkeni bir hastalığın oluşması ile istatistiksel olarak ilişkili bir etkidir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkinin bulunması, onun nedensel yapısını hiçbir şekilde değerlendirme dışı bırakmaz. Gerçekten de nedensel bir etken, hastalıklar veya durumların oluşmasında kritik bir rol oynadığından sıklığı veya ortalama düzeyindeki bir değişiklik hastalık riskinde bir değişikliğe yol açabilir.

*Örneğin:* hastalar veya sağlıklı bireylerin bir risk etkeni veya ilaca maruziyetinin karşılaştırılması ile farklılıkların test edilmesi.

## 3 Girişimsel epidemiyoloji

Bir işlem veya tanısal, koruyucu veya tedavi edici bir girişimin epidemiyolojik değerlendirmesinin amacı, farklı girişimler veya farklı yaklaşımlarla karşılaştırarak özgül topluluklarda, ortamlarda ve zaman sürelerinde bunların risk ve yararlarını ölçmektir.

Değerlendirme bir girişimin amaçlarını gerçekleştirme derecesine ilişkin bir tahmindir. İncelenen girişimler bireysel tedavi, gözetim politikaları, kamu sağlığı işlemleri (davranışları veya bakım kuruluşlarını etkileyenler de dahil olmak üzere topluluğun sağlık durumunu düzeltmeyi amaçlayan tüm işlemler) olabilir.

Sonuçların değerlendirilmesini yönlendiren yöntemsel ilke, iki veya daha fazla grubun karşılaştırılmasıdır. Genelde bir grup girişime tabi tutulurken diğeri tutulmaz. Esas karşılaştırma, girişim lehine veya aleyhine bir sonuca varmaya olanak verecek şekilde seçilen bir sonlanım noktası (Örn: yanıt oluşumu veya hastalığın kötüleşmesi gibi bir sonuç) üzerinde gerçekleştirilir.

Girişimlerin değerlendirilmesi için özgül olarak geliştirilen yöntemler randomize (veya deneysel) denemeleri içeren, “önce-sonra” veya “burada-başka yerde” türü çalışmalardır.

### SONUÇ:

Tanımlayıcı çalışmalar ile bir risk etkeni tanımlandığında ve analitik çalışmalar ile nedensel rolü gösterildiğinde, eğer bu etken değiştirilebiliyorsa, bu etkeni değiştirmek için önleyici bir işlem denenebilir. Daha sonra etkene maruziyetin baskılanması veya azaltılmasının olumlu bir etkisinin olup olmadığının kontrol edilmesi gerekir. Bu yaklaşım değerlendirici epidemiyolojinin amacıdır.

## Epidemiyoloji ve Farmakoepidemiyoloji arasındaki fark nedir?

**Epidemiyoloji hastalıkların yayılması ve denetimi ile ilgilenen bir bilim dalıdır.** Epidemiyoloji sağlık ve hastalık şekilleri ile toplum düzeyinde bunlar ile ilgili etkenleri inceleyen bir tıp dalıdır. Hastalığın sıklığı ve dağılımı ile insan topluluklarında bu sıklık ve dağılımı belirleyen etkenlerin incelenmesidir.

**Farmakoepidemiyoloji bir toplulukta ilaçların kullanımı ve etkisini inceleyen bir bilimdir.**

Farmakoepidemiyoloji seçilmemiş, genel toplumda sağlık ve hastalığın belirleyicileri olarak ilaçların incelenmesidir (Spitzer). Farmakoepidemiyoloji, insan topluluklarında ilaçların kullanımı ve etkilerinin (yararlar ve zararlar) epidemiyoloji bilgisi, yöntemleri ve mantığının uygulanması ile incelenmesidir. (Saporta, Bégaud).

**Bazı etimolojik referanslar (Yunanca):**

<b>Epi:</b> üzerine, içinde	<b>Demos:</b> insanlar
<b>Logos:</b> çalışma, kelime, söylem	<b>Pharmaco:</b> ilaç



1

## Geleneksel olarak epidemiyoloji 3 ana sınıfa sahiptir:

- Topluluklardaki sağlık sorunlarının ve maruziyetin sıklığı ve dağılımını değerlendiren tanımlayıcı epidemiyoloji.

*Örneğin:* Ölüm oranları ve doğum oranları, akciğer kanserinin değişen insidansı, tedavi edilen topluluklarda antibiyotik kullanımının sonucu.

- Sağlık sorunlarının nedenlerini ve risk/koruyucu etkenlerini araştıran analitik epidemiyoloji.

*Örneğin:* Sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişki (Hill kohortu); koroner kalp hastalığı için risk etkenleri: cinsiyet, yaş, sigara, hipertansiyon, kolesterol, diyabet vb. (Framingham kohortu); bir ilacın ciddi bir hastalığın (akut karaciğer yetmezliği, Lyell sendromu, kanser vb.) oluşumu üzerindeki rolü

- Amacı sağlık girişimlerinin bir toplum üzerindeki etkisini değerlendirmek olan girişimsel epidemiyoloji.

*Örneğin:* Diş çürüklerini önlemek için suya flor katma, bir eğitim programının değerlendirilmesi

2

## Tedaviler, hastalıkların özellikle aşağıdaki şekilde, toplulukta dağılımını, insidansını ve ciddiyetini etkileyen ana etkenlerden birini temsil eder:

- Akut bir hastalığın semptomlarının süresi ve şiddeti ile olası komplikasyonlarının ciddiyeti ve insidansını azaltarak (örn. antibiyotik tedavisi),
- Kronik hastalıkların ilerlemesini durdurarak veya yavaşlatarak (örn. anti diyabetikler, antiTNF alfa),
- Relapsları azaltarak (örn. miyokard enfarktüsünün ikincil önleyici tedavisi),
- Sağlıklı bireylerde hastalığın başlamasını önleyerek (örn. aşılama, kardiyovasküler risk etkenlerinin tedavisi),
- Semptomları veya hastalıkları tetikleyerek (ilaçların advers reaksiyonları).

3

## Farmakoepidemiyoloji, epidemiyoloji ve farmakoloji disiplinleri arasındaki kavşak noktasıdır ve özel olarak ilaç maruziyeti ile ilgilendirir. Tütün, çevresel etkenler, mesleki maddeler veya genetik özelliklere maruziyetinden farklı olarak ilaç maruziyeti:

- Genellikle hasta olan (hastalık, semptomlar, risk faktörleri) bireyleri kapsar,
- Zaman zaman geniş sağlıklı birey örneklerini ilgilendirebilir (aşı, primer önleme vb.),
- Nadiren tek bir madde kullanımını içerir (eşzamanlı tedaviler),
- Zaman içinde ve bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir (kısa veya uzun tedavi, farklı dozlar, tedaviye uyum, tedavi değişikliği, yeni ilaçlar vb.),
- Giderek artan kesinlikte ve/veya sınırlı endikasyonlar ile belirlenir ve günlük uygulamada daha geniş bir gruba reçete edilebilir,
- Hastalar ve sağlık mesleği çalışanlarını yüksek oranda ilgilendirir,
- İlaç şirketi ve ruhsatlandırma kurumlarının sorumluluğu altında pazarlamadan önce yapılan titiz değerlendirmeler ile düzenlenir,
- Piyasaya sürüldükten sonra ruhsatlandırma ve ekonomik kısıtlamalara daha fazla tabi olur.

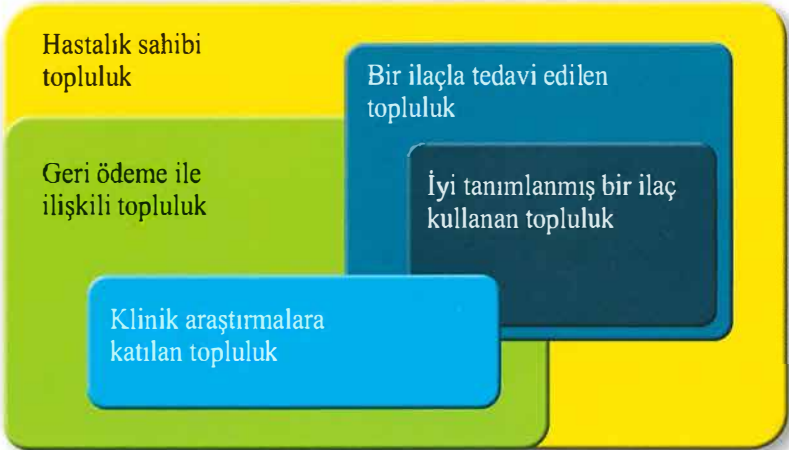


## Bir farmakoepidemiolojik çalışma topluluğu nasıl tanımlanır?

Bir topluluğu belirli bir alandaki belirli bir kategoriye oluşturan **tüm kişilerdir**.

Farmakoepidemiolojik çalışmalar, her zaman için bir hastalıktan müzdarip ya da bir ilaçla tedavi edilen hastalardan oluşan topluluk gibi iyi tanımlanmış topluluklar üzerine odaklanır.

Aşağıdaki şekil, tanımlanan çalışma topluluğuna göre, hastaların aynı konuda ne kadar farklı olabildiğini göstermektedir.



## Farmakoepidemiolojik çalışma toplulukları

**Bir ilacın endikasyonlarını** değerlendirmek için ilacı kullanan çalışma topluluğunu veya daha da iyisi, aynı terapötik sınıfta bir ilaçla tedavi görenler yeğlenir; endikasyon dışı reçeteleme böylece tanımlanabilir.

**Reçete sonuçlarını** (riskler ve faydalar) değerlendirmek için, bir hastalığa sahip ya da geri ödeme ile ilişkili topluluğun incelenmesi daha iyidir. Böylelikle, “tedavi uygulanmayan” stratejiler başta olmak üzere diğer terapötik stratejilerle karşılaştırmalar yapılabilir.

Bir topluluk, coğrafi bölgeye göre ya da sosyodemografik özellikler (*örneğin 65 yaş üstü gönüllüler*), hastalık mevcudiyeti (*örneğin 3 ay içinde miyokard enfarktüsü*), yeni tedavi reçete edilmesi (*örneğin statine başlanması*) gibi diğer kriterler doğrultusunda tanımlanabilir.



### Farmakoepidemiolojide rutin olarak kullanılan toplulukların tanımı:

**Genel topluluk:** diğer özellikleri dışında coğrafi olarak (şehir, bölge, ülke) tanımlanan bir topluluk. Hastalığın insidansı ve prevalansı genellikle genel toplulukta ölçülür (*örn. Fransa'da hepatit B virüsü prevalansı*).

**Maruz kalan topluluk:** İncelenen risk veya koruyucu faktöre maruz kalan tüm bireyler (*örn. tütün veya statin*).

**Referans topluluk:** İncelenen risk veya koruyucu faktöre maruz kalmayan ve genellikle iki grup arasındaki farkları göz önüne almak üzere çok değişkenli bir analiz yapılmasından sonra, maruz kalan bireylerdeki riske kıyasla referans riski değerlendirmek için kullanılan tüm bireyler.

**Hedef topluluk:** özellikle tıbbi ürünün onaylı olduğu endikasyonların (*örn. geri ödeme kapsamındaki endikasyon*) hedeflediği topluluk olmak üzere uygulanan tedaviyi alması muhtemel topluluk.

**Yararlanan topluluk:** Bir ilaçla gerçekte tedavi edilen topluluk. Bu hedef topluluktan değişik ölçülerde farklılık gösterebilir (endikasyon dışı reçete).

**Kaynak topluluk:** Çalışma bireylerinin seçildiği tüm topluluk.

## Çapraz-Kesitsel araştırma nedir?

Kesitsel araştırma, bir olayın sıklığını değerlendirmek için **temsili bir örnek üzerinde** tek bir zaman noktasında gerçekleştirilen bir çalışmadır. Bu araştırma genellikle kısa bir zaman aralığında (bir gün, bir hafta, bir ila iki ay) yapılır. **Belirli bir zamanda bir duruma ait kesit veya enstantanedir.**

Bu nedenle farklı zaman aralıklarında yapılan iki kesitsel araştırma farklı sonuçlar verebilir. Bu durum örneğin düzenli aralıklarla tekrarlanan kesitsel araştırmalara dayanan kamuoyu yoklamaları için geçerlidir.

Farmakoepidemiolojide kesitsel araştırmalar genellikle aşağıdakileri değerlendirmek için kullanılır:

- Bir durumun **yaygınlığı**,
- Bir veya daha fazla ilacın **reçete koşulları**,
- İncelenen ilaçlarla **tedavi edilen hastaların özellikleri**.

