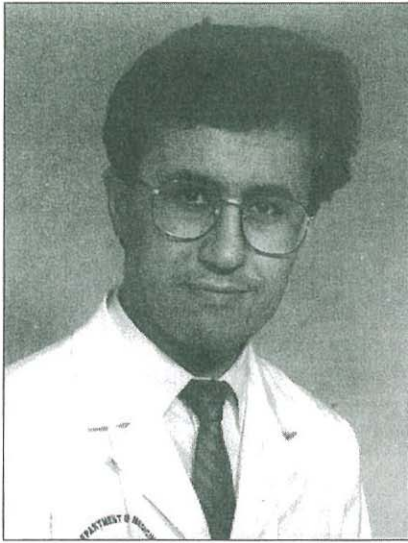


Klinik araştırmaların planlanması-yürütülmesi ve sonuçlarının analizi

Doç. Dr. Taner DEMİNER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu Bilim Dalı, Ankara



T. DEMİNER

Bu makalenin amacı okuyucuya araştırmaların planlanması yürütülmesi ve sonuçlarının analizi ile ilgili genel prensipleri vermektir. Temel tıp ve klinik bilimlerde araştırmalar genellikle 3 tiptir.

1) Faz I çalışmaları: Verilecek tedavinin dozu ve toksisite arasındaki ilişkiyi saptamaya yöneliktir.

2) Faz II çalışmaları: Uygulanacak yeni bir tedavinin etkinliğini saptamaya yöneliktir. Örneğin spesifik bir tümör tipinin yeni bir tedaviye cevabının değerlendirilmesi bu gruptadır.

3) Faz III çalışmaları:

a) Hastalığın doğal seyri ile bağlantılı olarak bir tedavinin etkinliğinin saptanması

b) Yeni bir tedavinin bilinen standard tedaviden daha üstün olup olmadığının saptanması

c) Bilinen standard tedavi kadar etkinliği olan yeni bir tedavinin standard tedaviye göre morbiditesinin az olup olmadığının saptanması

Günümüzde klinik bilimlerde yapılan Faz I, II, ve III çalışmalarının konuları cerrahi prosedürleri, radyoterapötik tedavileri, kemoterapötik ilaçları, immünoestimulanları, biyolojik cevabı modifiye eden ajanları, antibiyotikleri, antiemetikleri ve ağrı tedavisine yönelik ajanları içermektedir.

Temel ve klinik tıp bilimlerinde yapılacak araştırma projelerinde experimental yaklaşım çok önemli olup başlıca 2 kademesi vardır. Birincisi araştırmanın belirgin bir amacı ve cevaplandırılması gereken açık bir sorunun olması, ikincisi ise sonuçların objektif bir şekilde ortaya konup tedavinin etkinliğinin dikkatle önyargısız (biasız) analiz edilmesidir (1). Bu makalenin ana amacı temel ve klinik bilimlerde yapılacak araştırmalarda plan, yürütme ve analiz aşamasındaki genel prensipleri vurgulayıp en çok hata yapılan

veya biza yol açan hususların eradike edilmesinde okuyuculara yardımcı olmaktır.

Araştırmalarda en önemli başlangıç noktası proje (veya protokollerin) hazırlanmasıdır. Araştırma projeleri önemli bir sorunun cevabının aydınlatılmasına yönelik direk ve uygulanması kolay protokollerden oluşmalıdır. Bunun için araştırma protokollerinin düzenlenmesi konusunda dikkat edilecek noktalara değinmek istiyoruz. Bir projenin ilk ve en önemli adımı planlı bir protokolün yazılmasıdır. Protokol dikkatli bir şekilde hazırlanmalı, kolay okunabilmeli ve verilecek tedavi açık bir şekilde tanımlanmalıdır. Dahası, protokole girecek hastaların özellikleri (inclusion-dahil edilme ve exclusion-protokole dahil olma şartları) ve hasta değerlendirmesinin nasıl yapılacağı belirtilmelidir. Bu değinilen hususlar protokole öyle açık olmalıdır ki protokolü uygulayacak doktorların ve araştırma proje başkanının yapabilecekleri manipülasyonlar mümkün olduğu kadar minime indirilsin. Cevaplandırılması istenen sorunun protokole açıkça ifade edilmesinin gerekliliği yanı sıra, bunu mümkün kılacak hasta ve kontrol gruplarının sayıları protokolün istatistik bölümünde verilmelidir. Eğer çalışma randomize değilse protokole kontrol gruplarının özellikleri, nasıl seçildikleri, hangi merkezlerde tedavi edildikleri benzer tedavileri alıp almadıkları belirtilmelidir. Protokol hazırlanırken acele edilmemeli ve konu hakkında geniş bir bilginin sağlanması için titiz bir literatür araştırması yapılmalıdır. Hazırlanan protokoller bilimsel kurullarında yeterince tartışılıp kritikler göz önüne alınarak nihai şekli verilmelidir. Tablo I de bir bilimsel araştırma protokolünde bulunması gereken konu başlıkları verilmiş olup, protokolün giriş, gelişme, hastaların protokole uygunluk kriterleri (Eligibility), değerlendirme metodları ve istatistik bölümünün okuyucu için açık, kolay anlaşılır ve pratik düşünceye sevk edici olması önemlidir.

