



BİLİMSEL ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİNİ TANIYALIM

TTD XVII. KIŞ OKULU, ŞUBAT 2018, ANTALYA

Dr. Canan DEMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, İş Sağlığı ve Meslek Hastalıkları BD

Çıkar Beyanı:

- İlaç endüstrisi
- Tütün endüstrisi
- Başka ticari işletme ve kuruluşlarla ilgili
her hangi bir çıkar beyanım yoktur.

Sunum Planı:

- Çalışma türleri
- Kesitsel
- Olgu Kontrol
- Kohort
- Özet...

Çalışma Türleri:

1. Tanımlayıcı Çalışmalar: Hastalık sıklığının ölçümü (prevalans, insidans, atak hızı)
2. Analitik Çalışmalar (Hastalık ile etken arasındaki ilişkinin incelenmesi, nedensellik)
3. Girişimsel (Müdahale) Tipi Çalışmalar: Tanı / Erken Tanı, Tarama veya Tedavi aracı ile hastalığın prognozunu ölçme

Tanımlayıcı Çalışmalar:

- Farklı değişkenlerin sıklıklarını inceler

- * *Türkiye'deki kadınların boy ortalaması*

- * *Çukurova bölgesinde allerjik rinit sıklığı*

Analitik Çalışmalar:

- İki veya daha fazla değişken arasındaki ilişkileri inceler
 - Outcome (hastalık, sonuç, olay): bağımlı değişken
 - Exposure (maruziyet, etken): bağımsız değişken

* *Biomass maruziyeti ile KOAH ilişkisi*

* *Bel çevresi ile apne-hipopne indeksi ilişkisi*

2x2 Tablosu

		Hastalık (sonuç, outcome)	
		+	-
Etken (Maruziyet, exposure)	+		
	-		

Ana Sonuç (Primary Outcome):

- Hipotezin odak noktası
- Örneklem büyüklüğü hesaplamalarında belirleyici
- Araştırma sorusuyla ilgili olmalı
- Ölçümler kesin ve doğru olmalı

** Akciğer kanseri, akciğer kanseri cerrahisi sonrası mortalite, mekanik ventilasyondan ayrılma (weaning)*

İkincil Sonuçlar (Secondary Outcomes):

- Yeni hipotezler oluşturmakta kullanılabilir
- Çoğu çalışma, ikincil sonuçlarını yorumlayabilecek güce ulaşamaz
- İkincil sonuçları sınırlı tutmak gerekir
- Kesinlik ve doğruluk önemlidir ancak, ana sonucun araştırılmasına öncelik vermek gerekir
 - **Pulmoner hipertansiyon tedavisi ile ilgili bir araştırmada PAP değişimi birincil sonuç iken, dispne skorundaki değişim ikincil sonuç olabilir*
 - **Çevresel asbest teması ile mezotelyoma ilişkisi araştırmasında asbestozis ikincil sonuç olabilir*

Exposure (Bağımsız Değişken):

- Nedensel birliktelikte, sonucu (bağımlı değişken, hastalık, *outcome*) etkilediği düşünülen öğeler: riski/sıklığı arttırabilir/azaltabilir
- Çalışmanın özelliğine göre bir çalışmada bağımsız değişken olan bir öğe, başka bir çalışmada bağımlı değişken olabilir.
 - * “Sigara içmenin astım hastalığının gelişimi üzerine etkisi var mıdır?”
bağımlı değişken: astım, bağımsız değişken: sigara
 - * «Astımı olan ve olmayanlarda sigara içme oranı farklı mıdır?»
bağımlı değişken: sigara, bağımsız değişken: astım

Bilimsel Araştırma Yöntemleri

Gözlemsel Araştırmalar

Geriye yönelik
(Retrospektif)

İleriye yönelik
(Prospektif)

O anı
değerlendiren
(Kesitsel)

