

Epidemiyolojide Yaygın Araştırma Tasarımları ve Sorunlar

Çeviri: Asiye UĞRAŞ DİKMEN

BÖLÜM İÇERİĞİ

1. Araştırma Tasarımının İşlevleri

2. Araştırma Tasarımı Türleri

- 2.1 Hipotez Üretmek için Gözlemsel Tasarımlar
 - 2.1.a. Nitel Araştırmalar
 - 2.1.b. Kesitsel Araştırmalar
 - 2.1.c. Kesitsel Ekolojik Araştırmalar,
 - 2.1.d. Dikey (Boylamsal) Ekolojik Araştırmalar
- 2.2 Hipotez Oluşturma veya Test Etme için Gözlemsel Tasarımlar
 - 2.2.a. Kohort Araştırmaları
 - 2.2.b. Vaka Kontrol Araştırmaları
 - 2.2.c. Toplum Tabanlı (Yuvalandırılmış) Vaka Kontrol Araştırmaları

2.3 Hipotezlerin Test Edilmesi için Deneysel Tasarımlar

- 2.3.a. Randomize Kontrollü Klinik Araştırmalar
- 2.3.b. Randomize Kontrollü Saha Denemeleri

2.4 Veri Özeti, Maliyet Etkililik Analizi ve Onay Sonrası Gözetim Teknikleri

3. Epidemiyolojide Araştırma Sorunları

- 3.1 Veri Tarama Hataları
- 3.2 Toplum Temelli Katılımcı Araştırmaları
- 3.3 Etik Sorunlar

4. Özet

Değerlendirme Soruları, Cevaplar ve Açıklamalar

“Ne yaptığımızı bilseydik buna araştırma denmezdi, değil mi?”

Albert Einstein

1. ARAŞTIRMA TASARIMININ İŞLEVLERİ

Araştırma, uygun şekilde toplanan verilerle, cevaplanabilecek bir soruyu cevaplama sürecidir. Soru basitçe şu olabilir: “Belirli bir yerde belirli bir zamanda bir hastalığın sıklığı nedir (veya neydi)?” Bu sorunun cevabı tanımlayıcıdır (betimleyici araştırma), ancak yaygın bir yanlış algının aksine bu durum, cevabı almanın basit bir iş olduğu anlamına gelmez. Bir araştırma sorusunu doğru cevaplamak için, veriler uygun şekilde elde edilmeli ve tanımlanmalıdır. Bu noktada, analiz için veri toplama ve düzenleme sürecini yöneten kurallara *araştırma tasarımları* denir.

Başka bir araştırma sorusu, “Bu hastalığa ne sebep oldu?” olabilir. Hipotez oluşturma; hastalığın nedenleri için olası adayların bir listesini geliştirme ve bu adaylardan bir veya daha fazlasını destekleyen ilk kanıtları elde etme sürecidir. Bir veya daha fazla hipotez oluşturulduğunda, hipotezlerden tahminler yapılarak ve tahminlerin doğru olup olmadığını belirlemek için araştırmanın sonunda hipotez test edilmelidir (*hipotez testi*). Bir hipotez desteklenmiyorsa, atılmalı veya değiştirilmeli ve tekrar test edilmelidir. Bazı araştırma tasarımları hipotez oluşturma için uygundur ve bazıları hipotez testi için uygundur. Bazı tasarımlar, koşullara bağlı olarak her ikisi için de kullanılabilir.