Araştırmanın Amaçları

Amaçlar protokole açıkça belirtilmelidir. Çalışmanın büyüklüğü, sayısı, kontrol grubunun durumu ve tedavi planı amaca para-

lel olmalıdır. Bu parametreler amaçta yöneltilen sorunun cevaplandırılabilmesine yeterli düzeyde olmalıdır. Fen bilimlerinde yapılan bir çok çalışmada amacın açık olmayışı ve protokollerin bir çok karışık testler içermesi analizi zorlaştırabilmekte ve sonuçlar tatmin edici olmamaktadır. İyi düzenlenmemiş ve amaç kısmında cevaplanması gereken multiple soruların olduğu araştırmalardan genellikle yanlış sonuçlar çıkmaktadır (2). Bir kaç sorunun cevaplandırılmasına yönelik bazı araştırma protokollerinde hasta ve kontrollerin sayılarının yeterli düzeyde olmayışı, protokollerin iyi tartışılıp yeterince düşünülmeyen hazırlandığının bir göstergesi olabilir. Bir çok çalışmada yeterli sayıda hasta bulmanın zorluğu göz önüne alınarak amaçtaki cevaplandırılması gereken soru mümkünse bir tane olmalıdır. Araştırma sonucu pozitif de olsa, negatif de olsa edinilen bilgiler hastaların tedavisine ve daha iyi tedavi metodlarının geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Büyük ve önemli araştırmalar genellikle başlanması zor olan araştırmalardır. Bu tür araştırmalarda genellikle geleneksel bir tedavinin yerine yeni bir tedavi metodu denenmekte, hastalar farklı uzmanlar tarafından görülmekte, birden çok enstitü çalışmaya katılmakta, enstitüler arası kollobarasyon kurulumakta olduğundan çeşitli test ve girişimsel (interventional) manevraların standardizasyonu önem taşımaktadır.

Tablo 1

Araştırma Protokolünün İçeriği

- 1) Giriş ve gelişme bölümü
- 2) Amaçlar
- 3) Hastaların seçimi
- 4) Çalışmanın planı (eğer mümkünse şema ile)
- 5) Tedavi programları
- 6) Toksikite ile karşılaşıldığında yapılması gerekenler
- 7) Gerekli klinik ve laboratuvar verileri
- 8) Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için gerekli olan kriterler
- 9) İstatistik bölümü
- 10) Muvafakat (Consent) formu
- 11) Data (veri) formları
- 12) Referanslar
- 13) Çalışma başkanı, çalışmaya diğer katılanların adı, adresleri ve telefon numaraları

Hastaların Çalışma Protokollerine Uygunluğu (Eligibility)

Faz I çalışmaları genellikle önceden tedavi görmüş hastalar üzerinde yapılır. Faz I e girecek hastaların organ fonksiyonları yeterli olmalıdır. Aksi taktirde, doz ve toksisite arasında bulunan ilişki genel durumu iyi olan ve önceden hiç tedavi görmemiş hastalara extrapole edilemez. Faz I çalışmalarında toksisite ve maksimum tolere edilebilecek doz önemli iken, faz II de hastalığın tedaviye cevabı (tümörün kemoterapiye cevabı) incelenir. Bundan dolayı faz II de iyi bir sonuç alabilmek için mümkün olduğunca hasta sayısı fazla olmalıdır (2). Bazı tümörlerde (örneğin melanoma, pankreatik kanser gibi) henüz bilinen küratif bir tedavi yoktur. Bundan dolayı bu tür tümörler üzerinde yapılacak faz II çalışmalarında tedavinin etkinliğinin tam saptanabilmesi için önceden tedavi edilmiş hastaların kullanılması gerekmektedir. Tümörlerin tedaviye cevap verme olasılığı önceden yapılan tedavilerden dolayı gittikçe azalmakta ve rezistans gelişmektedir. Bundan dolayı faz II çalışmalara önceden tedavi görmüş hastaların alınması hem çalışmanın sensitivitesini azaltmakta hemde hastaların tedaviden yaralanma olasılığını azaltmaktadır. Faz III çalışmalarda genellikle yeni bir tedavi bilinen standard tedavi metodu ile mukayese edilmekte, tedaviye cevap ve morbidite incelenmektedir. Faz III çalışmalarda bir gruptaki pozitif etki karşı gruptaki negatif etki ile dengelendiği zaman 2 grup arasında verilen tedaviler açısından gerçekte fark olduğu halde bir farkın görülmemesine yol açabilir. Bu yüzden faz III çalışmalarda hastaların protokole uygunlukları (eligibility) mümkün olduğunca sınırlandırılmalı ve cevaplanması gereken soru mümkünse bir tane olmalıdır. Hastaların çalışmaya uygunluk kriterleri genişletildikçe çalışmanın sensitiviteside azalmaktadır. Bazı istatisyenler çalışmaya uygunluk kriterlerinin artırılmasını ve subgroup analizleri (subset analysis) yapılmasını savunmaktadırlar. Bu yaklaşımın en önemli riski subgroup analizlerinin hatayı artırması ve yanlış sonuçlar (false positive) vermesidir. Bu nedenle uygunluk kriterlerinin (eligibility

criteria) geniş tutulduğu çalışmalarda subgroup analizlerinin sağlıklı sonuç vermesi için subgrouplardaki hasta sayısını mümkün olduğu kadar arttırmak gerekmektedir. Uygunluk kriterlerinin dar olduğu çalışmalarda ise hasta popülasyonu daha homojen olacağından elde edilecek sonuçlarda daha sağlıklı olmaktadır. Bu yaklaşıma yapılan tek eleştiri ise elde edilecek sonuçların geniş hasta kitleleri için uygulanamayabileceği şeklindedir. Uygunluk kriteri dar bile olsa hasta sayısı yüksek tutularak bu eleştiri kolayca aşılabılır (3).