- Retrospektif Kohort
- Kesitsel
- Olgu-Kontrol
- Prospektif Kohort

Müdahaleli (Deneysel) Araştırmalar

Sanal
Modeller

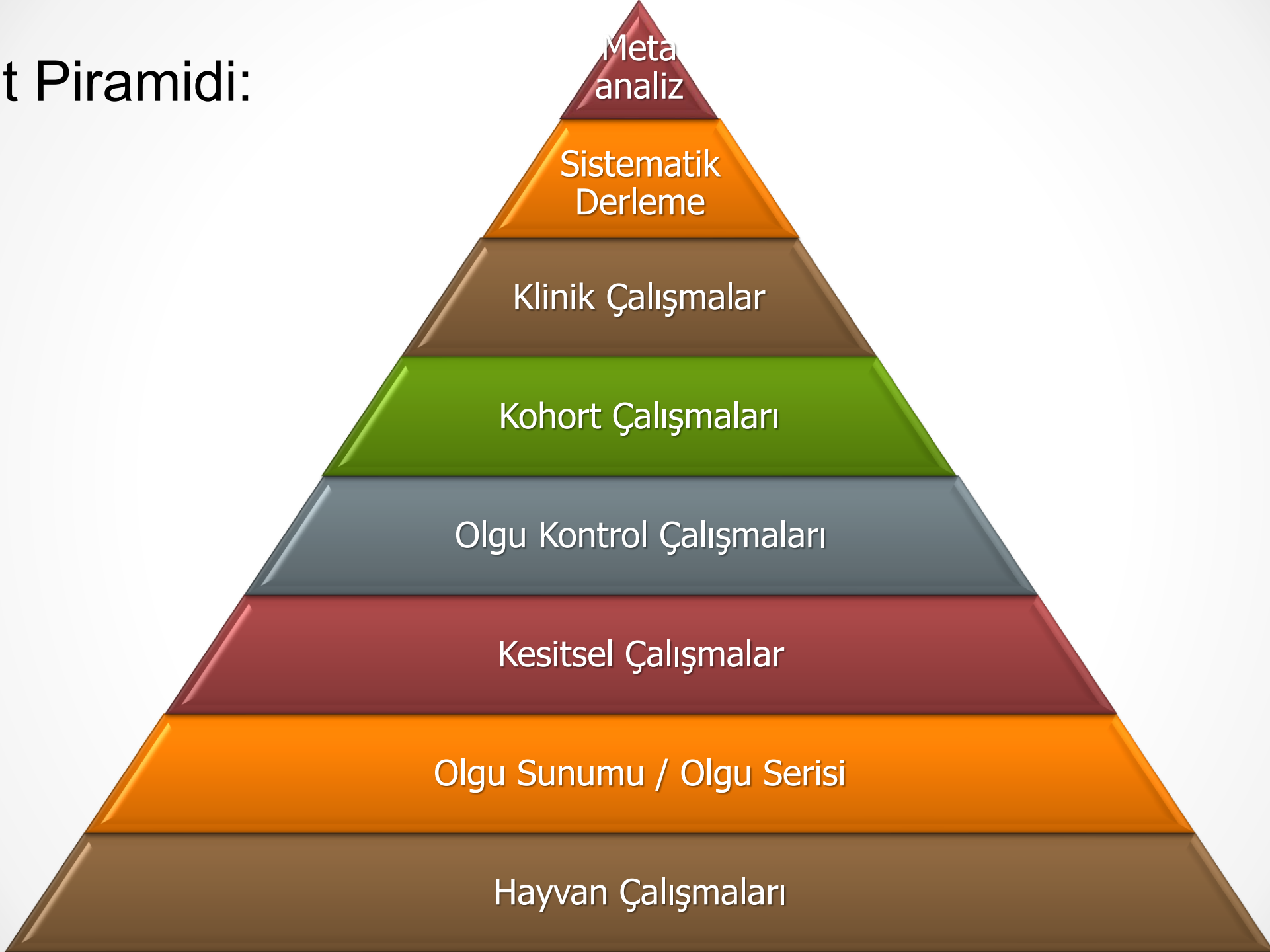
Hücre ve
Dokular

Hayvanlar

İnsanlar

Translasyonel Çalışmalar

Kanıt Piramidi:



Çalışma Tasarımı:



Çalışma Tasarımı:

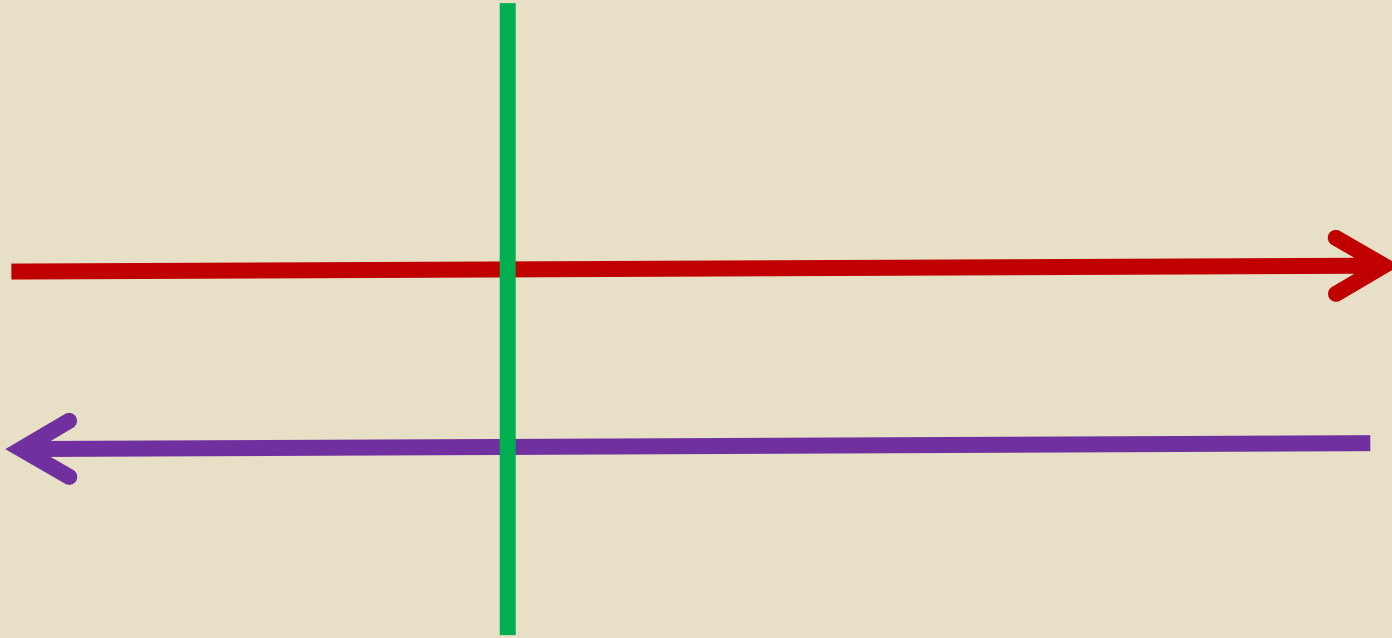
- Çalışma tasarımına karar verirken anahtar nokta;
«*Zaman*» «*Zamansallık*»

