

Toksikolojide Araştırma metodolojileri

Dr. Oktay ERAY

Akdeniz Üniversitesi Acil Tıp
Anabilim Dalı

İçerik

- Giriş
- Toksikoloji araştırmalarında eğilim
- Alternatif araştırma metodolojileri
- Metodolojide dikkat edilecek noktalar

Giriş

- Metodolojik açıdan araştırmalar
- Beklentiler

Araştırma yöntemleri

- Tedavi çalışmaları
- Tanısal çalışmalar
- Prognoz çalışmaları
- Etiyoloji çalışmaları
- Metaanaliz-Derlemeler
- Klinik kılavuzlar
- Kanıta dayalı tıp (EBM) sistematik derlemeler

Yöntemler

- Randomize kontrollü çalışmalar (prospektif)
- Kohort çalışmalar
- Retrospektif kohort
- Olgu serileri (kontrol yok)
- Olgu sunumları
- Vaka kontrol çalışmalar (retrospektif)
- Metodolojik çalışmalar

Klinikte karşılaştığımız soru ve oluşan hipotez

En uygun çalışma yöntemini belirle

- | | |
|-------------|---------------------------|
| • TEDAVİ | <i>RCT (Cohort)</i> |
| • Diagnosis | <i>Analytical study</i> |
| • Prognosis | <i>Cohort (RCT)</i> |
| • Harm | <i>RCT (Case Control)</i> |

RCT

HUKS

- **H**astalar
 - İyi tanımlanmalı, klinikte karşılaşılan bir soruya cevap olmalı (hipotez)
- **U**ygulama
 - Tedavi, girişim, ilaç
- **K**arşılaştırma
 - Rutinle, hiçbir şeyle, alternatif ile
- **S**onuç
 - Ölüm, sağ kalım, bekleme, bedel, memnuniyet...

HUKS

Tedavi ve tanı çalışmalarında

Tedavi

Tanısal

H	+ Hastalık	? Hastalık
U	İlaç/Cerrahi	Test
K	Placebo/Alternatif	Kriterler, standart
S	RRR, NNT	LR, Post test probability

Kanıt sınıflaması (tedavi)

Kanıt Düzeyi	Tanım
1. Pozitif Randomize Kontrollü Çalışmalar (RCTs) ($p < .05$)	Prospektif RCT. Sonuç: Yeni tedavi kontrol tedaviye göre belirgin olarak daha iyidir (veya kötüdür).
2. Nötral RCTs (NS)	RCT. Sonuç: Yeni tedavi kontrol tedaviden daha iyi değildir.
3. Prospektif, nonrandom	Randomize olmayan, prospektif gözlemsel çalışma grubunda yeni bir tedavi kullanılır, karşılaştırmak için kontrol grubu var
4. Retrospektif, nonrandom	Randomize olmayan, prospektif gözlemsel çalışma; bir grupta yeni ile tedavi kullanılmıştır, karşılaştırmak için kontrol grubu yok
5. Olgu serileri	Bir hasta grubu geçmişte yeni bir tedavi almış ve gelecekte de alacaktır; sonuçlar açısından takip edilir; kontrol grubu yoktur.
6. Hayvan çalışmaları	Hayvan veya mekanik modellerin kullanıldığı çalışmalar
7. Bilinene dayanan tahmin	Mevcut veriler veya başka amaçla toplanan verilerden kaynaklanan makul tahminler; yarı-deneysel dizaynlar
8. Mantıklı varsayım sağduyu	Sağduyu ile uyumludur; itibar edilebilir; kanıta dayalı olmayan birçok kılavuza uygulanır. Zararlı olduğunun kanıtı yoktur.

Hierarchy of Evidence

Meta-analysis of RCTs
systematic review of RCTs



Individual RCT



Observational studies
patient-important outcomes



Basic research
test tube, animal, human physiology



Clinical experience

En iyi Kanıt

- Cochrane sistematik metaanaliz
- Yapabilmek için iyi bir metodoloji eğitimi alınması gerekir
- Konu hakkında ileri tarama ve zengin kaynak gerekir

Tedavi çalışmaları (RCT)

- Randomizasyon bilgisayar tabanlı ya da zarflarla yapılabilir
- İlk karar vericinin araştırma ekibinden olmaması gerekir
- Hastaların randomize edildiği grupta takip edilmesi gerekir
- Her iki gruptaki hastaların tedavilerinin benzer olması gerekir
- Tedavi ve kontrol grubunun prognozları benzer olmalı

Tedavi çalışmaları (RCT)

- Relatif risk oranı
- Absolüt risk oranı
- Number Needed to Treat: NNT
- Hesaplanmalı
- Tabii ki güvenlik aralığı ile (CI)

Relative risk reduction

	Control	Treatment	RRR
Target organ damage	.20	.16	20%
TOD -	.057	.045	21%

Absolute risk reduction

	Control	Treated	RRR	ARR
TOD +	.20	.16	20%	4%
TOD -	.057	.045	21%	1.2%

Number needed to treat

	Control	Treated	RRR	ARR	NNT
TOD +	.20	.16	20%	4%	25
TOD -	.057	.045	21%	1.2%	83

Meme kanseri

- Meme kanseri ölüm oranları
 - Tarama yapılmayanlar % 0.18 (18 out of 10,000)
 - Tarama yapılanlar %0.12 (12 out of 10,000)
- $RRR = 0.18 - 0.12 / 0.18 = \% 34$
- $ARR = 0.18 - 0.12 = \% 0.06$
- $NNT = 100/0.06 = 1,667$
- Meme kanseri ölüm oranları
 - Taranmayanlar %0.18'in anlamı %99.82'i ölmeyecek
 - Tarananlar %0.12'in anlamı %99.88'i ölmeyecek

Tanısal çalışmalar

- Gerçekten tanısal bir belirsizlik olmalı
- Soracağımız sorunun klinik yaşamda bir anlamı olmalı
- Elimizde mutlaka bir 'gold standart' test olmalı ve onunla karşılaştırma yapmalıyız

Tanısal çalışmalar

- Karboksihemoglobin düzeyi
 - Mini mental test
- Digoksin kan düzeyi
 - EKG değişiklikleri
- İdrarda uyuşturucu taraması testi
 - Kan ölçümleri
- Asetil kolin esterase
 - Miyozis, fasikülasyonlar, gibi klinik bulgular
- Bazı belirti ve bulgular

Tanısal çalışmalar

- Analitik çalışmalardır
- PPV, NPV
- Sensitivite
- Spesifite
- Likelihood ratio (LR)

Tanısal çalışmalar

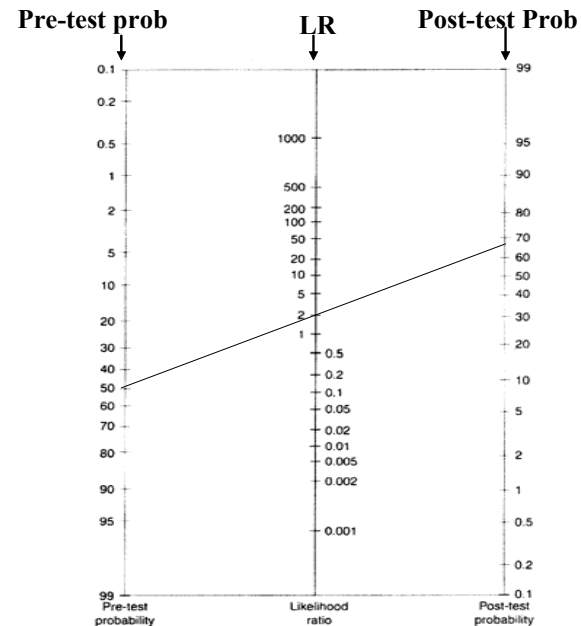
- Sens: $a/a+c$
- Spes: $d/b+d$
- LH(+): $\text{sens}/1\text{-spes}$
- LH(-): $1\text{-sens}/\text{spes}$

	GOLD STANDART	
Test sonucu	Hastalık var	Hastalık yok
Hastalık var	Gerçek + (a)	Yanlış + (b)
Hastalık yok	Yanlış – (c)	Gerçek – (d)

Tanısal çalışmalar

- Pretest probability
- Posttest probability

Fagan
Nomogram



Adapted from: Fagan, *N Engl J Med* 1975

Vaka kontrol

- Nadir karşılaşılan hastalıklar için planlanır
- Retrospektiftir
- Kontrol grubu vardır
- Randomizasyon yoktur
- Frekans araştırmacı tarafından belirlendiğinden her zaman odds oranları kullanılır

Kohort

- Tedavi
 - Tanı
 - Etiyoloji
 - NEDENDEN SONUCA GİDER
-
- Sigara kanser ilişkisi
 - Tedavi sağkalım ilişkisi
 - İleriye dönüktür ama gözlemsel olarak planlanan kontrolsüz çalışmalar retrospektif kohort olarak planlanabilir

Toksikoloji

- RCT
 - Oldukça zor. İlaç bağımlıları olabiliyor ya da gerçekten çok merkezli olması gerekiyor
- Kohort
 - Daha olası, etiyoloji, prognoz, tanısal testler
- Vaka kontrol
 - Özellikle prognoz, ve et,yoloji çalışmalarında az bulunan olgular için en uygun yöntem
- Olgu serileri
 - Klinik değeri az
- Olgu sunumları
 - Klinik değeri az
- Temel çalışmalar (hayvan deneyleri)
 - Klinik değeri az