Araştırmada Hedef (Endpoint)

Anlamlı ve maximum bir hedefe ulaşmak bütün çalışmalarda esastır. Sosyal bilimlerde yapılan bazı araştırma projelerinde tam bir hedef (endpoint) olmayışı bu alandaki prognozlar engeli oluşturmaktadır. Hedefin tam belirlenmesi, hasta sayısının saptanması, çalışmanın büyüklüğü ve süresi, hastaların değerlendirilmesi ve takibi açılarından büyük önem teşkil etmektedir. Bir tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde en büyük hedef hastaya bu tedavinin sağlayacağı yararın saptanmasıdır. Örneğin Hematoloji/Onkoloji bilminde tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesindeki en önemli parametreler hastanın yaşam süresi ve yaşam kalitesidir ve bundan dolayı hedef yaşam süresini ve kalitesini arttırmaya yöneliktir.

Araştırma fazına bakılarak hedef değerlendirilirse; faz II de hedef tümörün cevabı (parsiyel veya tam), faz III de ise hedef yaşam süresi ve kalitesinin değerlendirilmesidir. Gerçek faz II ve gereksede faz III çalışmalarda maximum hedefe ulaşabilmek için hastaların tedaviye cevaplarının değerlendirilmesi ve takiplerinin titizlikle ve ön yargısızca (biazsız) yapılması gerekmektedir (4).

Faz I, II ve III Çalışmalarda Dikkat Edilecek Hususlar

Basit bir şekilde ifade edilirse faz I çalışması doz ve toksisite arasındaki ilişkiyi saptamaya yöneliktir. Genellikle hastalarda toksisite oluşturmayacağı düşünülen en düşük dozlardan başlanır. Her kademeye 3 veya 4 has-

ta konarak doz kademeli olarak arttırılır (5). Herhangi bir kademede bir hastada toksisite çıkarsa aynı kademeye 3 veya 4 yeni hasta ilave edilip toksisitenin çıkıp çıkmadığı araştırılır. Herhangi bir kademede toksisite %33'ü aşarsa o seviyede doz arttırılması durdurulur. Başlangıçtaki dozun seçimi hayvan deneylerinden alınan sonuçlara göre yapılır. Genellikle farelerde mg/metrekaire olarak saptanan lethal dozun onda biri (LD10) başlangıç dozu olarak seçilmeli ve her kademede toksisiteyi değerlendirmek için yeterli süre beklemelidir (5). Doz eskalasyonu için Fibonacci nin metodu yaygın olarak kullanılmaktadır (6). Buna göre ikinci kademede doz birincinin iki katı kadardır, üçüncü kademenin dozu ikinciden %67 daha fazla, dördüncü kademe üçten %50 daha fazla, 5 ve 6. Kademelerde doz sırasıyla %40 ve %33 daha fazla olmalıdır. Doz eskalasyonunda her kademede yeni hastalar kullanılmalıdır. Eğer farklı kademelerde aynı hasta kullanılırsa kümülatif toksisiteden dolayı mortalite artacaktır. Çalışmayı yöneten kişi tarafından çalışmanın dikkatle monitorize edilmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi çok önemlidir.

Faz II çalışmalarda genellikle yeni bir tedaviye cevap araştırılmakta olup bunu yaparken yeni tedavi ile standard tedavinin randomize edilmesi çok önemlidir. Bu tür çalışmalarda randomizasyon biazı önemli ölçüde azaltmakta olup bir kaç yeni tedavi ajanı aynı anda randomize edilerek etkinlik araştırılabilir (3,7). Faz II çalışmalarda yaygın olan problemlerden birisi hasta seleksiyonudur. Bu çalışmalar genellikle hasta seleksiyonu için müsait olup buda sonuçları kötü yönde etkilemektedir. Yine bir başka problem ise tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yaklaşım açısından hastaneden hastaneye farklılıklar olmasıdır (8) Faz III çalışmalarda Onkolojide sıklıkla yapılan bir hata tedavinin yaşam sürelerine etkisini değerlendirirken cevap veren (responder) ve vermeyen (non-responder) hastaların aynı potaya konmasıdır. Böyle bir yaklaşımın yanlış sonuç vereceği aşikardır. Gerçekte cevap veren ve vermeyenler ayrı ayrı analiz edilmeli ve tedaviye cevap veren hastalarda yaşam süresinde artış varsa ne kadar olduğu üzerinde durulmalıdır.

