

# Klinik Kanıtın İncelenmesi

Karar alıcılar için

# Taslak

- Sistemli araştırma: Kanıtların bulunması
- Eleştirel değerlendirme: Kalitesinin değerlendirilmesi
- Kanıt sentezi: Bulguların özetlenmesi

# Today's Random Medical News

from the New England  
Journal of  
Panic-Inducing  
Gobbletygook

JIM BROWMAN



CAN CAUSE



IN



ACCORDING TO A  
REPORT RELEASED  
TODAY....

NEWS

# Sistemli Araştırma

Kanıtı Bulma



# Sistemli Bir Araştırma Yapmak

## Aşama 1: İnceleme sorusunu tanımlamak

### Popölasyon

Persistan esansiyel yüksek tansiyonu olan yetişkinler. Sadece diyabet hastası ve hamile populasyon değil.

### Müdahale/ Komparatör

ACE inhibitörleri (ACEi)  
Angiotensin-II algılayıcı antagonistler (ARB)  
Beta-algılayıcı blokerler (BB)  
Kalsiyum kanal blokerleri(CCB)  
Tedavi yok/ plasebo

### Sonlanım

Hepsi ölüme, inmeye, MI, kalp yetmezliğine, kararsız anginaya, yeni başlangıçlı diyabete neden olur.

# Sistemli Bir Araştırma Yapmak

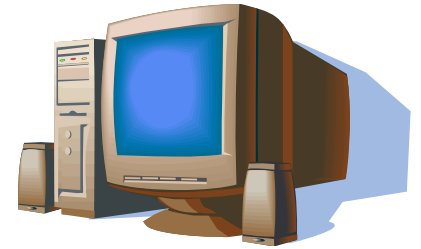
## Aşama 2: Araştırma eleştirisine dönme

- 1 exp hipertansiyon/
- 2 hypertens\$.ti,ab.
- 3 (esansiyel sft3 hipertansiyon).ti,ab.
- 4 (izolat\$ sft3 hipertansiyon).ti,ab.
- 5 (elevat\$ sft kan sft basıncı).ti,ab.
- 6 (yüksek sft kan sft basıncı).ti,ab.
- 7 or/1-6
- 8 ...

# Sistemli Bir Araştırma Yapmak

## Aşama 3: Araştırma veri tabanları

- Genel Sağlık
  - Medline, Embase, Science Citation Index
- Kanıta dayalı
  - Cochrane Kütüphanesi, İnceleme ve Diseminasyon (CRD) Veritabanları Merkezi
- İhtisas
  - British Nursing Index, Cinahl, AMED, PsycINFO
- Sağlık ekonomisi
  - EconLit, HEED, NHS EED
- Halk sağlığı
  - ASSIA, Sociological Abstracts etc



# Araştırma Sonuçları:

## Tiazid tip diüretiklerin vb plaseboların RCT'leri

	<i>Başlangıç</i>	<i>Ülke</i>	<i>İlaç</i>	<i>Doz</i>	<i>N</i>
<b>ANBPS</b>	1973	Avustralya	Klorotiyazid	Yüksek	3931
<b>HSCSG</b>	1966	ABD	Metiklotiyazid	Yüksek	452
<b>MRC</b>	1977	İngiltere	Bendroflumetiyazid	Yüksek	12951
<b>Oslo</b>	1972	Norveç	Klorotiyazid	Yüksek	785
<b>USPHS</b>	1965	ABD	Klorotiyazid	Yüksek	422
<b>VAII</b>	1964	ABD	Klorotiyazid	Yüksek	380
<b>VA-NHLBI</b>	1978	ABD	Klorotiyazid	Yüksek	1012
<b>EWPHE</b>	1975	Avrupa	Hidroklorotiyazid	Düşük	840
<b>MRC-O</b>	1982	İngiltere	Hidroklorotiyazid	Düşük	3294
<b>PATS</b>	1989	in	İndapamid	Düşük	5665
<b>SHEP-P</b>	1981	ABD	Chlorthalidone	Düşük	551
<b>SHEP</b>	1985	ABD	Chlorthalidone	Düşük	4736



# Eleştirel Değerlendirme

Kanıtın Kalitesini Değerlendirme



# Eleştirel Değerlendirme Nedir?

Değerlendirmek için kanıtı eleştirel olarak ölçüp biçme becerisi :

