

DENEYSEL MODELLER

Dr. Özge Yılmaz

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fak
Çocuk Allerjisi ve İmmunolojik Hastalıklar BD
oyilmaz_76@hotmail.com

2. Çocuk Göğüs Hastalıkları Kongresi

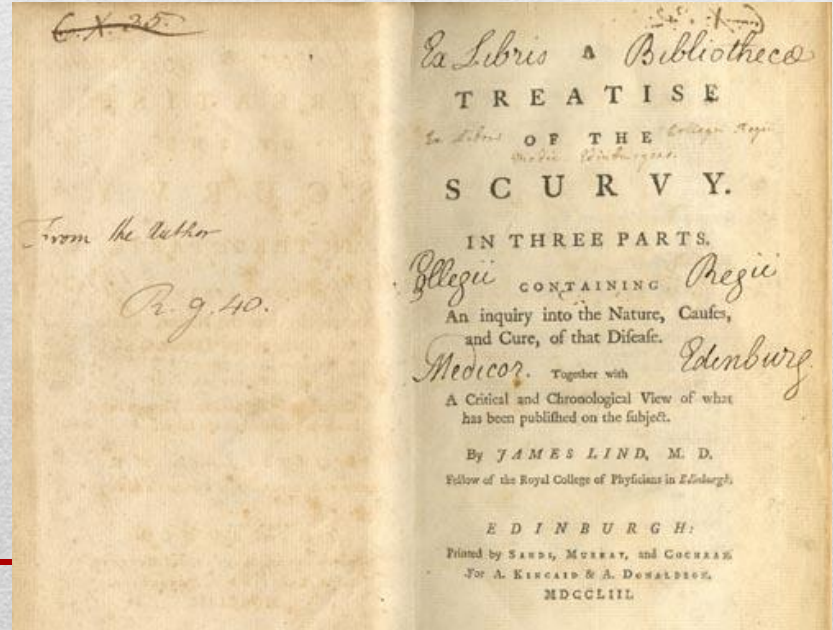


RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

James Lind: 1753



En iyi etkiler portakal ve limon tüketen grupta görülmüştür; bunlardan bir tanesi altı gün sonunda hala çalışabilir durumdaydı..... Diğeri ise hemşireye hastalık nedeniyle başvurdu...



Kullanım Alanları

Yeni bir girişimin etkinliği ve yan etkilerini değerlendirmek

Girişim:

- ilaç, cerrahi yöntem gibi tedavi modalitesi
- tanısal yöntem
- halk sağlığı politikası (örn: aşı uygulama politikası)

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

Son 70 yılda bilimdeki en önemli gelişmelerden biri

Olguların gruplara randomize edilmesi

Karıştırıcı (confounder) etkisi yokedilir



Neden Sonuç ilişkisini gösterir

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

Table 1. American College of Cardiology/American Heart Association Levels of Evidence for Research Studies

Level of Evidence: A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
Level of Evidence: B	Data derived from a single randomized trial, or unrandomized studies
Level of Evidence: C	Consensus opinion of experts, case studies, or standard of care

Randomize Kontrollü vs Gözlemsel Çalışmalar

Seçme hatası (bias)

Genellenebilirlik

Örnek boyutu – araştırmanın gücü

İzlemdeki farklılıklar – örn. tedavi uyumu



Birbirini tamamlamalı

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

KAYNAK TOPLUM

TANIMLANAN TOPLUM

RANDOMİZASYON

GİRİŞİM

(YENİ TEDAVİ)

KONTROL

(STANDART TEDAVİ)