Kesitsel araştırmalar **örneklem tasarımı** kullanır

- **Basit veya temel**, örn. genel toplulukta temsili bir örnek üzerinde yapılan kesitsel araştırma (tüm bireyler aynı randomizasyon olasılığına sahip olmalıdır). Bu araştırmalar için tüm bireyleri listeleyen bir örneklem gereklidir. Ancak Ulusal Sağlık Sigortası fonu gibi geri ödeme veri tabanları haricinde, bunlara farmakoepidemiolojide nadiren rastlanır.
- Genel topluluğun incelenmesi imkansız olduğunda, kesitsel araştırmalar daha **kompleks örneklem planları** ile yapılır; örneğin sağlık mesleği mensuplarının hasta kaydetmesi istenen çalışmalar (bunlara “küme” araştırmaları adı verilir). İstisnai durumlar haricinde, rastgele bir örnekleme ulaşmak için sağlık çalışanları listeleri mevcutken belirli bir hastalığı bulunan hasta listesi yoktur.



Karmaşık bir örneklem planı bulunan **kesitsel araştırmalar** genellikle örneklem tasarımını hesaba katmak üzere **istatistiksel analiz sırasında düzenleme yapılmasını** gerektirir.

Gerçekten de rastgele bir doktor örnekleme üzerinde yapılan kesitsel araştırmalar sırasında çeşitli etkenler göz önüne alınmalıdır:



- Çalışma katılımı gönüllü olduğundan ve bazı **doktorlar katılmayı reddettiğinden** örneklem tamamen temsili olamaz. Daha sonra sonuçlar doktorların ulusal istatistiklerine göre düzenlenmelidir (uygulama bölgesi, cinsiyet, yaş, uzmanların ve pratisyen hekimlerin oranı vb.).



- Tüm doktorlar aynı eyleme, aynı hasta grubu veya aynı uygulamalara sahip değildir. Doktorların aynı sayıda hasta dahil etmesinin beklendiği kesitsel araştırmalarda **düşük hasta yoğunluğu bulunan doktorların hastaları fazla iken yüksek hasta yoğunluğu bulunan doktorların hastaları yetersizdir**. Bu durum var olan olgulara göre ayarlama yapılarak düzeltilebilir.

*Örneğin: Biri iki ayda diğeri iki haftada 10 hasta dahil eden iki doktoru ele alalım. 2 aylık dahil etme döneminde ilki 10 hasta dahil ederken (ağırlık bakımından) ikincisi 40 hasta dahil etmiş olacaktır (4 kat fazla).*



- Genellikle olduğu şekilde 1 ila 2 aylık sürede kesitsel araştırma yapılırken, **doktorlarını daha sık gören hastalar doktorlarına ender danışan hastalara göre daha yüksek bir dahil edilme olasılığına sahiptir**.

Bu durum danışma sıklığı düzenlemesi yapılarak düzeltilebilir.

*Örneğin: 2 aylık dönemde doktorlarına her ay danışan hastaların 2 aylık dönemde dahil edilme olasılığı 1 iken doktorlarını yılda bir kez gören hastalarda bu olasılık 0.17'dir. Hasta özelliklerinin danışma sıklığına göre farklılık göstermesi oldukça olasıdır.*

**Kesitsel araştırmalar** çalışma topluluğunun temsili bir örnekleminde durum sıklığını değerlendirmek için kullanılır.

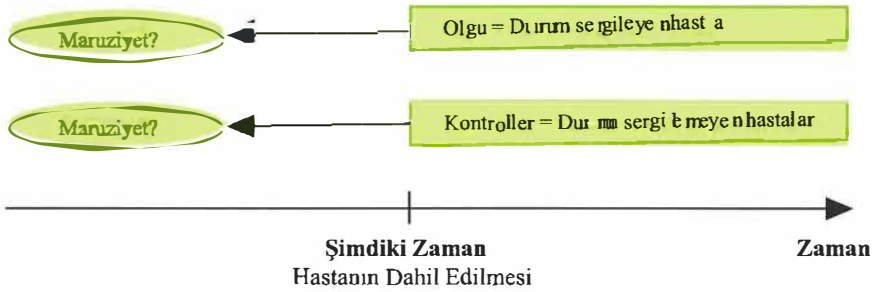
## Olgu kontrol çalışması nedir?

**Olgu kontrol çalışması**, belli bir duruma sahip hastalar (olgu) ve sahip olmayan hastalar (kontrol) arasında geçmişte bir etkene maruziyetin karşılaştırılmasından oluşur.

Farmakoepidemiolojide olgu kontrol çalışmaları, ender rastlanan ya da geç ortaya çıkan bir hastalık veya advers etki gibi bir durum ile daha önceki ilaç uygulaması arasındaki ilişkiyi ölçmek için özellikle faydalıdır.

Bu nedenle olgu kontrol çalışmaları, genellikle şimdiki zamanda kaydedilen hastalar ve kontrollerin maruziyetini ölçen retrospektif çalışmalardır.

### Çalışma tasarımı:



### Örneğin:

Akciğer kanseri olan (olgu) veya olmayan (kontrol) hastalarda geçmişte tütün kullanımına (maruziyet) ilişkin çalışma

→ Olgu kontrol çalışması





## Olgu kontrol çalışması nedir?

Tasarımı basit gözükse de olgu kontrol çalışmalarının pek çok metodolojik güçlüğü bulunmaktadır:

- **Olgular (ve kontroller) maruziyetten bağımsız olarak dahil edilmelidir.** Çalışmaya katılan klinisyenler zaman zaman, bilinçli veya bilinçsiz olarak, ilgili etkene maruz kalmamış olgular yerine tercihi olarak maruz kalmış olgular dahil etme eğilimi gösterir. Bu sorundan kaçınmanın en iyi çözümü, çalışma için tanımlanan sürede TÜM olguları dahil etmektir (tam veya rastgele örneklem).
- **Kontrol grubu referans olarak kullanılmak üzere oluşturulmalıdır.** Bu nedenle hastalık veya incelenen olayı taşınamalı ve olguların alındığı topluluğunu temsil etmelidir. Bu nedenlerle en iyi kontrol grubu genellikle genel topluluğunun bir örneği ya da başka bir hastalıktan yatarak tedavi gören hastalardır.
- **Kontroller maruziyet haricinde olgulara benzer olmalıdır.** Bunu gerçekleştirmek üzere istatistiksel gücü artırmak için kaydedilen olgu ve kontrollerin olgu başına bir veya daha fazla kontrol ile eşleştirildiği bir sistem kullanılır.
- **Maruziyet yapısal olarak retrospektiftir ve çok uzak bir geçmişte bile meydana gelmiş olabilir.** Farklı şekillerde değerlendirilebilir: medikal arşivler, olgu görüşmeleri, veri tabanları vb. Amaç mümkün olduğu kadar kesin bilgi elde etmektir.
- **Maruziyet olgular ve kontroller için aynı şekilde değerlendirilmelidir.** Olgular ve kontroller için veri toplamak üzere farklı sistemler kullanılırsa, gözlemlenen maruziyetteki fark doğal olarak veri toplama yöntemindeki farktan kaynaklanabilir.
- **Maruziyet olaydan önce olmalıdır.** Akut bir hastalık için önemli bir güçlük olmamakla birlikte, kanser gibi uzun dönem boyunca klinik veya biyolojik belirti göstermeyen bazı kronik hastalıklar için gerçek anlamda güçlük teşkil edebilir.

Olgu kontrol çalışmalarının analizi, hastalık ender rastlanan bir hastalık ise Bağlı Riskin iyi bir ölçümünü veren Odds oranını tahmin etmeyi mümkün kılar (bkz. S2 Kartları: "Mutlak risk, atfedilen risk ve bağlı risk nedir?" ve S3: "Odds Oranı nedir?")

### Bu yöntemin yararları/olumsuzlukları ve tercihi:

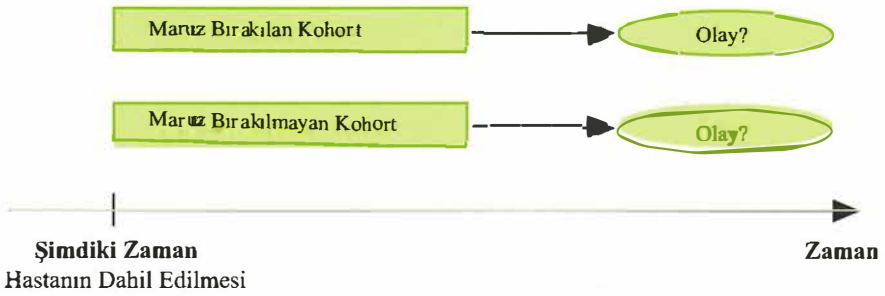
Tercih edilen seçenek	- Hastalık/olayın nadir olması ve/veya maruziyet ile başlangıç arasında uzun bir gecikme olması ve incelenen maruziyetin yeteri kadar sık olması
Yararları	- Birçok maruziyet eşzamanlı olarak incelenebilir. - Nispeten az sayıda olgu incelenebilir (Kohort çalışmalarına kıyasla) - Çalışma süresi kısadır ve sonuçlar nispeten hızla elde edilir. - Gereken insan kaynağı ve lojistik kaynaklar genellikle makuldür.
Olumsuzlukları	- Yalnızca tek bir hastalık/etki incelenebilir - En iyi kontrol grubunu belirlemek zordur - Maruziyeti, özellikle de uzak geçmişte meydana gelen maruziyeti kesin olarak değerlendirmek zordur (yanlı bilgi) - Hastalık/olayın insidansı değerlendirilemez (mutlak risk ve atfedilen risk)

## Kohort çalışması nedir?

**Kohort**, bir veya birden çok ortak özelliğe sahip olan ve bir olayı belirlemek, tanımlamak veya ölçmek üzere zaman içinde takip edilen bir özne grubudur.

Farmakoepidemiolojide kohort çalışmaları, bir ilaç veya tedavi sınıfı ile tedavi edilen veya maruz bırakılan ve bir hastalığın ya da istenmeyen bir etkinin başlangıcı gibi bir olayın meydana gelmesini incelemek üzere tedavinin başlamasından sonra izlenen bir hasta grubunu incelemek üzere kullanılır.

### Eşzamanlı kohort:



Kohort takibi her zaman için prospektiftir yani hastalar tanımlandıktan sonra ve maruziyetten sonra izlenir:

- Bireyler takibin başlangıcı ile aynı anda tanımlanmış ise kohort eş zamanlıdır.
- Bireyler geçmişteki verilerine göre tanımlanmışsa ve takip şimdiki zamanda yapılıyorsa kohort tarihseldir (veri tabanlarında kohort çalışmaları durumu). “Retrospektif kohort” tanımının uygun olmadığı anlamına gelir.
- Bireyler geçmişteki verilerine göre tanımlanmışsa ve ilk olarak günümüze kadar ve daha sonra da ileriye doğru izleniyorsa kohort ambispektif(iki yönlü)dir.

Kohort çalışması bir referans grup ile veya referans grup olmaksızın gerçekleştirilebilir:

- **Referans grup yoksa** incelenen olayın mutlak riskini değerlendirmek üzere kullanılan tanımlayıcı bir kohorttur.
- **Referans grup varsa**, 2 grubun her birinde incelenen olayın mutlak riskini ve aynı zamanda bağlı riski ve atfedilen riski değerlendirmek için kullanılan karşılaştırmalı maruz bırakılan/bırakılmayan kohorttur (bkz. Kart S2: “Mutlak risk, atfedilen risk ve bağlı risk nedir?”). Maruziyet randomizasyonla ya da gözlemsel olarak belirlendiğinde maruz bırakılan/bırakılmayan kohort çalışması deneyseldir.

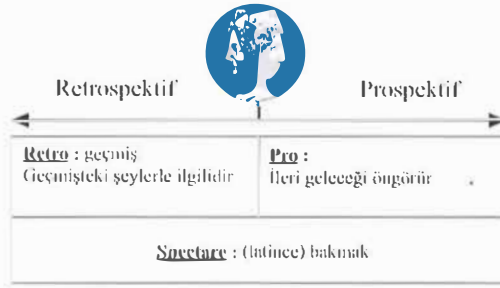
**Referans grup**, maruz bırakılan özneler (aynı kaynak toplulukta tanımlanan) ile karşılaştırılabilen ve maruz bırakılan özneler ile aynı koşullar altında izlenen maruz bırakılmamış özneler (tedavi edilmemiş veya başka bir ilaç kullanan) grubudur.

