

KANITA DAYALI LABORATUVAR TIBBI İLE İLİŐKİLİ HESAPLAMALAR

Doç.Dr. Mustafa ALTINIŐIK

ADÜTF Biyokimya AD

2005

Kanıtaya dayalı tıp

Kanıtaya dayalı tıp, hekimlerin günlük kararlarını, mevcut en iyi kanıtın ışığında, kendi deneyimleri ve hastanın özellikleri ve seçimleriyle birleştirerek vermesi için belirlenen sistematik bir yaklaşımdır.

Mevcut en iyi kanıtın araştırılması ve sonuçların hasta yararına kullanılması için çeşitli yollar ve yöntemler oluşturulmuş ve oluşturulmaktadır.

Bireydeki sonuçların (yaşam süresi, yaşam kalitesi gibi) geliştirilmesi amacıyla bilgi elde etme yöntemlerinin hepsi **tanısal test** kapsamına girer.

Tanısal testler

- Laboratuvar testleri
- Görüntüleme teknikleri
- Fizyolojik fonksiyon ve patoloji testleri
- Hasta öyküsünden elde edilen bilgiler
- Hasta fizik bakışından elde edilen bilgiler

Tanısal testlerin tanısal yeterliliğinin derecesi, kanıta dayalı tıp yaklaşımında hekimin günlük kararının doğruluğunu etkiler.

Günlük hasta bakımında kanıta dayalı tıp uygulamasının beş önemli adımı vardır:

1. Sor: Klinikte karşılaşılan problemin çözümü için ihtiyaç duyulan bilgi?

2. Araştır: Literatür taraması yap.

3. Eleştirel değer biç

4. Karar ver ve uygula: En iyi kanıtı hastanın değer yargıları, sosyal durumu ve deneyiminle birleştirerek...

5. Değerlendir

Bir tanısal testin tanısal yeterliliğinin araştırılması, tanısal doğruluk çalışmalarıyla olur.

Tanısal doğruluk çalışmaları, tanısal yeterliliği araştırılan testin, hedeflenen hastalık veya durumu tam olarak saptayan referans test sonuçlarıyla karşılaştırıldığı çalışmalardır.

Kanıta dayalı laboratuvar tıbbı

Klinik laboratuvar testlerinin tanısal performanslarıyla ilgili araştırma becerilerinin kazanılması **kanıta dayalı laboratuvar tıbbı** kapsamında ele alınmaktadır.

Kanıta dayalı laboratuvar tıbbı, kanıta dayalı tıbbın laboratuvar boyutunda uygulanmasıdır. Hedef, hekime günlük kararını doğru verebilmesi için gerekli en iyi laboratuvar kanıtını sunmak olmalıdır.

Klinik laboratuvar uzmanı olarak kanıta dayalı kararlar almak şunları gerektirir:

- Klinik problem hakkında bilgi sahibi olmak, hem hastanın hem de klinik personelin ihtiyaçlarının farkında olmak.
- Laboratuvar testinin analitik ve tanısal yeterliliği/performansı ve kullanımındaki kısıtlılıklar hakkında bilgi sahibi olmak.
- Laboratuvar testinin klinik etkisi hakkında bilgi sahibi olmak.
- Yerel insan, teknik ve finansal kaynaklar hakkında bilgi sahibi olmak.

Laboratuvar tıbbında en iyi kanıt,
laboratuvar testlerinin tanı, tarama, izleme, risk
değerlendirme ve prognozda kullanılmasında
belirli bir sorunun yanıtlanması için tercihen
iyi tasarlanmış birincil çalışmalardan elde
edilen, sistematik olarak derlenmiş ve kritik
olarak değerlendirilmiş bilgidir.

**Bu bilgi, hastaların, klinik çalışanlarının ve sağlık
politikasını yönlendirenlerin bilgiye dayalı karar
vermeleri için net ve açık bir kılavuz ve temel
oluşturur.**

Sistemik derlemeler, bulunan en uygun ve geçerli verinin toplanması, analiz edilmesi ile sonuçların en yüksek kesinlikte ve biastan en uzak şekilde elde edilmesidir.

Uygulama kılavuzları/rehberleri, ekonomik değerlendirmeler, teknolojik değerlendirme raporları sistemik derlemelerin bulgularını entegre ederler.

Çok sayıda birincil çalışmanın sadece kalitatif olarak değil de aynı zamanda istatistiksel olarak birleştirilmesi meta-analiz adını alır.