ZAMAN

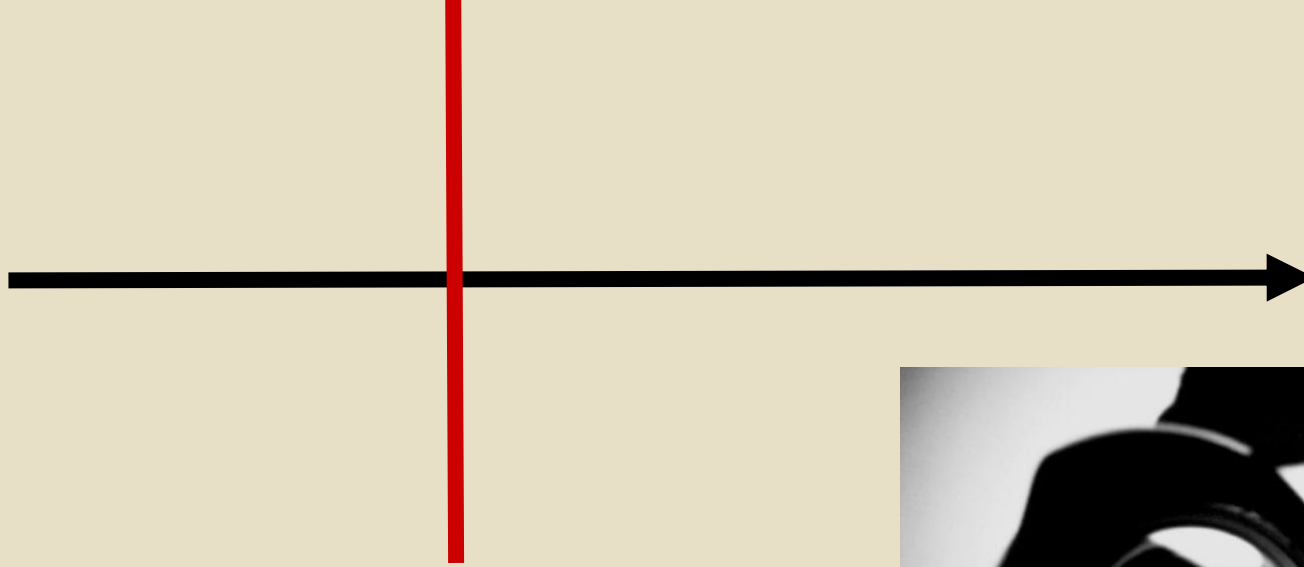


Çalışma Tasarımı:

ZAMAN



Kesitsel Çalışmalar:



Kesitsel Çalışmalar:

- Hastalık ve karşılaşılan madde (etken) bilgisi aynı zamanda toplanır
- Çalışma toplumu
 - Hasta (etken var/yok)
 - Sağlıklı (etken var/yok)
- Anket çalışması, surveyans

Kesitsel Çalışmalar:

- ▶ Kronik hastalıkları araştırmak için uygun (hastalığın gelişim zamanını tam saptamak olanağı yok)
- ▶ Prevalans hızı hesaplanabilir
- ▶ İnsidans hızı hesaplanamaz (hastalık gelişim hızı)
- ▶ Fatal, kısa sürede beliren, nadir hastalıklar için uygun değil (örneğin grip)

Ne Zaman Kesitsel Araştırma Yapmayı Düşünelim?

- Halk Sağlığı açısından önemli bir durumun veya hastalığın prevalansını, maliyetini, hastalık yükünü saptamayı istediğimizde;

Ör: Türkiye'deki KOAH prevalansı, HIV'e bağlı tedavi maliyeti

- Belli bir durum için kaynak saptaması yapmak istediğimizde;

Ör: Samsun'daki yoğun bakım yatak sayıları ve dağılımı, Aile hekimi sayısı, İşyeri hekimi sayısı

- Sağlık çalışanlarının ya da hastaların eğilim ve tutumlarının saptanması

Ör: KOAH'lı hastalarda tanı alma sonrası sigara içme davranışı

Kesitsel Araştırma Planlarken...

1. Araştırma sorusunun belirlenmesi
2. Popülasyonun belirlenmesi
3. Örneklem yapılması
4. Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin (Exposure ve Outcome) belirlenmesi
5. Geçerli yöntemler belirlenmesi ve kullanılması
6. Araştırmanın yapılması