İYİLEŞME

İYİLEŞMEME

İYİLEŞME

İYİLEŞMEME

İnklüzyon kriterleri

Dışlanma kriterleri

Etik onam

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

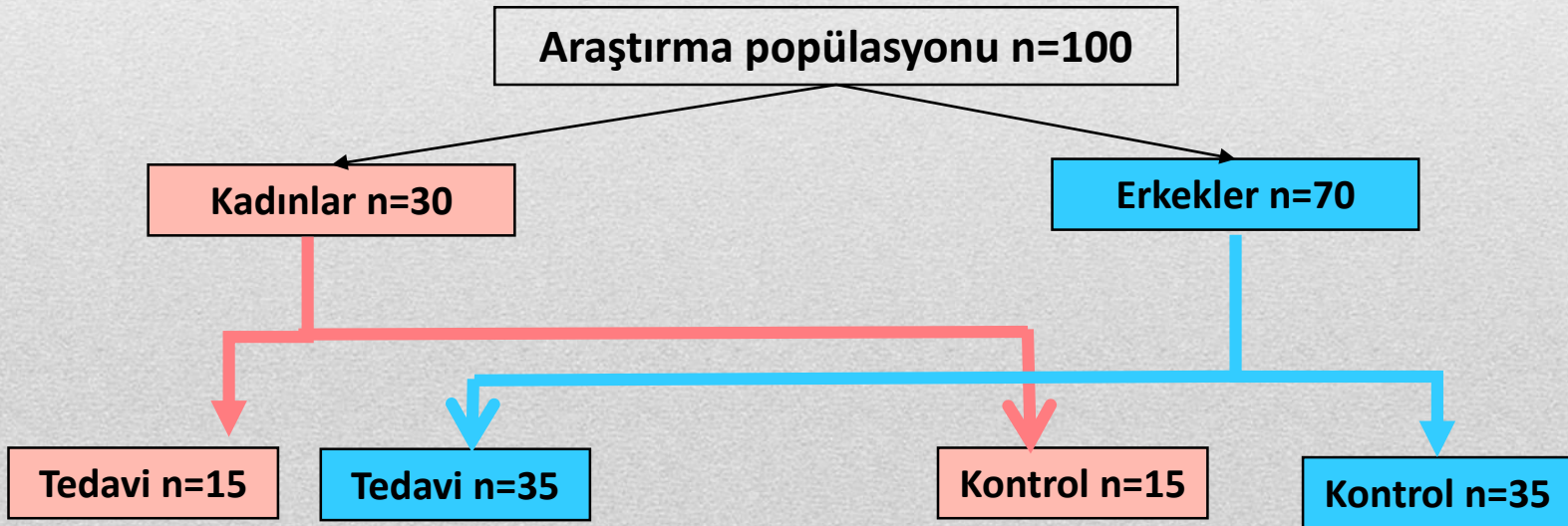
Randomizasyon

Girişim uygulanan ve uygulanmayan gruplara katılımcıların dağılımının şansa bırakılması

- bilgisayar programları ile numara atanması, zar/yazı tura, random sayı tabloları

Tabakalı randomizasyon

Gereken durumlarda araştırma popülasyonu tabakalandırılıp her tabakadan gruplara randomizasyon ayrı ayrı yapılabilir



Gruplara Dağıtmada Kapalılık

Sistemik hata (bias) önlemek için gerekli

Açık dağıtım yapan araştırmalarda kapalı yapanlara göre girişimin etkisinin %40'a yakın daha fazla saptandığı gösterilmiş

Körleme

Tek / Çift / Üç taraflı körleme....

Hasta için

Girişime yanıtta psikolojik etkiyi önleme

Girişime uyumu arttırma

Araştırmacı için

Önyargıyı önleme

Körleme

33 metaanalizden 250 kontrollü çalışma incelenmiş

Çift kör araştırmalarla karşılaştırıldığında körleme yapılmayan araştırmalarda tedavi etkisinin anlamlı yüksek olduğu gösterilmiş (OR ortalama %17 daha fazla, $p=0.01$)

