DENEYSEL ARAŞTIRMALAR
MÜDAHALE ARAŞTIRMALARI

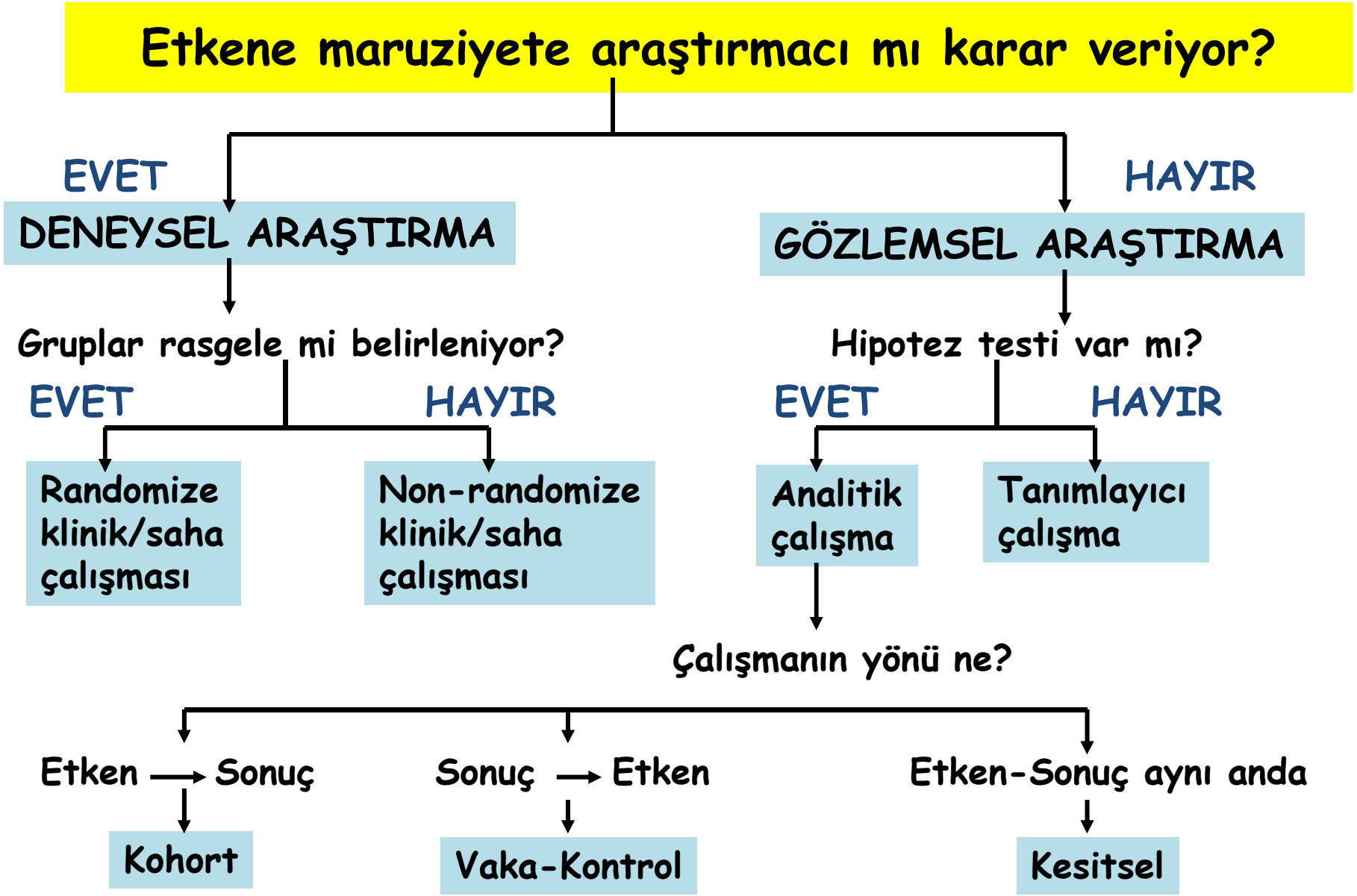
Dr. Meltem Şengelen
HÜTF Halk Sağlığı AD
12 Şubat 2015