Laboratuvar testlerinin tanısal doğruluk alışmaları

Hekim, bir hastadan bir laboratuvar testi isterken, diğer tanısal testlerden (anamnez, fizik bakı, v.d.) elde ettiği bilgilere göre belirli bir olasılık düşünür (pretest olasılık, prevalans). İstediği laboratuvar testinin sonucuna göre yeni olasılık (posttest olasılık) düşünür.

Laboratuvar testinin tanısal yeterliliği yüksek derecede ise, posttest olasılık yüksek veya tanı kesinleşmiş olacaktır.

Kanıtı dayalı laboratuvar tıbbı yaklaşımıyla bir laboratuvar testinin klinik yararlılığını belirleme açısından şu sorular önemlidir:

-Hastaların test sonuçları normallerin sonuçlarıyla karşılaştırıldığında farklı mı?

-Belirli test sonuçları için hastalık olasılığı farklı test sonuçları ile karşılaştırıldığında daha yüksek midir?

-Aynı klinik bulguları bulunan yüksek pretest olasılığı olan hastaları düşük pretest olasılığı olanlardan ayırabiliyor mu?

-Test yapılan hasta testi yapılmayanlara göre daha çok yarar sağlıyor mu?

Bir laboratuvar testinin klinik yararlılığı hakkında verilecek karar için çeşitli gereklilikler vardır.



Laboratuvar testlerinin tanısal doğruluk ölçütleri

*Spesifik, bağımsız ölçüler

-Duyarlılık

-Özgüllük

-Olabilirlik oranları (Likelihood Ratios)

*Global, bağımsız ölçütler

-Tanısal odds oranı (DOR)

-ROC eğrileri altındaki alan

*Spesifik bağımlı ölçütler

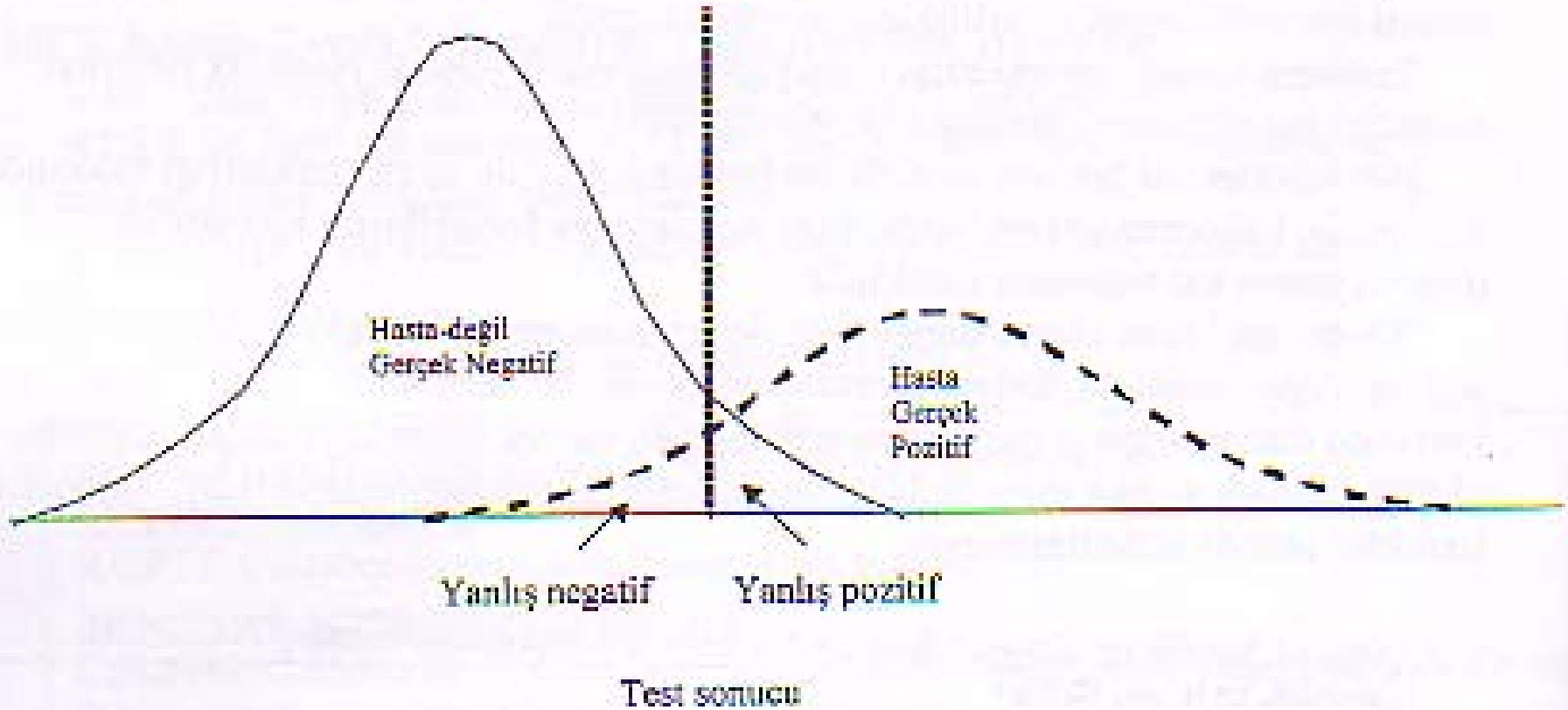
-Pozitif öngörü/prediktif değer (PV+)