*Örnek: Framingham Çalışması: Amerika Birleşik Devletleri'nin Batı Yakasındaki küçük bir kasabadaki tüm öznelerin kaydedilmesi ve uzun yıllar izlenmesi. Bu çalışma kardiyovasküler risk faktörlerini tanımlamayı mümkün kılmıştır.*

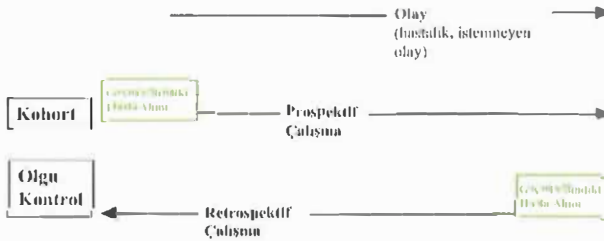
### **Bu yöntemin yararları/olumsuzlukları ve tercihi:**

Tercih edilen seçenek	- Hastalığın nispeten sık olması ve başlangıç zamanının sık veya nadir maruziyetle uzun olmaması
Yararları	- Aynı anda çeşitli hastalıklar incelenebilir - Maruziyet doğru şekilde ölçülebilir. - Maruziyet ile hastalık arasındaki zamansal sıra incelenebilir. - Hastalık/olayın insidansı tahmin edilebilir (mutlak risk ve atfedilen risk).
Olumsuzlukları	- Yalnızca tek bir (veya iki) maruziyet incelenebilir. - Hastaların takipte kaybı riskiyle birlikte (seçim yanlılığı) yüksek veya çok yüksek sayıda özne incelenmelidir. - Çalışma süresi ve sonuç elde etme süresi genellikle uzundur. - Büyük ekipler ve önemli düzeyde lojistik gerektirir.

## Retrospektif (Geriye Dönük) / Prospektif (İleriye Dönük) Çalışma nedir?



Retrospektif ve Prospektif terimleri, incelenen olay ve maruziyetle bağlantılı veri toplama yöntemine ilişkindir. Geçmiş veya Şimdiki Zaman terimlerinin kullanılması gereken hasta kayıt yöntemine ilişkin değildir.



Bu terimler kesitsel çalışmalar için geçerli değildir çünkü tanımsal olarak bu çalışmalarda takip yoktur (bkz. Kart Y1).



### 1 Tanım:

Farmakoepidemiolojik çalışmalarda iki farklı zamansal boyut ayırt edilebilir: (1) olay ve incelenen maruziyet hakkında veri toplamak üzere kullanılan yöntem ve (2) hasta alma yöntemi.

### 1 Veri toplama:



#### Prospektif çalışma (Kohort, Kayıt)

İncelenen olayın olası başlangıcını incelemek üzere maruziyet (tedavi, risk faktörleri) değerlendirmesinden sonra bireylerin gözlemlendiği (izlendiği) herhangi bir epidemiyolojik çalışma. Bu nedenle kohort çalışması her zaman prospektif bir çalışmadır.



#### Retrospektif çalışma (olgu kontrol çalışması)

“Retrospektif” terimi, analizinde meydana gelen olaydan başlayan ve önceki maruziyeti (tedaviler, risk faktörleri) araştırmak üzere geçmişe yönelen zamansal boyutuna atıfta bulunur.

**Hasta kaydetmekte kullanılan yöntem için** retrospektif veya prospektif yerine geçmiş veya şimdiki zaman terimleri kullanılabilir.

### 3 Retrospektif veya Prospektif yaklaşımı seçerken:

Olay...	Maruziyet...		
	Çok sık	Sık	Nadir
Çok sık	Kohort	Kohort	Kohort
Sık	Kohort ++ Olgu Kontrol +/-	Kohort ++ Olgu Kontrol +/-	Kohort
Nadir	Kohort +/- Olgu Kontrol ++	Kohort +/- Olgu Kontrol ++	Ø Çalışma yok neredeyse imkansız

**Her iki sistem de birleştirilebilir. İç içe olgu kontrol** çalışması adı verilen ve giderek daha sık kullanılmaya başlanan çalışma modeli, özellikle reçete veri tabanı gibi büyük veri tabanı analizinin kullanıldığı kohort çalışması (yapısına göre prospektif) içinde olgu kontrol çalışmasını (yapısına göre retrospektif) içerir.



## Bir farmakoepidemiolojik çalışma sırasında sonuçların temsil edebilirliğinden nasıl ve ne zaman emin olunur?

### Temsil edebilirlik ne demektir?

Temsil edebilirlik: seçilen bir örneklemin ait olduğu topluluğa uygunluk niteliği. Bir örneklem, incelenmek istenen topluluk ile aynı özelliklere sahipse temsil edebilir olduğu sonucuna varılır.

Örneklemin temsil edebilirliği, bu örneklemden elde edilen sonuçların tüm çalışma topluluğunu genelledebilmesini mümkün kılar.

Bir farmakoepidemiolojik çalışmanın amacı temel yanlışlık kaynaklarını en aza indirmektir. (bkz. Kart Y6 "Yanlılık nedir")



### Bir farmakoepidemiolojik çalışma ne zaman temsil edebilir olmalıdır?

Sonuçlar tüm hedef topluluğa uyarlanması için herhangi bir tanımlayıcı farmakoepidemiolojik çalışma için esastır. Temsil edebilirlik özel analitik amaçları olan farmakoepidemiolojik çalışmalar için temel değildir ancak hasta kaydı sırasında hastaların özel olarak seçilmesinden kaçınılmalıdır (bkz. Kart G3: "Epidemiolojik çalışmaların çeşitli alanları nelerdir?")



### 1. Temsili bir örnek nasıl elde edilir?

Gerçek bir örneklem planı kullanarak, yani basit örneklem veya daha karmaşık bir örneklem yöntemi ile.

- **Basit örnekleme** bir örnek gerçek anlamda rastgele bir seçim yapmak için hedef topluluğa ait üyelerin kapsamlı bir listesinden rastgele seçilir. Topluluğun tüm bireyleri örneğe katılmak için eşit şansa sahiptir.

*Örneğin: genel topluluğu örnekleyen bir havuz listesinden ya da telefonla*

- **Karmaşık örnekleme** tüm bireyler örnekleme katılmak için eşit şansa sahip değildir (bkz. Kart Y9: “Hasta konsültasyon sıklığı verileri neden önemlidir?” ve Y10: “Hastalar neden ardışık olarak dahil edilmelidir?”)

**Örnekleme tasarımını dikkate alarak uygun ağırlıklı analiz yapmak için bu olasılığı bilmek önemlidir.**

*Örneğin: Hasta alımının rastgele bir doktor örnekleme kullanılarak yapıldığı iki aşamalı örnekleme.*

### 2. İncelenen örneğin temsil edebilirliğini hangi mekanizmalar ters yönde etkileyebilir? (kapsamlı olmayan bir liste – bkz. Kart Y6: “Yanlılık nedir?”)

- Yetersiz ve yanlı örneklem yapısı

*Örneğin: bir telefon listesinde numarası bulunmayan (dizin dışı) kişilerin özellikle sosyal ve ekonomik kategorileri bakımından diğerlerinden farklı olması.*

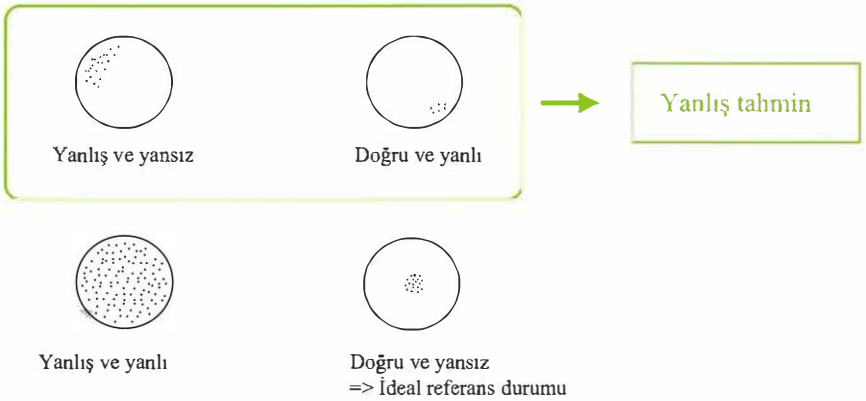
- Davet edilen katılımcıların yönlendirilmiş seçimi, örn. bazı bireylerin kasten veya kasıtsız olarak dahil edilmemesi ile sonuçlanan bir süreç.
- Katılmayı reddetme

**Temsil edebilirliği sağlamak için, amaç ters yönde etkileyebilecek her şeyi en aza indirmektir.**

## Yanlılık nedir?

### Yanlılık:

- Akıl yürütme veya prosedür hataları gerçeğin çarpıtılmış şekilde temsil edilmesine neden olur. Yanlılık, terimin tam anlamıyla gerçek bir değer olduğundan daha düşük ya da daha yüksek şekilde değerlendirilmesidir.
- Bu nedenle yanlılık, doğruluğunu azaltan rastgele bir hatadan farklıdır ancak belirli bir yönde sistematik bir sapma değildir.
- Yanlılık ve yanlışlık arasındaki fark bir dizi nokta ile şematik olarak gösterilebilir.



Üç ana yanlılık türü ayırt edilebilir:

- **Seçim yanlılığı:** bireylerin dahil edilmesi ile ilgili bir sorun
- **Bilgi yanlılığı** (ölçüm): incelenen bir olay veya maruziyetin tahmini ile ilgili bir sorun
- **Karışıklık yanlılığı:** bir faktör (bilinen veya özellikle bilinmeyen) hem maruziyet hem de incelenen olayla bağlantılı olduğunda sonuçların yorumlanması ile ilgili bir sorun

1

### Seçim yanlılığı

Seçim yanlılığı, bir örnek kaynak topluluğu temsil etmeyecek bir şekilde oluşturulduğu veya izlendiğinde meydana gelir.

**Örnek:** Aspirin tüketimi ve kolon kanamasına yönelik hastane olgu kontrol çalışması

**Olgular:** kolon kanaması ile yatırılan hastalar

**Kontrolller:** kalp sorunu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar

**Sonuç** ⇨ Böyle bir kontrol grubunun seçilmesi aspirin ile kolon kanaması arasındaki muhtemel ilişkiyi maskeleyebilir (kalp sorunu olan kontrolller genel topluluktan daha fazla aspirin alına yanlılığı gösterir).

2

### Bilgi yanlılığı

Tanı ve seçici sağkalım yanlılığı bilgi yanlılığıdır.

Veri toplama sırasında meydana gelir ve incelenen olayın ölçümündeki sistematik hatalara karşılık gelir (maruziyet/hastalık vb.).

**Örnek:** Bellek Yanlılığı: Bir hastalığı bulunan bir birey (olgu), hasta olmayan bir bireye (kontrol) kıyasla geçmişte potansiyel etkene olan maruziyetini daha kolay hatırlayacaktır (retrospektif çalışmalar).

**Sonuç** ⇨ Etken maruziyetinin hastalığın oluşumu üzerindeki rolünün daha yüksek değerlendirilmesi.

3

### Karışıklık yanlılığı

Karışıklık yanlılığı, karışıklık etkeni dikkate alınmadığı için incelenen risk etkeni ile hastalık arasındaki ilişki ölçümünün tahmininde sistematik bir hataya neden olur (odds oranı veya bağıl risk: Bkz. Kart S2 “Mutlak risk atfedilen risk ve bağıl risk nedir?” ve S3 “Odds Oranı nedir?”). Karışıklık etkeni hem maruziyet hem de incelenen hastalık ile ilgili bir etkidir.

**Örnek:** Güneş kremi kullanımı ve malign melanom.



*Dentis. Arch Interna Med 2003*

Herhangi bir çalışma, hatta klinik araştırmalar bile yanlılığa maruz kalabilir. Protokolün ve uygulanmasının amacı, projenin yapılması ve yürütülmesindeki ya da analiz sırasında kullanılan istatistiksel yöntemlerdeki her türlü yanlılığı mümkün olduğu kadar belirlemek, en aza indirmek ve dengelemektir.

## Bir çalışmada yer almaya davet edilen doktorların listesi nasıl oluşturulur?

Bir **topluluğun** sağlık durumunu incelemek için tüm ilgili özellikleri değerlendirmek genellikle mümkün değildir. Bu nedenle **bu topluluğun temsili bir örneğini** incelemek için örneklem teorisi kullanılmalıdır.

**Kapsamlı bir kişi listesi** olmadığında “küme örnekleme” olarak bilinen bir örneklem yöntemi kullanılabilir. Bu örneklem, bireyler yerine bir grup bireyin rastgele seçilmesini içerir (örneğin bir grup hastayı temsil eden bir doktor).

**Kapsamlı bir hasta listesi bulunmadığında** sağlık alanındaki pek çok çalışma, çalışmaya seçim kriterlerine uyan hastaları kaydetmek üzere temsili bir doktor örnekleme kullanır.

Bu **doktor** örnekleme kapsamlı bir doktor listesinden **rastgele seçilir**.





1

**Bir topluluğu incelemek için her araştırma sorusu sorulduğunda tüm ilgili hastalara sorunun yöneltilmesi genellikle mümkün değildir** (malîyet, teknik yapılabilirlik). Çalışma topluluğu büyük olduğunda bu husus kritik öneme sahiptir.

Bu nedenle tüm topluluğun yerine incelenecek **bir örneklem** (örn. daha küçük bir alt küme) **oluşturulması** gerekir. Bunun için çeşitli teknikler geliştirilmiştir ve bunlara **örneklem teknikleri** adı verilir.