*Çalışmaya katılım oranının (kapsayıcılık) yüksek olması çok önemli

*Fotoğraf çekimi

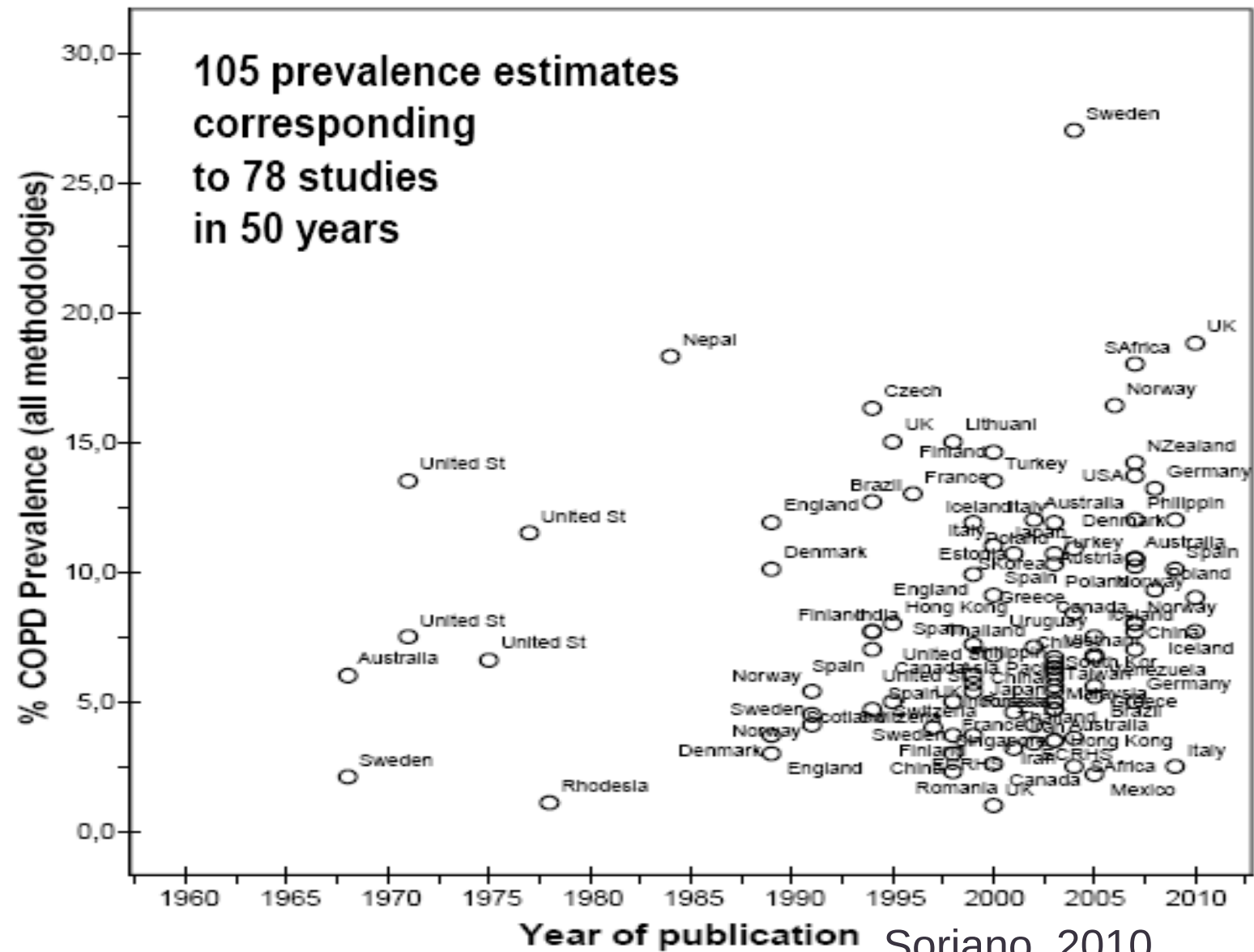
Güçlü Özellikler

1. Daha hızlı ve görece daha ucuz
2. Tanımlayıcı
3. İlişkileri ortaya koyabilir
4. Başka araştırmalara öncülük edebilir
5. Bilinmeyen bir durumla ilgili çok iyi bir başlangıç noktası

Sınırlılıklar

1. Ortaya konulan ilişkiler her zaman gerçeği yansıtmayabilir
2. Seçim hatası
3. İlişkileri gösterebilse de «nedensellik» ortaya koymaz
4. İnsidans öğrenilemez
5. Sağladığı kanıtlar bakımından en zayıf gözlemsel araştırma türü

KOAH Prevalans Çalışmaları



KOAH Prevalansındaki Farklılıkların Olası Sebepleri Neler Olabilir?

- Bu deęişiklikler gerçekten doğru olabilir
- Çalışmanın yapıldığı toplumun özelliklerindeki farklılık
- Kullanılan tanı kriterlerindeki farklılık
- Farklı cihazların kullanımı
- Spirometrik değerlendirmede farklı metotların kullanılması
- Teknisyen eğitimindeki farklılıklar



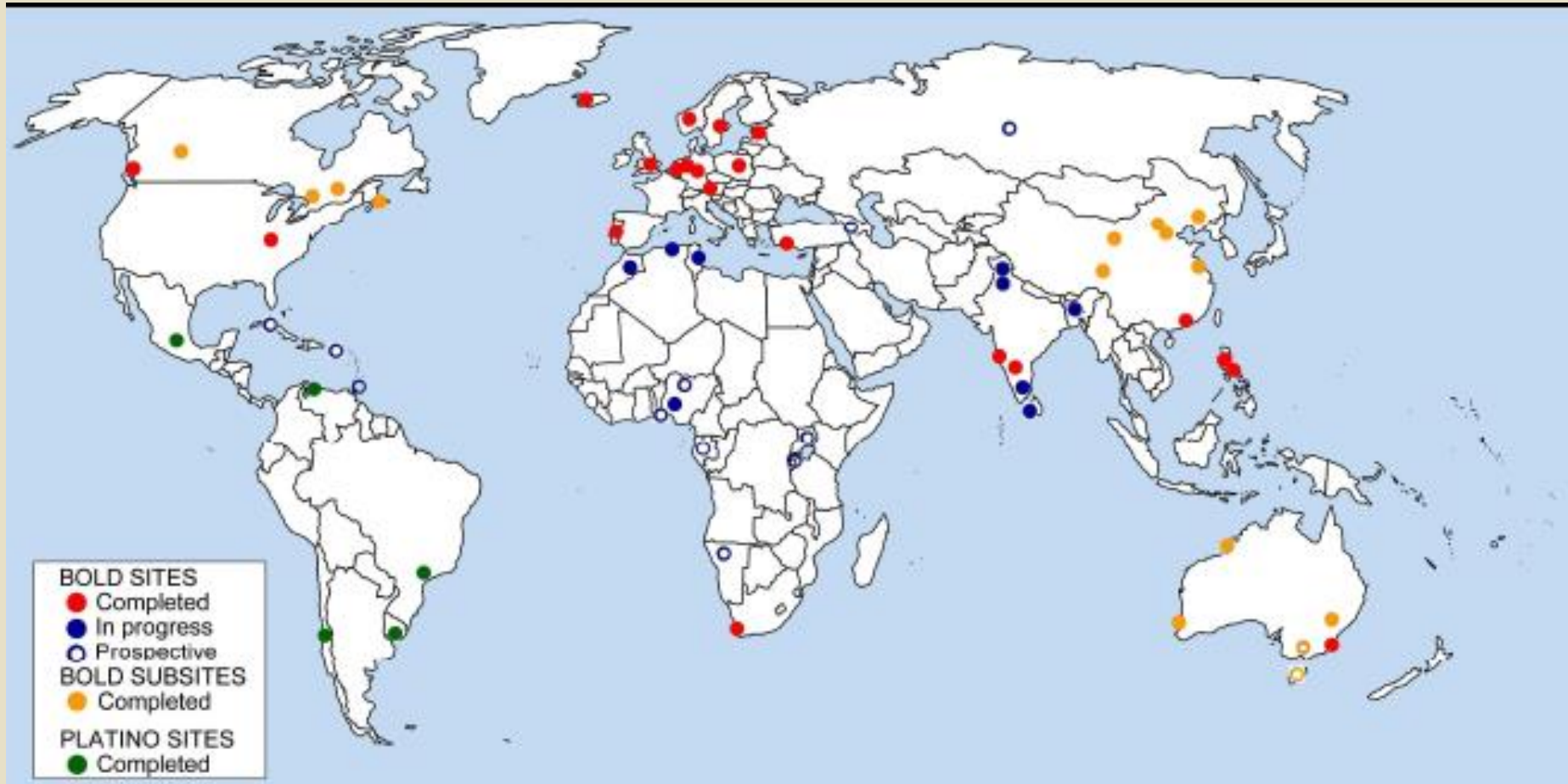
BOLD Çalışması:

- KOAH dünya ölçeğinde önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve kadın nüfusunda KOAH'lı hasta sayısı artış göstermektedir.
- KOAH prevalansı ve mortalitesine ilişkin bilgilerimiz yetersizdir.
- KOAH aslında olduğundan daha az tanı konulan ve dolayısıyla daha az tedavi edilen bir hastalıktır.

