

Klinik Araştırmalarda Tedavi için Gerekli Sayı Nedir?

Sıddık Keskin^{1*}

¹*Biyoistatistik Anabilim Dalı, Temel Tıp Bilimleri, Bölümü / Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye*

skeskin@yyu.edu.tr

Özet: Bilimsel çalışmalarda genellikle ilgilenilen özellik veya cevap değişkenine etki bakımından uygulanan tedavinin (müdahalenin veya muamelenin), diğer tedavilere göre etkinliği belirlenmek istenmektedir. Bunun için uygun deney tasarımı planlanarak, deneme yürütülmekte ve denemeden elde edilen veriler, uygun istatistik yöntemlerle değerlendirilerek sonuçlar raporlanmaktadır. Raporlamada, yaygın olarak gruplara ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, oran vb) ve farkların istatistik olarak önemli olup olmadığını belirten p değerleri yer almaktadır. Bazı durumlarda, klinik çalışmalarda araştırmacılar veya okuyucular, gruplar arasında gözlenen farkın, (klinik olarak da) ne kadar büyük veya küçük farklılık olduğunu, diğer bir ifade ile klinik olarak da önemli olup olmadığını öğrenmek isteyebilir. Bu durumda etki büyüklüğü, (Effect size) bu soruya cevap vermek üzere kullanılabilir. Etki büyüklüğü ölçütleri arasında ise; Tedavi için gerekli sayı (Number needed to treat, NNT), Olumsuz veya advers etki (risk veya zarar) için gerekli sayı (Number needed to harm, NNH), Standardize edilmiş ortalama fark (Standardized mean difference, SMD) ve Rölatif risk (Relative Risk, RR), sayılabilir. Bu çalışmada, Tedavi için gerekli sayı (Number needed to treat, NNT), açıklanmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak, etki büyüklüğü ölçütleri arasında yer alan; Tedavi için gerekli sayı (TGS) veya Zarar için gerekli sayı (ZGS) ölçütlerinin, klinik önemliliği değerlendirmede, araştırmacıya yardımcı olabilecek ölçütler olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, bilimsel sonuçların raporlanmasında; istatistik önemliliği ifade eden p değerlerinin yanı sıra, klinik önemliliği ifade eden ölçütlere de yer verilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Diğer yandan, klinik önemliliği veya muamele etkisini yorumlamada hiçbir ölçütün tek başına mükemmel bir ölçüt olamayacağı ifade edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Klinik Önemlilik, Etki Büyüklüğü, NNT, Mutlak Risk Azalması, Deneyel Grup Riski

1. GİRİŞ

Genel olarak bilimsel çalışmalarda veya özelde klinik araştırmalarda; ilgilenilen özellik veya cevap değişkenine etki bakımından uygulanan tedavinin (müdahalenin veya muamelenin), diğer tedavilere göre etkinliği belirlenmek istenmektedir. Bunun için uygun deney tasarımı planlanarak, deneme yürütülmekte ve denemeden elde edilen veriler, uygun istatistik yöntemlerle değerlendirilerek sonuçlar raporlanmaktadır. Bu raporlamada, yaygın olarak gruplara ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, oran vb) ve farkların istatistik olarak önemli olup olmadığını belirten p değerleri yer almaktadır. Gruplar arası farkın istatistik önemliliğini (anlamlılığını) belirten p değerlerine göre de gruplar arasındaki farklar

yorumlanmaktadır. Ancak bazı durumlarda, klinik çalışmalarda araştırmacılar veya okuyucular, gruplar arasında gözlenen farkın, (klinik olarak da) ne kadar büyük veya küçük farklılık olduğunu, diğer bir ifade ile klinik olarak da önemli (anlamlı) olup olmadığını öğrenmek isteyebilir. Bu durumda etki büyüklüğü, (Effect size) bu soruya cevap vermek üzere kullanılabilir. Etki büyüklüğü ölçütleri arasında ise; Tedavi için gerekli sayı (Number needed to treat, NNT), Olumsuz veya advers etki (risk veya zarar) için gerekli sayı (Number needed to harm, NNH), Standardize edilmiş ortalama fark (Standardized mean difference, SMD) ve Rölatif risk (Relative risk, RR), sayılabilir.

Bu çalışmada, Tedavi için gerekli sayı (Number needed to treat, NNT), açıklanmaya çalışılmıştır.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmada, uygulama materyali olarak hipotetik veri seti kullanılmıştır. Bu veri için KOAH görülme durumunun, sigara içip içmeyen bireylere göre dağılımı Tablo 1’ de verilmiştir.