Araştırmada Kontrol Grubunun Önemi

Kontrol grubu ve kontrol grubunun seçimi özellikle randomize olmayan çalışmalarda önemlidir. Bir çok çalışmada geçmişte değişik hastalıklar için tedavi görmüş hastalar kontrol grubu olarak seçilirler. Bir çok çalışmada bu kontrol grupları tümör merkezleri kayıtlarından, bilgi bankalarından veya tıbbi kayıt (medical record) merkezlerindeki kaynaklar kullanılarak seçilirler. Kontrol gruplarının ifade ettiği önem tartışmalıdır, çünkü genellikle bu seçilen kontrollerin tanı ve tedavi metodları, değerlendirme ve takipleri kıyaslamının yapıldığı tedavi grubundan farklı olmaktadır. Tedavinin verildiği grup ile kontrol grupları arasında sıklıkla prognostik faktörler (yaş, cinsiyet, hastanın performans durumu, hastalığın tanısı, evresi, histopatolojisi, yapılan tedaviler) bakımından farklılıklar vardır. Mevcut hasta grubunda yapılan diagnostik testler ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi metodları geçmişteki kontrol grubunda yapılmamış veya farklıda yapılmış olabilir. Bu mahzurlardan korunmanın veya minime indirmenin yolu geçmiş vakalardan kontrol grubunun seçimi yapılırken mümkünse kontrollerin aynı enstitüde geçmiş yıllarda tedavi görmüş hastalardan seçilmesidir.

Randomizasyon (Randomization)

Randomizasyonun araştırma projelerinde çok önemli bir yeri olup biazlardan korunmanın en iyi yoludur (9). Hasta grupları arasında mevcut olabilecek prognostik farklılıklar randomizasyon ile minimize edilebilir. Randomizasyon açık ve kapalı (körlü) olmak üzere iki türlü yapılabilir. Açık randomizasyonda doktor verdiği tedaviyi hasta ise aldığı tedaviyi bilmektedir. Körlü randomizasyon çalışmaları ise çift körlü (Double Blind) veya tek körlü (Single Blind) olmak üzere yine ikiye ayrılırlar. Randomizasyonda körün kullanımı çalışmanın bilimsel değerini önemli ölçüde arttıracak gibi yanlış tutumuda (Bias) ortadan kaldıracaktır. Çift körlü çalışmalarda ne doktor nede hasta randomize edilen iki ilaçtan hangisinin verildiğini veya alındığını bilmezler. Tek körlü çalışmalarda ise doktor

verilen ilacı bilmekte fakat hasta bilmemektedir. Özellikle çift körlü çalışmalarda doktor hangi ilacın verildiğini bilmediğinden tedavinin etkinliğinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesinde bias minimele inmektedir. Buna rağmen randomizasyon için çeşitli eleştiriler yapılmış ve bu metodun yerine eskiden tedavi görmüş (historical controls) grupların kontrol olarak kullanılması önerilmiş isede iki grup arasındaki prognostik faktörleri randomize bir çalışmadaki gibi eşlemek mümkün olmamaktadır. Bu yüzden prognostik faktörler göz önüne alınarak yapılan bir randomize çalışmanın değeri çok büyüktür. Buna rağmen yinede bazı bilinmeyen prognostik faktörler her zaman var olup randomizasyonun sonucunu etkileyebilir. Bilinmeyen bu prognostik faktörlerin negatif yönde etkisini azaltmanın tek yolu randomize çalışmadaki hasta sayısını yüksek tutmaktır. Genel olarak denilebilirki randomizasyon metodu biazı minimele indiren ve hasta seleksiyonunu önleyen değerli bir metottur. Fakat bu demek değildirki randomize çalışmalar medikal progresyon için mutlaka gereklidir. Bilinmelidirki tıptaki bir çok ilerlemeler ve buluşlar randomize olmayan çalışmalarla sağlanmıştır. Bir örnek verilirse, tedavisi olmayan ve prognozunun çok kötü ve öldürücü olduğu bilinen bir hastalıkta yeni bir tedaviyi denemek için randomize çalışma yapmaya gerek yoktur, çünkü böyle bir durumda biazı zaten yer yoktur ve %100 öldürücü olan bir hastalıkta denenen tedavinin sonucunu açıkca görmek mümkündür (10). Bundan dolayı denebilirki prognozu çok kötü olan ve öldürücü olduğu bilinen hastalıklarda hala randomize olmayan çalışmaların yeri vardır. Randomize olmayan çalışmalarda kontrol grupları bütün detayları ile birlikte çok iyi tanımlanmalı ve prognostik faktörlere ait özellikler dosyalardan iyice incelenerek kaydedilmelidir.

Yukarıda değindiğimiz gibi açık (körsüz) randomize çalışmalarda hasta ve doktor verilen tedaviyi bilmektedirler, bundan dolayı açık randomize çalışmalarda en çok dikkat edilecek hususlardan biriside randomizasyonu yapan doktorun randomize edilen tedaviler

bakımından bir ön yargısı (bias) olmaması ve varsa bile böyle bir ön yargıyı randomizasyona mümkün olduğunca aksettirmemelidir. Randomizasyon yapılan hastaya protokol hakkında bilgi verilirken , randomizasyonu yapan doktorun yapılan tedavi metodlarının etkinliği hakkında ön yargılarını hastalara yansıtmaması gerekmektedir (11).