*Örneğin: bir ülkede 6 aylık bir dönemde kardiyoloji bölümlerindeki tüm hastalara soru sorulması mümkün değildir. Diğer taraftan kardiyoloji bölümünden rastgele seçilen temsili bir örneklemdeki 20 hastaya soru sormak oldukça kolaydır.*

2

**Rastgele örneklemeyle dayanan tekniklerin başlıca sınırlaması çalışma için ilgili bireylerin kapsamlı bir listesinin elde edilmesidir.**

*Örneğin: bir ülkedeki akut koroner sendrom (AKS) öyküsüne sahip hastalarda ekstrakoronar aterosklerotik lezyonların incelenme sıklığını değerlendirmek için o ülkede AKS öyküsü bulunan tüm hasta topluluğunun bir listesinin olması gerekir.*

Böyle listeler bulunabilir olsa bile elde edilmesi genellikle zordur. Böyle bir durumda hastalara ulaşmak için tek basit çözüm, **doktorlar veya kardiyoloji bölümlerinin temsili rastgele bir örneklemini çıkarmaktır**. Daha sonra doktorlar, çalışmaya seçilme kriterlerine uyan tüm hastaları saptayabilecek ve kaydedebilecektir. (Bu örneklem tekniği, temsili bir hasta örneklemini oluşturmak için temsili bir doktor örneklemini gerektiği varsayımına dayanır)

Bu tekniğin oldukça aşık sınırlamalarından biri, doktora gitmeyen hastaları dikkate almamasıdır ve bu da belirli durumlarda yanlılık oluşturabilir.

3

**Kapsamlı (ya da böyle olduğu kabul edilen) doktor listeleri mevcuttur.**

(Sarı sayfalar, sağlık mesleği mensuplarının özel dosyaları, ulusal doktor veya hastane dosyaları vb.) ve bunlar çalışmaya katılmaya davet edilen doktor örneklemini oluşturmak için kullanılabilir. Bu listeler kapsamlı olmakla birlikte genellikle çok ayrıntılı ve özgül değildir.

*Örneğin: şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışma için örneklem yapısı (Bunun içinde rastgele seçim yapılacaktır.) psikiyatristlerle sınırlı olmalıdır. Bununla birlikte örneklem yapısını oluşturan toplulukta şizofreni hastalarını tedavi eden ve etmeyen psikiyatristleri tanımlayacak özgül bir bilgi bulunmaz.*

**Bu nedenle gerçekte ilgili olmasalar da bazı doktorlar davet edilebilir**

(çalışmanın hedeflediği hastalara bakmadıkları için). Çalışmayı başlatan kişiler tarafından sonuç olarak hasta alabilecek doktor örneğinin temsil edebilirliğini görüşmek üzere davet edilen doktorların tanımlanabilmesi özellikle önemlidir. (bkz. Kart U3 – Yanıt belgesi neden doldurulmalıdır?)

## Konsültasyon kaydı ne için kullanılır?

**Tanım:** En az veri toplanması için belirli bir süre boyunca çalışma seçim kriterlerini karşılayan tüm hastaların kapsamlı listesi. Bu kayıta listelenen bir hasta alt grubu, daha ayrıntılı bilgi toplanması için çalışmaya dahil edilecektir.

### Amac:

- Çalışmaya dahil edilen hastaların seçim kriterlerine uyan tüm mevcut hastaları temsil edip etmediğini kontrol etmek.
- Doktorların incelenen hastalıkla ilgili eylemini tahmin etmek ve gerektiğinde istatistiksel analizleri düzeltmek için bu bilgiyi kullanmak.

### Çalışma yöntemi:

- Doktorlar belirlenen süre boyunca kaydı doldurmalıdır. Hastalık oldukça yaygınsa bu süre nispeten kısa olabilmekle birlikte çalışmaya dahil etme döneminin tamamını kapsayabilir.

- Kayıttaki veriler genellikle isimsizdir ve topluluğun özelliklerini doğru şekilde temin etmek için gereken yaklaşık on basit soru ile sınırlıdır.

- Teoride, belirlenen süre boyunca listelenen hasta sayısı sınırsızdır.

*Örneğin: 1 haftada 20 hasta bakan bir doktor ayda 80 hastalık ortalama bir eyleme sahiptir; 4 ayda 20 hasta bakan bir doktor ayda 5 hastalık ortalama bir eyleme sahip olacaktır.*

- Bununla birlikte seçim kriterlerine uyan ve çok hasta bakan doktorlar için ortalama hasta profili iyi belgelendirilmiştir ve doktorun ortalama eylemi belirli bir sayıda hasta sayıldıktan sonra daha iyi bilinir. Bu nedenle ek hastaların listelenmesi ek bir bilgi sağlamaz. Uygulamada sayılacak maksimum hasta sayısı da tanımlanır (hastalığa bağlı olarak genellikle 20 ila 50).

*Önceki örnekte doktorlardan bir ayda en fazla 20 hasta ile bir kayıt doldurmaları istenecektir. İlk doktor 20 hasta, ikinci doktor ise 5 hasta listeleyecektir (bu ikinci doktor 20 hasta listelemek için hasta listeleme dönemini uzatmamalıdır).*

- Her durumda belirli bir sürede ortalama eylemin yeniden hesaplanması için veri toplama döneminin tam süresinin bilinmesi önemlidir. Uygulamada doktorlardan genellikle ilk ve son listelenen hastaların ziyaret tarihlerini veya her hastanın ziyaret tarihini kaydetmeleri istenmektedir.



### Danışma kaydının analizi:

1

#### Çalışmaya dahil edilen hastaların seçim yanlılığının değerlendirilmesi:

Tüm epidemiyolojik çalışmalarda hasta örnekleminin temsil edebilirliği sorusu sorulmaktadır (seçim yanlılığı). **Az bir miktar** ek çalışma **gerektiren** basit bir isimsiz kayıt, seçim kriterlerine uyan topluluğu değerlendirmeyi mümkün kılar. **Çalışmaya alınan hastaların özellikleri** ve kayıta yer alan hastaların özelliklerinin 2 örnekten toplanan yaklaşık on önemli veri maddesine göre karşılaştırılması **bir seçim yanlılığı olup olmadığının belirlenmesini sağlar.**

2

#### İstatistiksel analizin düzeltilmesi

Tanımlayıcı bir çalışmada **tüm hastalar çalışmaya dahil edilmek için eşit olasılığa sahip olmalıdır.** **Uygulamada** bu durum aşağıdaki sebeplerden dolayı genellikle pek doğru değildir:

- Her doktorun **aynı sayıda hasta kaydetmesi** gerektiğinden bu sayı her doktorun faaliyetiyle orantılı değildir.
- Hastalığın aşaması veya ciddiyetine göre **hastanın konsültasyon sıklığı farklılık gösterir;** nispeten daha kısa dahil etme dönemi boyunca bu fark doktora sık danışan hastaların daha yüksek oranda temsil edilmesine neden olur.

**İstatistiksel analiz aşamasında** kayıt, incelenen alandaki doktorların faaliyetini ve hastaların konsültasyon sıklığını hesaplamayı mümkün kılar. Çalışmadaki her hastanın "ağırlığı" bu parametrelere göre düzeltilmiş analizler yapmak için tanımlanabilir.

### Yararlar/Sınırlamalar:

Yararları	Sınırlamaları
<ul style="list-style-type: none"><li>- Doktor faaliyetinin hesaplanması,</li><li>- Aylık veya yıllık hasta konsültasyon sıklığının elde edilmesi,</li><li>- Çalışmaya dahil edilen ve edilmeyen hasta profilinin karşılaştırılması (seçim yanlılığının daha önceden değerlendirilmesi),</li><li>- A posteriyori düzenleme yapma imkanı (istatistiksel düzeltme)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Doktorların eksik liste yapması riski (örneğin kaydın çalışmaya dahil edilen hastalar için yapılması ve dahil edilmeyen hastalar için yapılmaması)</li><li>- Kayıt eksikse veya tam değilse (özellikle de veri toplama döneminden bahsedilmiyorsa) doktorların ve hastaların analizi dahil edilmez</li></ul>

### SONUÇ:

Bir farmakoepidemioloji çalışması sırasında, iyi tanımlanmış bir süre boyunca incelenen hastalığı sergileyen tüm bireyleri listeleyen bir ziyaret kaydının tutulması genellikle faydalıdır. Bu kayıt, çalışma sırasında bir seçim yanlılığı olmadığını kontrol etmek ve istatistiksel analizlerde dikkate alınacak hasta konsültasyon sıklığı ve doktor faaliyeti için düzeltme katsayılarının hesaplanması için kullanılır.

## Hasta konsültasyon sıklığı verileri neden önemlidir?

- **Hasta örnekleminin temsil edilebilirliği** sorusu her epidemiyolojik çalışmada sorulmalıdır.
- **Tanımlayıcı bir çalışmada** bir örneğin temsil edebilir olabilmesi için tüm hastaların **çalışmadaki randomizasyon olasılığı aynı olmalıdır**. Bu söz konusu değilse, bu olasılığın göz önüne alınması gerekmektedir.
- Tanımlanmış bir dahil etme döneminde doktorlarını sık gören hastaların doktorlarına seyrek danışan hastalara göre dahil edilme olasılığı daha yüksektir.
- **Doktora sık giden hastaların fazla temsil edilmesi**, eğer bu hastalar doktora seyrek başvuran hastalara göre farklı bir profile sahipse bu bir seçim yanlılığı oluşturur (sosyodemografik özellikler, hastalığın aşaması ya da ciddiyeti, tedavi türü vb.).

**Hasta konsültasyon sıklığı verileri** istatistiksel analiz sırasında bu fazla temsiliyeti düzeltmek üzere toplanır.

**Bu veriler sonuçların geçerliliğini garanti etmek için önem taşır.**

Bu bilgi doktorlar tarafından doldurulmadığında doktorlara bir düzeltme isteği yollanması gerektirecektir (bkz. Kart U5 – Açıklama talepleri ne için kullanılır?)

Büyüklik sırasına göre dizmek verileri kaybetmekten daha iyidir, çünkü aksi taktirde ilgili hastalar istatistiksel analizde değerlendirmeye katılmayacaktır.





### HATIRLATMA:

Tanımlayıcı bir epidemiyolojik veya farmakoepidemiyolojik çalışmada, tüm hastaların çalışmadaki randomizasyon olasılığı eşit olmalıdır. Bu durum, örneğin temsil edebilirliğini garantileyen koşullardan biridir.

1. Pratikte eşit dahil etme olasılığı kuralına her zaman uyulmaz. Bu durum hasta konsültasyon sıklığında geçerlidir: Bir hasta ne kadar sık doktora başvurursa çalışmaya dahil edilme olasılığı da o kadar yükselir. Kayıt süresi kısa olduğunda bu durum daha geçerlidir.

Örneğin:

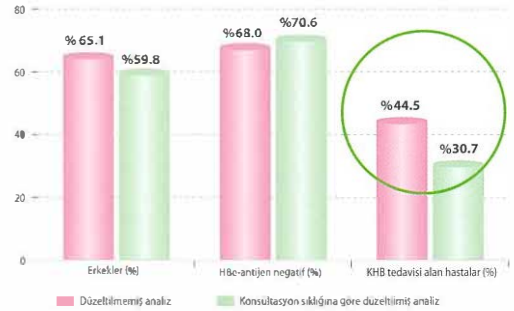
Hasta	Yıllık konsültasyon sıklığı	1 aylık dönemde çalışmaya alınma olasılığı	3 aylık dönemde çalışmaya alınma olasılığı
A	Yılda bir ziyaret	1/12	1/4
B	Her 3 ayda bir	1/4	1
C	Her ay	1	1 (doktoru tarafından 4 kere görülmüştür)

2. **Doktora daha sık başvuran hastalar seyrek başvuran hastalardan farklı değilse** bu durum bir sorun teşkil etmemelidir. Pratikte hasta özellikleri, hastalık (ciddiyet aşaması) ve tedavinin (reçete edilen ilaç türü vb.) özellikle kronik hastalıklarda farklılık göstermesi yüksek oranda olasıdır. Bu durumda belirli hastaların fazla temsil edildiği (sık başvuranlar) ve diğer hastaların eksik temsil edildiği (seyrek başvuranlar) bir örneklem, ait olduğu topluluğun “görüntüsünü” bozulmuş bir biçimde sunacaktır.

3. **Tanımlayıcı bir çalışmada bu bozukluğu düzeltmek için** düzeltilmiş istatistiksel analiz her bir hastanın konsültasyon sıklığına göre ağırlığı alınarak yapılmalıdır.