-Negatif öngörü/prediktif değer (PV-)

*Global, bağımlı ölçütler

-Doğruluk

Kestirim (karar eřiđi)



Hastalık

Var

Yok

+

GP

YP

Test

sonucu

-

YN

GN

Hasta olan

Hasta olmayan

GP+YN

GP+YN

Duyarlılık (sensitivite)

Duyarlılık, hasta olanlar arasından test sonucu pozitif çıkanların toplam hasta sayısına oranıdır, % olarak belirtilir.

Testin, hasta olanlar arasından hastalığı saptama kapasitesidir. Gerçek pozitif hızı olarak da adlandırılır.

$$\text{Duyarlılık} = \text{GP}/(\text{GP}+\text{YN})$$

Özgüllük (spesifisite)

Özgüllük, hasta olmayanlar arasından test sonucu negatif çıkanların toplam hasta olmayan sayısına oranıdır, % olarak belirtilir.

Gerçek negatif hızı olarak da adlandırılır.

$$\text{Özgüllük} = \text{GN}/(\text{GN}+\text{YP})$$

Duyarlılık ve özgüllük, test performansının spesifik ve bağımsız (prevalansa bağımlı değil) ölçü çiftidir.

Kestirim değerlerine göre değişirler. Yüksek duyarlılıktaki test negatif çıktığında hastalığı ekarte ettirir, yüksek özgüllükteki test pozitif çıktığında hastalık tanısını kuvvetlendirir. Ancak her zaman bu kural sağlanmayabilir.

Klinik uygulamalarda kullanımları pratik değildir. Olabilirlik oranlarının hesaplanmasında kullanılırlar.

| | | Disease | |
|------|---|---|--|
| | | + | - |
| Test | + | 9990 (TP) | 10 (FP) |
| | - | 10 (FN) | 9990 (TN) |
| | | 10,000 TP+FN | 10,000 FP+TN |
| | | Sensitivity = TP/(TP+FN) 9990/(9990+10) =.999 or 99.9% | Specificity= TN/(FP+TN) 9990/(9990+10) =.999 or 99.9% |

Olabilirlik oranları (Likelihood ratios)

Pozitif olabilirlik oranı (LR+), gerçek pozitif (duyarlılık) hızının yanlış pozitif hızına (1-özgüllük) oranıdır, % olarak belirtilir.

$$LR+ = \text{Duyarlılık} / (1 - \text{Özgüllük})$$

Negatif olabilirlik oranı (LR-), yanlış negatif hızının (1-duyarlılık) yanlış pozitif hızına (özgüllük) oranıdır, % olarak belirtilir.

$$LR- = (1 - \text{Duyarlılık}) / \text{Özgüllük}$$

| | Hastalık + | Hastalık - | |
|--------|------------|------------|-------------------------|
| Test + | a | b | $LR+ = (a/a+c)/(b/b+d)$ |
| Test - | c | d | $LR- = (c/a+c)/(d/b+d)$ |

Olabilirlik oranları, hasta olanların hasta olmayanlara göre kaç kat beklendiği gibi olacağını ifade eder.

Olabilirlik oranları, düşünülen durumun gerçekten var olması (rule in, $LR > 1$) veya var olmaması (rule out, $LR < 1$) konusunda testin gücü hakkında bilgi verir.