- **Geçerlilik** – bir çalışmaya ait sonuçların ‘gerçeğe’ ne dereceye (önyargısız) kadar yaklaşabildiği
- **Yararlılık** – bir çalışmada gözlemlenen etkilerin ilgili klinik sorulara ne dereceye kadar uygulanabilir olduğu

<sup>1</sup>Sackett & Haynes *EBM* 1995; 1 : 4-5

# Neden eleştirel olarak değerlendirme?

- Aşırı bilgi yükü
  - Dünya çapında yılda 6 milyon makale yayımlayan yaklaşık 20,000 biyomedikal dergi bulunmaktadır!
- 80/20 kuralı... veya daha kötüsü...
  - Klinik olarak değerlendirmesi yapılan çalışmaların 1%'i ile ilgili. Hangi 1%?
- Bu yüzden bilginin **geçerliliğinin** değerlendirilmesi gerekir:
  - Hangi hizmetleri finanse edeceklerine karar veren karar alıcılar (STD)
  - Hasta bakımıyla ilgili karar veren klinik çalışmalarda uzmanlaşmış hekim (EBM)
  - Kendi bakımları ile ilgili seçim yapan hizmet kullanıcıları

# Şans faktörünün ele alınması

- $\uparrow$ örneklem boyutu  $\Rightarrow$   $\downarrow$ güven aralıkları  
(örnek ortalama  $\pm 1.96$  SD): ‘gerçek’ değerin tahmini
- Örneklem boyutu şuna bağlıdır:
  - ölçüm değişkenliği veya gruplar arası örtüşme (yani araç fikri ve SD fikri)
  - Ne kadar emin olmak istediğimiz

# Kanıt Hiyerarşisi - Kalite: terapi

1a	Randomize kontrollü çalışmaların (homojen) sistemli incelenmesi
1b	Bireysel randomize kontrollü çalışma (iyi kalite – düşük CI)
2a	Kohort çalışmaların sistemli incelenmesi (homojen)
2b	Bireysel kohort çalışma (ya da düşük kalitede RCT)
2c	Sonuç araştırması; ekolojik çalışma
3a	Vaka kontrol çalışmasının sistemli incelenmesi
3b	Bireysel vaka kontrol çalışması
4	Vaka seri tebliğleri (düşük kaliteli kohort/vaka kontrolü çalışmaları)
5	Uzman görüşü (hiçbir eleştirel değerlendirme/ölçüt araştırması yoktur)

Oxford Centre for EBM levels of evidence'den uyarlanmıştır (Mayıs 2001)

# Önyargının Üstesinden Gelme

- **Seçim önyargısı** (örnekleme, paylaşırma önyargısı)
  - Örnekleme, seçim veya paylaşırma metotlarında tasarım ve uygulama hataları → çalışma kapsamındaki nedenler hariç maruziyet veya ilgilenilen sonuç açısından farklılaşan gruplar arasında karşılaştırmalar
  - **Çözüm:** Paylaşırmanın gizlenmesi ve randomize edilmesi
- **Performans önyargısı**
  - Değerlendirme altındaki müdahale dışında sağlanan hizmetteki farklılıklarla ilgilidir.
  - **Çözüm:** Her iki alıcıyı ve hizmet sunucularını (*blinding*) bilgilendirmeme (çift kör)

# Önyargının Üstesinden Gelme (devamı)

- **Tespit önyargısı**

(gözlemci, değerlendirme, ölçme, soruşturma önyargısı)

- Sonuçların nasıl soruşturulduğu, teşhis edildiği veya doğrulandığı ile ilgili karşılaştırma grupları arasında sistemli farklılıklar
- **Çözüm:** Kör sonuç değerlendirmesi