Stratifiye Randomizasyon

Eğer randomize bir çalışmada çok önemli olduğu bilinen prognostik faktörler var ise , bu faktörlerin randomize edilen gruplar arasında eşit dağılımı için stratifikasyon yapılması gerekmektedir. Örneğin non-Hodgkin lenfomaların Low, intermediate ve high-grade olmak üzere 3 ayrı klinikopatolojik tipi olup bunların seyri, tedaviye cevapları ve prognozları birbirinden farklıdır, işte böyle bir hasta grubunda yeni bir tedavinin etkinliğini araştırmak için yapılan randomizasyonda, her iki kolda eşit sayıda low, intermediate ve high-grade hastanın bulunmasını sağlamak için yapılan ayarlamalar stratifikasyonu oluşturmada ve patolojik grupların eşit dağılımı sağlıklı bir sonuç alınmasını sağlamaktadır. Stratifikasyon çok önemli olmakla birlikte, stratifiye edilen faktörlerin sayısının artması ve her bölümdeki hasta sayısının az olması sonuçları negatif yönde etkileyecektir. Stratifikasyonu sınırlı tutmak ve sadece prognozda çok önemli olduğu gösterilmiş olan faktörlerin stratifiye edilmesi çok önemli olmaktadır. Özet olarak söyleyebilirizki randomize çalışmalarda stratifikasyonun yapılması gruplar arasında oluşabilecek ve istatistiksel ayarlamalarla ortadan kaldırılamayan dengesizlikleri minimele indirebilmektedir.

Çapraz Randomizasyon (Cross-over Designs)

Bu metotda hasta, hem hasta hemde kontrol görevi yapmaktadır. Bir anlamda hasta kendisinin kontrolü olarak kullanılmaktadır. Antiemetik ve ağrı tedavilerinin etkinliğinin araştırılmasında bu metoda sıklıkla başvurulabilmektedir. Örneğin kemoterapinin birinci siklusunda antiemetik alan bir hastaya ikinci siklusda plasebo verilmesi ve böylece

antiemetiğin etkinliğinin değerlendirilmesi bu metoda bir örnek teşkil etmektedir. Bu metodun amacı hem çalışmada hasta sayısını azaltmak ve hemde aynı hastanın kendisinin kontrolü olmasını sağlayarak sensitiviteyi arttırmaktır. Bu metodun hastanın önceki siklusda aldığı tedaviler, hastanın durumunda meydana gelen değişiklikler ve hastanın psikolojik durumunun sonuçları etkilemesi gibi dezavantajları vardır. Bundan dolayı bu metodun kullanılması ABD deki FDA'nın Biostatistik ve Epidemiyoloji komitesince tavsiye edilmemektedir.

İnterim Analiz (Ara Analiz)

İnterim analiz genellikle faz III çalışmalarda yapılmaktadır. Araştırmanın ortasında belirgin bir zamanda araştırmayı monitorize eden grup tarafından bir ara analiz yapılabilir. Bu analiz sonucu bir tedavinin diğerine üstünlüğü açık ve kesin bir şekilde görülürse çalışma erken bitirilebilir. İnterim analiz çalışmayı bizzat yönetenler tarafından değil fakat sonuçları monitorize eden bağımsız bir grup tarafından yapılmalıdır. İnterim analiz araştırmanın ortasında yapıldığından ve hasta grupları arasında prognostik faktörlerin dağılımı açısından geçici farklılıklar olabileceğinden yanıltıcı sonuçlar verebilir. Böyle yanıltıcı sonuçlar analizden sonra araştırmanın yürütülmesinde biza, tedavi ve değerlendirmelerde değişikliklere yol açarak çalışma üzerinde zararlı bir etki yapabilir. Burada vurgulanması gereken önemli bir nokta vardır ki interim analiz sonuçları hiç bir zaman ulusal ve uluslararası toplantılarda kesinlikle takdim edilmemelidir, çünkü çalışma henüz bitmemiştir. Aynı şekilde interim analiz sonuçları bilimsel dergilerde kesinlikle yayınlanmamalıdır.

Klinik Araştırmada Hasta Sayısının Önemi

Staquet ve arkadaşları ve Zelen (12,13) hasta sayısının düşük olduğu küçük araştırmalarda elde edilen çoğu pozitif sonuçların yanlış pozitif (false positive) sonuçlar olabileceğine işaret etmişler ve küçük çaplı araştırmaların bir çoğunda istatistiksel açıdan anlam-

lı bir fark olmadığı halde P değerinin 0.05 veya altında bulunabilme şansının %5 olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar literatürde küçük çalışmalarda verilen ve istatistiksel öneme ulaşan sonuçların okuyucu tarafından dikkatle yorumlanması gerektiğini vurgulamışlardır. Hasta sayısının arttırılmasıyla küçük çalışmaların elimine edilmesi false-positive sonuçları minimize edebilir. Bu durum göz önüne alınarak bir çok araştırma projesi hasta sayısını başlangıçta yüksek tutmaya çalışmakta fakat enstitünün küçüklüğü veya enstitüler arası kooperasyonun bozukluğu nedeniyle hasta sayısındaki hedefe ulaşamamakta ve buda sonuçta yanlışlıklara yol açmaktadır (13).