Örneğin: *Fransa’da 2007 yılında 54 uzmanlaşmış merkez içeren bir örnekleme 3 aylık bir sürede dahil edilen 1730 hasta üzerinde yapılan gözlemsel, kesitsel, tanımlayıcı bir kronik hepatit B (KHB) tedavi çalışması.*

**Sonuçlar:** Düzeltilmemiş örneklem üzerinden hesaplanan tedavi edilmiş hasta yüzdesi %44.5 olmuştur. Düzeltilmiş örneklem üzerinden hesaplanan oran (konsültasyon sıklığını göz önüne alarak) %30.7\* olmuştur. Bu oran düzeltilmemiş örnekleme tedavi edilen hasta yüzdesinin %34 oranında fazla tahmin edildiğini göstermektedir.



**Daha sık başvuran hastaların daha seyrek başvuran hastalara göre çalışmaya dahil edilme olasılığı daha yüksektir. Sonuçların çarpıtılmasından sakınmak için düzeltilmiş bir istatistiksel analiz yapmak üzere her hastanın konsültasyon sıklığı hakkında bilgi toplanması gereklidir.**



## Hastalar neden ardışık olarak dahil edilmelidir?

Herhangi bir epidemiyolojik veya farmakoepidemiolojik çalışmada amaç, örneklemden elde edilen sonuçları çalışmanın hedef topluluğuna **genellemektir**.

Hedef topluluk: incelenen hastalığı taşıyan ve/veya çalışma ilacı/ilaçları ile tedavi edilen hastalar

Çalışma doktorlarına başvuran, seçilme kriterlerine uygun hastalar

Etkin şekilde kayıt edilmiş hasta örnekleme

- Bu amaca ulaşmak için gereken koşullardan biri **hasta örnekleminin temsil edilebilirliğidir**.
- Belirli tip hastaların kaydedilmesine neden olan bir durum **seçim yanlılığına** neden olabilir.  
*Örneğin:* “dosyası kabarık” hastalar dahil edilmezse ciddi şekilde rahatsız olan hastalar muhtemelen eksik temsil edilecektir. Bir çalışmada hastaların anket doldurulmayan %5’inin hastalık maliyetinin %50’sini teşkil ettiği gösterilmiştir.
- Bu seçim yanlılığından kaçınmak için çözüm **önceden bir seçim yapmamaktır**: tüm hastalar hastaneye başvurma sırasına göre dahil edilmelidir. Bu tip hasta alma “**ardışık**” olarak nitelendirilir.



### HATIRLATMA:

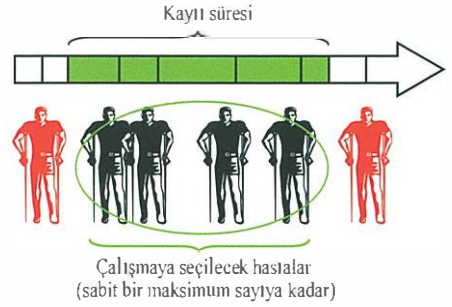
Tanımlayıcı bir farmakoepidemiolojik çalışmada hasta örnekleme hedef topluluğu temsil etmelidir.

- Bu çalışmaların kapsamında sıklıkla kullanılan bir seçim yöntemi, belirli bir süre boyunca doktorlar tarafından **tüm hastaların** (= ardışık hastalar) **sistematiik olarak örneklenmesidir**

- **Dolayısıyla** bu aşamada **doktorun rolü çok önemlidir**: bu yöntemle uyum çalışmanın kalitesine katkıda bulunur.

- Hasta **kaydı** kullanımı bu yöntemle ne kadar uyulduğunun değerlendirilmesi için iyi bir yoldur (bkz. Kart Y8 – konsültasyon kaydı ne için kullanılır?)

- Çalışmanın kalitesi yöntemle uyulmamasından olumsuz etkilenebilir ve bu durum özellikle hastaların ardışık şekilde kayıt edilmemesi nedenine bağlıdır:



Hastayı değerlendirmeye almama nedeni	Yok veya düşük etki	Seçim yanlılığı +++
zaman azlığı: • hasta profili ile ilgili değilse • hasta profili ile ilgiliyse (örn. dosyası kabarık olan komplike hastalar)	X	X
Bilinçli veya bilinçsiz seçim (örn. daha önceki bir çalışmaya katılmayı kabul eden iyi tanınan bir hasta)		X
Hastanın reddetmesi Hasta profili ile bağlantı dışlanamaz (örn. Uyumsuzluk nedeniyle uyum hakkındaki bir çalışmaya katılmayı reddeden hasta)		X

- Hastaların ardışık olarak seçilmeme nedeni rastgele değilse genellikle seçim yanlılığı söz konusudur.

### SONUÇ:

Tanımlayıcı bir farmakoepidemiolojik çalışmada belirli hastaların kaydedilmemesine yol açan herhangi bir durum seçim yanlılığına neden olabilir. Bu yanlılıktan kaçınmanın yollarından biri tüm hastaları ardışık olarak yani başvurma sırasına göre dahil etmektir.

## Hangi soru için hangi çalışma?

Farmakoepidemioloji pazarlama zamanında veya süresinde veya sonrasında doğabilecek çeşitli soruları yanıtlamak için kullanılan iyi yöntemlerden biridir (bkz. Kart G1: “İlaç gelişiminde farmakoepidemiolojinin rolü”).

Kesin bir soru sorulduğunda bunu yanıtlamak için en iyi farmakoepidemiolojik çalışma metodolojisi tanımlanmalıdır.

Sorulan sorunun tamamını veya bir kısmını yanıtlamak için kullanılacak çeşitli farmakoepidemioloji bilgisi kaynakları şunlardır:

- Varolan bilimsel literatür,
- Veri tabanları (ABD Sağlık Koruma Kuruluşu [HMO] gibi bildirim veri tabanları, İngiltere Pratisyen Hekim Araştırma Veri Tabanı [GPRD] gibi doktor panelleri, Hollanda’daki PHARMO gibi Eczacı veri tabanı, Fransa’daki PMI gibi Ulusal Hastane veri tabanı vs.),
- Hastalık kayıtları,
- Adhoc saha çalışmaları.

Genellikle en iyi seçimi yapmak için kriterler mevcuttur ve değişik çalışma türleri vardır.



Saha çalışması seçimini etkileyen etkenler farmakoepidemioloji tarafından ele alınan temel sorulara göre aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Sorular	Yöntemsel tasarım				Hedef hasta topluluğu			
	Çapraz kesitsel çalışma	Kayıp	Eszamanlı kohort	Tarihsel kohort	Vaka Kontrol çalışması	Belirli bir hasta grubu	İlaç tedavisi gören hastalar	Çalışma ilacı alan hastalar
Topluluktaki hastalık şiddeti	+	-	-	-	-	+	-	-
Hastalık yönetimi	+	±	±	+	-	+	+	±
Karşılanmamış tıbbi gereksinimlerin tanımlanması	+	-	-	+	-	+	+	-
Hastalık yükü	+	-	-	+	-	+	+	-
Bir ilacın hedef topluluğu veya ilaçtan yararlanan topluluk (özellikler ve boyut)	+	-	-	-	-	+	+	+
Tedavi yaklaşımları arasındaki karşılaştırmalar (gerçek yaşam etkinliği, yaşam kalitesi, uyum, memnuniyet)	-	+	+	+	+	+	+	±
Seyrek istenmeyen etkiler (bağıl risk)	-	+	+	+	+	+	+	+
Bir ilacın piyasaya çıkmasının sağlık mesleği mensuplarının uygulamaları üzerindeki etkisi	+	±	±	-	-	+	±	-

Her çalışma türünün belirli avantaj ve dezavantajları bulunur. Olası yöntemlerden birinin nihai olarak seçilmesi genellikle amaç, fizibilite, soruya yanıt almak için gereken zaman dilimi ve projenin maliyeti dahil çeşitli sınırlamalar göz önüne alınarak yapılır. Dolayısıyla bu seçim özel değildir. Sorulan soruyu yanıtlamak için çeşitli yöntemsel yaklaşımlar tamamlayıcı olarak kullanılabilir.

## *Bir farmakoepidemiolojik çalışmada kimler ne yapar?*

**Bir farmakoepidemiolojik çalışmanın çeşitli aşamaları aşağıdaki sıraya göre yapılır:**

- Çalışma amacının kavramsallaştırılması ve tanımlanması,
- Protokolün tasarlanması ve veri toplama formları taslağının hazırlanması,
- Lojistik organizasyon,
- Davet edilen doktorlar ve hasta alacak araştırmacıların listesinin çıkarılması,
- Araştırmacıların katılımının yönetilmesi,
- Hastaların araştırmacılar tarafından alınması,
- Çalışmanın yürütülme şeklinin ve düzenli ilerleme raporlarının izlenmesi,
- Veri tabanı yapısının planlanması ve veri giriş ekranları,
- Veri girişi,
- Veri validasyon planı taslağının hazırlanması ve netleştirme için sorguların yönetilmesi,
- İstatistiksel analiz planı taslağının hazırlanması,
- Verilerin incelenmesi ve veri tabanının kilitlenmesi,
- Çalışmanın istatistiksel analizi,
- İstatistiksel rapor ve nihai çalışma raporu taslağının hazırlanması,
- Araştırmacıya sonuçların sunulması,
- Bilimsel sunumlar (özetler, sözlü sunumlar, posterler ve makaleler).



Bu **çoklu aşamaların** her biri her projenin **gücü ve bilimsel önemine** katkıda bulunan pek çok kişinin katılımını ve **birçok beceriyi** gerektirir.





Bir farmakoepidemiolojik çalışmaya katılan başlıca kişiler şunlardır:

- **Çalışmanın tıbbi bilimsel müdürü** çalışmanın tasarımı, yürütülmesi ve analizinden, sonuçların yorumlanmasından ve bildiri taslağının hazırlanmasından sorumludur.
- **Farmakoepidemiolog çalışmanın tıbbi bilimsel müdürünü metodolojik olarak destekler veya kendisi de çalışma müdürü olabilir.**
- **Proje lideri** protokol, bütçeler ve zaman dilimlerine uygun olarak çalışmanın çeşitli aşamaları ve uygulanmasından sorumludur.
- **Çalışma izleyicisi** araştırmacıların katılımını, hastaların alınmasını ve çalışmanın yürütülme şeklinin takibini yönetir. Proje ekibine düzenli ilerleme raporları gönderilmesinden sorumludur.
- **Araştırmacılar** projenin uygulanmasındaki temel oyuncularlardır. Hastaları alır (tanımlama, bilgi, kayıt ve takip) ve çalışmanın veri toplama formlarını doldurur. Açıklama Taleplerine de yanıt vermelidir (bkz. Kart U5).
- **Veri tabanı müdürü** (veya veri müdürü) veri tabanı yapısı ve veri giriş ekranlarını planlar ve giriş operatörleri tarafından yapılan veri girişini denetler. Veri validasyon planı taslağını hazırlar ve veri açıklaması isteklerini yönetir.
- **İstatistikçi** istatistiksel analiz planı taslağını hazırlar, analizi yapar ve istatistiksel raporu yazar. Proje tasarımının istatistiksel yönleri ve sonuçların analizinde de yer alır.
- **Tıbbi yazar** taslak nihai formunun sonuç özetini ve bilimsel bildiriye (özetler, sözlü sunumlar, posterler ve makaleler) proje ekibi ile birlikte hazırlar.
- **Bilimsel Kurul** protokol ve veri toplama formları, çalışma yöntemleri, istatistiksel analiz ve çalışma raporunun valide edilmesinden ve sonuçların bilimsel bildirimlerde yer almasından sorumludur. İdeal olarak araştırılan hastalığın uzmanları, farmakoepidemiologlar, farmakologlar, epidemiologlar ve biyoistatistikçilerden oluşur.

## Yanıt belgesi neden doldurulmalıdır?

**Yanıt belgesi** (veya yanıt formu, merkez formu vb.) **gözlemsel bir çalışmaya** (epidemiyolojik veya farmakoepidemiolojik çalışma) **katılmak için davet** mektubuyla gönderilen bir belgedir ve davet edilen doktorun **katılmayı kabul edip etmediğini çalışmayı başlatan kişiye bildirmesini** sağlar.

Genel olarak bu belge şunları içerir:

- Doktor hakkında bilgi (yaşı, cinsiyeti, adresi, uzmanlık alanı vb.),
- Doktorun kararı
- Katılmayı reddeden doktor tarafından gösterilen neden,
- Katılmayı kabul etmesi durumunda sonradan çalışmanın yürülmeye konmasını kolaylaştırmak üzere belirli idari bilgiler.

**Tüm bu bilgiler** doktor ve hasta örnekleminin temsil edilebilirliğini ve dolayısıyla **çalışmanın kalitesini** doğrulamak bakımından **önemlidir**.

**Bu nedenle katılmayı reddeden doktorlar da dahil olmak üzere davet edilen tüm doktorlar tarafından geri gönderilmelidir.**



### HATIRLATMA:

Bir topluluğun sağlık durumu veya bu topluluk içinde bir olayın meydana gelmesi ile bir özellik arasındaki olası ilişkileri inceleyen bir çalışma temsili bir hasta örneklemini üzerinde çalışılmasını gerektirir.