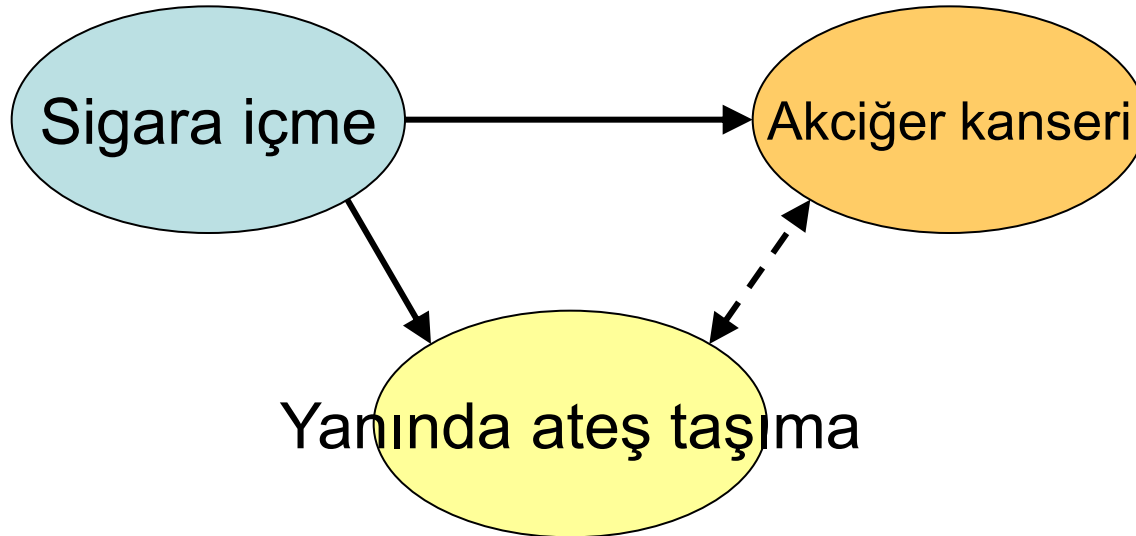
- **Yıpranma ön yargısı (istisna ön yargısı)**

- Çalışmada katılımcı kaybı açısından karşılaştırma grupları arasında sistematik farklılıklar
- **Çözüm:** İzleme ve takibin tamamlanması - Tedavi analizine niyet (ITT)

VS.

# Karışıklık nedeni,

- ilgilenilen sonuçla prognostik şekilde bağlantılıdır
- Çalışma grupları arasında eşit olmayan bir şekilde dağıtılmıştır.
- ilgilenilen değişkenleri arasında nedensel yola bağlı DEĞİLDİR.





# Karışıklık Nedenlerinin Üstesinden Gelme

- **Seçim**

- spesifikasyon (dahil etme & hariç tutma kriterleri)
- eşleştirme (vaka kontrol çalışmaları)

- **Analiz**

- tabakalaşma
- ayarlama (multivariate analiz)

- **Randomizasyon**

- ön yargıdan ve karışıklık nedenlerinden kaçınmak için en iyi (tek) yol
- fakat her zaman mümkün değildir
- iyi kalitede, randomize edilmemiş karşılaştırmalı bir çalışma düşük kaliteli RCT'den daha iyi olabilir.

# Kanıt düzeyi soruya özgüdür!

Soru	En iyi kanıt
Etkililik	Kontrollü çalışmalar
Teşhis	Kohort
Etiyoloji	vaka/-kontrol; kohort
Prevalans	kesitsel

# RCT'lerde ön yargı riskini değerlendirme için kontrol listesi

## İnceleme ve Diseminasyon Merkezi

- Random paylaşırma metodu?
- Paylaşırmanın gizlenmesi?
- Başlangıçtaki grupların karşılaştırılabilirliği?
- Hizmet sunucuları, katılımcılar, sonuç değerlendiricilerinin *kör bırakılması* (blinding)?
- Gruplar arasındaki kayıplarda dengesizlikler?
- Yazarların bildirdiklerinden daha çok sonuç ölçümü yaptığını öne süren bir kanıt var mı?
- Analizi işleme niyeti?

## RCT'lerin kalite özeti: Tiyazid türü diüretik x plasebo

	<i>Yüksek doz deneyleri</i>	<i>Düşük doz deneyleri</i>
Çalışmaların sayısı	7	5
Tanımlanan randomize	2 (29%)	0 (0%)
Paylaştırmanın gizlenmesi	0 (0%)	3 (60%)
Blinding– katılımcı	6 (86%)	5 (100%)
Blinding–sunucu	4 (57%)	4 (80%)
Blinding– sonlanım	5 (71%)	4 (80%)
Temel karşılaştırılabilirlik	5 (71%)	5 (100%)

# Unutmayın!

- Randomize edilmemiş çalışmalar için kalite değerlendirmesi yapılması daha zordur.
- Özel klinik durumların, bir belgede bakmanız gereken çalışma özelliklerini nasıl etkilediği hakkında düşünmek önemlidir.
- Kontrol listeleri iyi bir başlangıç noktası teşkil eder.

# Kalite kontrol listeleri

- DERECELENDİRME: tavsiyelerin kanıtı ve gücünün kalitesini derecelendirme:  
<http://www.gradeworkinggroup.org/>
- Klinik uygulama rehberlerinin kalitesini değerlendirme:  
<http://www.agreecollaboration.org/>
- BİLDİRME: randomize kontrollü klinik deneylere yönelik teklifleri incelemek ve bu deneylerin gerçekleşmesini gözlemlemek için bir araç: <http://www.assert-statement.org/>
- Raporlama
  - RCT'lerin meta analizleri: QUOROM
  - Gözlemsel çalışmaların meta analizleri: MOOSE
  - RCT'ler: CONSORT: <http://www.consort-statement.org>
  - Gözlemsel müdahale çalışmaları :TREND
  - Diyagnostik doğruluk çalışmaları: STARD

# Kanıt Sentezi

## Sonuçları Özetleme

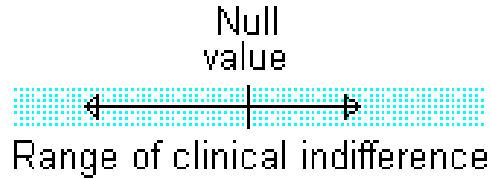


# Kanıtı Sentezleme

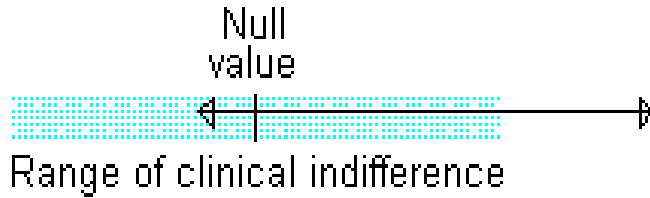
- Niteliksel (anlatımsal genel bakış)
  - geleneksel yaklaşım
  - çalışma metotlarını, ortamlarını & sonuçları karşılaştırınız
- Niceliksel (meta-analizi)
  - Verileri ‘birleştirmek’ için istatistiksel teknik:
    - Sabit etki modeli, bir nebze belirsizlikle birlikte, tek bir gerçek etkiyi ölçen çalışmaları ele almaktadır.
    - Random etki modeli, ‘gerçek’ değer türlerini ele almaktadır.



# Klinik vs. İstatistiksel Önem



**Politika/uygulamayı değiştirmeye gerek yok**



***Politika/uygulamayı değiştirmeye gerek olabilir***  
*Daha büyük örnekleme değerlendirin.*

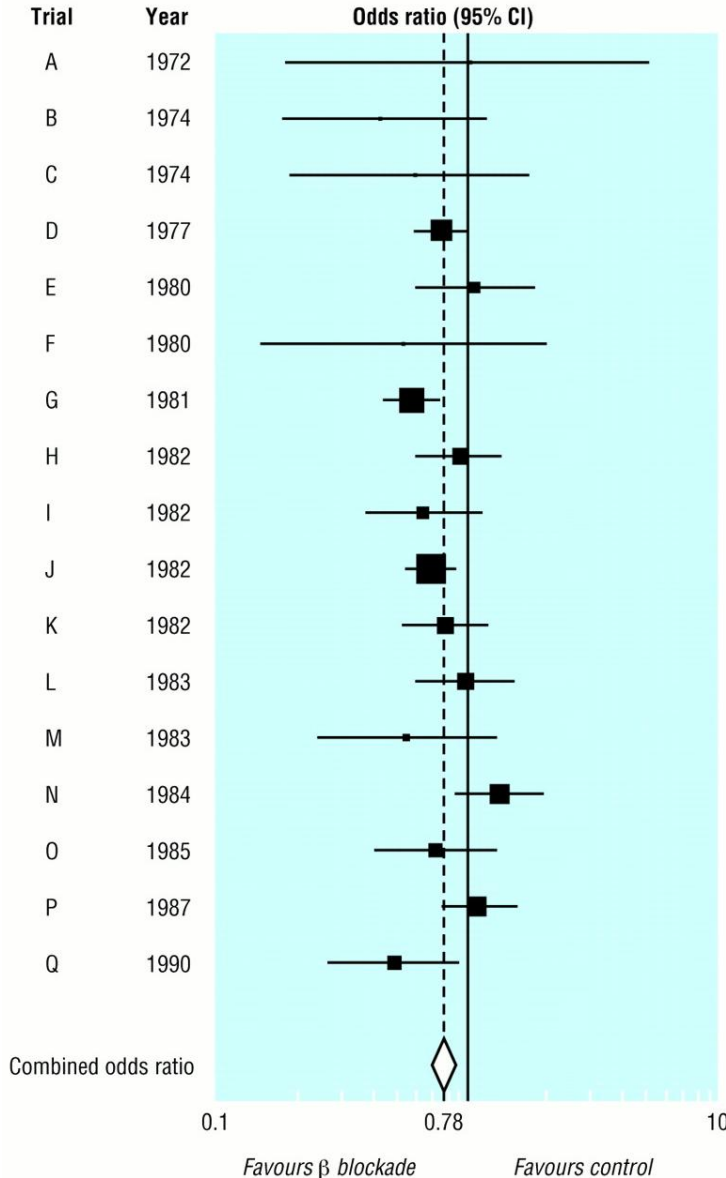


**Politika/uygulamayı değiştirmeye gerek yok**

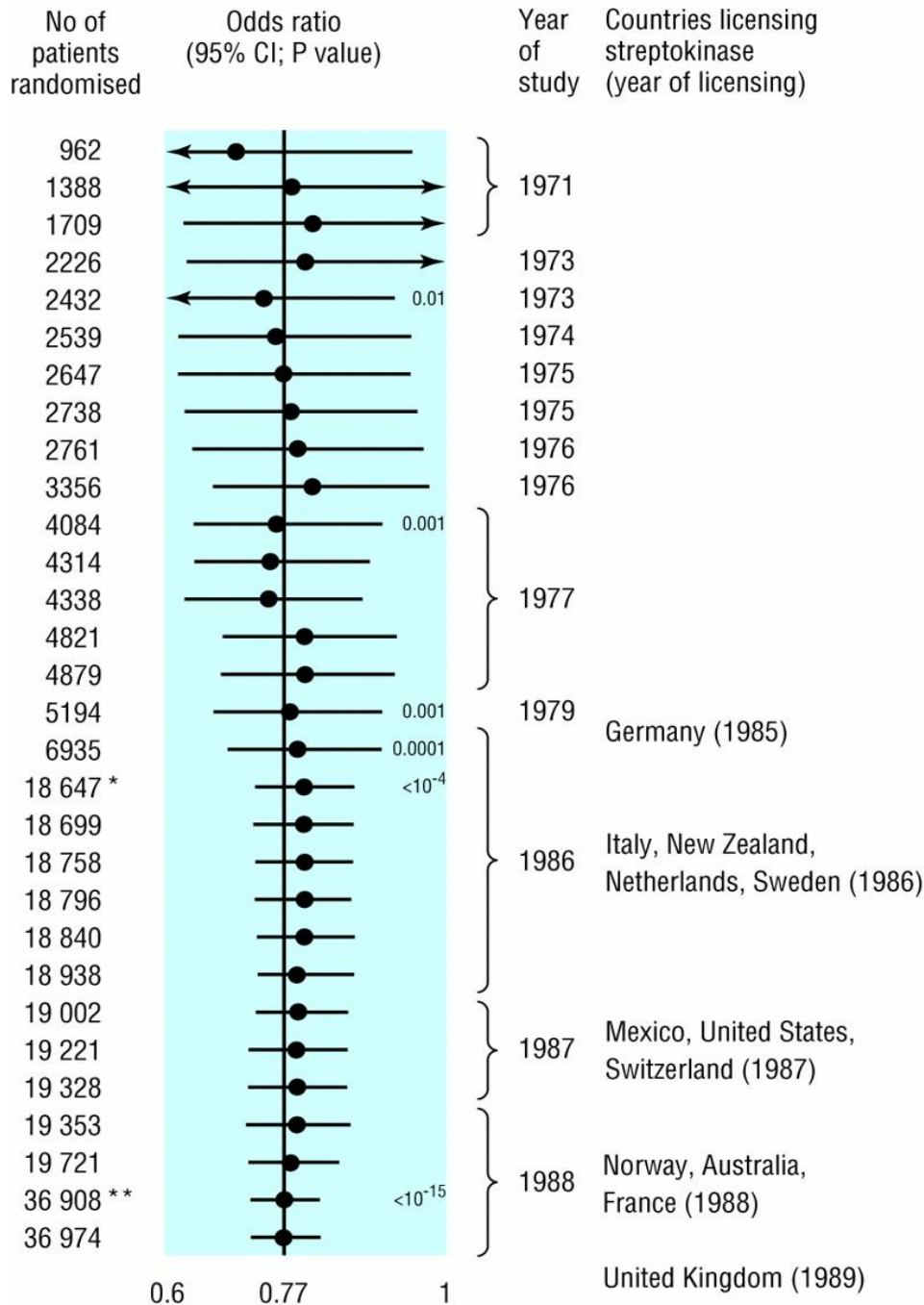


**Politika/uygulamayı değiştirin**

# Meta-analiz nedir



- Toplam sonucun belirsizliğini azaltmak için birçok klinik çalışmalardan elde edilen sonuçları birleştirmek amacıyla kullanılan istatistiksel metot.
- Bir çalışmanın gücünü artırmakta ve güven aralığının genişliğini azaltmaktadır.

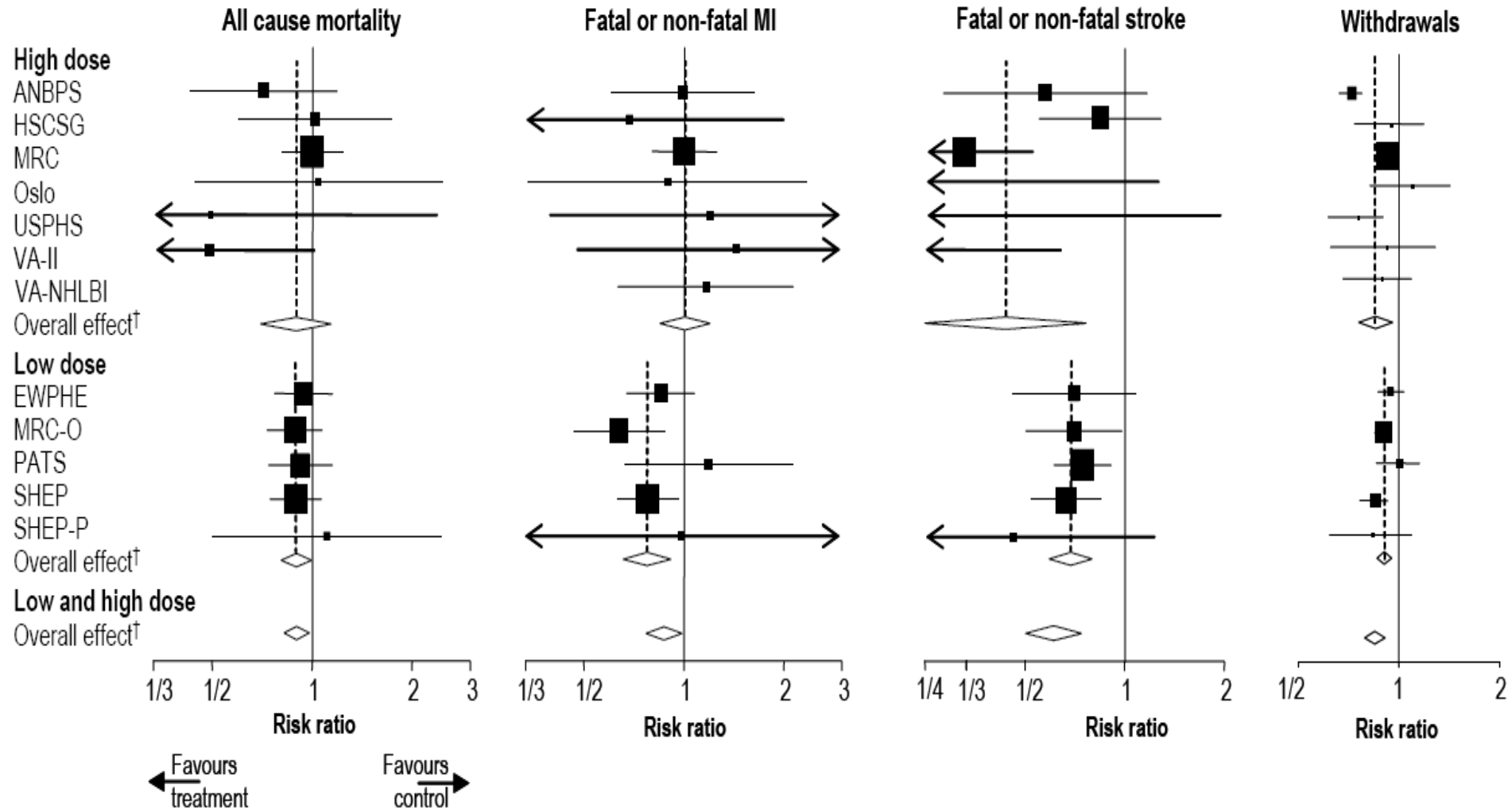


# Meta-analizinin gücü

- Akut MI'deki streptokinaz 4'ün kümülatif meta-analizi (toplam ölüm oranı)
- 1973'te elde edilen önemli sonuç (p=0.01) (8 deneyde n=2432 )
- 1986'da ilk büyük çaplı deney (GISSI-1) tarafından konfirme edildi

\* Includes GISSI-1; \*\* includes ISIS-2

# Meta analiz sonuçları: Tiyazid türü diüretiklerin x plaseboların RCT'leri



# Meta–analizin kullanıldığı durumlar

Meta-analiz şu durumlarda uygundur:

- Çalışmaların sonuçları, tek bir etki ölçümü olacak şekilde birleştirilebildiği zaman (örneğin, OR)
- Çalışmalarda benzer müdahaleler, nüfuslar ve sonuçlar olduğunda
- Münferit çalışmaların ve benzer etki yönünün heterojenliği düşük olduğunda.

# ...fakat dikkat edin

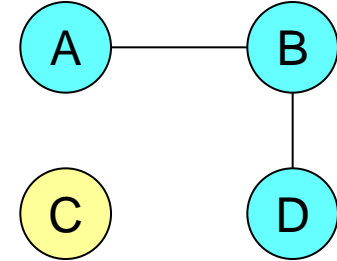
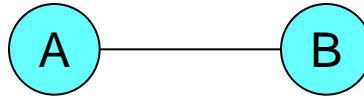
	<i>Mega deney tarafından aksi ispatlanmıştır * (AMI için magnezyum)</i>	<i>Mega deney tarafından onaylanmıştır (streptokinaz)</i>
İlk yayımlanma yılı	1984	1959
p<0.00'in ulaşıldığı yıl	1990	1977
Ortalama mortalitenin azalması	55%	23%
Deney sayısı	7	15
Toplam ölüm/hasta	78/1301	926/4314
Boyutlarına göre deney sayısı:		
10-99 hasta	3	4
100-499	4	7
>500	0	4
Ortalama hasta/deneme	186	288

# Dolaylı & karma tedavi karşılaştırmaları

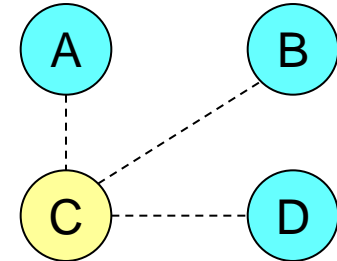
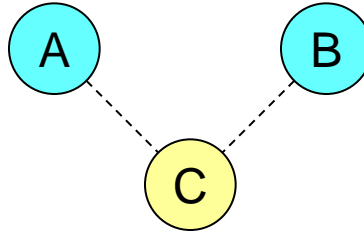
İki yönlü

Çok yönlü

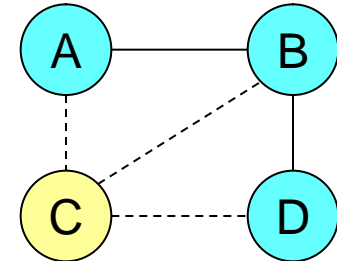
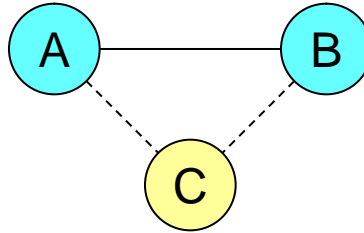
Direkt karşılaştırmalar



Dolaylı karşılaştırmalar

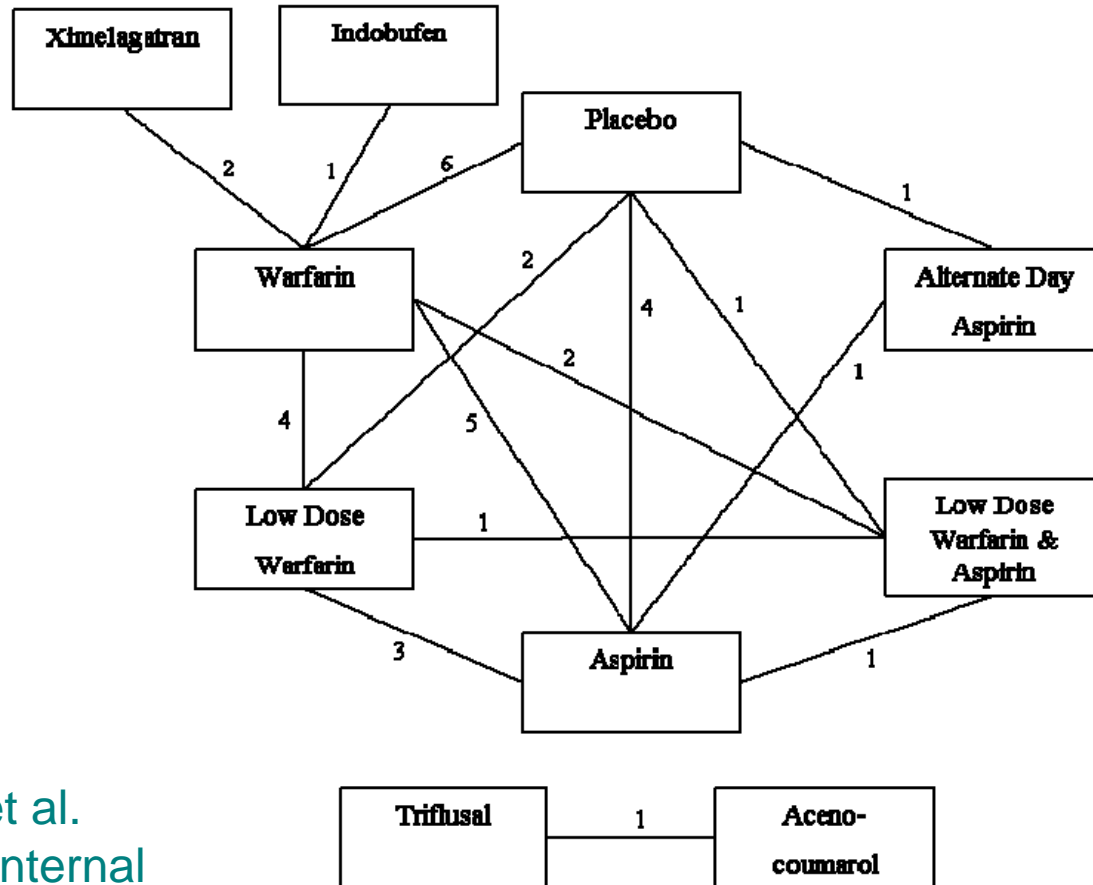


Karma tedavi karşılaştırması (MTC)



# MTC kanıt ağı örneği

## Romatizmasız atriyal fibrilasyon için tedavi



Cooper NJ et al.  
Archives of Internal  
Medicine 2006;166:1369-275



# Kaynaklar

- **Booth & Mudge**; Finding the evidence: 1998
- **Centre for EBM**, Oxford: <http://www.cebm.net/>
- **Cochrane Collaboration**: <http://www.cochrane.org/>
- **Glasziou P**, et al When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise.  
BMJ 2007;334:349-351
- **Faculty of A&E Medicine**: Technical Guide
- **Greenhalgh T**; "How to read an article" series in the BMJ
- **Miser WF** *J Am Board of Family Practice* 1999
- **Sackett & Haynes** *EBM* 1995, and *JAMA* series 1993-94
- **University of Glasgow, General Practice and Primary Care**,  
[http://www.gla.ac.uk/departments/generalpractice/crit\\_ap.htm](http://www.gla.ac.uk/departments/generalpractice/crit_ap.htm)
- **Caldwell DM** et al. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*. 2005;331:897-900.