LR=1 olduğu durumlarda testin pretest olasılık üzerine hiçbir etkisi yoktur.

Genel bir ifadeyle, LR'leri 10'dan büyük veya 0,1'den küçük olan testler klinik olarak yararlıdır.

LR'ler, Bayes teoremine göre pretest olasılıktan posttest olasılığın hesaplanmasında kullanılırlar. Yalnız bunun için olasılıklar Odds oranına (olma/olmama) çevrilmelidir.

Bayes teoremi (nedenler olasılığı), bir sınıflandırma sorununun olasılık terimleriyle açıklanabileceği varsayımına dayanır.

Odds, olayların olmasının olmamasına oranıdır

$$\text{Odds} = \text{Olma} / \text{Olmama}$$

Olasılıklar, olmanın olma+olmama durumuna oranıdır

$$\text{Olasılık} = \text{Olma} / (\text{Olma} + \text{Olmama})$$

Olasılık ile Odds arasındaki bağıntı:

$$\text{Olasılık} = \text{Odds} / (1 + \text{Odds})$$

Tanısal Odds oranı (DOR)

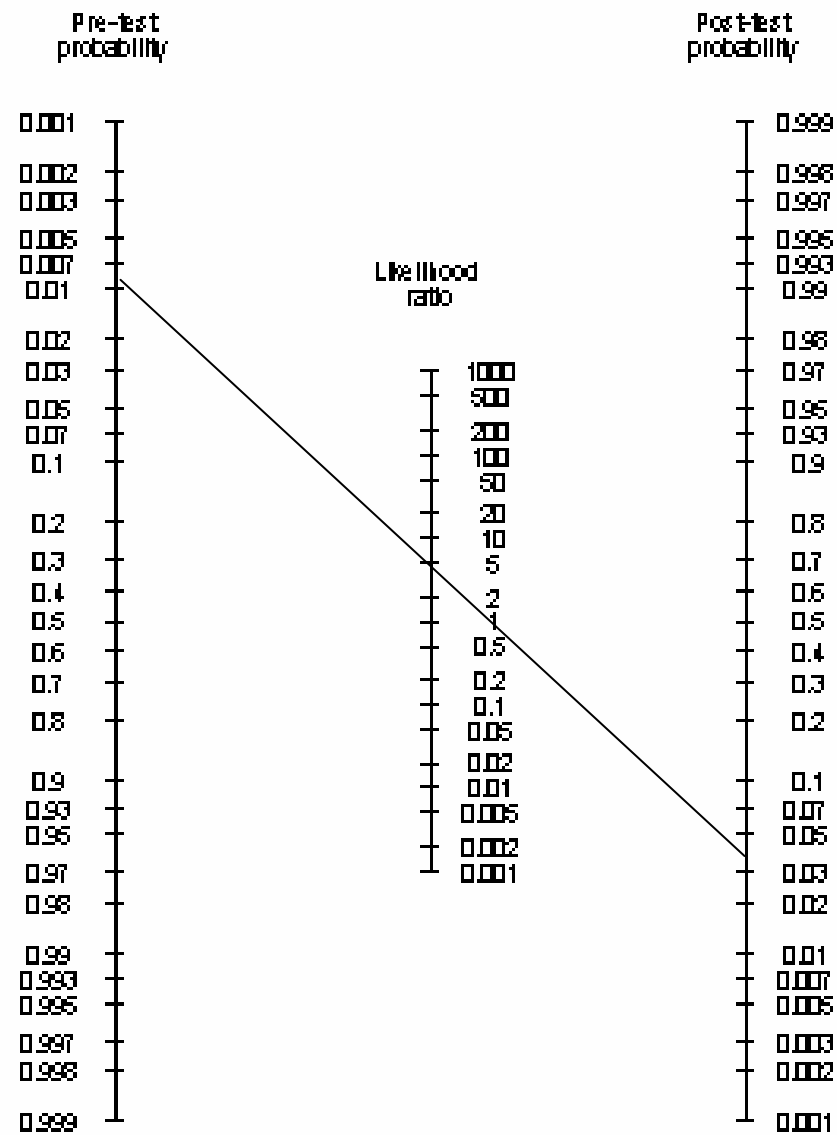
DOR, pozitif olabilirlik oranının (LR+) negatif olabilirlik oranına (LR-) oranıdır (olma/olmama).

$$\text{DOR} = \text{LR+}/\text{LR-}$$

Bayes Teoremine göre;

$$\text{Posttest odds} = \text{LR} \times \text{Pretest odds}$$

Fagan Nonogramları kullanılarak da posttest olasılıklar saptanabilir.