BOLD Çalışmasının Araştırma Soruları

- KOAH prevalansı nedir? Risk Faktörleri nelerdir?
- KOAH prevalansı yaş, cinsiyet, sigara içme durumuna göre ülkeden ülkeye farklılık gösterir mi?

BOLD Çalışmasının Yürütüldüğü Ülkeler:



Kesitsel Çalışmaya Başlarken...

- Araştırma



Kesitsel Çalışmaya Başlarken...

- Çalışmayı kimler üzerinde yapacağım ?
- Örnekleme nasıl oluşturacağım ?
- Bağımsız değişkenler ve bağımlı değişkenler neler olacak? Neleri araştıracağım ?
- Bu verileri nasıl, hangi araçlarla toplayacağım ?
- Çalışmayı nasıl yürüteceğim?

Kesitsel Çalışmalar...

- Hastalık yüklerinin anlaşılmasında en işe yarar çalışma tasarımı
- Açık ve anlaşılır tasarım
- Kullanılan yöntemlere bağlı olarak daha ucuz olabilir
- Sonuçların doğru şekilde yorumlanabilmesi verilerinizin kalitesine bağlıdır

Olgu Kontrol Çalışmaları:

- Hastaların toplumu temsil eden kontrol grubu ile karşılaştırılması
- Etken, karşılaşılan madde ile ilgili bilgiler retrospektif (geçmişe yönelik) olarak toplanır
- Nadir hastalık için uygun

**Maruziyet
(Risk Faktörü)**

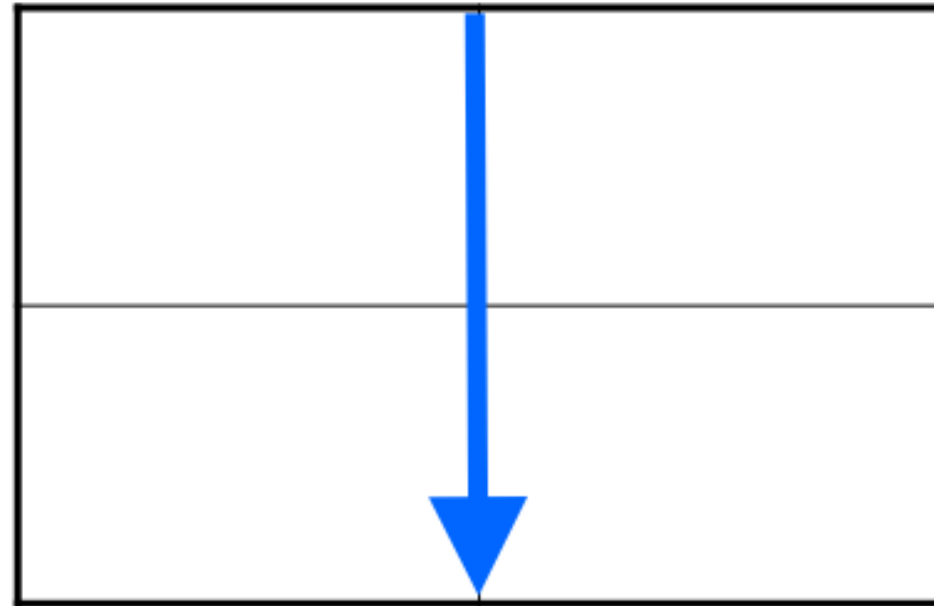
+

-

Hastalık (Sonuç)

+

-



Olgu Kontrol Çalışmaları Nasıl Planlanır?

- Olgu grubu belirlenir (olguları-hastaları- temsil etme gücü)
- Kontrol grubu belirlenir (kontrolleri-sağlıklıları- temsil etme gücü)
- Değişkenler ölçülür

Risk faktörü olgularda kontrollere göre daha mı fazla?

		Hastalık (Sonuç)	
		+	-
RF	+	50	20
	-	50	80

Olgularda odds (ihtimal) $50/50 = 1$

Kontrolde odds (ihtimal) $20/80 = 0.25$

Odds oranı $50:50 / 20:80 = 1/0.25 = 4$

Güçlü Özellikler

- Daha az harcama, daha az iş yükü
- Nadir hastalıkları araştırmak için en uygun araştırma şekli

Sınırlılıklar

- Karşılaşılan madde hakkında bilgi hastalık geliştikten sonra toplanır
- Karşılaşılan maddeyle ilgili bilgi hastalık durumundan etkilenebilir (*recall bias*: etkenle ilgili bilgiyi hatırlamada hastalık durumuna bağlı farklılıklar)
Kanser tanısı alan hastalar geçmişteki temasları daha iyi hatırlamaya eğilimli olabilirler.
*Nedenselliği gösterme gücü var ancak sınırlı

Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case–control study

J. Hedner*, K. Bengtsson-Boström^{#,¶}, Y. Peker*, L. Grote*,
L. Råstam[#] and U. Lindblad^{#,¶}

ABSTRACT: Obstructive sleep apnoea (OSA) is a recognised risk factor for hypertension (HT). The current authors investigated confounders of this association in a sex-balanced community-based sample of patients with HT (n=161) from the Skaraborg Hypertension and Diabetes Project (n=1,149) and normotensive controls (n=183) from an age and sex stratified community-based population sample (n=1,109). All participants underwent ambulatory home polysomnography.

