

BİLİMSEL ARAŞTIRMALARDA PLANLAMA VE TASARIM

Hamdi AKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA
hamdiakan@gmail.com

ÖZET

Bir bilimsel araştırma yapmak, o gün içerisinde akla gelen parlak bir fikri hemen denemeye başlamak gibi bir şey değildir. Ciddi bir birikim, deneyim, eğitim ve altyapı gerektirir. Araştırmanın başarısı, daha çalışmaya başlamadan sağlam bir hipotez, doğru metodoloji ve istatistik yaklaşımın önceden belirlenmesi ve uygun tasarım ile olur. Bu yazıda bu konuların ayrıntılarına değinilecektir.

Anahtar sözcükler: bilimsel araştırma, körleme, metodoloji, placebo, randomizasyon, tasarım

SUMMARY

Design and Methodology in Clinical Trials

Researching a subject does not mean to test a bright idea immediately on the same them. In order to conduct a successful research, a strong scientific backup, education, experience and infrastructure are essential. A good research starts with building a strong hypothesis, using the right methodology and statistical approach and appropriate design. This manuscript details some of these factors.

Keywords: blinding, design, methodology, placebo, randomization, scientific research

Bir araştırmanın başarılı olup olmayacağı, önemli oranda, araştırma yapılacak kurumda çalışmanın başlamasından önce belirlenir. Çalışma başladıktan sonra çalışmanın yürütülmesi sırasında dikkat edilmesi gereken çok nokta varsa da, bunlar genellikle çalışma süreci içerisinde düzeltilme şansına sahiptir. Ancak, çalışma tasarımı ve planlanmasında yapılan hataların çalışma sırasında düzeltilmesi için çok geçtir⁽¹⁾. Bir klinik araştırmanın sağlıklı yürütmesi için iki aşamanın da sağlıklı olması gerekmektedir:

1. Araştırmanın tasarımı,
2. Araştırmanın planlanması.

1. Araştırmada tasarım

Araştırmaların temel amacı, bilgi birikimi sağlamaktır. Elde edilecek bilgiler klinik araştırma yapılıyorsa hastalıkların nedenlerini, görülme sıklıklarını, risk faktörlerini ve prognozlarını ortaya koyarken, bunların tanılarının nasıl konacağını, profilaksi ve tedavileri için yapılması gerekenleri bize gösterir. Bu bilgiler karşımıza iki şekilde çıkabilir:

- a. Şans,
- b. Araştırmalar.

Şans faktörünü küçümsemek gerekir. Şansın da çeşitli tipleri vardır: Kör şans, eylemli şans, şansın desteği ve çarpık şans bunlar arasında sayılabilir. Örneğin; çok seyrek görülen bir hastalığın karşınıza gelmesi kör şans iken, Prof. Erlich'in sifiliz tedavisi için bir madde araştırırken incelediği 606. madde olan Salvarsan'ı bulması eylemli şansa, Fleming'in penisilini şans ile 1929 yılında bulması, ancak onun pratik önemini 1939 yılında anlaşılması şansın desteğine, bir probleme çok farklı açıdan bakarak sonuç elde edilmesi ise çarpık şansa örnektir. Şüphesiz ki, günümüzde bilginin şans ile elde edilmesi artık geçerli bir yöntem değildir. Bunun yerini araştırmalar, konumuzla ilgili olarak klinik araştırmalar almıştır. Araştırma yapmak yalnız bilgi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda araştırmacıya da yararı olur. Bu yararlar arasında; bilimsel davranış biçimi geliştirmek, bir konuyu derinlemesine inceleme şansı bulmak, kütüphane ve bilişim sistemlerini kullanabilme becerisi kazanmak, tıbbi literatüre eleştirel gözle bakabilmek,

özel ilgi alanları ve yetenekler geliştirebilmek, diğer çalışma arkadaşlarının davranış biçimlerini kavrayabilmek ve akademik yükselme sağlamak gelir.

Tasarım aşaması, klinik araştırmacının aklına gelen bir fikir ile başlar. Ancak şüphesiz ki, her fikir araştırmaya dönüşmez, önemli olan bu fikrin formüle edilebilir bir hipoteze dönüşmesidir. Bu hipotez araştırma yolu ile analiz edilir, sonuçları teze dönüşür, sunulur ve eğer antitezler gelişmiş ise tartışılarak sonuca ulaşılır.

Hipotezin yapılabilir olması için yeterli hasta sayısına ulaşılabilmesi, çalışmayı yürütmek için gerekli teknik alt yapı ve birikim olması, zaman ve bütçe açısından karşılanabilir olması ve kapsamının çok geniş olmaması gereklidir. İlgi çekici olma koşulu, daha çok araştırmacı için geçerlidir. Bunun nedeni çalışmanın araştırmacı tarafından yürütülecek olmasıdır. Araştırmacıya ilginç gelmeyen bir hipotezin çalışmasının başarı ile tamamlanması güçtür. Yeni olması, bir önceki çalışmayı genişletmesi, daha önceki çalışmalarını destekler ya da reddeder olması veya bilgiler üretmesi anlamına gelir. Geçerlilik ise bilimsel bilgi, klinik ve halk sağlığı ya da gelecek bilimsel araştırmalarla ilişkili olması anlamına gelir.

Nasıl araştırıyoruz ?

Bilgi edinmenin değişik ve farklı aşamaları vardır. Araştırmalar tanımlayıcı (deskriptif) ve analitik olmak üzere iki gruba ayrılabilir^(1,2,3):

1. Tanımlayıcı araştırmalar

a. Olgu sunuları ve seriler (ör. Faktör 9 eksikliğinin Christmas adlı hastada saptanması)

b. Sürveyanslar

2. Analitik araştırmalar ikiye ayrılır:

A. Gözlemsel araştırmalar

B. Girişimsel araştırmalar

A. Gözlemsel araştırmalar

a. Kohort çalışmalar: Gruplarda risk faktörleri, hastalık seyirleri vb. incelemek (longitudinal çalışmalar). Uzun süreli ve büyük çalışmalardır.

b. Olgu-kontrol çalışmaları: Hastalıklı bireyleri hastaliksız kontroller ile

geriye dönük karşılaştırmak. Retrospektif ve daha kolaydır.

c. Kesitsel: Bir grupta belli bir süre içerisinde ölçüm yapmak.

Gözlemsel araştırmaların bazı dezavantajları vardır. Bu araştırmalarda incelenen faktörler kontrol dışındadır, gözlemleri aynı koşullarda tekrarlamak olanaksızdır, incelenen faktörler dışındaki faktörler sabit tutulamaz, neden-sonuç ilişkisi kesin olarak saptanamayabilir, "neden"den çok "ilişki" saptanır.

B. Girişimsel araştırmalar:

a. KLİNİK ARAŞTIRMALAR

b. "QUASI-EXPERIMENTAL" ARAŞTIRMALAR (Öncesi-Sonrası çalışmaları)

a. KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Bir klinik durumda uygulanan girişimin etkisini ve değerini, kontrol grubu ile karşılaştırmak amacıyla yapılan prospektif çalışmaya "KLİNİK ARAŞTIRMA" adı verilir⁽²⁾. Klinik çalışma ve deneme de aynı anlamda kullanılmaktadır. Genellikle klinik araştırma denince akla hep ilaçlarla yapılan araştırmalar gelirse de, girişim yalnız ilaç anlamına gelmez. Cerrahi ve benzeri invazif girişimler, tıbbi cihaz ve protezler, diyetler, fizik tedavi ve tanı araçları bu kapsama girmektedir.

Klinik araştırmalarda incelenen faktörler kontrol altındadır, deneyi her zaman tekrarlamak olanaklıdır, incelenen faktörler dışındaki faktörler sabit tutulabilir ve neden-sonuç ilişkisi kesin olarak saptanabilir. Bu avantajlar nedeni ile klinik araştırmalar modern tıp eğitiminin en önemli noktalarından biri olan "kanıta dayalı tıp"ın temel dayanağıdır.

Klinik araştırmalarda tasarım

Çalışma metodolojisi: Çalışma metodolojisinde temel unsur taraf tutmayı (bias) önleyecek tedbirlerin alınmasıdır. Taraf tutma, isteyerek ya da istemeden yapılan ve sonuçları sistematik olarak bir kola doğru değiştiren bir yaklaşımdır. Genellikle bir kola durumu daha iyi olan hastaları seçmek, taraf tuttuğunuz kola daha iyi bakım yapmak ya da diğer koldaki hastayı hızla çalışma dışı bırakmak gibi davranışlar buna örneklerdir. Taraf tutmayı önlemek için rando-

mizasyon ve körleme gibi tekniklerin kullanılması gerekmektedir. Yine metodolojiyi belirlerken gönüllü sayısının, alım ve dışarda bırakma kriterlerinin doğru belirlenmesi de çalışmanın sağlıklı olması bakımından çok değerlidir. Buna göre metodolojik yaklaşımlar dört başlıkta incelenebilir:

a. Denek sayısı ve çalışmaya alınma-dışarıda bırakılma kriterleri: Bir çalışmaya alınacak denek sayısını belirleyen çeşitli faktörler vardır. Özellikle ilaçlarla yapılan klinik araştırmalarda hangi faz çalışma yapıldığı denek sayısı ile yakından ilgilidir.

b. Kontrol grubu seçimi ve deneklerin çalışmaya nasıl alınacağı (randomizasyon): Klinik araştırmalarda etkinlik sınanması yapılacaksa, en etkin yöntem karşılaştırmalı çalışmalardır. Bu durumda özellikleri araştırılan ilaç ya da yönteme "aktif ilaç" ya da "aktif yöntem" denir. Bunun karşılaştırıldığı etkin ya da etkin olmayan (plasebo) ilacın verildiği gruba "kontrol grubu" denir. Kontrol grubuna eğer tedavi verilecekse, sınanan durum için en geçerli standart tedavi verilmelidir. Bir klinik çalışmada, kontrol grubunun bilinen bir standart tedavi varken daha zayıf etkili bir tedavi alması ciddi bir etik sorundur.

Kontrol grubunda karşılaştırma işlemi çeşitli şekillerde yapılabilir:

- Kontrol grubuna etkin olmayan ilaç verilebilir (plasebo),
- Kontrol grubuna hiçbir tedavi verilmeyebilir (o durum için geçerli ve standart tedavi varsa, bu olanaksızdır),
- Kontrol grubuna araştırılan ilacın farklı bir dozu verilebilir (doz-etkinlik çalışmaları),
- Kontrol grubuna geçerliliği bilinen aktif, standart tedavi verilebilir.

Seyrek de olsa, tarihi kontroller, yani daha önceki çalışmalarda kullanılan denekler kontrol grubu olarak seçilebilir.

Deneklerin çalışmaya alınması (randomizasyon): Bir klinik çalışma yaparken hastaları iki gruba ayırıp, bir grubu kontrol olarak kullanma fikri oldukça eskiye dayanır. Streptomisin 1943 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bulunmuş ve kısa sürede ünlü olmuştur. Sınırlı sayıda üretimi ve çok pahalı olması nede-

niyle yaygın kullanımı söz konusu olamıyordu. 1946 yılında yaklaşık 50 kg streptomisin İngiltere'de Tıp Araştırma Konseyi'ne (MRC) teslim edilmiştir. Bu miktarın önemli bir kısmı öldürücü tüberküloz enfeksiyonları için ayrılırken az bir kısmı da klinik çalışmalarda kullanılmak üzere ayrıldı. 1947 yılında kurulan MRC streptomisin çalışma grubunun istatistikçisi Sir Bradford Hill idi. Hastalar randomize olarak streptomisin + yatak istirahati alanlar ve yalnız yatak istirahati alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma 1948 yılında "British Medical Journal"da yayınlandı⁽⁴⁾. Bu çalışma, "British Medical Journal"da 1948 yılında yayımlandıktan sonra tıp tarihindeki ilk randomize klinik çalışma olarak kabul edildi⁽⁵⁾.

Randomizasyon için kullanılan en basit yöntem yazı-tura atmak ise de bu yöntem artık kullanılmamaktadır. Günümüzde yapılan klinik çalışmalarda tabakalandırma, bloklama gibi karmaşık yöntemler kullanıldığı için randomizasyon şemaları bilgisayarlar tarafından üretilmektedir. Bu şemaların, yani randomizasyon sırasının çalışma sırasında kullanılması ise aşağıda belirtildiği gibi çeşitli yöntemlerle olur.

1. Randomizasyon listeleri
2. Kart ile randomizasyon
3. Telefon ile randomizasyon
4. İnternet ile randomizasyon

c. Körleme/maskeleme yöntemleri: Klinik araştırmalarda elde edilecek sonuçların doğruluğunu etkileyen önemli faktörlerin başında çalışma tasarımı gelirken, araştırma sırasında taraf tutmayı (bias) önleyecek önlemler de bunun garantisi olarak kabul edilebilir. Randomizasyon bu önlemlerin başında gelirken, körleme yapmak; yani araştırmaya katılan tarafların hangi hasta grubuna ne verildiğini bilmemesi çok önemlidir. Körleme yapmak hastaların istedikleri tedaviyi almadıkları için çalışmadan çıkmalarını önlediği gibi, etki ve yan etki bildirimlerinin taraf tutmadan yapılmasını sağlar. Körleme ya da maskeleme yapılırken çeşitli yöntemler kullanılabilir.

Tek-kör çalışma: Eğer hasta ne aldığını bilmiyorsa, buna "tek-kör çalışma" adı verilir.

Çift-kör çalışma: Hem hastanın, hem de araştırmacının hangi tedavinin hangi gruba

uygulandığını bilmediği duruma ise “çift-kör çalışma” denir.

İç-körleme (in-house blinding): Bazı durumlarda çalışma ilacının verilmesi, çalışma konusunda bilgisi olmayan bir personele yaptırılır. Bu genellikle ilaçların verilmesi sırasında hangi ilacın ne olduğunun anlaşılabilceği durumlarda yapılır.

Çift plasebolu körleme (double-dummy): İlacın kullanımı sırasında ilaçların ne olduğunun anlaşılması olasılığı varsa yapılır. Örneğin; bir gruba intravenöz (IV), karşılaştırma grubuna tablet tedavi verilecekse, tablet alan grup ayrıca IV plasebo, IV ilaç alan grup ise tablet plasebo alır. Böylece her iki grup da hem oral hem de IV ilaç/plasebo almış olur.

Üçüncü taraf körlemesi (third party blinding): Bu durumda çalışmayla ilgilenen üçüncü kişinin taraf tutması önlenmiş olur ki, bu genellikle çalışma verilerini analiz eden istatistikçidir.

d. Uygulanacak işlem seçimi, plasebo kullanımı, eğer tedavi verilecek ise tedaviyi durdurma ya da değiştirme kriterleri:

Plasebo kullanımı: Plasebo Latince’de “iyi olacağım” anlamına gelir. Klinikte ise plasebo “tedavi edici etkisi olmayan, inaktif hap, sıvı veya toz”dur. Plasebo kullanımı klinik araştırmalara özgü bir kavram olarak görülse de, aslında günlük tıp uygulamalarında plasebo kullanımı siktir.

Klinik araştırmalarda plasebo, karşılaştırmalı çalışmalarda yan tutmayı (bias) önlemek amacıyla uygulanır. Plasebo etkisiz olarak tanımlanır da, çeşitli belirtileri; özellikle ağrıyı azaltmakta etkili olabildiği görülmektedir. Plasebonun kendinden beklenmeyen olumlu bir etki göstermesine “plasebo etkisi” adı verilir. Bunun tam tersine, etkin olmayan bir maddenin etkisiz olması gerekirken olumsuz etki göstermesine “nosebo etkisi” denir.

Plasebo etkisini belirleyen çeşitli faktörler vardır. Plasebo olarak kullanılan malzemenin

rengi bile plasebo etkisini değiştirebilir. Plasebonun rengi ile ağrıya olan etkinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine pahalı plasebo ucuzdan, kapsül plasebo tableten, intravenöz plasebo oral verileden, neşeli bir söylemle verilen plasebo normal verileden daha etkili olabilmektedir.

Klinik araştırmalarda plasebo kullanımı desteklenmekle birlikte eğer bir hastalığın bilinen etkin tedavisi varsa, plasebo kullanımı etik sorun yaratır.

b. QUASI-EXPERIMENTAL ARAŞTIRMALAR (Öncesi-Sonrası çalışmaları):

Bu çalışmalarda bir dönem izlenen bir bulguya müdahale etmek için bir girişim yapılır ve bu girişimin etkisi değerlendirilir. Örneğin hastane enfeksiyonu sıklığı yüksek olan bir hastanede üç ay bu enfeksiyon hızını gözleyip, dördüncü ayda el yıkama eğitimi yapıp (girişim), ardından üç ay daha enfeksiyon hızını gözleyip, el yıkama öncesi ve sonrası üçer aylık dönemleri karşılaştırmak böyle bir çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Akan H. Klinik araştırmalar kitabı, “Akan H, İlbars H, Ömeroğlu N (eds). 3.baskı”, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2014).
2. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of Clinical Trials., 2nd ed., St. Louis: Mosby, (1985)
3. Research Council Streptomycin in Tuberculosis Trial Committee. Streptomycin treatment for pulmonary tuberculosis, *BMJ* 1948;769-82.
4. Wang D, Bakhai A. Practical issues in trial design, analysis, and reporting: understanding the types of data and their summary statistics, *Clinical Researcher* 2004;4:30-1.
5. Yoshioka A. Use of randomisation in the MRC’s clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s, *BMJ* 1998;317(7167):1220-3. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1220>