Epidemiyoloji

- Sağlıkla ilgili tüm sorunların ve hastalıkların kişi-yer-zaman özelliklerine göre tanımlanması,

- Bu sorun ve hastalıkların nedenleri/risk faktörlerinin belirlenmesi

- Belirlenen neden ve risk faktörlerine yönelik en uygun çözüm/tedavi yöntemlerinin ve bunların kabul edilebilirliğinin/güvenliliğinin saptanması amacıyla kullanılan yöntemler bilimi



Grimes&Schultz. Lancet 2002;359:57-61.

Deneysel Araştırmalar

- Analitik araştırmalarla saptanan neden-sonuç ilişkilerinin en iyi test edildiği/doğrulandığı çalışmalardır
  - Analitik yöntemlerle belirlenen nedenler gerçek nedenler ise, bunlar ortadan kaldırıldıklarında hastalığın görülme sıklığı, sekel/komplikasyon ve ölüm boyutu azalır
  - Bu bulgu belirlenen nedenlerin kesin olduğunu doğrular

Deneysel araştırmalar (*Experimental studies*)

Müdahale araştırmaları (*Interventional studies*)

- Klinik araştırmalar
- Koruyucu saha çalışmaları
- Yarı-deneysel çalışmalar (*Quasi-experimental studies*)

Deneysel Araştırmalar

AMAÇ: Çözüm yollarının/korunma önlemlerinin test edilmesi (etkinlik düzeylerinin ölçülmesi)

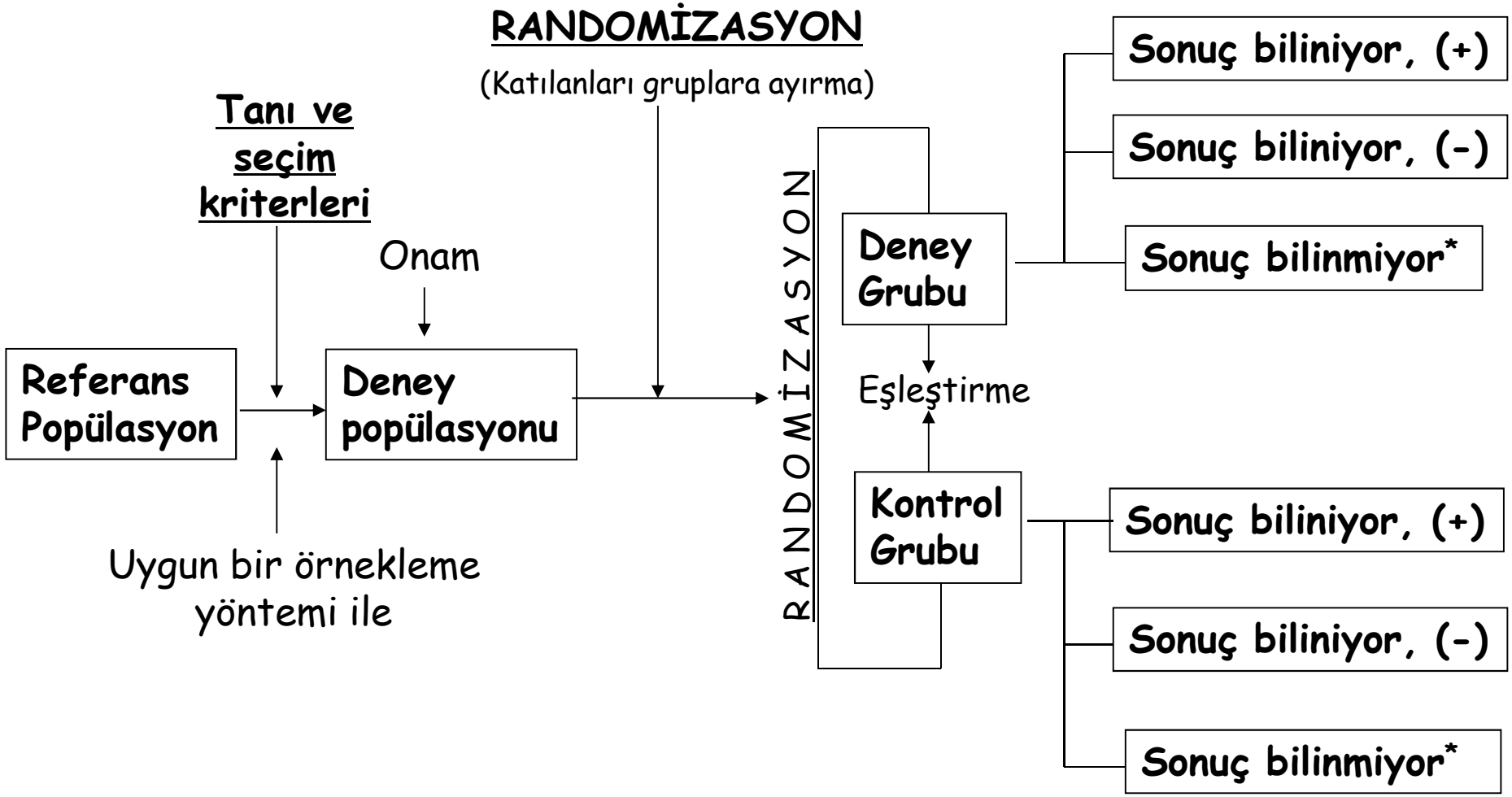
- Hastalıklardan korunmaya yönelik
- Sağlık eğitiminin sağlık davranışları üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik
- Hastalıkların tedavisine yönelik
- Sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesine yönelik