Çoğu epidemiyolojik araştırma tasarımının temel işlevi, ya sağlık sorunlarını doğru bir şekilde tanımlamak ya da bir risk faktörü, hastalık veya önleyici veya tedavi edici müdahalesi olan bir grup ile olmayan bir grup (kontrol grubu) arasında adil, tarafsız bir karşılaştırmanın yapılmasını sağlamaktır. İyi bir epidemiyolojik araştırma tasarımı aşağıdaki işlevleri yerine getirmelidir:

- Belli bir zamanda, iki veya daha fazla grup arasında veya bazı durumlarda bir grup içinde bir müdahaleyi almadan veya bir risk faktörüne maruz kalmadan önce ve sonra bir değişkenin (örneğin hastalık sıklığı) karşılaştırılmasına olanak tanır
- Karşılaştırmanın gerçek (mutlak) terimlerle (risk farkı veya oran farkıyla olduğu gibi) veya göreceli terimlerle (rölatif risk [RR; Relative Risk] veya olasılık oranıyla [OR; Odds Ratio] olduğu gibi; Bölüm 6’ya bakınız) nicelleştirilmesine izin verir.
- Araştırmacıların risk faktörünün ve hastalığın ne zaman ortaya çıktığını belirlemelerine, zamansal sırayı belirlemelerine izin verir.
- Verilerin yorumlanmasını zorlaştıracak yanlılıkları (bias), karıştırıcı faktörleri ve diğer sorunları en aza indirir

Bu bölümde tartışılan araştırma tasarımları, epidemiyolojide kullanılan temel (birincil) tasarımlardır. Araştırma tasarımları, hipotez geliştirmede, hipotezleri test etmede veya her ikisinde de yardımcı olabilir. Randomize klinik deneyler veya randomize saha deneyleri, genellikle, gerçekleştirilebilir olduğunda hipotezleri test etmek için en iyi tasarımlardır (*Randomize*

nı sunarken dikkatli olmaları gerekmektedir. Medyada yer alan haberler, yanlış yorumlama ve haksız çıkarımlar ve sonuçlarla dolu olabilir. Ön araştırma sonuçları, medya tarafından sıklıkla kritik yeni bir "atılım" olarak rapor edilebilir. Bu nedenle, araştırmacıların kamuoyu beklentilerini yükseltmekten veya yanıltıcı bilgi vermekten kaçınmaları gerekir.

4. ÖZET

Araştırma, sorulara geçerli verilerle cevap verme girişimidir. Epidemiyolojik araştırma, sağlık, hastalık veya risk faktörlerinin dağılımı hakkındaki soruları yanıtlamaya çalışır; kötü sağlığın nedenleri ve önleyici ve tedavi edici müdahalelerin etkinliği hakkında hipotezler geliştirir; ve bu hipotezleri test eder. Hipotez oluşturmaya uygun gözlemsel araştırma tasarımları arasında nitel araştırmalar, kesitsel araştırmalar, kesitsel ekolojik araştırmalar ve boylamsal ekolojik araştırmalar yer alır. Kesitsel bir çalışma, belirli bir zamanda bir popülasyon hakkında veri toplarken, boylamsal bir çalışma belirli bir süre boyunca yürütülür. Kesitsel araştırmalar, popülasyondaki risk faktörlerinin ve hastalıkların prevalansını belirlemede faydalıdır, ancak değişkenler arasındaki zamansal ilişkiyi belirlemede zayıftır. Ekolojik çalışmalar, tüm popülasyon için bir hastalığın hızını ve bir risk faktörüne maruz kalma sıklığını elde eder, ancak çalışma birimi, bireyler değil, popülasyondur, bu nedenle maruziyet ve hastalık katılımcılar arasında ilişkilendirilemez.