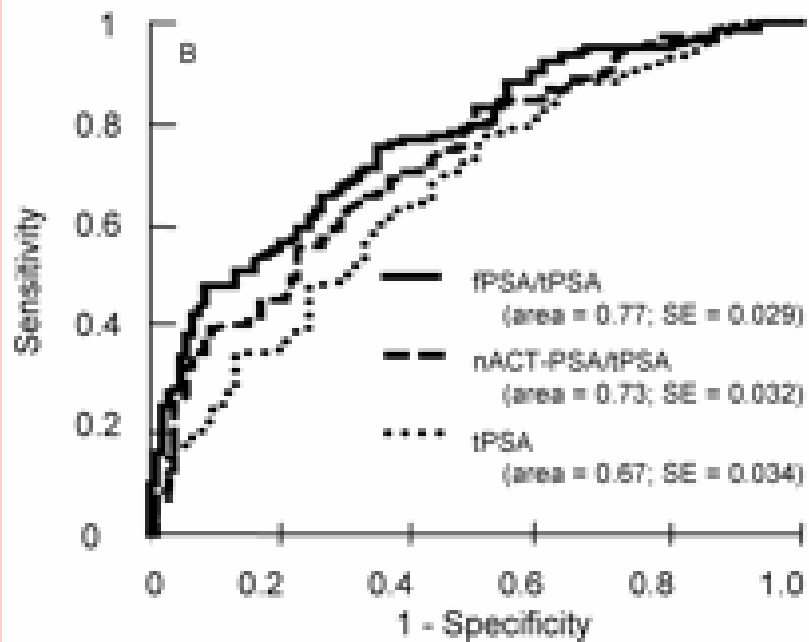
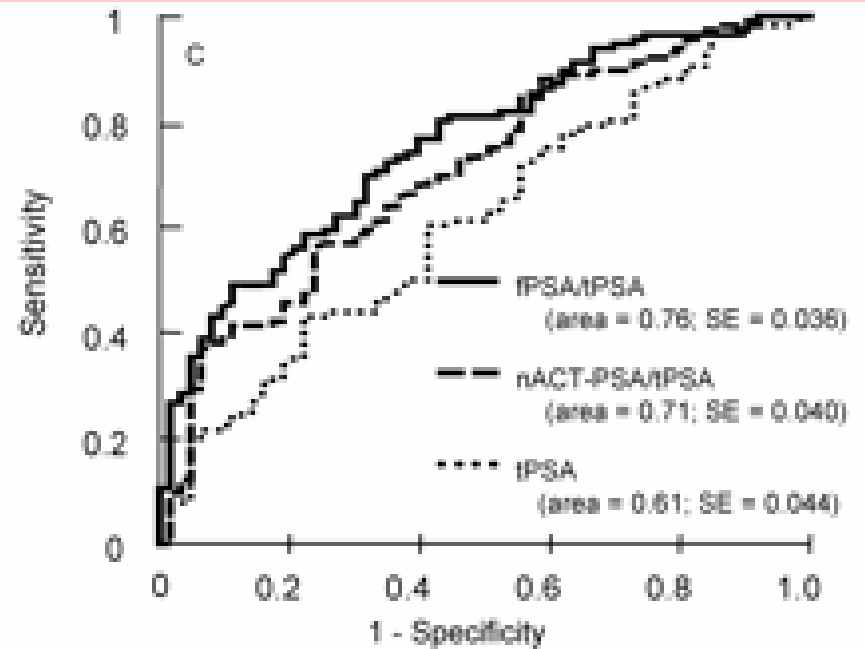
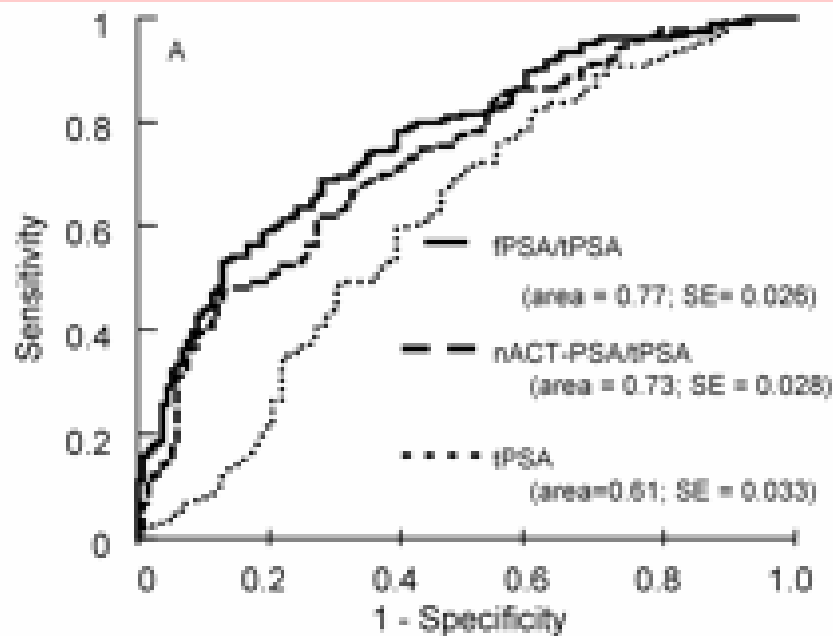
ROC eğrisi altındaki alan