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

Çaprazlama

Olgular birer tedavi grubuna dağıtılır

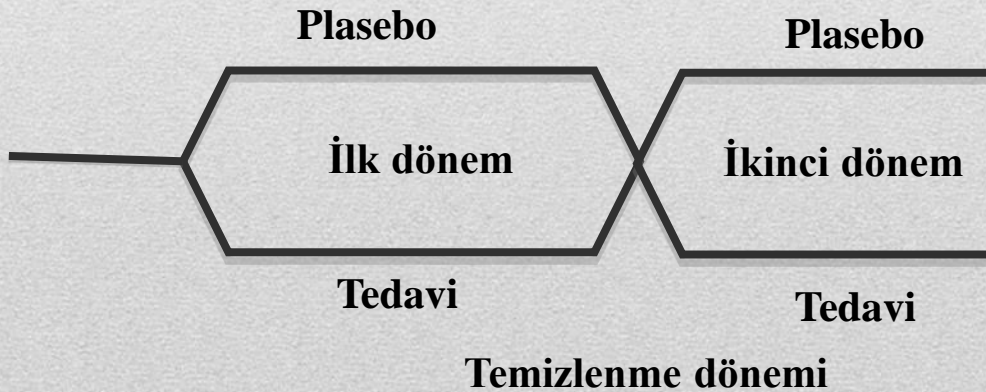
Bir süre izlenir

Sonra diğer tedavi grubuna geçirilir

Yetersiz temizlenme süresi

Psikolojik etkilenme

Her olgu kendisinin kontrolü olur



Tedavi Etkisini Değerlendirmek için

Rölatif risk

Tedavi grubunda olay hızı / Kontrol grubunda olay hızı

Rölatif Risk azalması

1- Rölatif Risk

Absolü risk azalması

Tedavi grubunda olay hızı - Kontrol grubunda olay hızı

Tedavi için gereken rakam (number needed to treat)

1/ absolü risk azalması

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

ClinicalTrials.gov

Klinik araştırma kayıt platformunun amacı yayınlanan ya da yayınlanmayan tüm klinik araştırmaların verilerine ulaşımın sağlanması

Yayınlanmamanın birçok nedeni önlenmiş oluyor

1997'de başlangıç ve 2004'ten itibaren neredeyse zorunlu

WHO international clinical trials registry platform

2006'dan bu yana aktif

<http://www.who.int/ictrp/en>



Kayıp Hasta Verisi

Kayıp hasta verisi ya da izlemde kayıp incelediğimiz konu ile ilgili veri kaybını tanımlar

Farklı nedenleri vardır ve bu nedenler sonuçla ilişkili olabilir

Kontrol ve müdahale gruplarının kayıp nedenleri birbirinden farklı ve sonuçla ilişkili ise randomizasyon ile elde etmeye çalıştığımız denge kaybolabilir----- Müdahalenin sonuca gerçekte olduğundan daha fazla ya da daha az tahmin edilebilir.

Kayıp Hasta Verisi

Tamamen rastlantısal (random) kayıp

Rastlantısal (random) kayıp

Rastlantısal olmayan (nonrandom) kayıp---- farklı istatistik yöntemlerle bunu kompanze etmeye çalışırlar

CONSORT

Consolidated standards of reporting trials

www.consort-statement.org (1996)

Sunulan randomize klinik araştırmaların yöntemsel Őeffaflıđının sağlanması ve raporun kalitesinin arttırılmasını amaçlayan rehber

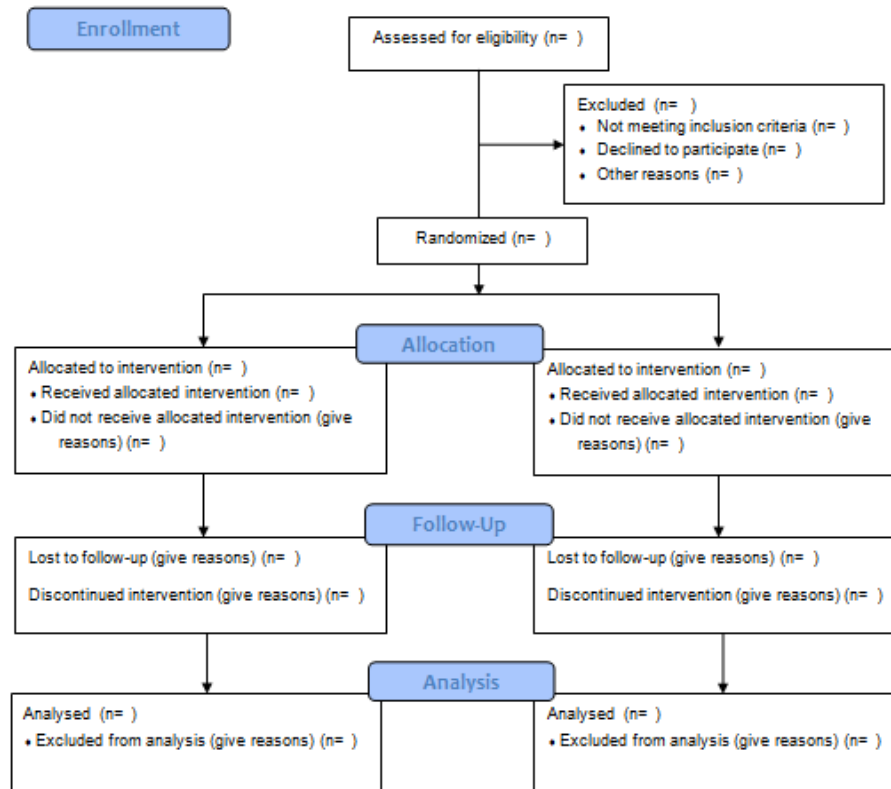
İçerdikleri:

1. Randomize klinik araştırmanın raporunda bildirilmesi gereken yöntemsel ayrıntıların listesi
2. Araştırma süresince olguların akışını gösteren Őema

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR



CONSORT 2010 Flow Diagram



RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

ClinicalTrials.gov a kaydedilmiş 96346 klinik araştırma 2010 yılında incelenmiş

%62 sinde örnek boyutu <100 (küçük)

Randomizasyon, körleme hepsinde yok

Yöntemin raporlanması heterojen

Çoğu tek merkezli

Hasta Kayıt Platformları Temelli Randomize Kontrollü Çalışmalar

Olgu kaydı, veri toplanması, randomizasyon ve izlem için platform olarak hasta kayıt platformlarını kullanan pragmatik randomize klinik araştırmalar

Hasta Kayıt Platformları Temelli Randomize Kontrollü Çalışmalar

Tek etik onay

Örnek boyutu hesabı için eldeki örnek ve olay hızı biliniyor

Çıktı analizi otomatik yapıyor

Randomize Kontrollü araştırmalara göre daha ucuz

Seçme olmadığı için gerçek dünyaya ait kanıt sunar; genellenebilirliği yüksek

İzlemde kayıp çok düşük

Hasta Kayıt Platformları Temelli Randomize Kontrollü Çalışmalar

Veri kalitesi: başlangıçta toplanan verinin tanımı, netliği ve nasıl toplandığı, kayıp veri varlığı

Etik sorunlar: başka araştırmaya izin vermeyen kayıtlı olguların kullanımı, kayıt sisteminden çıkmayı talep edenler, zaten kullanımda olan ilaç için izin almadaki sorunlar, hasta verilerinin korunması

Diğer yöntemsel sorunlar: araştırma sorusunun tanımlanmasındaki eksiklikler, araştırmaya dahil edilenlerin tüm kayıtlıları temsil etmesinin gözetilmesi

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

	Avantajlar	Dezavantajlar
Gözlemsel çalışma & Hasta kayıt platform çalışmaları	Daha ucuz Olgularda seçme hatası yok Daha fazla sonuç olduğu için nadir hastalıkları incelemeye olanak verir	Veri kalitesi değişken ve sorunlu olabilir İleri istatistik yöntemlere karşın karıştırıcılar engellenemeyebilir
Randomize klinik araştırma	Karıştırıcı sorunu yok Gücü iyi hesaplanmış altın standart klinik dizayn İnternal validite ↑	Olgular çok seçilmiş Eksternal validite ↓ Genellikle özelleşmiş RKA merkezlerinde yapılır Pahalı Sıklıkla farma destekli!
Hasta kayıt platformu temelli RKA	Randomizasyon karıştırıcıları elimine eder Daha az seçilmiş hasta polülasyonu Ucuz Daha fazla sonuç olduğu için nadir hastalıkları incelemeye olanak verir	Veri kalitesi değişken ve sorunlu olabilir Ayrıntılı farmakokinetik ve güvenlik verisi toplanamayabilir