

HAFTA 2

1.1.2. Longitudinal (boyuna, uzunlamasına) çalışmalar:

Terminoloji: Boyuna bir çalışma zamana bağlı olarak gözlenen kişiler üzerine yapılır. Boyuna epidemiyolojik çalışmalar genellikle iki kategoriye ayrılır:

- Prospective = gelecekteki (zaman içerisinde ilerleyen)
Bu çalışmalara cohort (ortak özelliği olanlar) çalışmaları denir.
- Retrospective = geçmişe ait (zaman içerisinde gerileyen)
Bu çalışmalara durum-control (vaka kontrol) çalışmaları denir.

Prospective (geleceğe yönelik) çalışmalar:

Prospective çalışmalarda bir cohort (topluluk) grubundaki kişilerin belirli bir risk faktörüne göre tanımlanmasıdır. Yani, sigara içme durumuna, alkol tüketimine, atıklara maruz kalma, yaş, cinsiyet veya herhangi bir özelliğine göre olan çalışmalardır. Bu kişilerin zaman içerisinde hastalığa yakalanıp, yakalanmamaları gözlenir. Belirli bir zaman içerisinde hastalığa yakalanma olasılığı ve hastalığın risk faktörleri arasındaki ilişki olası olan nedensel ilişkilerinin dolaylı kanıtları gibi kullanılır.

| Hastalığa maruz | Hastalık | | Toplam |
|------------------------|----------|-----------|----------|
| | D | \bar{D} | |
| Kalan (E) | n_{11} | n_{12} | n_{1+} |
| Kalmayan (\bar{E}) | n_{21} | n_{22} | n_{2+} |
| Toplam | n_{+1} | n_{+2} | n_{++} |

Örneğin, Prospective çalışmalar genelde 2x2 çapraz tablolarla özetlenebilir. Longitudinal (boyuna) çalışmaların aksine n_{1+} ve n_{2+} (hastalığa maruz kalan ve kalmayanların sayısı) sabit olabilir. n_{1+} ve n_{2+} sayılarının sabit olduğu tasarımda

$$n_{11} \sim \text{Binom}(n_{1+}, P(D|E))$$

$$n_{21} \sim \text{Binom}(n_{2+}, P(D|\bar{E}))$$

dağılımları kullanılır.

Not: Örneğimiz kitleden rasgele seçilmiş ise sadece toplam örnek çapı n_{++} kontrol edilebilir. Bu durumda,

$$\frac{n_{11}}{n_{1+}} \sim \text{Binom}(n_{1+}, P(D|E))$$

$$\frac{n_{21}}{n_{2+}} \sim \text{Binom}(n_{2+}, P(D|\bar{E}))$$

koşullu dağılımlarına sahiptir ve sonuç çıkarımlar n_{1+} ve n_{2+} değerlerinin koşuluna bağlıdır.

GÖRELİ RİSK: (RELATIVE RISK)

Epidemiyolojik çalışmalarda amaç $P(D|E)$ ile $P(D|\bar{E})$ olasılıklarının karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla bu iki olasılık arasındaki görel risk

$$\psi = \frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})}$$

ile tanımlanır. Görel risk hastalığa maruz kalma ile hasta olma arasındaki ilişki hakkında bilgi verir.

- $\psi > 1$ ise pozitif ilişki var
- $\psi = 1$ ise ilişki yok
- $\psi < 1$ İse negatif ilişki var

Yukarıda verilen iki modelde de

$$P(D|E) = \frac{n_{11}}{n_{1+}} \text{ ve } P(D|\bar{E}) = \frac{n_{21}}{n_{2+}}$$

tahmin edicileri kullanılarak görel riskin tahmin edicisi

$$\hat{\psi} = \frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{1+}}}{\frac{n_{21}}{n_{2+}}} = \frac{n_{11}}{n_{21}} \frac{n_{2+}}{n_{1+}} \text{ dır.}$$

Örnek 1.2: 40.000 İngiliz doktor 10 yıl boyunca sigara içip içmedikleri ve sigaranın etkileri üzerine incelenmiştir. Bu çalışmada ölüm oranları aşağıda verilen tablodaki gibi gözlenmiştir.

Tablo 1.2: Her 1000 hasta başına akciğer kanserinde ölenlerin oranı

| Günlük içilen Sigara sayısı | Ölüm oranı/1000 kişide (death rate) |
|--------------------------------|--|
| 0 | 0.07 |
| 1-14 | 0.57 |
| 15-24 | 1.39 |
| 25+ | 2.27 |

t zamanındaki ölüm hızı (1000 kişideki ölenlerin sayısı)

$$\lambda(t) = \lim_{h \rightarrow \infty} \frac{P(t \leq T \leq t+h | T \geq t)}{h}$$

ile tanımlanır ve T akciğer kanserinde ölenlerin ölüm zamanını gösterir.