Verilerin değerlendirilmesi (Data Analysis)

Datanın değerlendirilmesi klinik çalışmalarda çok önemlidir. Her çalışmada profesyonel bir istatistikçi bulunmalı ve çalışmanın başından sonuna kadar mümkünse hep aynı istatisyen kullanılmalıdır. Verilerin değerlendirilmesi doktor ve istatistikçi iş birliği ile yapılmalıdır. Birden fazla parametrenin değerlendirildiği ve bir parametrenin diğerleri ile olan ilişkisine bakıldığı multivariate analizler (Regression Model) mutlaka bir istatistikçi tarafından yapılmalıdır. Özellikle birden fazla enstitünün katıldığı çalışmalarda data değerlendirmesi ayrı bir tecrübe olayıdır. Data analizi ile ilgili kurallar aşağıda verilmiştir (14).

- 1) Data formları mümkün olduğunca basit ve açık olmalıdır.
- 2) Hastalar hakkında mümkün olduğunca detaylı bilgi toplanmalıdır.
- 3) Tedavinin verilmiş şekli ve yöntemi her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Her hasta için ayrı değerlendirme yapılması daha sonraki hastalarda yapılacak muhtemel hataları önleyecektir.
- 4) Data formları sadece uzman personel tarafından ve hatta standardı sağlamak bakımından hep aynı kişi tarafından doldurulmalıdır.
- 5) Gereksiz bazı epidemiyolojik, psikososyal

ve cevaplandırılması zorunlu olmayan sorular mümkünse formda yer almamalıdır.

6) Araştırmanın hemen başında verileri (data) kompütüre verecek ve takip edecek uzman bulunup çalıştırılmalıdır. Veriler geldikçe kompütüre verilmez. Dataların kompütürüze edilmesinin çalışma sonuna bırakılması hem fazla personel gerektirecek hemde yanlışları arttıracaktır.

7) Data elde edilmesinde ve analizinde ortaya çıkan problemlere çok önem verip hemen çözüm aranmalıdır.

Özellikle birden çok enstitünün katıldığı çalışmalarda data değerlendirilmesi zor olduğundan bu kuralların titizlikle takip edilmesi gerekmektedir.

Etik

Tıbbi çalışmalar ve yeni tedavilerin uygulanması için hastadan muvafakat formu (Consent Form) alınması yeni bir durum değildir. Bunun kökeni 200-250 yıl gerilere gitmekte ve hatta Osmanlı imparatorluğu döneminde tabiplerin kullandığı muvafakat formuna ait belgeler "The Lancet" te yayınlanmıştır (15). Özellikle ikinci dünya savaşında nazilerin yahudiler üzerinde yaptığı dehşet verici ve hiç etik olmayan deneylerden sonra batı toplumlarında ve özellikle ABD de muvafakat formları ve buna ait uygulamaya titizlikle dikkat edilmektedir. Muvafakat formlarının yetersizliği ve usulüne uygun muvafakat (consent) alınmamasından dolayı son 25-30 yılda ABD de bir çok malpractice (yanlış tıbbi tetkik ve tedavi) davaları açılmıştır. Muvafakat alınırken en önemli dikkat edilmesi gereken durum muvafakatın araştırmayı yapan doktor tarafından bizzat hastanın kendisinden veya hasta hukuksal olarak yetersizse hastanın legal vekilinden alınmasıdır. Muvafakat formu alınırken hastaya tedavi ve tedaviden beklentiler, tedavinin muhtemel toksik etkileri ve bunlar ortaya çıkarsa nasıl tedavi edileceği konusunda açık bilgi verilmelidir. Hastaya bu konuda herhangi bir baskı yapılmamalı hatta muvafakat alınmasında baskı hissi verecek her hareket ve konuşmadan kaçınılmalıdır. Muvafakat formu hasta tarafın-

dan okunup anlaşıldıktan sonra imzalanmalıdır.

Bir muvafakat formunda olması gereken temel elementler şunlardır:

- 1) Çalışmanın bir araştırma projesi olduğunun belirtilmesi ve çalışmanın amacı ve yapılacak deneysel prosedürlerin açıklanması
- 2) Hastaya ortaya çıkması muhtemel risklerin açıklanması
- 3) Hasta için beklenen faydaların belirtilmesi
- 4) Mümkünse alternatif tedavi metotlarının belirtilmesi
- 5) Kayıtların gizli tutulacağı ve verilerin yalnız araştırma ekibi tarafından kullanılacağı konusunda hastaya güvence verilmelidir.
- 6) Tedaviye bağlı yan etkiler ve fonksiyon bozuklukları olması halinde hastanın tedavi ve bakımına dair güvence muvafakat formunda verilmelidir.
- 7) Tedaviye bağlı toksisite çıktığında hastanın kiminle temas etmesi gerektiği ve bu kişinin telefon ve çağrı numaraları formda verilmelidir.
- 8) Bu araştırmaya katılıp katılmamanın tamamen hastanın kendi rızasına bağlı olduğu muvafakat formunda belirtilmelidir.
- 9) Muvafakat formu hastaların anlayacağı dilden yazılmalı ve karışık tıbbi terimlerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Araştırma Analizinden Bazı Hastaların Çıkarılması (Exclusion)

Analiz sırasında hastaların bazılarının tedavideki farklılık, erken ölüm veya diğer sebeplerden dolayı elimine edilmesi ciddi biza ve yanlış sonuçlara yol açabilmektedir. Analiz sırasında mümkün olduğunca hastaların hepsi birlikte analiz edilmelidir. Data analizi yapan uzmanların bazılarında tedavi sonucu ölen veya prognozu kötü olan veya tedavisi tam olmayanları analizden çıkarmak gibi çok ciddi yanlış bir eğilim vardır. Bu tutum sonucun yanlış pozitif (false positive) olarak çıkmasına yol açmaktadır. Yine bazı analizcile-

rin sık yaptığı bir hata ise tedaviyi iyi tolere edemeyen, ölen veya prognozu kötü olan hastaları ayrı kategoride analiz etmeleridirki buda yine yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır.

Meta-analiz

Meta-analiz, belirli bir alanda yapılmış olan klinik araştırmaların kantitatif bir özetidir. Meta-analiz basit bir literatür incelemesi olmayıp, belirli bir konuda yapılmış çalışmalar toplanıp bunlar tek tek analiz edildikten sonra kombinasyon yapıp genel bir sonuç çıkarılmaktadır. Meta-analiz özellikle sosyal bilimlerde yaygın olarak kullanılmış ve özellikle psikoloji ve eğitim bilimlerinde oldukça popüler olmuştur. Genel olarak meta-analize bakış ve bu yöntemin değeri hep tartışmalı olmuştur. Meta-analizin en büyük mahsurlarından birisi metot ve uygulama yönünden tam olarak birbirine benzemeyen çalışmaların kombine edilmesiyle bulunan bir sonucun aşırı bir şekilde vurgulanmasıdır (17). Meta-analize yapılan bu kritik sonucu son yıllarda istatisyenler meta-analize yeni bir metot ve yaklaşım getirmişlerdir (18). Bu yeni yaklaşımda meta-analize sadece düzenli randomize çalışmalar ilave edilerek tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir. Belirli bir konu ile direk ilgili randomize çalışmaların meta-analize alınmasının temel amacı biazı ve yanlış sonuçları önlemek olmaktadır. Yinede belirgin bir konuda yapılan farklı araştırmalarda metot, uygulama ve verilen tedavilerin dozlarının farklı olmasından dolayı meta-analiz sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. Meta-analizlerin sonuçlarını rapor ederken okuyucuların sonuçları iyi değerlendirmesi ve toplanan çalışmalar arasında sonuca fazla etkili olan veya ortaya çıkan sonuçta büyük payı olan bir çalışma olup olmadığını görebilmeleri için mümkünse her çalışmanın önemli verileri tek tek meta-analizde verilmelidir. Örneğin bir meta-analizde 15 çalışma varsa ve bunlardan sadece bir veya ikisinin varlığı sonucu etkiliyorsa yapılan konklüzyon muhtemelen yanlış olacaktır. Ne olursa olsun, meta-analiz hiç bir zaman iyi bir şekilde planlanan büyük ve tek bir randomize ça-

Tablo 2

- 1) Özet (Abstract)
- 2) Giriş (Introduction)
- 3) Hasta Karakterleri ve Metodlar (Patient Characteristics and Methods)
- 4) İstatistik (Statistics)
- 5) Sonuçlar (Results)
- 6) Tartışma (Discussion)
- 7) Kaynaklar (References)

alışmanın yerini tutamaz. Fakat belirgin bir konuda mümkün olduğunca benzeyen dünyadaki bütün randomize çalışmaların birlikte analiz edilip sonucun çıkarılması klinisyenlere tanı ve tedavide yol gösterici olabilir (18).

Klinik Araştırma Sonuçlarının Rapor Edilmesi ve Yayınlanması

Etkin bir analiz ve bunun sonuçlarının ulusal veya uluslararası dergilerde yayınlanması klinik araştırmaların en önemli bölümlerinden birisini oluşturmaktadır. Araştırma sonuçlarının analizi ve yayınlanması ayrı ve hatta ayrıcalıklı bir tecrübe olup, bu konu ayrı bir bilim dalıdır diyebiliriz. Bir makalede bulunması gereken ana başlıklar Tablo 2'de verilmiştir.

1) Makalenin özet (abstract) bölümü 300-350 kelime ile sınırlı olacak şekilde kısa olmalı ve özeti okuyan okuyucu araştırma hakkında kaba bir bilgi sahibi olmalıdır.

2) Giriş bölümü mümkünse 2 veya 3 paragraf olmalı ve çalışmanın amacını belirtmelidir.

3) Hasta karakterleri ve metodlar (Patient Characteristics and Methods) bölümünde çalışmaya katılan bütün hastaların özellikleri detayları ile verilmelidir. Başlangıçta çalışmaya alınmak istenen fakat araştırmaya uygunluk kriterlerini karşılamadığı için elimine edilen hastaların sayıları mümkünse belirtilmelidir. Yine bu bölümde tedaviye cevabın ve semptomların, tedaviye bağlı toksisitelerin nasıl ve hangi kriterlerle değerlendirildiği gerekirse literatür verilerek belirtilmelidir. Çalışmanın başlama ve bitiş tarihleri verilmeli-

dir. Her yıl kaç hastanın alındığı belirtilmelidir. Bu araştırmanın aksamadan akıcı bir şekilde devam edip etmediğini gösterir. İki yılda bitirilmesi planlanan ve toplam 40 hasta içerecek bir çalışmanın 6-7 yılda bitirilmiş olması yılda sadece 6 veya 7 hastanın çalışmaya alınabildiğini ve çalışmayı yavaşlatan aksaklıklar olduğunu gösterir. Bundan dolayı az sayıda hastanın katıldığı ve uzun yıllar sonra bitirilen çalışmalar genellikle yayınlanmamakta ve reddedilmektedir.

4) Çalışmada kullanılan istatistik metodlar (örneğin univariate veya multivariate gibi) makalede tanımlanmalıdır. Genel yaşam (overall survival) ve hastalıksız yaşam (disease-free survival) oranları verilirken hangi tarihten itibaren hesaplamaların yapıldığı belirtilmelidir. Genellikle bu hesaplamalarda kullanılan tarih ana tedavinin verildiği ilk gündür. 5) Makalenin sonuçlar (Results) bölümünde verilen tedavinin toksisiteleri, mortalite oranları, tümörün relapse oranı, genel yaşam ve hastalıksız yaşam oranları bu bölümde verilmelidir. Bu parametrelerle ilgili grafik ve şemalarda bu bölümde verilmelidir. İstatistiksel hesaplamalarda P değerinin önemli olması için 0.05 in altında olması gerekmektedir. P değerinin 0.05 ile 0.09 arasında olması sonucun önemliliğe bir eğilimi (tendence) olduğunu fakat tam bir önem düzeyine ulaşmadığını gösterir. Bundan dolayı

hastalığın biyolojisi veya kliniği ile çok uyumlu olan ve P değeri yaklaşık 0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak önemli kabul edilmelidir. Hastalığın biyolojisi veya kliniği ile uyumlu olmayan veya beklenmeyen sonuçlar rapor edilmeli fakat dikkatle yorumlanmalıdır.

6) Makalenin tartışma (Discussion) bölümü kısa olmalı ve mümkünse iki sayfayı geçmemelidir. Makalenin yazılması en zor bölümü tartışma bölümü olup geniş bir tecrübeyi gerektirmektedir. Yayın sırasında makaleye en çok kritikler tartışma bölümü için olmaktadır. Bundan dolayı yeni makale yazmaya başlayanlar mümkünse tecrübeli öğretim üyelerinin yardımını talep etmelidirler. Tartışma bölümünü en iyi bir şekilde yazabilmek için konu ile ilgili geniş bir literatür taraması yapıp toplanılan makaleler gözden geçirilmelidir. Bu bölümde çalışmada bulunan sonuçlar sıralı bir şekilde literatür ile bağlantılı olarak tartışılmalıdır. Özellikle literatürle paralel veya zıt bulunan sonuçlar tartışılmalı ve gerekli izah yapılmalıdır. Literatürde bulunmayan yeni bir sonucun bulunması tartışmanın önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

7) Makalenin kaynaklar (references) bölümünde konu ile direkt ilgili olan yayınlar verilmeli ve mümkün olduğunca yeni ve güncel yayınlardan oluşmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bull JP: The historical development of clinical therapeutic trials. J Chronic Dis 10:218-248, 1959.
2. Tukey JW: Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. Science 198:679-684, 1977.
3. Peto R: Clinical trial methodology. Biomedicine 28:24-36, 1978.
4. Schneiderman M: Non-objective art and objective evaluation in cancer chemotherapy. In Brodsky I, Kahn SB, Moyer JH (eds): Cancer Chemotherapy, pp 67-76. New York, Grune-Stratton, 1969.
5. Woolley PV, Schein PS: Clinical pharmacology and phase I trial design. In De Vita VT Jr, Busch H (eds): Methods in Cancer Research, Vol XVII, cancer drug development Part B, pp 177-198. New York, Academic Press, 1979.
6. Schneiderman MA: Mouse to man: Statistical problems in bringing a drug to clinical trial. In Proc Fifth Berkeley Symp Math Statist Prob, Univ of California 4:855-866, 1967.
7. Herson J, Carter SK: Calibrated phase II clinical trials in Oncology. Stat Med 5:441-447, 1986.
8. Moertel CG, Schutt AJ, Hahan RG, et al: Effects of patient selection on results of phase II chemotherapy trials in gastrointestinal cancer. Cancer Chemotherapy Rep 59:257, 1974.
9. Lasagna L: The controlled clinical trial : Theory and practice . J Chronic Dis 1:353-367, 1975.
10. Silverman WA: The lesson of retrolental fibroplasia. Sci Am 236(6):100-107, 1977.
11. Hellman S: Editorial : Randomized clinical trials and the doctor-patient relationship. Cancer Clinical Trials 2:189-193, 1979.
12. Staquet MJ, Rozenzweig M, Von Hoff DD, et al: The delta and epsilon errors in the assesment of cancer clinical trials. Cancer Treat Rep 63:1917-1921, 1979.
13. Zelen M: Strategy and alternate randomized designs in cancer clinical trials. Cancer Treat Rep 66:1095-1100, 1982.
14. Wright P, Haybitte J: Design of forms for clinical trials. Br Med J 2: 259-530, 590-592, 650-651, 1979.
15. Ajlouni KM: History of informed consent. The Lancet Vol 346, pp 980, 1995.
16. Simon R, Wittes RE: Methodologic guidelines for reports of clinical trials. Cancer Treat Rep 69:1-3, 1985.
17. Slavin R: Meta-analysis in education: How has it been used? Educ Res 6-15, 1984.
18. Yusuf S, Simon R, Ellenberg S: Proceedings of the workshop on methodologic issues in overviews of randomized clinical trials. Stat Med 6:217-409, 1987.