Tablo 1. KOAH görülme durumunun, sigara içip içmeyen bireylere göre dağılımı

	Binary (ikili) cevap değişkeni KOAH		Toplam
	Var	Yok	
Sigara Var	40 [a]	60 [b]	100 [a + b]
Sigara yok	30 [c]	70 [d]	100 [c + d]
Toplam	70 [a + c]	130 [b + d]	200 [a + b + c + d]

Buna göre etkene maruz kalan grupta (sigara içenlerde) cevap değişkeni için sonlanım (Tablo 1’ de KOAH görülme) oranı, Deneyisel grup riski (DGR, Experimental group risk, EGR), ya da Deneyisel olay hızı (DOH, Experimental event rate, EER) olarak ifade edilir.

Benzer şekilde, Kontrol grubunda veya etkene maruz kalmayan grupta ise sonlanım görülme oranı, Kontrol grup riski (KGR, Control group risk, CGR), ya da Kontrol olay hızı (KOH, Control event rate, CER) olarak ifade edilir.

Buna göre Tablo 1’ deki veriler için;
DGR [EGR, EER] = $a / (a + b)$ olup $40/100 = \%40$ olarak bulunurken,
KGR [CGR, CER] = $c / (c + d)$ olup $30/100 = \%30$ olarak bulunur.

Bu iki oran arasındaki fark, etkene maruz kalan grupta, kontrol grubuna göre veya etkene maruz kalmayan gruba göre KOAH görülme riskinin (oranının) ne kadar arttığını belirtir.

Böylece, DGR $\%40$ (Etkene maruz kalan grupta veya sigara içen 100 bireyden 40’ında KOAH var) iken, KGR $\%30$ (Kontrol grubunda (sigara içmeyenlerde veya etkene maruz kalmayanlarda 100 bireyden 30’unda KOAH var) olur.

A. Rölatif risk (Risk oranı)

Tedavi etkinliğini belirtmede kullanılan ölçütlerden birisi, Rölatif risk (RR) ya da Risk oranı (RO) dır. Rölatif risk, etkene maruz kalan gruptaki (DGR, EGR, EER) hastalık görülme riskinin (oranının), etkene maruz kalmayan gruptaki (kontrol grubundaki) riske (KGR, CGR, CER) oranı olarak ifade edilir.

Buna göre Rölatif risk;

$RR = \text{Etkene maruz kalan grupta (Sigara kullananlarda) KOAH görülme oranı} / \text{Etkene maruz kalmayan grupta (Sigara kullanmayanlarda, Kontrol grubu,) KOAH görülme oranı} = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$

olarak ifade edilir. Böylece

$RR = \%40 / \%30 = 1.33$ olarak bulunur.

Buna göre sigara kullanan bireylerde KOAH görülme oranı (riski), sigara kullanmayan bireylerdeki (kontrol grubundaki) KOAH görülme oranının 1.33 katı kadardır. Diğer bir ifade ile sigara kullananlarda, kullanmayanlara göre (Kontrol grubuna göre) $\%33$ daha fazla KOAH görülmesi beklenmektedir.

B. Mutlak risk azalması

Herhangi bir etkinin mutlak ölçüsü, Risk farkı (Risk difference, RD) olarak da bilinen Mutlak risk azalması ile ifade edilir. Bu ölçü, iki gruptaki risklerin farkı alınarak bulunur.

Genel olarak herhangi bir binary (ikili) cevap değişkeni için etkene maruz kalan veya kalmayan gruplarda veya tedavi ve kontrol gruplarında ya da iki tedavi grubunun karşılaştırılmasında, gözlenen riskler arasındaki fark olarak ifade edilir. Diğer bir ifade ile iki oran arasındaki mutlak fark ($|DGR - KGR|$), Mutlak risk azalması (MRA) veya Net risk azalması (Absolute Risk Reduction, ARR) olarak ifade edilir. Böylece MRA [ARR];

$MRA [ARR] = \{ a / (a + b) \} - \{ c / (c + d) \} - = \%40 - 30 = \%10$

olarak bulunur.

Buna göre sigara kullanma durumu, sigara kullanmama durumuna (veya kontrol grubuna) göre $\%10$ ’luk KOAH artışı sağlamıştır. Diğer bir ifade ile sigara kullananlarla karşılaştırıldığında; sigara kullanmayanlarda belirli bir zaman periyodunda, $\%10$ daha az KOAH görülmesi beklenmektedir.

Klinik denemelerde, Mutlak risk azalması, aynı zamanda, Risk artışı veya Atfedilen risk olarak da ifade edilebilir. Risk artışı veya Atfedilen risk, etkene maruz kalan gruptaki hastalık görülme riski (oranı) ile etkene maruz kalmayan gruptaki hastalık görülme riski (oranı) arasındaki farktır ki bu daha önce ifade edilen tanım ile aynıdır.

C. Tedavi için gerekli sayı (TGS, NNT)

Tedavi için gerekli sayı (TGS, NNT), ilk olarak Laupacis ve ark. [1] tarafından kullanılmıştır. Türkçe literatürde, Tedaviye gerekli sayı veya

Tedavi için gereken sayı olarak da kullanılmaktadır. TGS [NNT], türetilmiş bir istatistik olarak, gözlenen oranlardan hesaplanmaktadır. Uygulanan herhangi bir müdahalenin, muamelenin veya tedavinin yarar ve zararını değerlendirir.

TGS [NNT], herhangi bir uygulamanın, müdahalenin veya muamelenin olumlu etkisinden, 1 fazla hastanın yararlanabilmesi için ne kadar hastanın tedaviye alınması gerektiğini belirten bir ölçüttür. Diğer bir ifade ile TGS [NNT], herhangi bir etkinin yararını, bir fazla bireyde elde edebilmek için veya herhangi bir olumsuz sonucu, bir fazla bireyde engelleyebilmek için ne kadar hastanın tedaviye alınması gerektiğini belirten ve tam sayıya yuvarlanan bir değerdir [2]. Böylece

TGS [NNT] değeri;

$TGS [NNT] = 1 / MRA [ARR]$ olarak hesaplanır. Daha önce hesaplanan MRA [ARR] değerinden hareketle, $TGS [NNT] = 1/0.1 = 10$ olur.

Tablo 1'de satırda yer alan değişkenin tedavi ve kontrol grubu, sütünde yer alan değişkenin ise iyileşme durumu (iyileşen-iyileşmeyen) olduğu varsayılın. Cevap değişkeni iyileşme olduğu için buna göre uygulanan tedavi veya müdahalenin, kontrol grubuna göre bir hastada daha fazla iyileşme sağlayabilmesi için en az 10 hastanın tedaviye alınması veya en az 10 hastaya müdahale edilmesi gerekmektedir.

III. TARTIŞMA

TGS [NNT], etki büyüklüğünün tahmini olarak da ifade edilebilir. Diğer bir ifade ile cevap değişkeninin ikili olması durumunda, klinik önemliliği en iyi yansıtan ölçüt olarak da değerlendirilebilir [3]. TGS [NNT], mutlak risk azalması (absolute risk reduction, ARR) ölçüsü ile ilişkili olarak, muamele veya müdahale etkilerinin büyüklüğünü incelemeye kullanışlı olabilir.

Herhangi bir uygulama sonucunda, TGS [NNT], 10 olarak bulunmuşsa; bu demektir ki uygulanan muamelenin veya tedavinin olumlu etkisinden, ilave bir kişinin daha yararlanabilmesi için veya uygulanan tedaviden, ilave bir hastanın daha olumlu sonuç alınabilmesi için 10 hastanın tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu açıklamadan anlaşılacağı üzere, karşılaştırılan iki gruptan birinin diğerine olan üstünlüğü belirginse, TGS [NNT] değeri küçülecek, diğer bir ifade ile 1'e yaklaşacaktır. Buna karşılık, karşılaştırılan ilaç ya da yöntemler arasındaki farkın yok denecek kadar

az olması durumunda ise TGS [NNT] değeri büyüyecektir.

Tedavi için gerekli sayıya benzer şekilde, zarar için gerekli sayı ZGS [NNH] veya advers etki için gerekli sayı da herhangi bir müdahale veya uygulama sonucunda ortaya çıkabilecek herhangi bir olumsuz veya zararlı etki için ne kadar hastanın bu müdahaleye maruz kalması gerektiğini belirten sayıdır. Düşük değer olması, müdahalenin olumsuz veya zararlı etkisinin yüksek olduğunu belirtir.

Citrome ve ark. [4], klinik sonuçların değerlendirilmesi için TGS [NNT] ve ZGS [NNH]'nin klinisyenlere kolay bir hesaplama sunduğunu belirterek, istatistik önemliliği belirten p değerinin, klinik önemliliği belirtmediğini vurgulamış ve istatistik önemlilik ile birlikte, NNT ile NNH'nin hesaplanmasının, klinik önemliliği değerlendirmede yardımcı olabileceğini ifade etmiştir.

Bilimsel çalışmalarda, karşılaştırılmak istenen muamelenin veya müdahalenin, diğer bir ifade ile çalışmada yer alan gruplar arası farkın önemliliğini belirlemede, ilk olarak istatistik önemliliğe bakılır. İstatistik önemlilik ise genelde, $\alpha = 0.05, 0.01$ veya 0.001 olarak alınan istatistik önem düzeyinde (veya I. tip hata değeri ile) değerlendirilir ve bu değerden küçük olan olasılıklar için gruplar arası farkın tesadüften ileri gelmediği yönünde karar verilir. Diğer bir ifade ile gruplar arasında gözlenen fark, grupların birbirinden farklı olduğuna atfedilir.

Dikkat edileceği üzere, sonucun istatistik olarak önemli bulunması (veya p değerinin varsayılan değerden küçük olması) gruplar arası gözlenen farkın tesadüften ileri gelme olasılığının düşük olduğunu veya tesadüften ileri gelmediğini belirtir. Ancak, istatistik önemlilik, sonucun klinik olarak da önemli olduğunu ifade etmez. Zira, p değeri örneklem büyüklüğünden doğrudan etkilendiği için büyük örneklemelerde, sonucun istatistik olarak önemli (anlamlı) bulunma olasılığı yükselir. Ancak bu sonuç, klinik olarak önemli olmayabilir. Diğer yandan örneklem küçük olması nedeniyle, istatistik olarak önemli (anlamlı) bulunmayan bir sonuç da klinik olarak önemli (anlamlı) olabilir. Özetle, istatistik önemliliği belirten p değeri, örneklem büyüklüğünden etkilenirken, TGS [NNT] değeri etkilenmez. Bu nedenle örneklem büyüklüğünün farklı olduğu durumlarda, klinik önemliliği ifade etmede, TGS [NNT] bir ölçüt olarak kullanılabilir.

Klinik çalışmalarda, iki ya da daha fazla müdahalenin veya muamelenin etkileri arasında fark olup olmadığını değerlendirmede, p değerinin yanı sıra; aynı zamanda standart ortalama fark, (Standard mean difference, SMD olarak da bilinen Cohen's d değeri, Rölatif Risk (RR), Odds Oranı, (OR), Tedavi için gerekli sayı (TGS, NNT) ve eğri altında kalan alan (AUC, ilaç-plasebo cevap eğrisi) gibi ölçütler, araştırmacıya (klinisyene) klinik önemliliği değerlendirme yardımcı olabilir. Ancak bu ölçütlerden hiçbir muamele etkisinin yorumlanmasında yalnız başına yeterli olmamaktadır ve bu nedenle de mükemmel nitelikte bir etki büyüklüğü ölçüsü yoktur [5].

IV. SONUÇLAR

Sonuç olarak, etki büyüklüğü ölçütleri arasında yer alan; Tedavi için gerekli sayı TGS [NNT] veya Zarar için gerekli sayı ZGS [NNH] ölçütleri, klinik önemliliği değerlendirmede, araştırmacıya yardımcı olabilecek ölçütler olabilir. Böylece bilimsel sonuçların raporlanmasında; istatistik önemliliği ifade eden p değerlerinin yanı sıra, klinik önemliliği ifade eden ölçütlere de yer verilmesi gerektiği söylenebilir. Ancak, klinik önemliliği veya muamele etkisini yorumlamada, hiçbir ölçütün tek başına mükemmel bir ölçüt olamayacağı da unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- [1] A. Laupacis, D.L. Sackett and R.S. Roberts, "An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment," N Engl J Med. 318:1728-1733. 1988.
- [2] G. D'Arrigo, M. Gori, A. Pitino, D. G. Tsalikakis, V. Liakopoulos, S. Roumeliotis, and G. Tripepi, "Measures of frequency and effect in clinical research," International Urology and Nephrology, 1-6. 2023.
- [3] H.C., Kraemer and D.J. Kupfer, "Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice," Biol Psychiatry. 59: 990-996. 2006.
- [4] L.Citrome, "Number Needed to Treat: What It Is and What It Isn't, and Why Every Clinician Should Know How to Calculate It," The Journal of clinical psychiatry, 72(3), 12968. 2011.
- [5] J. J. McGough, and S.V. Faraone, "Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values," Psychiatry (Edgmont), 6:10, 21.2009.