Hipotez oluşturmak veya test etmek için uygun gözlemsel araştırma tasarımları arasında, ileriye dönük kohort çalışmaları, geriye dönük kohort çalışmaları ve vaka kontrol çalışmaları yer alır. Kohort çalışmalarında, bir çalışma grubu risk faktörlerine maruz kalan kişilerden, diğer grup ise maruz kalmayan kişilerden oluşur. Bu gruplar, hastalık oranlarını belirlemek ve karşılaştırmak için incelenir. Şekil 5.3, prospektif ve retrospektif kohort çalışması arasındaki farkı göstermektedir. Vaka kontrol çalışmalarında vaka grubu belirli bir hastalığı olan kişilerden, kontrol grubu ise hastalığı olmayan ancak vakalarla (örneğin yaş, cinsiyet ve tıbbi bakım türü açısından) bireysel olarak eşleştirilen kişilerden oluşur. Her grup, olası risk faktörlerine geçmişte maruz kalma sıklığını belirlemek için incelenir. Bu bilgilere dayanarak, bir hastalığın belirli bir risk faktörüyle bağlantılı olduğu göreceli olasılıklar (OR) hesaplanabilir. Yuvalanmış vaka kontrol tasarımına sahip bir kohort çalışmasının kullanılması, bazı hipotezlerin hızlı ve maliyet etkin bir şekilde test edilmesini sağlayabilir.

Hipotezleri test etmek için uygun deneysel tasarımlar, randomize kontrollü klinik çalışmalar (RCCT'ler veya RCT'ler) ve randomize kontrollü saha de-

nemeleridir (RCFT'ler). Her iki deneme türü de Şekil 5.4'te gösterilen adımları takip eder. Bu iki tip arasındaki en büyük fark, RCT'lerin genellikle terapötik müdahaleleri test etmek için kullanılması, oysa RCFT'lerin genellikle koruyucu müdahaleleri test etmek için yapılmasıdır. Ne katılımcılar ne de verileri toplayan gözlemciler her bir katılımcının ne tür bir müdahale aldığı bilmiyorsa, denemeye çift kör çalışma denir.

Büyük veri kümeleri yalnızca tesadüfen ilişkilendirmeler içerebilir. Veri tarama, büyük kohort veri setlerinin analizi ile en büyük riski taşır (yani, bir çalışmanın orijinal temelini parçası olmayan sorular eklendiğinde). Kurumsal inceleme kurulları, araştırma katılımcıları için minimum ve kabul edilebilir risk ile araştırmanın yüksek kalitede olmasını sağlamak için projeler üstlenilmeden önce çalışma protokollerini değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arnim SS, Aberle SD, Pitney EH. A study of dental changes in a group of Pueblo Indian children. *J Am Dent Assoc.* 1937;24: 478-480.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health, 1900-1999: fluoridation of drinking water to prevent dental caries. *MMWR.* 1999;48:933-940.
3. Dawber TR, Meadors GF, Moore Jr FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41:279-281.
4. Breslow L. Risk factor intervention for health maintenance. *Science.* 1978;200:908-912.
5. Institute of Education. *Centre for Longitudinal Studies.* Available at: <http://www.cls.ioe.ac.uk/page.aspx?&site-sectionid=724&site-sectionid=National+Child+Development+Study>. Accessed March 15,2019.
6. MacMahon B. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *Natl Cancer Inst.* 1962;28:1173-1191.
7. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971 ;284: 878-881.
8. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2001;345:1727-1733.
9. Quagliarello VJ. Personal communication. 1999.
10. Last JM, Spasoff RA, Harris SS, eds. *A Dictionary of Epidemiology.* 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2001.
11. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA.* 2001;285:2000-2003.
12. Rubin DH, Leventhal JM, Sadock RT, et al. Educational intervention by computer in childhood asthma: a randomized clinical trial testing the use of a new teaching intervention in childhood asthma. *Pediatrics.* 1986;77(1):1-10.

13. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA*. 2004;292:1363-1364.
14. Francis Jr T, Kornis RF, Voight RB, et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. *Am J Public Health Nations Health*. 1955;45(5 Pt 2):l-63.
15. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129-135.
16. Vlahakes GJ. The value of phase 4 clinical testing. *N Engl J Med*. 2006;354:413-415.
17. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115(12): 1634-1642. doi: 10.1161 /CIRCULATIONAHA. 106. 181424.
18. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-1308. doi:10.1136/bmj.332.7553.1302.
19. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med*. 1981;304:630-633.
20. Feinstein AR, Horwitz RI, Spitzer WO, Battista RN. Coffee and pancreatic cancer. The problems of etiologic science and epidemiologic case-control research. *JAMA*. 1981;246:957-961.
21. Jekel JF. Should we stop using the P value in descriptive studies? *Pediatrics*. 1977;60:124-126.
22. Dawson B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics*. 4th ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004.
23. Minkler M, Wallerstein N. *Community-Based Participatory Research for Health*. New York, NY: John Wiley & Sons; 2011.
24. Israel BA, Eng E, Schulz AJ, Parker EA. *Methods for Community-Based Participatory Research for Health*. New York, NY: John Wiley & Sons; 2012.
25. American College of Physicians. *ACP Ethics Manual Seventh Edition*. Available at: http://www.acponline.org/running_practice/ethics/manual/manual6th.htm#research. Accessed March 15,2019.
26. Health News Review. Available at: <https://www.healthnewsreview.org/>. Accessed March 15,2019.

OKUMA ÖNERİLERİ

- Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical Epidemiology: the Essentials*. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2012.
- Gordis L. *Epidemiology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2009.
- Koepsell TD, Weiss NS. *Epidemiologic Methods*. New York, NY: Oxford University Press; 2003.
- Schlesselman JJ. *Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis*. New York, NY: Oxford University Press; 1982. [A classic]

WEB SİTELERİ

Healthy Americans: <http://healthyamericans.org/>

DEĞERLENDİRME SORULARI

1. Özellikle gözlemsel verilerle yapılan epidemiyolojik araştırmanın temel amacı:
 - B. Maruziyetler ve sonuçlar arasındaki ilişkileri tanımlamak
 - C. Ölçüm hatası ve yanlışlık kaynaklarını tanımlamak
 - D. Doğrudan nedensellik kurmak
 - E. Dış geçerliliği en üst düzeye çıkarmak
 - F. Alternatif hipotezi reddetmek
2. Hipotez oluşturmak veya test etmek için çalışmalar yapılabilir. Bir hipotezi test etmek için en iyi tasarım şudur:
 - C. Vaka kontrol çalışması
 - D. Kesitsel araştırma
 - E. Boyuna ekolojik çalışma
 - F. Randomize kontrollü çalışma
 - G. Retrospektif kohort çalışması
3. Bir halk sağlığı ekibinin üyeleri, aşılama yoluyla kızamık enfeksiyonunu kontrol etme konusunda ilgilenebilir. Belirli bir popülasyondaki bağışıklık düzeyini hızlı ve verimli bir şekilde tahmin etmek için ne tür bir çalışma yürütmelidirler?
 - D. Kızamık enfeksiyonu vaka kontrol çalışması
 - E. Aşılama durumunun kesitsel araştırması
 - F. Randomize kızamık aşılama deneyi
 - G. Kızamık aşısının retrospektif kohort çalışması
 - H. Popülasyondaki kızamığın ekolojik çalışması
4. Yayınlanmış bir çalışma, çeşitli semptomların, Lyme hastalığı öyküsü olmayan kontrollere kıyasla, optimal düzeyde tedavi edilmeyen Lyme hastalığı öyküsü olan katılımcılar arasında daha yaygın olduğunu gösterdi. Veriler büyük ölçüde katılımcılara anket uygulanarak elde edilmiştir. Çalışma, büyük olasılıkla aşağıdaki çarpıtmalardan hangisine tabidir?
 - E. Ekolojik yanılğı, uzunluk yanılğı ve erken tanılama (*lead-time*) yanılğı
 - F. Müdahale yanılğı, rastgele hata ve uzunluk yanılğı
 - G. Gecikme (*late-look*) yanılğı, ölçüm sapması ve uzunluk yanılğı
 - H. Erken tanılama yanılğı, gecikme yanılğı ve seçim yanılğı
 - I. Seçim yanılğı, hatırlama yanılğı ve rastgele hata