Belirli bir test sürekli tekrarlanırsa, farklı kestirim düzeylerinde farklı duyarlılık ve özgüllük çiftleri elde edilir.

Duyarlılığın (geçek pozitif hızı) yanlış pozitif hızına (1-Özgüllük) göre grafiği çizilirse elde edilen eğrilere ROC eğrileri (Receiver Operating Curve)adı verilir.

ROC eğrisi sol üst köşeye yaklaştıkça eğrinin altında kalan alan büyür ve bu, tanısal performansın iyi olduğunu gösterir.

ROC eğrileri, farklı tanısal çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmasında ve prezantasyonunda kullanılırlar.



Pozitif ve negatif öngörü değerleri (PPV ve NPV)

Pozitif ve negatif öngörü değerleri, posttest olasılıklardır. Bağımlı ölçülerdir; pretest olasılık ve prevalanstan etkilenirler. Klinik olarak yaygın kullanılırlar:

$$PPV = (GP) / (GP + YP)$$

$$NPV = (GN) / (GN + YN)$$

| | | Disease | | | |
|------------------|---|--|---|--|--|
| | | + | - | | |
| T e s t | + | 9990 True Positive (TP) | 990 False Positive (FP) | All with Positive Test TP+FP | Positive Predictive Value= TP/(TP+FP) 9990/(9990+990) =91% |
| | - | 10 False Negative (FN) | 989,010 True Negative (TN) | All with Negative Test FN+TN | Negative Predictive Value= TN/(FN+TN) 989,010/(10+989,010) =99.999% |
| | | All with Disease 10,000 | All without Disease 999,000 | Everyone= TP+FP+FN+TN | |
| | | Sensitivity= TP/(TP+FN) 9990/(9990+10) | Specificity= TN/(FP+TN) 989,010/ (989,010+990) | Pre-Test Probability= (TP+FN)/(TP+FP+FN+TN) (in this case = prevalence) 10,000/1,000,000 = 1% | |

Doğruluk

Doğruluk, doğru tanı konan bireylerin oranıdır.

$$(GP+GN)/(GP+YP+GN+YN)$$

Doğruluk, prevalansa bağımlıdır, sınırlı kullanılır.

Meta-Analizler

Meta-analizler, tanısal doğruluk çalışma sonuçlarının istatistiksel olarak verildiği sistematik derlemelerdir.

Meta-analizlerde, incelenen tanısal ölçüler birleştirilerek toplu olarak sunulur. Tanısal doğruluk ölçülerinin birleştirilmesi aşamaları oldukça komplekstir; çaba, zaman ve ekip kurmayı gerektirir.

Tanısal girişimlerin sistematik derlemeleri u alanlarda kullanılmakta ve yararlı olmaktadır:

- Klinik kararlarda destek
- Politika kararlarında destek
- Uygulama kılavuzlarının oluşturulması
- Klinik denetlemeler
- Teknoloji değerlendirmeleri
- Öğretim ve eğitim
- Gelecek araştırma tasarımları için açıkların görülmesi
- Birincil çalışmaların daha dikkatli yapılmasını teşvik