Pek çok durumda bu örneklem, hedeflenen hastaları temsil etmesi olası tüm doktorları içeren bir veri tabanından rastgele seçilmiş ve çalışmaya katılmaya davet edilmiş bir doktor örnekleminin oluşur.

(Bkz. Kart Y7 - Bir çalışmada yer almaya davet edilen doktor listesi nasıl oluşturulur?)

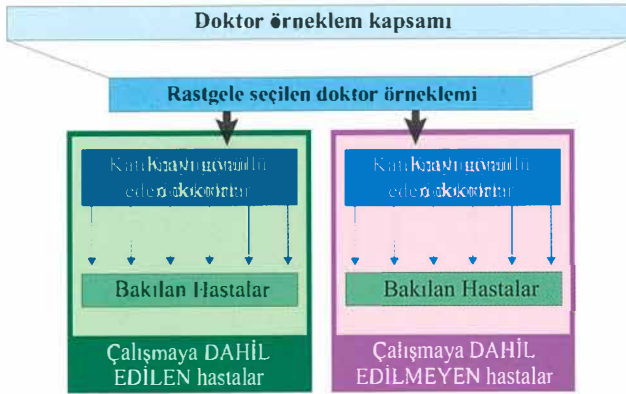
Doktorlar bir çalışmaya katıldığında **katılımları gönüllüdür**.

**Gözlemsel çalışmalara katılmayan doktorların nedenleri bilinmektedir ve her zaman için meşrudur.**

En sık bildirilen nedenler aşağıdaki gibidir:

- Zamansızlık,
- Doktorun uygulamasında çalışmanın hedeflediği hastaların bulunmaması,
- Çalışmanın ele aldığı sorunlarla ilgilenmeme,
- Hasta verilerinin gizliliğine uyma vb. ile ilgili endişeler.

Çalışmaya bir doktor alt grubunun katılmaması **hedeflenen hastaların bir kısmının dahil edilmesini sistematik olarak imkansız kılar** (bkz. şekil).

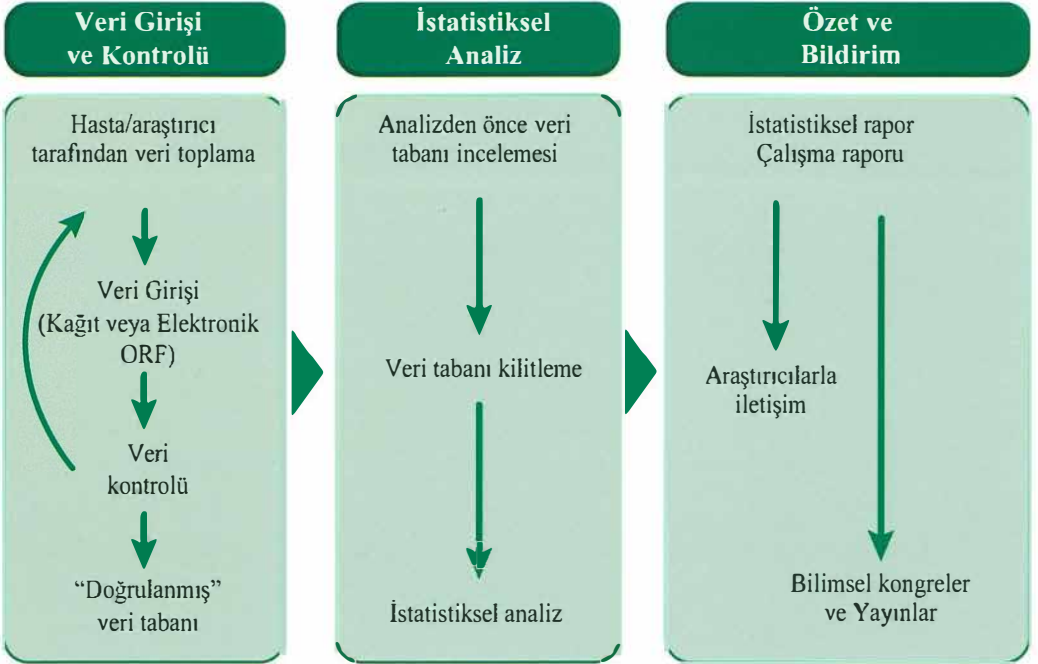


Hasta örnekleminin temsil edilebilirliğini doğrulamak için "dahil edilmiş" ve "dahil edilmemiş" hastaların karşılaştırılması ve dolayısıyla **2 doktor alt grubunun karşılaştırılması** ile ilgili sorular sorulması doğaldır: **katılan doktorlar ve katılmayan doktorlar**.

Katılan doktor örneklemini, 2 doktor alt grubunun özellikleri karşılaştırılarak ve katılmama nedenleri tanımlanarak değerlendirilebilir. Bu yalnızca yanıt kuponundaki bilgilerin kullanılması ile mümkündür.

**Bu nedenle davet edilen tüm doktorların katılmak istemeyenler de dahil olmak üzere yanıt belgesini doldurması, çalışmanın kalitesi bakımından son derece önemlidir.**

## Veriler araştırıcı tarafından toplandıktan sonra ne olur?



**Veriler toplandıktan sonra** veri tabanına kaydedilir ve bu veri girişi kalite kontrolüne tabi tutulur. Daha sonra istatistiksel analize geçilir ve sonuçlar bildirilir.

**Veri girişi** araştırıcı tarafından elektronik formlar ile ya da operatörler tarafından kağıt formlar ile yapılır. Kağıt formlar ile yapılması durumunda veriler basit bir şekilde girilir (nispeten yüksek hata riski) ve daha sonra ikinci bir veri girişi ile kontrol edilir (ihmal edilebilir hata riski) veya çift giriş ile kaydedilir (sıfıra yakın hata riski).

**Kalite kontrol süreci validasyon planına dayanır**<sup>[1]</sup>. Bu girilmemiş, eksik, okunaksız veya tutarsız verilerin saptanması ve araştırıcılara Açıklama İsteği gönderilmesinden oluşur (bkz. *Kart U5*). Daha sonra araştırıcıların düzeltmeleri veri tabanına girilir.

**Veri incelemesini istatistiksel analiz izler:** Bu kalan tutarsızlıklar hakkında karar almak, analiz için topluluğu tanımlamak, istatistiksel analiz planını kesinleştirmek ve son olarak veri tabanını kilitlemek için yürütülen bir süreçtir. İstatistiksel analiz, istatistiksel analiz planına uygun olarak kilitlenmiş veri tabanından alınan veriler üzerinde yapılır<sup>[2]</sup>.

**Herhangi bir farmakoepidemiyojik çalışmanın sonuç amacı,** İyi Uluslararası Farmakoepidemiyojik Epidemiyolojik Uygulamaların önerdiği şekilde **sonuçları bilim camiasına bildirmektir.**

Sonuçlar çeşitli düzeylerde zet ve bildirime konu olur:

- İstatistiksel Rapor (tüm analizlerin sonuçlarını derler)
- Çalışma raporu (sonuçları ve medikal ve bilimsel yorumu özetler)
- Sonuç özetinin yer alan araştırmacılara sunulması
- Bilimsel Kongrelerde bildirim (sözlü ve poster)
- Bilimsel yayınlar (ulusal, uluslararası)

**Farmakoepidemiyojik alışmalar sırasında toplanan verilerin işlenmesine yönelik kalite kontrol prosedürünün belirlenmesi, beceri** (doktorlar, farmakoepidemiyologlar, proje liderleri, veri müdürleri, istatistikçiler, IT uzmanları, yazarlar, asistanlar vb.) **ve süre** (6 ila 10 ay) **bakımından pek çok kaynak gerektirir.** Bu süreç, sonuçların geçerliliği ve sağlamlığı ile sonuun bilimsel öneminin garanti edilmesi bakımından çok önemlidir.

#### Tanımlar:

- 1. Veri doğrulama planı:** yüksek kaliteli bir veri tabanı elde etmek için uygulanan tüm kontrol prosedürlerini tanımlayan belge (bkz. *Kart U5: Açıklama Talepleri ne için kullanılır?*)
- 2. İstatistiksel analiz planı:** analiz edilen toplulukları ve çalışma kapsamında uygulanacak ve analiz başlamadan önce tanımlanacak tüm istatistiksel analizleri net bir şekilde tanımlayan ayrıntılı belge.



## Açıklama İstekleri ne için kullanılır?

**Açıklama isteklerinin (sorgu) amacı toplanan veri kalitesinin artırılması ve istatistiksel analizin optimize edilmesidir.** Çeşitli farklı konular içerir: eksik veri, tam olmayan veri, okunaksız veri ve belirgin şekilde tutarsız veri.

*Analiz sırasında probleme yol açan veri türlerinin örnekleri:*

Cinsiyet	<input checked="" type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kadın	
Yaş	_ _    yaş	Girilmemiş veri
Boy	_ _ ._    metre	Ağırlık ve kilonun ters yazılması
Kilo	_ _ _ _    kg	
Meslek	<u>Nöbetçi</u>	Okunaksız
Komorbidite	<u>Diyabet mellitus</u>	Cinsiyet ile tutarsız
Sigara kullanıcısı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	Her iki seçenek de işaretli

**Açıklama istekleri (RFC veya sorgu) düzeltme için araştırmacılara gönderilir.** Bu nedenle kalite sürecinin temel bir ögesidir (bkz. Kart U4 – Veriler toplandıktan sonra ne olur?)



**Eksik veri bulunmasının analiz sırasında zararlı etkileri vardır:**

1. Çok fazla eksik veri varsa yorumlanamayan değişken.
2. Farmakoepidemioloji çalışmalarını analiz etmek için rutin şekilde kullanılan çok değişkenli modeller yalnızca tamamlanmış olguları göz önüne alır. Bu nedenle modelde göz önüne alınan en az bir değişken için eksik verileri olan bir hasta analizden çıkarılır, dolayısıyla analiz eksik verisi bulunmayan bir hasta alt grubunda yapılır. Çok değişkenli analizden çıkarılan hastalar, istatistiksel testin **güç kaybına** ve çok değişkenli analizde tutulan hastalar dahil edilen tüm hastalardan farklı ise yıpratma yanlılığı riskine neden olur.

**Örneğin:**

Hasta No.	Cinsiyet	(1) ≥ 50 (2) < 50 Yaş	KV Hastalık Geçmiş	■ Diyabet	Sedanter	Sigara İçene	Yüksek Tansiyon	Hiperkole- sterolem	Hipertri- gliseridemi	Aşırı Kilo	
P1	M	2	*	N	Y	N	N	Y	*	Y	
P2	M	*	Y	*	Y	N	Y	Y	*	N	
P3	F	1	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	
P4	M	2	*	N	*	Y	Y	N	Y	*	
P5	M	2	N	*	*	Y	N	Y	N	*	
P6	F	1	N	N	Y	N	*	*	*	N	
P7	F	*	*	N	Y	N	*	N	N	Y	
P8	M	2	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N	
P9	M	*	*	N	Y	Y	N	N	*	N	
P10	M	1	Y	Y	*	N	Y	Y	Y	Y	
Eksik veri sayısı		0	3	4	2	3	0	2	1	4	2

Yalnızca iki tamamlanmış hasta

**Belirgin şekilde tutarsız verilerin varlığının analiz sonuçları üzerinde olumsuzlukları olur:** ölçüm hatası ve/veya sınıflandırma yanlılığı:

Analiz sırasında tutarsız verilerin sürekliliği ve sonuçların sunumu veri kalitesine ve sonuçların geçerliliğine ilişkin şüphelere yol açabilir. Bu nedenle bunlar Açıklama İsteği gönderilerek çözümlenmelidir.

Belirgin şekilde tutarsız veriler sürüyorsa veya açıklanamıyorsa veriler silinir ve eksik kabul edilir.

**Örneğin: Boy ve kilonun ters yazılması normal bir insanı aşırı derecede obez bir bireye dönüştürür!**

**AÇIKLAMA İSTEKLERİNİN AMAÇLARI**

- Maksimum sayıda eksik, tanı olmayan, okunaksız veya tutarsız veriyi geri kazanmak
- Yanlılık ve güç kaybını azaltmak için veri kalitesini iyileştirmek

**AÇIKLAMA İSTEKLERİNİN SINIRLAMALARI**

- Araştırmacılar ek olarak sorgulamak
- Yanıt alma güçlüğü
- Büyük Maliyet/Zaman Kaybı
- Analizin başlamasının gecikmesi

**Açıklama isteklerinin sayısını azaltmak için en iyi yöntem formu başlangıçta doğru doldurmaktır.**

## *Bir farmakoepidemiolojik çalışma sırasında veriler neden ön kodlamaya tabi tutulur?*



Toplanan veriler anket doldurmayı kolaylaştırmak, hata veya eksik veri riskini azaltmak, tutarlılık kontrolleri yapmak ve özellikle istatistiksel analiz için bilgileri yapılandırmak amacıyla ön kodlamaya tabi tutulur.