Severe OSA (apnoea-plus-hypopnoea index (AHI) ≥ 30 events·h⁻¹) was found in 47 and 25% of hypertensive and normotensive males, respectively. The corresponding numbers in females were 26 and 24%, respectively. The odds ratio (OR) for HT increased across AHI tertiles from 1.0 to 2.1 (95% confidence interval: 0.9–4.5) and 1.0 to 3.7 (95% CI: 1.7–8.2) in males, but not in females where the OR increased from 1.0 to 1.8 (95% CI: 0.8–3.9) and 1.0 to 1.6 (95% CI: 0.7–3.5). Regression analysis correcting for age, body mass index (or waist–hip ratio) and smoking did not eliminate the association between OSA and HT in males.

The present data suggest that obstructive sleep apnoea is highly prevalent in both the general population and in patients with known hypertension. The contribution of obstructive sleep apnoea to hypertension risk may be sex dependent and higher in males than in females.

The primary aim of the present case-control study was to explore OSA as a risk factor for HT in two community-based samples; patients with HT treated in primary care (cases) and normotensive subjects from a random population sample (controls). An additional aim of the study was to investigate the influence of sex on this association.

Amaç: Hipertansiyon ile OUAS ilişkisini araştırmak

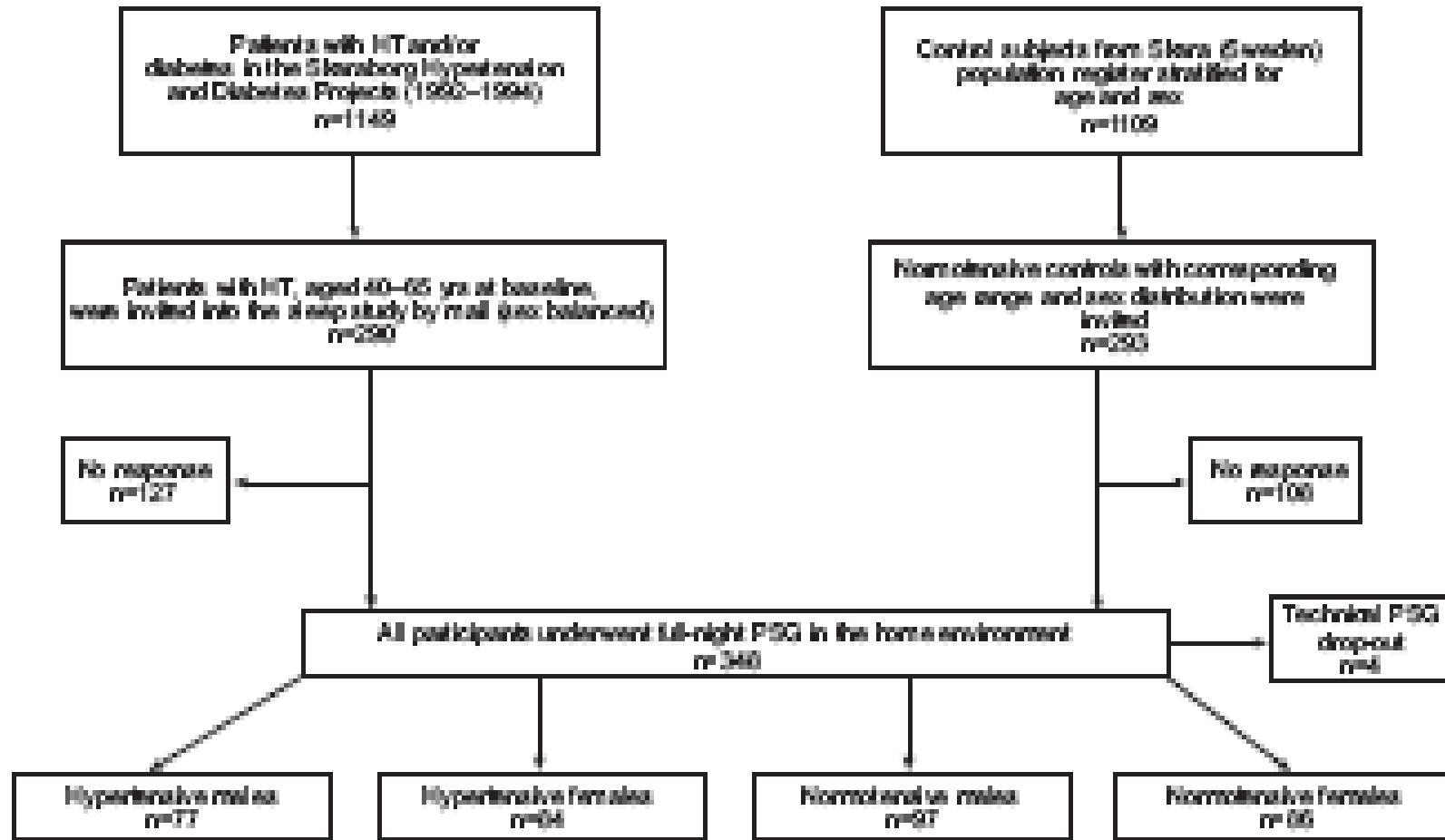


FIGURE 1. Flowchart displaying the selection undertaken for the study population. HT: hypertension; PSG: polysomnography.