Rate (oran) : 10 yıl boyunca akciğer kanserinde ölenlerin sayısının bu süre boyunca sigara içenlerin sayısına oranlanması ve 1000 ile çarpılması sonucu bulunur. 10 yıl süresince ölüm oranının sabit kaldığı varsayımıyla, bir yılda akciğer kanserinde ölüm olasılığı ölüm oranının 1000 ile bölüldüğünde kabaca bulunabilir.

Örneğin, günlük 15-24 adet sigara tüketen İngiliz doktorların bir yılda akciğer kanserinde ölme olasılığı $\frac{1.39}{1000} = 0.00139$ olarak bulunabilir.

Sigara içenlerin sigara içmeyenlere karşı akciğer kanserinde ölmelerinin göreceli riski

$$\hat{\psi} = \frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})} = \frac{2.27/1000}{0.07/1000} \cong 32$$

Bunun anlamı sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre akciğer kanserinde ölme riskleri 32 kat daha fazladır. Şüphesiz ki bu tahmin değişkenliğe bağlıdır.

Retrospective (geçmişe ait) çalışmalar:

Epidemiyolojik çalışmalarında en önemli ve popüler modellerden birisi de case-control (durum kontrol) modellemesidir. Bu tip çalışmalarda hastalar hastalığa sahip (case = durum) ve hastalığa sahip olmayan (kontrol) grubu olarak anketlerdeki kayıtların veya hastalık geçmişlerinden ikiye ayrılır. Hastalığa yakalanma riskleri ile hastalığa maruz kalma durumları araştırılır.

Örnek 1.3: Akciğer kanseri olan 1357 ve akciğer kanseri olmayan 1357 erkek hastanın sigara içme ve içmeme durumları araştırılmış, aşağıdaki 2x2 lik durum-kontrol tablosu bulunmuştur.

Tablo 1.3: Akciğer kanseri verisi. Durum-kontrol çalışması

Akciğer kanseri verisi

| Sigara | Kanser (D) | Kanser değil (\bar{D}) |
|-----------------------|----------------|----------------------------|
| İçen (E) | n_{11} 1289 | n_{12} 921 |
| İçmeyen (\bar{E}) | n_{21} 68 | n_{22} 436 |
| Toplam | n_{+1} 1357 | n_{+2} 1357 |

Bu modelde de n_{+1} ve n_{+2} sabit olduğundan bu model sabittir. Bu durumda

$$n_{11} \sim \text{Binom}(n_{+1}, P(E|D))$$

$$n_{21} \sim \text{Binom}(n_{+2}, P(E|\bar{D}))$$

Problem: Burada amaç, sigara içmenin akciğer kanseri ile ilişkisi araştırılmak isteniyor. Yani $P(D|E)$ ve $P(D|\bar{E})$ karşılaştırılmak isteniyor. Durum-kontrol çalışması için tasarımın doğasından dolayı bu olasılıklar tahmin edilemiyor.

1.1.3 ÇAPRAZ ÇARPIM ORANI: (ODDS RATIOS)

Odds veya Odds oranı: Bir olayın olasılığını tanımlamanın bir başka yolu ODDS dur. Bir olayın olma olasılığı P olmak üzere bu olayın meydana gelme odds'u $\frac{P}{1-P}$ dir.

P_1 ve P_2 herhangi iki olayın olasılığı olmak üzere bu iki olasılık arasındaki odds oranı

$$\theta = \frac{P_1/(1-P_1)}{P_2/(1-P_2)}$$

ile tanımlanır.

Notasyon: D = hastalık var E = maruz (etkisi altında) kalma
 \bar{D} = hastalık yok \bar{E} = maruz kalmama

olarak tanımlandığında bir kişinin maruz (etkisi altında) kaldığı biliniyorken hasta olmasının odds'u

$$\frac{P(D|E)}{1-P(D|E)} = \frac{P(D|E)}{P(\bar{D}|E)}$$

dir. Aynı şekilde bir kişinin maruz (etkisi altında) kalmadığı biliniyorken hasta olmasının odds'u

$$\frac{P(D|\bar{E})}{1-P(D|\bar{E})} = \frac{P(D|\bar{E})}{P(\bar{D}|\bar{E})}$$

dir. Buradan maruz kalma ile maruz kalmama arasında hasta olmanın odds oranı

$$\theta = \frac{P(D|E)/P(\bar{D}|E)}{P(D|\bar{E})/P(\bar{D}|\bar{E})} = \frac{P(DE)P(\bar{D}\bar{E})}{P(D\bar{E})P(\bar{D}E)}$$

Sonuç: Odds oranı maruz kalma ile hasta olma arasındaki ilişki hakkında bilgi verir.

- $\theta > 1$ ise pozitif yönlü ilişki var
- $\theta = 1$ ise bir ilişki yok
- $\theta < 1$ ise negatif yönlü bir ilişki var.

Not: Nadir rastlanan bir hastalık durumunda $P(D|E)$ ve $P(D|\bar{E})$ olasılıkları oldukça küçüktür. Böylece $P(D|E) \approx 1 \approx P(\bar{D}|\bar{E})$ olacaktır. Böyle özel bir durumda odds oranı

$$\theta = \frac{P(D|E)/P(\bar{D}|E)}{P(D|\bar{E})/P(\bar{D}|\bar{E})} = \frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})}$$

yaklaşık olarak maruz kalma ve maruz kalmama arasındaki görel risk eşittir.

Not: Prospective (geleceğe yönelik) çalışmalarda $P(D|E)$ ve $P(D|\bar{E})$ olasılıkları direk olarak tahmin edilebilir. Böylece görel risk ve odds oranı açık ve net olarak tahmin edilir.

Örnek 1.4: İngiliz doktorlar arasında sigara içenler üzerine yapılan çalışmada

E = ağır sigara içenler ve \bar{E} = sigara içmeyenler olarak alındığında

$$P(D|E) = 0.00227 = (2.27/1000)$$

$$P(D|\bar{E}) = 0.00007 = (0.07/1000)$$

olasılıkları tahmin edilir. Böylece görel risk

$$\hat{\psi} = \frac{P(D|E)}{P(D|\bar{E})} = \frac{0.00227}{0.00007} \cong 32.43$$

ve çapraz çarpım oranı (odds oranı)

$$\hat{\theta} = \frac{P(D|E)/P(\bar{D}|E)}{P(D|\bar{E})/P(\bar{D}|\bar{E})} = \frac{0.00227/(1-0.00227)}{0.00007/(1-0.00007)} \approx 32.50$$

olarak tahmin edilir.

Not: Durum-kontrol çalışmalarında, tasarımın doğallığından $P(D|E)$ ve $P(D|\bar{E})$ doğrudan tahmin edilebilir. Bununla birlikte $P(E|D)$ ve $P(E|\bar{D})$ tahmin edilebilir. Basitleştirmek için maruz kalıp kalmamanın iki düzeyi E ve \bar{E} alınarak durum-kontrol çalışmalarında durum ve kontrol arasındaki maruz kalmanın odds-oranı

$$\theta = \frac{P(E|D)/P(\bar{E}|D)}{P(E|\bar{D})/P(\bar{E}|\bar{D})} = \frac{P(DE)P(\bar{D}\bar{E})}{P(D\bar{E})P(\bar{D}E)}$$

ile bulunur. Daha önce verilen odds oranı ile aynı bulunduğu dikkat edilmelidir.

Örnek 1.5: Daha önce Tablo 1.3 de verilen durum-kontrol çalışması örneğine dönülürse;

Akciğer kanseri verisi

| Sigara | D = durum | \bar{D} = kontrol | Toplam |
|---------------------|-------------|---------------------|--------|
| E = içen | 1289 | 921 | 2210 |
| \bar{E} = içmeyen | 68 | 436 | 504 |
| Toplam | 1357 | 1357 | 2714 |

$$P(E|D) = P(\text{Sigara içen} | \text{Kanser (case)}) = \frac{1289}{1357}$$

$$P(\bar{E}|D) = P(\text{Sigara içmeyen} | \text{Kanser (case)}) = \frac{68}{1357}$$

$$P(E|\bar{D}) = P(\text{Sigara içen} | \text{Kanser değil (kontrol)}) = \frac{921}{1357}$$

$$P(\bar{E}|\bar{D}) = P(\text{Sigara içmeyen} | \text{Kanser değil (kontrol)}) = \frac{436}{1357}$$

Durum-kontrol çalışması için odds-oranı

$$\hat{\theta} = \frac{P(E|D)/P(\bar{E}|D)}{P(E|\bar{D})/P(\bar{E}|\bar{D})} = \frac{1289 * 436}{921 * 68} \cong 8.97 \approx 9$$

dır. Akciğer kanserine yakalanma odds'u sigara içenlerin içmeyenlere karşın yaklaşık 9 kat daha fazladır. Bu sonuç sigara içenler ile içmeyenler arasında akciğer kanserine yakalanmanın görel riskinin iyi bir tahminidir.

Genellenirse; 2x2 lik çapraz tablo için odds oranı (çapraz çarpım oranı) tahmini

$$\hat{\theta} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}$$

ile bulunur ve çalışılan tasarıma göre değişmez. Yani, kesit (cross-sectional), geleceğe yönelik (prospective) ve durum-kontrol çalışmalarının tümü için odds oranı aynı formülle bulunur.