Anketler dört kategori halinde gruplanabilecek belirli sayıda sorudan oluşur:

- **Sayısal veriler:** bir sayı ile yanıtlanan soru.
- **Açık uçlu sorular:** bu tip soruları yanıtlayan kişilerin kendi ifadelerini kullanarak ifade edecekleri şekilde formüle edilen sorular.
- **Kapalı sorular:** yanıtlayan kişinin önceden belirlenmiş yanıt seçeneklerinden birini seçmesi gereken sorular. Kapalı soru tek seçenekli veya çok seçenekli bir soru olabilir.
- **Yarı açık sorular:** Yanıtın bir kısmı önceden belirlenmiştir ancak katılımcı bu amaçla sunulan “diğer” kısmında ek bilgi verebilir.

Her soru türünün yararları ve olumsuzlukları bulunur.



**Sayısal veriler:** Yaş, kilo, tansiyon, kan kolesterol düzeyleri vb.

### **Açık uçlu sorular**

Açık uçlu sorular genellikle olası yanıt sayısının ön kodlamaya tabi tutulmak için çok yüksek olduğu durumlarda kullanılır (örneğin: advers etki). Anketi doldurmak için daha fazla serbestlik sağlama yararı bulunur ancak zorluğu, yanıtların analiz edilmeden önce mümkünse varolan bir sözlük (*WHO-DRUG*, *MeDRA*...) kullanıldıktan sonra kodlanması gerekliliğidir.

**Örneğin:**

<i>Advers etki tanımı</i>
1. ....
2. ....
3. ....

### **Kapalı sorular**

Kapalı sorular birkaç tane (2 ila 10 muhtemel yanıt) yanıt bulunduğunda kullanılır. Yanıtları yapılandırma ve eksik verileri önleme gibi bir yararı, ancak zaman zaman da aşırı basitleştirmeye yol açması gibi bir olumsuzluğu bulunur. Verilerin işlenmesini optimize eder ancak anketi oluştururken olası tüm yanıtların tasarlanmış olmasına büyük önem verilmelidir.

**Örneğin:**

<i>Tek Seçenek Yalnızca bir olası yanıt</i>	<i>Çoklu seçenek Çeşitli olası yanıtlar</i>
<i>Semptomlar</i> <input type="checkbox"/> 0. Yok <input type="checkbox"/> 1. Hafif <input type="checkbox"/> 2. Orta <input type="checkbox"/> 3. Şiddetli	<i>Ağrı bölgesi</i> <input type="checkbox"/> Alt ekstremite <input type="checkbox"/> Üst ekstremite <input type="checkbox"/> Bel omuru <input type="checkbox"/> Torasik ve servikal omur

### **Yarı açık sorular**

Yarı açık sorular, belirli sayıda önceden kodlanmış yanıt (en sık olması beklenen) ve tüm diğer yanıtlar için açık bir yanıt ile birlikte bir veya daha fazla "Diğer" alanı sunarak ara durumlarda kullanılır. Bunların yararı kapalı sorulardan daha esnek olmasıdır ancak olumsuzluğu yanıtlayanların diğer olasılıklar yerine önceden kodlanmış yanıtları tercih etmesidir. Açık uçlu sorular gibi analiz edilmeden önce mümkünse varolan bir sözlük (*WHO-DRUG*, *MeDRA*...) kullanıldıktan sonra kodlanmalıdır.

**Örneğin:**

<i>Kardiyovasküler risk faktörleri</i> <input type="checkbox"/> Tütün <input type="checkbox"/> Yüksek tansiyon <input type="checkbox"/> Hiperkolesterolemi <input type="checkbox"/> Diyabet <input type="checkbox"/> Diğer, lütfen belirtin: .....
---

## Gerekli hasta ve doktor sayısı nasıl belirlenir?

### Hasta örnekleminin oluşturulması aşağıdakileri gerektirir:

- Temsil etmesi gerekli topluluğun net bir tanımı.
- Araştırılan soruya yanıt veren gerekli (ve yeterli) hasta sayısının belirlenmesi.

**Bu örneklem boyutu,** incelenen parametrenin türünü (ortalama, insidans vb.) ve değişkenliğini (varyans) göz önüne alan formüller **doğrultusunda belirlenir.**

Gerekli hasta sayısının hesaplanması bir mikroskopun büyütme oranının seçilmesine eşdeğerdir. Bilim insanının neyi gözlemlemek istediğine karşılık gelir. Ölçüm amacı küçüldükçe değişkenliği de büyür, bu nedenle daha yüksek doğruluk istendiğinde gerekli birey sayısı da artar.

Temsili bir örnek üzerinde yapılan tanımlayıcı bir çalışmada incelenen parametre için (örn. 2008 yılında dahiliyede yüksek kan basıncının prevalansı) iyi bir doğruluk elde etme üzere gerekli birey sayısı hesaplanmalıdır.

Karşılaştırmalı bir çalışmada 2 veya daha fazla grup arasındaki farklılığı göstermek için gerekli birey sayısı örneğin *diyabet izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında yüksek kan basıncının prevalansı arasındaki farklılığı tespit etmek* için hesaplanır.



Hastalar doktor tarafından kaydediliyorsa gerekli doktor sayısı, her doktorun kayıt döneminde bakabileceği hasta sayısından ve projeye ilgili iş yükünden düşülmür.





## Gerekli hasta ve doktor sayısı nasıl belirlenir?

### ÖZET:

Bir topluluğu oluşturan tüm bireylerin sağlık durumlarının sorgulanması genellikle olası değildir. Bu nedenle bu topluluğun temsili bir örneğini oluşturmak gereklidir (bkz. Kart Y7 – Bir çalışmada yer almaya davet edilen doktorların listesi nasıl oluşturulur?)

1

### Gerekli hasta sayısı

Bu matematiksel formüller kullanılarak aşağıdaki amaçlarla hesaplanır:

- Yeterli bir doğrulukla hasta topluluğunun ya da hastalığın özellikleri, yönetimi ya da tedavi yanıtını (güvenli temsil) tahmin etmek.  
Sezgisel olarak, örnekleme büyüdükçe örnekleme tanımının doğruluğu da artar.

Gerekli birey sayısını belirlemek için istenen doğruluk düzeyi ve istenen güven aralığı tanımlanmalıdır (genel olarak %95).

*Örneğin: "Günlük uygulamada yeni bir kanser ilacının 6 aylık sağkalım oranını hesap etmek için kaç hasta gerekir (%2 doğruluk ve %95 güven aralığı ile)?"*

- Veya yeterli istatistiksel güçle istatistiksel karşılaştırma (test) yapmak, örn. incelenen parametrenin değişkenliğini göz önüne alarak herhangi bir farklılığı göstermek üzere yeterli hasta sayısı (istatistiksel iddia).

Örnekleme boyutunu belirlemek için gösterilmek istenen minimum farklılık klinik değerlendirmelere göre tanımlanmalı (klinik açıdan farklı), parametrenin varyansı göz önüne alınmalı ve alfa riski (genellikle %5), karşılaştırmanın simetrisi veya yokluğu (bir veya iki taraflı test) ve gücü (genellikle %90) belirlenmelidir.

*Örneğin: "2 ürün arasındaki advers etki sıklığında en az %2 farkı %5 alfa riski ve %90 güç ile iki taraflı bir testte tespit etmek için kaç birey gerekir?"*

2

### Gerekli çalışma doktoru sayısı

Hastalar doktorlar ya da hastane bölümleri tarafından alındığında, doktor (ya da hastane bölümü) sayısı ve hasta alım döneminin süresi doktorların kayıt kapasitesine, çalışmayla ilgili iş yüküne ve yeterli çeşitlilikte uygulama örneği elde etme sınırlamasına göre hesaplanır.

*Örneğin: 2.000 hipertansiyon hastası üzerinde yapılan genel tıp çalışması, ilk 50 hastayı 5 aylık bir dönemde kaydeden 40 doktor yerine ilk 10 hastayı bir aylık dönemde kaydeden 200 doktor tarafından yapılacaktır.*

### SONUÇ:

Gerekli birey ve doktor sayısı, çalışmayı amaçlarına yeterli düzeyde (istatistiksel olarak) ulaşacak şekilde planlanarak hesaplanır. Çalışmaya daha fazla hasta kaydedilmesi gerekli değildir ancak çalışmanın sorulan sorulara yanıt verebilmesi için tanımlanan sayıya uyulması önemlidir. Bu gerekli ve yeterli hasta ve doktor sayısıdır.

## *Mutlak risk, atfedilen risk ve bağıl risk nedir?*

Risk “birinin karşı karşıya olduğu büyük veya küçük olası tehlike” olarak tanımlanır (Larousse). Farmakoepidemiolojide risk, bir bireyin (bir tıbbi ürüne maruz kalan veya kalmayan) önceden sergilememiş olması kaydıyla belirli bir zaman aralığında bir olay sergileme olasılığıdır (B. Bégaud).

- **Mutlak risk:** Bu, belirli bir sürede bir toplulukta (referans, maruz kalmış, maruz kalmamış) bir olayın oluşma olasılığıdır. İnsidans oranına karşılık gelir.
- **Bağıl risk:** Bu, incelenen bir etkene maruz kalan bireylerdeki mutlak risk ile maruz kalmayan bireylerdeki ölçülen risk arasındaki orandır. Maruziyetten sonra riskin arttığı (veya azaldığı) etkeni temsil eder.
- **Atfedilen risk veya aşırı risk:** Bu, maruz kalan bir toplulukta ölçülen risk ile maruz kalmayan bir toplulukta ölçülen risk arasındaki farklılıktır. Riskin maruziyet ile ilişkili oranını temsil eder.



İncelenen risk faktörüne maruz kalmış veya kalmamış (örneğin statin tedavisi) ve bir olayın oluşmasını değerlendirmek için bir süre boyunca takip edilmiş (örneğin miyokard enfarktüsü) 2 birey kohortunu ele alalım. Sonuç 2x2'lik bir tabloda gösterilebilir:

**Gösterim:**

		Olayın oluşması	
		Evet	Hayır
Etkene maruziyet	Evet	a	c
	Hayır	b	d

**Risklerin Tanımı:**

- Maruz kalan hastalarda mutlak risk veya referans risk:

$$RI = a / a+c$$

- Maruz kalmamış hastalarda mutlak risk:

$$R0 = b / b+d$$

- Bağıl risk (risk etkeni >1 ise, koruyucu etken <1 ise)

$$(Bağıl Risk) RR = RI / R0$$

- Atfedilen risk veya aşırı risk:

$$RA = RI - R0$$

**Bu çeşitli riskler bir olayın doğru ölçülmesi için tamamlayıcı niteliktedir.** Belirli bir aşırı risk, referans gruptaki (maruz kalmamış) insidansa göre yüksek veya düşük bağıl riske karşılık gelebilir.

**Örnek ve Yorum (hayali veriler):**

	Akciğer Kanseri	KV hastalık
Maruz kalmamış hastalarda mutlak risk (tütün):	%0.10	%5.80
Maruz kalmış hastalarda mutlak risk (tütün):	%2.80	%8.50
Bağıl risk	28	1.5
Atfedilen risk (Aşırı risk)	%2.70	%2.70

Kardiyovasküler hastalığın yıllık insidansı referans toplulukta (maruz kalmamış) yılda %5.8, tütüne maruz kalmış toplulukta %8.5'tir.

**Bağıl risk:** Tütüne maruz kalmış hastaların kardiyovasküler hastalık geliştirme riski maruz kalmamış hastalardan 1.5 kat yüksektir.

**Aşırı risk:** Tütün maruziyeti kardiyovasküler hastalık için %2.7'lik aşırı risk oluşturur.

## Odds oranı nedir?

Risk etkenlerine maruziyet ve klinik olay veya hastalığın ortaya çıkışı arasındaki ilişki epidemiyolojik ve farmakoepidemiolojik çalışmalar sırasında en sık incelenen sorulardan biridir. Bu durumda genel olarak kullanılan göstergeler atfedilen risk ve/veya bağıl risktir (bkz. Kart S2).

Olgu kontrol çalışmalarında (bkz. Kart Y2) bu riskler hesaplanamaz. Diğer taraftan göreceli olasılığı hesaplamak mümkündür. İncelenen olay ve hastalığa nadir rastlanıyorsa, bu oran bağıl riskin geçerli bir tahmin yoludur.

Olay veya hastalık nadirse 1'den farklı değilse Odds oranı (Odds Ratio-OR) riskte artış (veya azalma) olmadığı anlamına gelir. 1'den büyük OR risk artışına (risk etkeni), 1'den küçük OR ise riskin azalmasına (koruyucu etken) karşılık gelir.