Olgu
(hastalık):
Hipertansiyon

Risk etkeni:
OUAS

Ht/Non-Ht:
yaş, cinsiyet
eşleştirme

psg : OUAS
tanısına göre
karşılaştırma

Kohort Tipi Çalışmalar:



Kohort Tipi Çalışmalar:

- Belli bir risk faktörüne sahip olanlarla olmayanlarda **hastalık gelişimini** karşılaştırma
- Risk (insidans) farkı, zaman içinde araştırılır
- En iyi gözlemsel araştırma şekli
- Veri genelde prospektif olarak toplanır
- Başlangıçta kohort içinde o hastalığa sahip kişi yoktur (**sağlıklı**)

**Maruziyet
(Risk Faktörü)**

+

-

Hastalık (Sonuç)

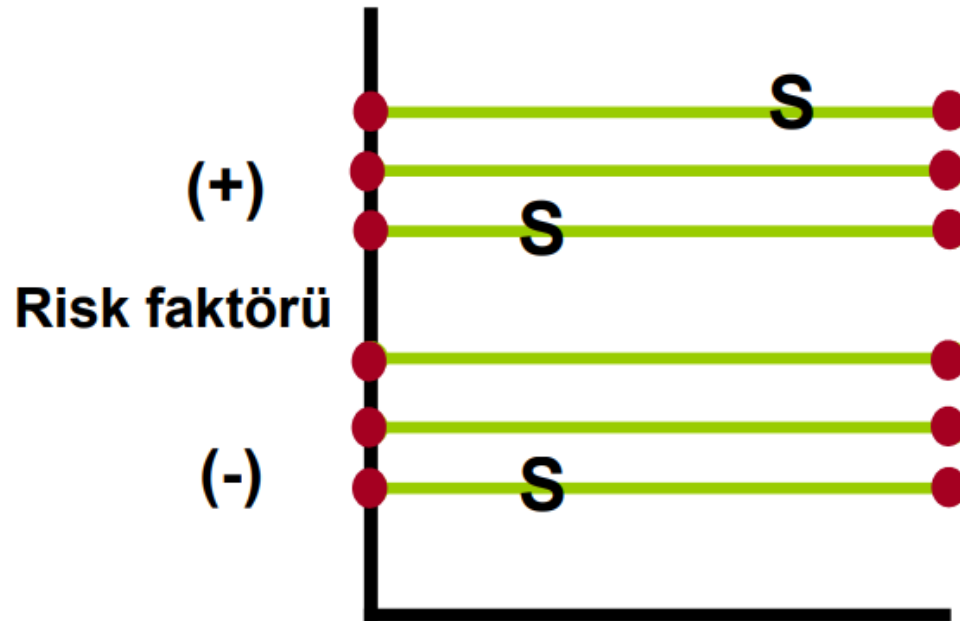
+

-



Kohort Tipi Çalışma Nasıl Planlanır?

1. Kohort tanımlanır
2. Risk ve sonuç değişkenleri ölçülür
3. Sonucun ortaya çıkışını izle



Rölatif risk

$$= (2/3)/(1/3)$$

$$= 2.0$$

Statik Kohort:

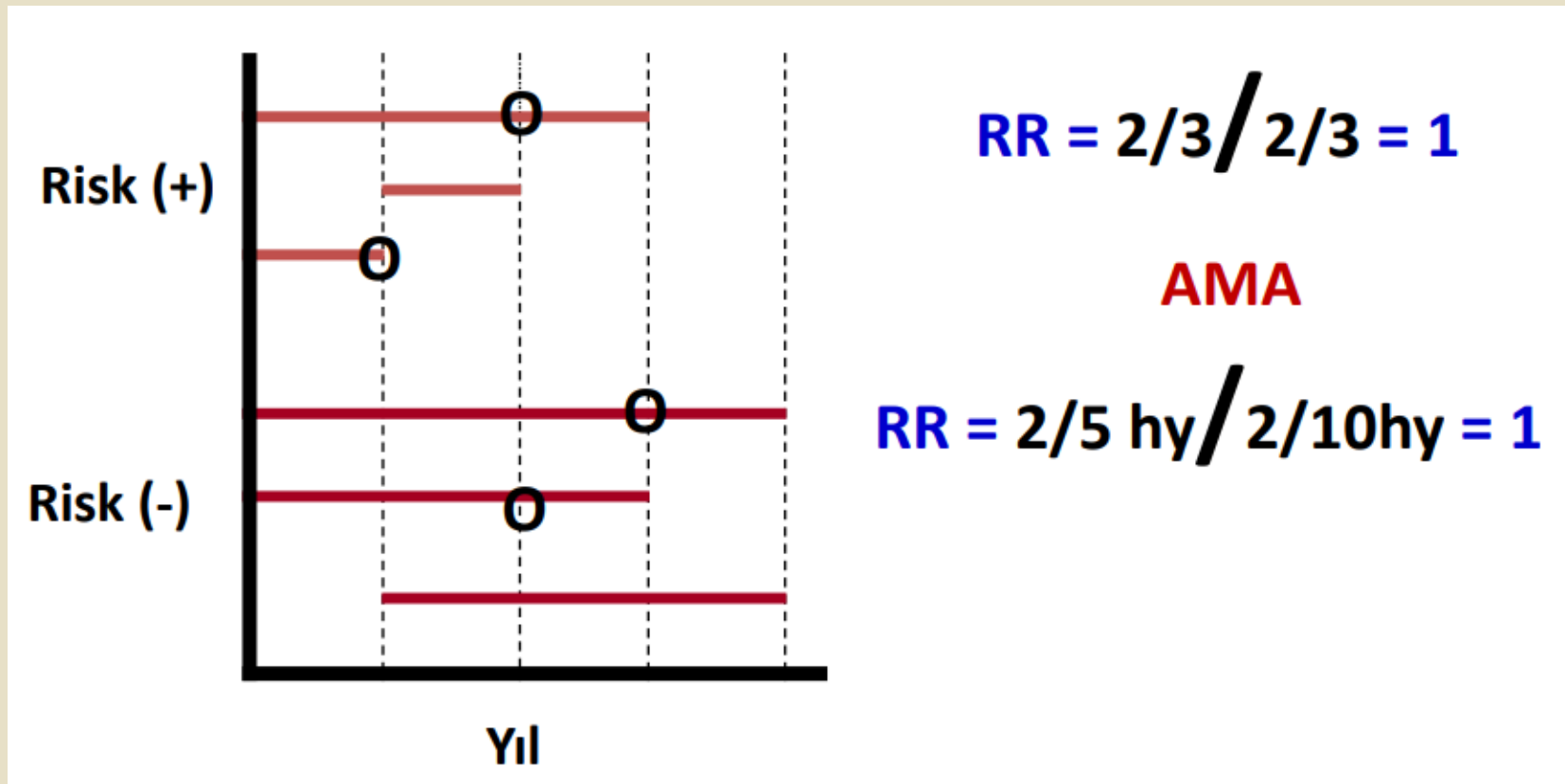
Sonuç		
Risk	(+)	(-)
	(+)	(-)
(+)	a	b
(-)	c	d

$$\text{Risk} = a/a+b$$

$$\text{Risk} = c/c+d$$

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Dinamik Kohort:



Prospektif Kohort & Retrospektif Kohort

- Her veri tabanından retrospektif kohort çıkmayabilir.
- Temel demografik veriler ile etken / risk olabilecek olayların kayıt tamlığı ve kayıt kalitesi
- İzlem boyutu olması

Güçlü Özellikler

- Karşılaşılan madde bilgisi hastalık gelişiminden önce toplanır
- Çalışma toplumunun seçimi hastalık durumundan bağımsız
- Bir etken için birden fazla sonuç (hastalık) araştırılabilir
- Nedensellik açıklamada güçlü (RR)

Sınırlılıklar

- Pahalı ve zaman alıcı
- Nadir görülen, latansı (gelişme süresi) uzun hastalıklar için uygun değil
- İzlemden kopmalar bilgi kaybına, yanılğıya yol açabilir (*loss to follow-up*)

Respiratory disease mortality among US coal miners; results after 37 years of follow-up

Abstract

Objectives—To evaluate respiratory related mortality among underground coal miners after 37 years of follow-up.

Methods—Underlying cause of death for 9033 underground coal miners from 31 US mines enrolled between 1969 and 1971 was evaluated with life table analysis. Cox proportional hazards models were fitted to evaluate the exposure-response relationships between cumulative exposure to coal mine dust and respirable silica and mortality from pneumoconiosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer.

Results—Excess mortality was observed for pneumoconiosis (SMR=79.70, 95% CI 72.1 to 87.67), COPD (SMR=1.11, 95% CI 0.99 to 1.24) and lung cancer (SMR=1.08; 95% CI 1.00 to 1.18). Coal mine dust exposure increased risk for mortality from pneumoconiosis and COPD. Mortality from COPD was significantly elevated among ever smokers and former smokers (HR=1.84, 95% CI 1.05 to 3.22; HR_K=1.52, 95% CI 0.98 to 2.34, respectively) but not current smokers (HR=0.99, 95% CI 0.76 to 1.28). Respirable silica was positively associated with mortality from pneumoconiosis (HR=1.33, 95% CI 0.94 to 1.33) and COPD (HR=1.04, 95% CI

METHODS

The design of this cohort has been previously described.^{21,22} In brief, 9078 working underground coal miners were enrolled from 31 US mines between 1969 and 1971. Information on respiratory symptoms, work history, smoking history and demographics were collected at enrolment by questionnaire. Participants received full-format postero-anterior chest radiographs. Geographical region was used as a proxy for coal rank (coal-rank region), a measure of the coal's fixed carbon content. The propensity of coal to cause CWP has been shown to increase with coal rank.³⁴ As with previous analyses of this cohort, we defined regions in decreasing coal-rank order as follows: eastern Pennsylvania, eastern Appalachia (central Pennsylvania and eastern West Virginia), western Appalachia (western Pennsylvania, western West Virginia, eastern Ohio, western Virginia, eastern Kentucky, Tennessee and Alabama), Midwest (western Kentucky, Illinois and Indiana) and West (Colorado and Utah).⁷

Exposure estimates

Estimates of cumulative coal mine dust exposure for each mine were previously developed as the summation of the products of each job-specific dust concentration and the duration of time worked at that job.²² For this study, we constructed estimates of respirable quartz dust exposure by using Mine Safety and Health Administration compliance data from 1982 to 2002. Data were obtained from Mine Safety and Health Administration under the Freedom of Information Act and estimates were compiled with technical assistance from the National Institute for Occupational Safety and Health Division of Respiratory Disease Studies. We determined the mean per cent silica within each of the five regions for each Lainhart job grouping.²³ Lainhart groupings include the following job categories: underground face, transportation, maintenance and miscellaneous activities; and, surface transportation, maintenance, tipple, strip mining and miscellaneous activities. We calculated job-specific silica estimates by multiplying the percentage of respirable silica for each region and Lainhart job category by the mean coal mine dust concentration estimate for each job within the region. We then assigned an individual cumulative silica exposure estimate to each study participant by summing the product of the number of years at each job by the corresponding region-specific and job group-specific silica exposure estimate.

Vital status ascertainment

We determined the vital status of this cohort through 31 December 2007. We submitted records of the 5636 participants alive when the previous follow-up concluded (31 December 1993) to the Social Security Administration to determine vital status. We then submitted the 3081 records identified as deceased or unknown to the National Death Index to confirm vital status and obtain cause of death.

Employment termination date

We sought termination date for employment as a coal miner for cohort members from the United Mine Workers of America Health and Retirement Funds (UMWA Funds) and the Department of Labor (DOL), Office of Workers' Compensation Programs. When conflicting dates were provided, we considered the DOL date more reliable. We coded any termination date greater than 1 year after death as missing.

Özet...

- Çalışma tasarımının seçimi önemli
- Ancak araştırma sorusu ve araştırmanın planlanması en önemli
- İyi planlanmış bir kesitsel çalışma kötü planlanmış bir kohorttan daha güvenilir ve anlamlı bilgi sunabilir
- Araştırma planlama ve yapma karmaşık ve yetkinlik gerektiren bir süreç
- Ekip
- İnat

Kaynaklar:

- Designing Clinical Research_Sтивен B. Hulley
- MECOR Slayt Setleri