Kanıt Piramidi

http://servers.medlib.hscbklyn.edu/ebm/

Randomizasyon

- Kişilerin deney ve kontrol gruplarına tarafsız olarak ayrılmalarını sağlar
- Bilinen ve bilinmeyen karıştırıcı faktörlerin her iki gruba eşit dağılımını sağlar
  - basit randomizasyon
  - tabakalı randomizasyon
  - blok/dengeli randomizasyon
  - çapraz (*cross-over*) tasarım
- *Allocation concealment* - Randomizasyonun gizlenmesi



*Tedavi veya izlemeyi red, bölgeyi terk, ölüm, vb. nedeniyle

Temel Noktalar

- Deney ve kontrol gruplarının **rasgele** belirlenmesi
- Deney popülasyonu, araştırmaya katılacak bireylerin belirlenmesi
  - Seçim kriterleri
  - Örnek büyüklüğü belirleme
  - Genellenebilirlik
- Denenecek müdahale
  - açıkça tanımlanmalıdır (ör: ilaç dozu)
- Sonlanım noktaları
  - açıkça tanımlanmalı ve ölçülmelidir
    - istenen – ör: tedavi
    - istenmeyen – ör: yan etki
- Ara analiz

Körleme/Maskeleme

Araştırmada taraf tutulmasını azaltmak amacıyla uygulanır.

- **Tek-kör:** Araştırmaya katılan bireylerin,
- **Çift-kör**: Araştırmaya katılan bireylerin yanı sıra tedaviyi uygulayan kişilerin,
- **Üçlü-kör:** Araştırmaya katılan bireylerin, tedaviyi uygulayan kişilerin ve sonucu değerlendiren/analizi yapan kişilerin **araştırmadaki kişilerin deney ya da kontrol grubunda olmasını bilmesi önlenir**.

Deneysel Araştırmalarda Elde Edilen Epidemiyolojik Ölçütler

	HASTALIK (+)	HASTALIK (-)	TOPLAM
DENEY GRUBU	A	B	A+B
KONTROL GRUBU	C	D	C+D
TOPLAM	A+C	B+D	A+B+C+D

Deney grubunda (D.G.) insidans = A / A+B

Kontrol grubunda (K.G.) insidans = C / C+D

Rölatif Risk (Etkinlik) = D.G. insidans/ K. G. insidans= (A / A+B) / (C / C+D)

Risk Farkı = (K.G. insidans) – (D.G. insidans)

Etkinlik (Koruyuculuk) Oranı= (K.G. insidans) – (D.G. insidans) / (K.G. İnsidans)

- **Risk farkı:** Toplumda belirli düzeyde görülen bir hastalıktan bu müdahale ile kaç kişinin yararlanacağını hesaplamak için kullanılır.

- ***Number needed to treat*** **(NNT)**
  - **Hipertansif komplikasyon %20**
  - **X® tedavisi ile hipertansif komplikasyon %15**
  - **Risk Farkı: 20-15 = 5%**

  Tedavi edilen 100 bireyden 5'i komplikasyondan korunuyor

  NNT = 100/5=20

  - **Y® tedavisi ile hipertansif komplikasyon %10**
  - **Risk Farkı: 20-10 = 10%**
  - **NNT = 100/10 = 10**

- ***Number needed to harm*** **(NNH)**

Yarar/Zarar Oranı

- NNT
- NNH

- **Etkinlik (Koruyuculuk) Oranı:** Uygulanan müdahale yönteminin sağlam kişilerin yüzde ne kadarını hastalığa yakalanmaktan, hasta olanların yüzde ne kadarını ölümden veya belirli sekellerden koruduğu veya tamamen iyileştirdiğini belirtir.

$$\textbf{Etkinlik (hastalıktan koruyuculuk) oranı} = \frac{\text{KG insidans hızı} - \text{MG insidans hızı}}{\text{KG insidans hızı}}$$

Deneysel Araştırmaların Avantajları

- Epidemiyolojik açıdan en kaliteli verilerin sağlanmasını sağlar.
  - Randomizasyon

- İnsidans, rölatif risk, risk farkı, koruyuculuk oranı gibi çok sayıda epidemiyolojik ölçüt hesaplanabilmesi ve nedensellik kriterlerinin test edilebilmesi nedeniyle veri kalitesi ve sonuçların geçerliliği açısından ilk sırada yer alır.

Deneysel Araştırmaların Dezavantajları

•Randomizasyon, körleme ve izlem özellikleri nedeniyle insan gücü, **zaman ve para açısından yüksek maliyetli**, uzman araştırmacılar gerektiren çalışmalardır.

- genellikle az sayıda kişiler üzerinde yapılabilir

•Medikal alanda özellikle yeni bir yöntem ya da ilacın, eski yöntem ya da ilaca kıyaslanarak etkinliğinin araştırılması nedeniyle **kişilerin aydınlatılması ve onamlarının alınması** etik ve yasal bir zorunluluktur.

•Araştırmaya alınan kişilerin seçilmiş ve çalışmaya katılmaya gönüllü, özel bir topluluk olması nedeniyle bu araştırmalardan elde edilen sonuçların **topluma genellenebilirliği (dış geçerliliği) düşük**tür.

•Optimal/ideal koşullarda elde edilen ilacın/müdahalenin **"etkinliği"**, **hastanın ilacın alınma saatine, dozuna vb. uyumu gerçek hayatta farklı olabileceği için** sonuçların topluma yaygın uygulanmasında elde edilecek **"etkililik"** düzeylerinden **farklı** olabilir.

- Katılımcıların uyumu izlenmeli ve yüksek olmalıdır
- **Etkinlik** ***(Efficacy):*** ideal koşullarda, yüksek uyumla, maksimum etkiyi elde etme amacı
- **Etkililik** ***(Effectiveness):*** gerçek yaşamdaki durum, müdahalenin gerçekten işe yarayıp yaramadığını görme amacı
- Intention to treat analysis

İzlemde Kayıp???

- Özellikleri diğerlerinden farklı mı?
- ITT analizi
- En kötü durum senaryosu

İlaç Araştırmaları

Bir ilaç veya aşının etkinliğinin değerlendirilmesi çeşitli aşamalardan sonra gerçekleşir

- Preklinik araştırmalar
  - Laboratuvarda in-vitro deneyler
  - Deney hayvanları üzerindeki in-vivo deneyler
- Klinik araştırmalar

Klinik Araştırmalar

Faz I çalışmalar: İlacın farmakokinetik özellikleri, toksisitesi, biyoyararlanımı, vücut fonksiyonlarına etkisi ve biyolojik aktivitesinin az sayıda gönüllü üzerinde denendiği ilaç geliştirme çalışmalarıdır

Faz II çalışmalar: Az sayıda ve seçilmiş hasta üzerinde ilacın etkili doz sınırları, klinik etkinliği, yararı, güvenilirliği, farmakokinetik özellikleri ve toksisitesinin araştırıldığı çalışmalar

Klinik Araştırmalar

Faz III çalışmalar: Faz I ve II'de olumlu bulunan ilaçların geniş sayıda hasta üzerinde etkinlik, emniyet ve değişik dozlarının denendiği ilaç geliştirme dönemi

Faz IV çalışmalar: İlaçların farmasötik müstahzar olarak ruhsatlandırılmasından sonra, kabul edilen endikasyonlarda emniyeti, doz farklılıkları, yan etkilerinin araştırıldığı ilaç geliştirme dönemidir

RKD

Etik Konular

- Araştırmacının müdahalesi +
- Yeni denemenin etkinliği belirsiz
- Araştırma durdurulmalı mı?
- Bilgilendirilmiş onam
- Bireyin araştırmadan çekilme hakkı
- Etik Kurul onayı
- Etik ilkelere uygun çalışma

Safari File Edit View History Bookmarks Window Help (0:22) Çar 18:48
https://www.consort-statement.org/ — Consort - Welcome to the CONSORT Website Reader Google
Apple Google Harita Wikipedia YouTube Haber Diğer

Welcome to the CONSORT Website

CONSORT stands for Consolidated Standards of Reporting Trials and encompasses various initiatives developed by the CONSORT Group to alleviate the problems arising from inadequate reporting of randomized controlled trials.

The CONSORT Statement

The main product of CONSORT is the CONSORT Statement, which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting randomized trials. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation.

The CONSORT Statement comprises a 25-item checklist and a flow diagram. The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial. The CONSORT "Explanation and Elaboration" document explains and illustrates the principles underlying the CONSORT Statement. We strongly recommend that it is used in conjunction with the CONSORT Statement. In addition, extensions of the CONSORT Statement have been developed to give additional guidance for RCTs with specific designs, data and interventions.

Diagram

CONSORT 2010 Statement

CONSORT 2010 Explanation and Elaboration Document

Recent Tweets Follow Us

Larissa Shamseer 9 Feb
@LarissaShamseer
Response posted to PRISMA-P (protocols) E&E provides insight on common misinterpretations about reporting guidelines: bmj.com/content/349/bm...
Retweeted by CONSORT Statement
Expand

CONSORT Statement 7 Feb
@CONSORTing
Nice @bmj_latest publication describing stepped wedge cluster trials, including some reporting considerations: bmj.com/content/350/bm...
Expand

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

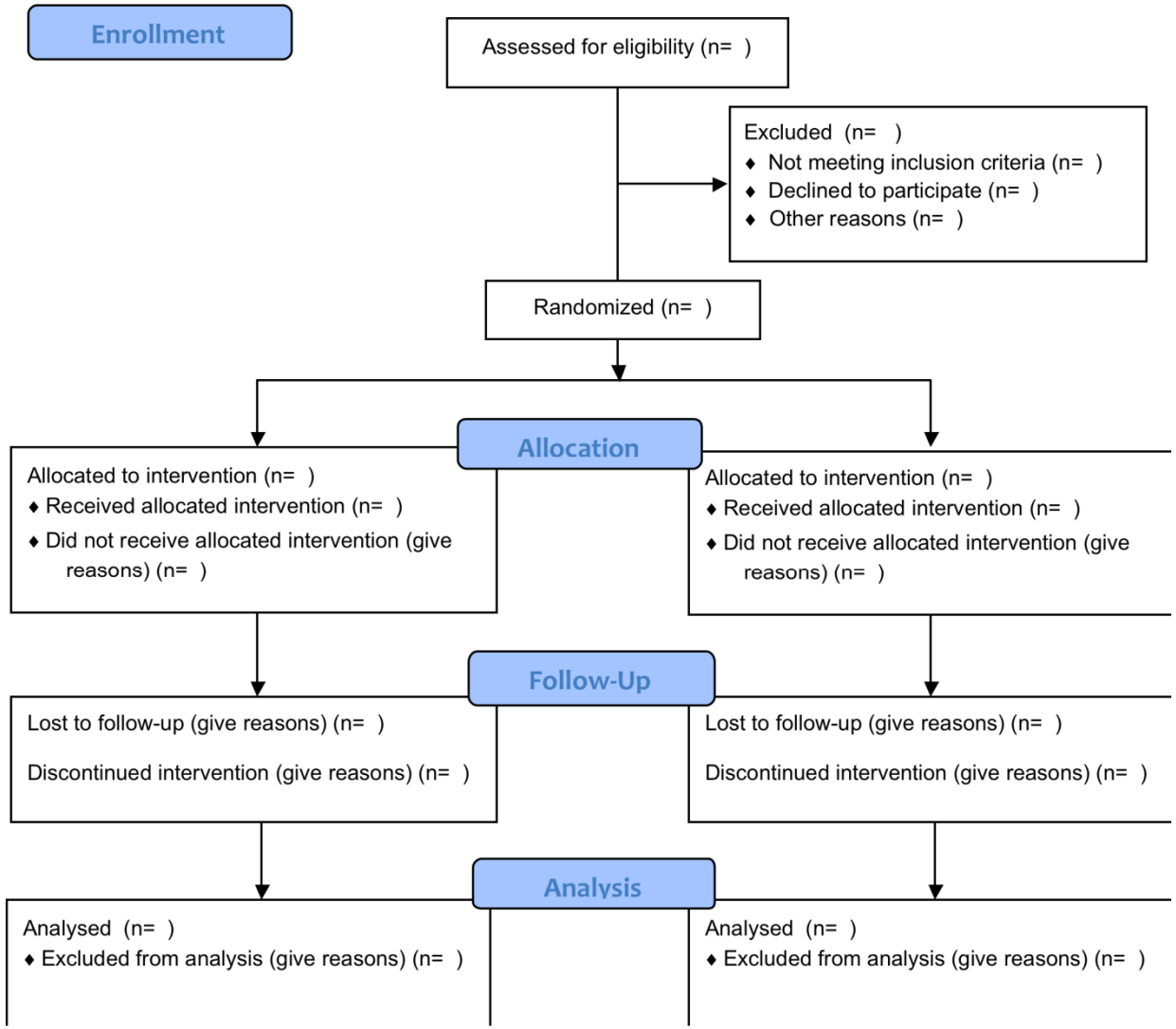
Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	

		assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

CONSORT
TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

CONSORT 2010 Flow Diagram



Okuma için Kaynaklar

1. Saracci R. Epidemiology. A very short introduction. Oxford University Press, 2010.
2. Rothman KJ, Greenland S, Rothman S. Modern Epidemiology. Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
3. Kramer MS. Clinical Epidemiology and Biostatistics. Springer-Verlag, 1988.
4. Tezcan S. Epidemiyoloji: Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi. Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı Yayını, 1992.