**Gösterim:**

	Olgu	Kontrol
Maruz kalmış	a	c
Maruz kalmamış	b	d

**Odds Oranı:**

$$OR = (a/c) / (b/d) = ad/bc$$

$$= \frac{\text{Maruz kalmış hasta birey sayısı} / \text{Maruz kalmış hasta olmayan birey sayısı}}{\text{Maruz kalmamış hasta birey sayısı} / \text{Maruz kalmamış hasta olmayan birey sayısı}}$$

**RR ve OR Yorumlaması:**

**NADİR Hastalık**  
55 vaka / 2078 hasta (%2.65)

**YAYGIN Hastalık**  
550 vaka / 2078 hasta (%26.5)

Maruziyet	İzleme sırasında bildirilen hastalık		
	Evet	Hayır	
Evet	a = 11	c = 293	= 304
Hayır	b = 44	d = 1730	= 1774
	= 55	= 2073	= 2078

Maruziyet	İzleme sırasında bildirilen hastalık		
	Evet	Hayır	
Evet	a = 110	c = 194	= 304
Hayır	b = 440	d = 1334	= 1774
	= 550	= 1528	= 2078

➤ **RR = 1.459**

➤ **OR = 1.476**

➤ **RR = 1.459**

➤ **OR = 1.719**

**OR ile RR Tahmini KABUL EDİLEBİLİR**

**OR ile RR Tahmini YANLIŞ**

Odds oranı **olay veya hastalık insidansı %1'den azsa** bağıl riskin iyi bir tahmini, insidans pek çok hastalık ve tıbbi olay için geçerli olduğu üzere **%1 ila %5** arasındaysa bağıl riskin kabul edilebilir bir tahmini olarak değerlendirilir.

**%5'ten yüksek** insidanda, olay insidansı arttıkça odds oranı bağıl riski daha yüksek tahmin eder. Bu örneğin tedavi veya sık advers etki insidansı için geçerlidir.



## Koruma etkenleri ve risk etkenleri nasıl tanımlanır?

**Koruma etkeni:** Bu, bir olay veya hastalığın oluşma olasılığında azalma ile ilişkili bir özelliktir.

**Risk etkeni:** Bu, bir olay veya hastalığın oluşma olasılığında artış ile ilişkili bir özelliktir.

**Hastalıklar ve maruziyetler arasındaki ilişkilerin örneklerini gösteren tablo:**

Maruziyet	Hastalık	Etken
Tütün	Akciğer kanseri	Risk
Florür	Diş çürüğü	Koruma
Statinler	Miyokard enfarktüsü	Koruma
Antibiyotikler	Alerji	Risk

Bu özellik, kişiye özgü (yaş, cinsiyet vb.) veya hastalık, çevresel faktör, diyet, ilaç uygulaması vb. ile bağlantılı olabilir. Risk/koruma etkeni, etken ile olay veya hastalık arasındaki nedensel ilişkinin mevcudiyetini göz ardı etmez. İstatistiksel bir ilişki tanımlar, örn. olayın oluşum olasılığında artış veya azalma. Bu ilişki basit (hastalığı etkileyen tek bir etken) veya çok etkenli (hastalıkla ilişkili çeşitli etkenler) olabilir.



### 1. Birkaç genel örnek:

**Neden sonuç ilişkisi:** Siyanür almak bireyin ölümüne sebep olur.

**Basit ilişki:** Asbest mezotelyomanın tek bilinen risk etkenidir ancak asbeste maruz kalan tüm olgular mezotelyoma geliştirmez.

**Çoklu ilişki:** Tütün, akciğer kanserinin risk etkenlerinden biridir ancak tek risk etkeni değildir. Sigara içenlerin akciğer kanseri olması riski daha yüksektir ancak sigara içen herkes akciğer kanseri olmaz ve sigara içmeyenler de akciğer kanseri olabilir.

### 2. Framingham Kohortu:

Risk etkenlerini belirlemek için kullanılan bilinen en iyi araçlardan biri Framingham Kohortudur. Bu çalışma 1948 yılında Massachusetts'in Framingham kasabasında başlatılmıştır. Amacı başlıca kardiyovasküler risk etkenlerini belirlemektir.

Tanımlanan başlıca risk etkenleri şunlardır:

- Yüksek kan basıncı
- Yüksek kolesterol düzeyi
- Sigara tüketimi
- Obezite
- Diyabet
- Fiziksel egzersiz yapmamak

### 3. Hastalık ve maruziyet arasındaki ilişki bağlı risk (RR) veya odds oranı (OR) ile ifade edilir (bkz. Kart S2: "Bağlı risk nedir?" ve S3 "Odds oranı nedir?")

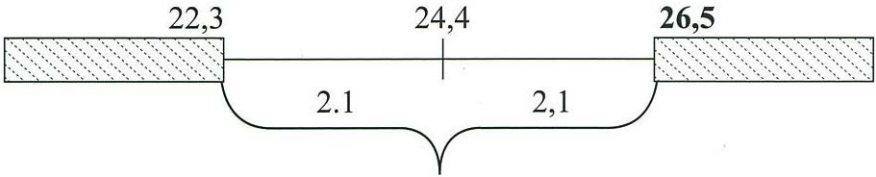
- RR veya OR değeri 1'e yakınsa (istatistiksel olarak anlamlı değil) hastalık ve etken maruziyeti arasında istatistiksel bir ilişki gösterilmez.
- RR veya OR 1'den önemli derecede yüksekse etken bir risk etkeni olarak kabul edilir.
- RR veya OR 1'den önemli derecede düşükse etken bir koruma etkeni olarak kabul edilir.

## %95 güven aralığı nedir?

İstatistikte güven aralığı, tek bir değer yerine bir parametre değerinin tahminini vermek üzere kullanılır. Belirli bir güven derecesi ile tahmin edilecek değeri içeren bir aralık verir.

Bir toplulukta bir parametreyi değerlendirmek için sıklıkla bu topluluğun temsili bir örnekleme kullanılır. Parametre, genellikle %95 güven aralığı ile temsili bir örnekleme değerlendirilir. Bu, parametrenin topluluktaki gerçek değerinin bu aralıkta olma şansının %95 olduğu anlamına gelir.

Parametre tahmininin güven aralığı içinde olmamasının %5 risk taşıdığını söylemek de mümkündür.



Güven aralığı

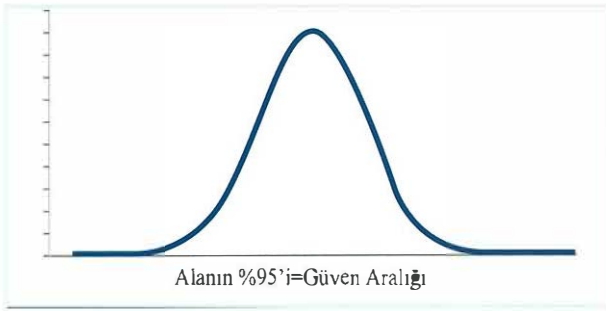
### Örnek:

22.3 ila 26.5 ( $24.4 \pm 2.1$ ) arasında %95 güven aralığıyla, bir örnekleme hesaplanan  $24.4 \text{ kg/m}^2$  ortalama vücut kitle indeksi (VKİ), incelenen topluluktaki VKİ'nin  $22.3 \text{ kg/m}^2$  ila  $26.5 \text{ kg/m}^2$  arasında olmasının %95 şansa sahip olduğunu gösterir.



Güven aralığı, belirli bir güven derecesi ile **tahmin edilecek değeri içeren bir aralıktır**. Rastgele örneklem yöntemi kullanan bir çalışmada ölçülen parametre sonucuna ilişkin belirsizlik derecesine karşılık gelir (bkz. Kart Y7: “Bir çalışmada yer almaya davet edilen doktor listesi nasıl oluşturulur?”)

Bir örneklemede parametre tahmini, gerçekte çeşitli etkenlerden etkilenir ve tahmin edilmek istenen değere nadiren tam olarak karşılık gelir. Tahmin için bir değer yerine bir **aralık** verilerek **hata riski en aza indirilir**.



Güven aralığının hesaplanması örneklemede belirlenen parametrenin doğruluğunun fonksiyonudur. Bu doğruluk belirlenen parametrenin değişkenliğine (kantitatif parametre için varyans veya kalitatif parametre için gözlenen olasılık) ve örneklem boyutuna bağlıdır.

Parametrenin değişkenliği azaldıkça güven aralığı da küçülür. Örneklem boyutu büyüdükçe güven aralığı küçülür.

Değerlendirilen parametrenin değişkenliği azaldıkça ve/veya örneklem boyutu arttıkça güven aralığının boyutu azalır.

*Örneğin: X sayıda hasta örnekleminde ortalama toplam kolesterol düzeyleri (g/l)*

<u>%95 Güven aralığı</u>	Standart sapma = 0,5	Standart sapma = 0,6	Standart sapma = 0,8
n = 100	[1.90; 2.10]	[1.88; 2.12]	[1.84; 2.16]
n = 400	[1.95; 2.05]	[1.94; 2.06]	[1.92; 2.08]
n = 900	[1.97; 2.03]	[1.96; 2.04]	[1.95; 2.05]

Örneklem boyutu arttıkça ve/veya değişkenliği (standart sapma =  $\sqrt{\text{variance}}$ ) azaldıkça ortalama toplam kolesterol düzeyleri güven aralığı azalır (bu nedenle daha doğru olur).

## “p” değeri ne anlama gelir?

“p değeri” gözlemlenen farklılığın şans eseri olma olasılığıdır. Bu “p değeri” istatistiksel testin sonucudur.

**Olasılık** bir olayın olası yapısının değerlendirilmesidir. Olasılığı, belirsizliği tanımlamak ve ölçmek için kullanırız. Bu terimin genel anlamının iki boyutu vardır:



- İlk boyutunda aşağıdaki gibi soruları yanıtlamak için subjektif ve kalitatif uyarılma kullanılır: yarın yağmur yağacak mı? Falanca aday seçilecek mi? vb. Olasılık, kararsal istatistiklerde oldukça yaygın bir şekilde kullanılan bir kavram olan ihtimal derecesidir.
- İkincisi kumarhanede kazanan rulet numarası gibi belirsiz bir sonucu olan tekrarlanabilir bir deneyim kavramı ile ilgilidir. Sonuç olasılığı, çok miktarda deney yapıldığında bunun oluşma sıklığıdır.

p değeri 0 ila 1 arasındadır. 1'e yakın p değeri gözlenen sonucun şans eseri olduğu anlamına gelir. 0'a yakın p değeri gözlenen sonucun gerçek bir ilişki sergilediği anlamına gelir.

İstatistikte “p” değeri eşik olarak tanımlanır. p değeri bu eşiğin altındaysa gözlemlenen karşılaştırma farkı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir yani şans eseri olma olasılığı düşüktür.

Geleneksel olarak tıbbi bir araştırmada  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir. Bu, sonucun şansının  $\leq 5\%$  olduğu olasılığı anlamına gelir.

Diğer taraftan p değerinin düşük olması, bu çalışma sonucunun şansa bağlı olmasının olasılığını azaltır.





1

**“p” değeri ne kadar düşükse, çalışmanın istatistiksel anlamlılığı hakkındaki sonuç da daha güvenlidir.**

Belirli durumlarda bu eşik daha düşük (%1 veya %0.5) veya daha yüksek olabilir (%10 veya %20).

2

**p değerinin önemi**

“p” ve ardından gelen “<” (“küçüktür”) matematiksel sembolü 0.05, sonucun %5 olasılıkla şans eseri olmasının beklendiği anlamına gelir. Sonucun “%5 eşliğinde anlamlı” olduğu da söylenebilir. “ $p < 0.001$ ” farkın 1000’de 1 oranla şans eseri olma olasılığı olduğu anlamına gelir. p değeri güven aralığı ile yakından ilişkilidir. (bkz. Kart S5: “%95 güven aralığı nedir?”)

3

**Çoklu karşılaştırmalar**

Çoklu karşılaştırmalar yorumlamayı daha da karmaşık hale getirir. Çoklu karşılaştırmaların genel sorunu, yapılan karşılaştırma sayısı ile artan tip I risktir (bir farklılık bulunmadığı halde farklılık bulunduğu sonucuna varma olasılığı).

Çoklu karşılaştırmalar, farklılıkların anlamlı olduğu yönünde yanlış bir sonuca varmamak için p eşik değerini düşürmeyi gerektirir (örneğin yapılan 5 veya 10 karşılaştırma için 0.01 veya 0.005’e azaltarak).

4

**Klinik ve istatistiksel anlamlılık**

İstatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilirse, bu durum sonucun klinik olarak anlamlı veya önemli olduğu anlamına gelmez. Klinik bulgular önceliklidir (geniş bir hasta dizisi ve düşük bir sonlanım noktası değişkenliği, örn. kan basıncı ölçümü, çok küçük farklılıkların uygulamada klinik önemi düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterebilir).