



**TFD-KFÇG**  
TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ  
KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU  
www.tfd.org.tr/kfcg

e-Bülten  
e-Bülten



## TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2009-01 Ocak 2009

### Baş Editör:

Prof. Dr. Şule Oktay  
sule.oktay@kappa-crt.com.tr

### Teknik Editör:

Doç. Dr. Zafer Güney  
zguney@gazi.edu.tr

### Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı  
ahakici@yahoo.com

### İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu  
umitugurlu@gmail.com

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları ebulten@tfd.org.tr adresine yazabilirsiniz.

İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu'nda değişiklik yapılmıştır. Değişiklik Ek-1 başvuru dosyasında bulunması gereken evrak bölümünde 25. maddenin değiştirilmesi şeklindedir. Buna göre 25. Maddede geçen; koordinatör merkeze ait etik kurul kararı kaldırılmış, onun yerine çalışmada hakkında bilgi toplanan etkin maddeyi içeren tüm müstahzarların listesinin yer alması eklenmiştir. Kılavuzu ekte bulabilirsiniz.



## Gözlemsel Araştırmalar

Doç. Dr. Sibel Kalaça  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı AD

Bu yazıda, bir araştırmacının tipini belirleyen özellikler, gözlemsel ve deneysel araştırmaların farkı ve ayrıntılı olarak da gözlemsel araştırmaların neler olduğundan söz edilecektir. Gözlemsel araştırmaların her birisi tanıtılacak, araştırmacının tasarımı, elde edilen ölçütler, araştırmacının zorlukları ve güçlü yanları karşılaştırılacaktır. Son olarak farmakoepidemioloji bağlamında, gözlemsel araştırmaların yeri ve öneminden söz edilecektir.

### Epidemiyoloji ve epidemiyolojik çalışmalar

Epidemiyoloji, *sağlığı ilgilendiren tüm olayların dağılımının, bunların nedenlerinin ve çözüm yollarının araştırılmasında kullanılan yöntemlerin temel kurallarını öğreten bilim dalıdır.* Epidemiyolojik çalışmaların temel olarak üç amacı söz konusudur. İlk amaç, **tanı koyabilmektir.** Bir klinisyenin hastasına tanı koyabilmek için yaptığı değerlendirmelere benzeyen biçimde, epidemiyolojik çalışmalar da toplumsal düzeyde tanı koymayı amaçlar; belli bir toplum veya grupta sağlığı nelerin belirlediği ile ilgili gerekli bilginin elde edilmesini sağlar. Epidemiyolojik çalışmaların ikinci amacı, **bir hastalığın etiyolojisi, doğal seyri ve gelişimi hakkında bilgi elde etmektir.** Üçüncü olarak da epidemiyolojik çalışmalar, **hem genel toplumda hem de belli bazı gruplarda sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesine katkıda bulunur:** bu aşı hastalığı önüyor mu? veya tüberkülozda vaka bulmak amacıyla uygulanan bu program iyi çalışıyor mu? gibi.

Epidemiyolojik çalışmalar hastalıkların veya sağlıkla ilgili olayların toplumdaki ya da gruplardaki dağılımını incelemeyi amaçlayabileceği gibi bu dağılımı etkileyen faktörleri değerlendirmeyi de amaçlayabilir. İşte, araştırma tiplerinin sınıflandırılması temel olarak bu iki amaca göre yapılmaktadır: *tanımlayıcı araştırmalar ve analitik araştırmalar.* Analitik araştırmaların temel stratejisi karşılaştırma yapmaktır; bu karşılaştırma gruplar arasında olabileceği gibi grup içinde de olabilir. Tanımlayıcı araştırmalarda ise karşılaştırma söz konusu değildir. Araştırmacının amacı ve tasarımı ile ilgili ayrıntılar, araştırma grubunun nasıl seçildiği, örneklemin temsil etme gücü ve yeterliği, araştırmacının hipotezinin nasıl kurulduğu, araştırmacının yönü ve karşılaştırma grubu olup olmaması, yine araştırma tipinin belirlenmesinde dikkate alınan öğelerdir. Araştırma tiplerinin sınıflandırılmasında yukarıda sıralanan öğelerin farklı biçimde öne çıkarılmasına göre farklı yaklaşımlar söz konusu olabilir. Örneğin araştırma tipleri, müdahale araştırmaları (deneysel araştırma) ve gözlemsel araştırmalar, tanımlayıcı ve analitik araştırmalar veya araştırmacının yönünü dikkate alarak ileriye doğru, geriye doğru, yönü olmayan araştırmalar olarak sınıflandırılabilir. Ancak sonuç olarak, araştırmaları sınıflandırırken önemli bir ayırım noktası, araştırmacının deneysel bir araştırma (müdahale araştırması) mı, yoksa gözlemsel bir araştırma mı olduğudur.

### Gözlemsel ve deneysel araştırmalar

Burada, "survey" ve "deney" kavramlarını tanımlamak yerinde olacaktır. "Deney" veya "müdahale", belli bir etkene maruziyetin etkilerini incelemek/değerlendirmek amacı ile araştırmaya katılan kişilerin etkene maruz kalıp kalmayacağını araştırmacı tarafından belli bir yöntemle belirlendiği araştırmadır. Böyle bir araştırma tasarımı müdahale alan ve almayan gruplar birbiri ile karşılaştırılır. Deney, araştırmacı tarafından gerçekleştirilen "düşünülmüş-planlanmış" müdahaleler olarak tanımlanır ve tam bir deneysel araştırmada, maruz kalınacak olan etkenle ilgili karar araştırmacı tarafından belirlenir. Oysa bazı deneysel araştırmalarda (müdahale araştırması) kimin müdahale grubunda olacağı araştırmacı tarafından seçilemez. Örneğin bir hastanenin dahiliye kliniğinde enfeksiyonların önlenmesi ile ilgili yeni bir program oluşturulmuş ve uygulanmış olabilir ve yöneticiler bu yeni uygulamanın etkinliğini değerlendirmek isteyebilirler. Bu amaçla bu servisin müdahale öncesi durumu ile müdahale sonrası durumu, bir başka servisle (kontrol grubu) karşılaştırılarak değerlendirilebilir. Önce-sonra araştırmaları olarak adlandırılan bu araştırmalar tam deneysel araştırmalar değildir ve bu nedenle yarı-deneysel (quasi-experimental)

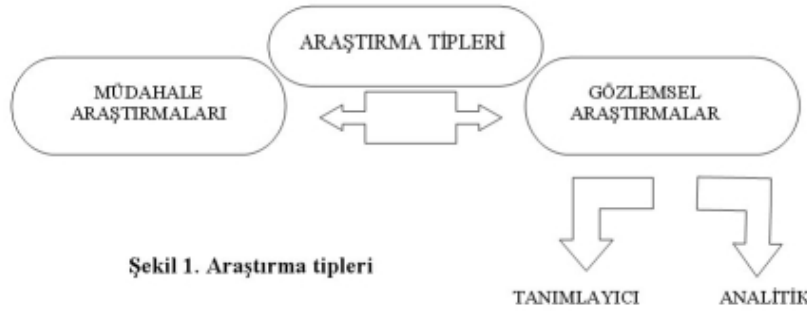
araştırmalar olarak adlandırılırlar. Aynı adlandırma müdahale ve kontrol gruplarının random olarak belirlenmediği durumlarda da kullanılır.

*İster tam bir müdahale araştırması, ister yarı-deneyssel bir araştırma olsun, bu araştırmaların tümü analitik tipte çalışmalardır.*

Survey ise "sistematik olarak bilgi toplanan ancak deneysel yöntemlerin kullanılmadığı araştırma" olarak tanımlanmaktadır. Bu özelliği vurgulamak üzere, survey için gözlemsel araştırmalar terimi de kullanılmaktadır. Gözlemsel araştırmalarda araştırmacı tarafından tasarlanmış, aktif bir müdahale söz konusu değildir. Bir örnek vermek gerekirse: obez olan ve olmayan erkeklerde kan şekeri düzeyinin gün içinde nasıl değiştiğini görmek amacıyla obez ve obez olmayan erkek katılımcılardan oluşan hipotetik bir araştırma tasarlandığını düşünelim. Bu erkeklerin nereden ve nasıl seçileceği, hangi özellikler açısından benzer olmaları gerektiği vb ayrıntılar bir yana bırakılacak olursa, bu araştırmacının bir müdahale araştırması mı yoksa gözlemsel bir araştırma mı olduğu konusunda karar vermemizi sağlayacak en önemli unsur, yukarıda tanımlandığı gibi, araştırmada araştırmacı tarafından gerçekleştirilen ve ilgilenilen sonucu etkileyecek bir müdahale olup olmadığına bakmaktır. Bu araştırmada örneğin araştırma popülasyonundaki kişilerden 6 saat arayla 4 kez kan alınacağını ve sonuçların kaydedileceğini varsayalım. Bu araştırmada, araştırmacı tarafından ilgilenilen sonucu (gün içindeki kan şekeri düzeyi değişimi) etkilemeye yönelik bir müdahale söz konusu değildir. Yalnızca mevcut durumu değerlendirmek üzere, var olan bilgiler (kan şekeri düzeyleri) ölçülmekte ve kaydedilmektedir. Bu nedenle, bu, gözlemsel tipte bir araştırmadır. Aynı araştırmada, kan şekeri düzeylerinin nasıl etkilendiğini görmek amacıyla kişilerin belli bir süre aç kalması sağlanıyor ve daha sonra kan şekeri ölçümleri yapılıyorsa, sonucu etkilemeye yönelik bir müdahale olduğundan (açlık) bu kez bir müdahale araştırmasından söz edilecektir.

### Tanımlayıcı araştırmalar

Gözlemsel araştırmaları öncelikle tanımlayıcı ve analitik olmak üzere sınıflandırmak gereklidir. Tanımlayıcı araştırmalar bir durumu tanımlamak üzere kullanılırlar. Tek başına tanımlayıcı olan bir araştırmada en belirleyici özellik, araştırma sonuçlarının bir durumu tanımlaması, ancak bu durumu açıklamak üzere karşılaştırmalar yapmıyor olmasıdır; dolayısı ile tanımlayıcı araştırmalarda karşılaştırma grubu bulunmaz. Öte yandan, analitik tipte araştırmaların da tanımlayıcı sonuçları söz konusudur; yani önce durum tanımlanır; daha sonra bu durumun nedenini ortaya koymak üzere karşılaştırmalar yapılır.



Şekil 1. Araştırma tipleri

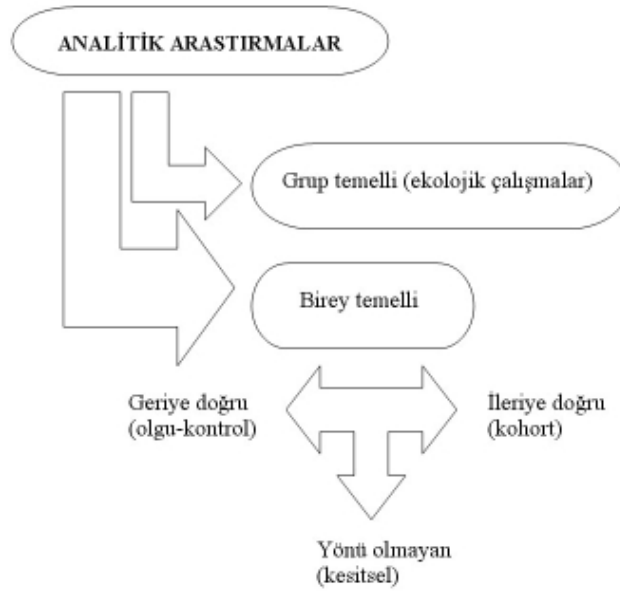
Tanımlayıcı araştırmaların bir başka özelliği, sonuçların belli bir popülasyona genellenememesidir. Genellikle sağlık kuruluşlarına başvuranlar üzerinden yapılan araştırmalar tanımlayıcı tiptedir. Örneğin bir sağlık kuruluşuna başvuranların özelliklerinin yaş, cinsiyet, başvuru sebebi vb olarak ortaya koyulduğu araştırmalar tanımlayıcı araştırmalardır. Vaka raporları ve vaka serileri de yine tanımlayıcı tipte araştırmalardır. Tanımlayıcı araştırmaların en önemli yanı, hipotez geliştirici araştırmalar olmasıdır. Bir başka deyişle, bu araştırmaların belli bir durumu kişi, yer, zaman özelliklerine göre tanımlaması ve bu nedenle bu dağılımda dikkat çekici bazı özelliklerin/yığılımların ortaya koyulmasına ve buradan da bir hipotez geliştirilmesine olanak sağlamasıdır. Geliştirilen bu hipotezin daha sonra yapılacak analitik bir araştırma ile sınanması gerekir.

### Analitik araştırmalar

Analitik araştırmalar belli bir popülasyonda, belli bir durumun nedenlerini ortaya koymayı amaçlar ve başlıca özelliği karşılaştırmalara dayanmasıdır. Örneğin sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir araştırmada, yalnızca kanser hastalarında sigara maruziyetinin belli bir oranda bulunması bir anlam ifade etmez. Sigara ile kanser arasında bir ilişkiden söz edebilmek için, kanser olmayan kişilerdeki (sağlamlar veya kontroller) sigara maruziyetini sorgulamak ve bu iki oranı birbiri ile karşılaştırmak gerekir.

### Grup temelli analitik araştırmalar

Analitik araştırmalar grup temelli veya birey temelli olabilir. Grup temelli analitik bir araştırmada grupların veya popülasyonların karşılaştırılması yapılır. Bir başka deyişle bu araştırmalarda bir grup bireyin değil, bir grup grubun incelenmesi söz konusudur. Örneğin bir grup ülkenin yağ tüketimi ile meme kanseri insidansı açısından karşılaştırdığı bir araştırma, grup temelli bir araştırmadır ve bu tür araştırmalara ekolojik çalışmalar veya korelasyon çalışmaları denir.

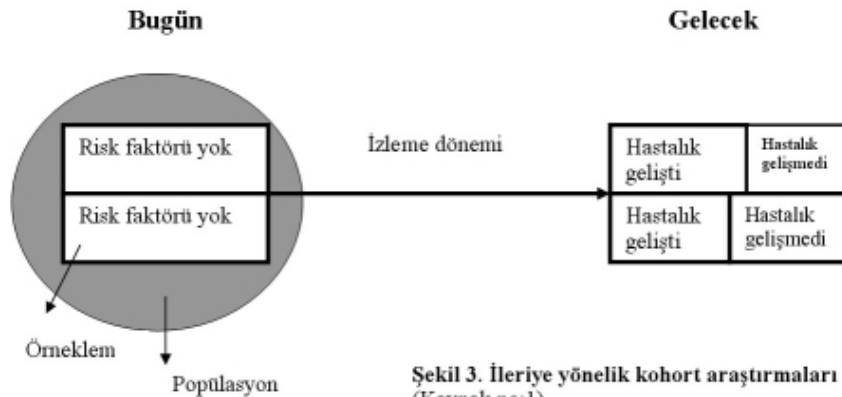


Şekil 2. Analitik araştırmaların sınıflandırılması (Kaynak no: 2)

Aynı popülasyona ait verilerin farklı zamanlarda karşılaştırıldığı çalışmalar da grup temelli çalışmalardır. Bir ülkede ortalama yağ tüketimi değişimi veya kişi başına tütün tüketimi değişimi ile mortalite hızlarındaki değişimin karşılaştırıldığı bir çalışma buna örnek olarak verilebilir; bu çalışmalar trend çalışması olarak da adlandırılır. Trend çalışmaları, ardışık kesitsel çalışmalara dayanır. Grup temelli çalışmalardan elde edilen sonuçlar veya yorumlar dikkatli yapılmalıdır; çünkü bu çalışmalar etken-sonuç ilişkisini bireysel düzeyde incelemeye ve bu nedenle analitik yorumlar açısından hata yapılmasına neden olabilir. Örneğin ülkelerin yağ tüketimi ve meme kanseri insidanslarının karşılaştırıldığı ekolojik bir çalışmada, meme kanseri olan ve olmayan bireylere ait yağ tüketimleri bilinmemekte; ancak ülkeye ait toplam veriler değerlendirilmektedir. Grup temelli analitik araştırmalar, bu nedenle sınırlılıklar içerir ve daha çok hipotez geliştirilmesine olanak sağlarlar.

### Birey temelli analitik çalışmalar İleriye yönelik gözlemsel-analitik araştırmalar

Kohort araştırmaları veya prospektif araştırmalar olarak adlandırılır. Kohort, klinik araştırmalarda belli bir süre izlenen bir grup kişi anlamında kullanılmaktadır. İleriye yönelik kohort araştırmasında, ilgilenilen sonuç açısından henüz sağlıklı olan veya hastalık gelişmemiş olan kişiler araştırmaya dahil edilir. İzlenen zaman süresi içinde, araştırmaya katılan her bir kişideki özellikler (risk faktörleri) ve beklenen sonuç değerlendirilir. İleriye yönelik kohort araştırmasının tasarımı Şekil 3'de özetlenmiştir. En iyi bilinen ve en önemli kohort araştırmalarından birisi, kardiyovasküler hastalıklara ilişkin risklerle ilgili pek çok bilgiye kaynaklık eden Framingham çalışmasıdır. Çalışma 1948'de Massachusetts'de bir kasaba olan Framingham'da başlamış, 30-62 yaş arasındaki bireyler araştırma popülasyonunu oluşturmuştur. Bu popülasyondan kalp hastalığı olmayan 5000 kişilik bir kohort grubu seçilmiş ve kişiler pek çok risk faktörü açısından değerlendirilmiştir.



Şekil 3. İleriye yönelik kohort araştırmaları (Kaynak no:1)

İleriye yönelik kohort araştırmasında araştırmacı, referans popülasyondan bir örneklem seçer. Örneklemdeki kişilerde sonuç (hastalık, ölüm, yan etki vb) değişkeni ile ilgili olduğu düşünülen değişkenler (risk faktörleri) değerlendirilir; daha sonra izlem süresi içinde ortaya çıkan sonuçlar kaydedilerek hem toplam insidans, hem de risk faktörü olan ve olmayan gruptaki insidanslar karşılaştırılır. Bu iki insidansın birbirine oranı rölatif risk (RR) adı verilen risklerin oranını verir.

Şekil 4. İleriye yönelik kohort araştırmalarından hesaplanan ölçütler

Risk faktörü	Hastalık gelişti	Hastalık gelişmesi	Toplam
Var	a	b	a + b
Yok	c	d	c + d

Risk faktörü olanlar: a + b

Risk faktörü olmayanlar: c + d

Toplam insidans: a + c / a + b + c + d

Risk faktörü olanlardaki insidans: a / a + b

Risk faktörü olmayanlardaki insidans: c / c + d

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

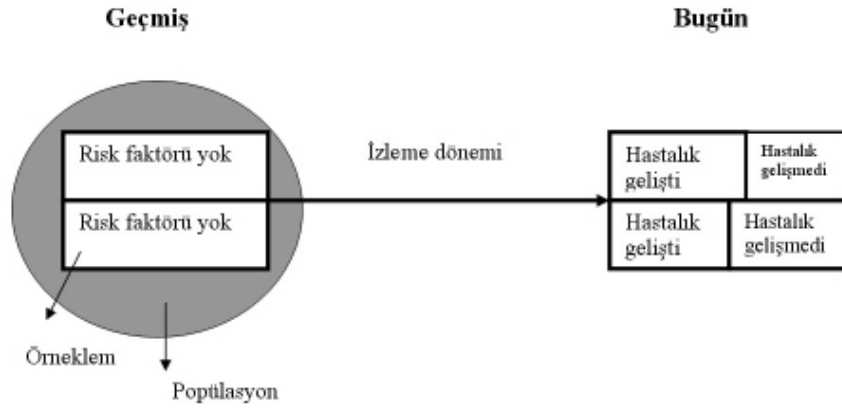
Rölatif risk bir risk katsayısı olup, risk faktörü olan kişilerde, risk faktörü olmayanlara göre belli bir sürede ilgilenilen sonucun (hastalık, ölüm, yan etki vb) ortaya çıkma riskini gösterir. RR 1 olduğunda, her iki gruptaki riskin birbirine eşit olduğu anlaşılır. RR > 1 olduğunda risk faktörü ile sonuç arasında bir ilişki olduğundan söz edilebilir. RR < 1 olduğunda risk faktörü olduğu düşünülen etkenin risk faktörü değil, koruyucu bir etken olduğu anlaşılır. Ancak, bütün araştırma sonuçlarında olduğu gibi, burada da elde edilen sonucun şansa bağlı olarak elde edilip edilmediğini anlamak için istatistik test uygulanmalıdır. RR ile elde edilen riskin şansa bağlı bir risk olup olmadığını anlamak için elde edilen bu riskin güven aralığını hesaplamak gerekir. Pek çok istatistik programı, güven aralığını % 95 veya % 99 olasılıkla hesaplayabilmektedir. Buna göre risk faktörü ile sonuç arasında gerçek (şansa bağlı olmayan) bir ilişkiden söz edebilmek için RR'in % 95 güven aralığının 1 değerini içermemesi gerekir. Aşağıda bir örnek sunulmuştur. X ilacını farklı dozlarda kullanan kişilerde belli bir ilaç yan etkisinin ortaya çıkma riskinin ileriye yönelik bir kohort araştırması ile değerlendirildiğini düşünelim. Araştırma sonunda X ilacını a dozunda kullanan kişilerde, ilacı diğer dozlarda kullanan kişilere göre yan etki gelişme riskinin daha fazla olduğunu ve rölatif riskin 1.7 bulunduğunu varsayalım. Riskin % 95 güven aralığı (0.8-1.9) ise, a dozu ile ilaç yan etkisi arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılacaktır; çünkü güven aralığına göre a dozu söz konusu yan etki açısından bazen koruyucu, bazen risk faktörü olabilmektedir; bir başka deyişle elde edilen sonuç şansa bağlıdır. Aynı RR (1.7) için, a dozunun ilaç yan etkisi ile ilişkisinden söz edebilmek için % 95 güven aralığının 1 değerini içermemesi gerekir (örn: riskin % 95 GA=1.3-1.9). Ancak unutmamak gerekir ki, istatistik test, yalnızca bulduğumuz ilişkinin şansa bağlı olup olmadığını test eder; araştırma tasarımından ve karıştırıcı faktörlerden kaynaklanan hataları kontrol edemez.

#### İleriye yönelik kohort araştırmalarının güçlü ve zayıf yönleri

İleriye yönelik kohort araştırmaları, araştırmanın başlangıcında sağlam kişilerle başladığı ve sonuç, ilişkili olduğu düşünülen faktörlerin etkisi altında ortaya çıktığı için güçlü bir tasarıma sahiptir. Bu araştırmalarda hem etken hem de sonuçla ilgili bilgiler araştırma sürecinde, araştırmacı tarafından kaydedilir ve bu nedenle geriye yönelik araştırmalara göre pek çok hata kaynağından bağımsızdır (risk faktörüne maruziyetin hatırlanmasından kaynaklanan hatalar gibi). İnsidans gibi önemli bir göstergenin hesaplanması da yine kohort araştırmasının güçlü bir özelliğidir. Ancak müdahale araştırmalarıyla kıyaslandığında, bütün gözlemsel araştırmalarda olduğu gibi bu araştırmalarda da neden-sonuç ilişkisinin yorumlanması açısından karıştırıcı faktörlerden kaynaklanan bazı sınırlılıklar söz konusudur. İleriye yönelik kohort araştırmalarının diğer bir zorluğu, özellikle nadir görülen durumların sonuç değişkeni olarak çalışılması söz konusu olduğunda, büyük bir örneklem grubunun uzun bir süre izlenmesini gerektirmesidir. Bu da, hem zaman hem de maliyet açısından önemli bir zorluk yaratır. Ayrıca izlem süresi uzadığında, izlem kayıpları söz konusu olacaktır (lost to follow up); bu da kohort araştırmasının niteliğini olumsuz yönde etkileyen faktörlerden birisidir. Kohort araştırmasının niteliği, izlem kayıplarının % 20'yi aşması durumunda önemli ölçüde azalmaktadır. Ancak hatırlatmak gerekir ki, kohort araştırmaları, gözlemsel araştırmalar içinde neden-sonuç ilişkisi açısından en güçlü tasarıma sahip olan çalışmalarlardır.

#### Geriye yönelik gözlemsel-analitik araştırmalar

Bu başlık altında *geriye yönelik kohort araştırmaları ile olgu-kontrol araştırmaları* yer almaktadır. Bir önceki bölümde ileriye yönelik kohort araştırmalarından söz edildiği ve araştırma tasarımı farklı olmasına karşın benzer ölçütler hesaplandığı için öncelikle geriye yönelik kohort araştırmalarından söz edilecektir.



Şekil 5. Geriye yönelik kohort araştırması tasarımı (Kaynak no:1)

Geriyeye yönelik kohort araştırmalarını ileriye yönelik kohort araştırmalarından ayıran temel özellik, kohortun belirlenmesi, başlangıç ölçümleri ve izlemeler dahil üzere hepsinin geçmişte yapılmış olmasıdır. Böyle bir araştırma yapmak ancak, başka bir nedenle oluşturulmuş veya var olan bir kohortta, hem risk faktörlerine hem de sonuç değişkenine ait yeterli veri bulunduğu söz konusu olabilir.

**Örnek: Geriye yönelik kohort araştırması örneği (Kaynak no: 1)**

Torasik aort anevrizmasının doğal seyri tanımlamak ve anevrizma rüptürü ile ilgili risk faktörlerini değerlendirmek amacı ile Clouse ve ark. anevrizması olan 133 hastanın tıbbi kayıtlarını değerlendirmiştir. Araştırmada şu adımlar izlenmiştir:

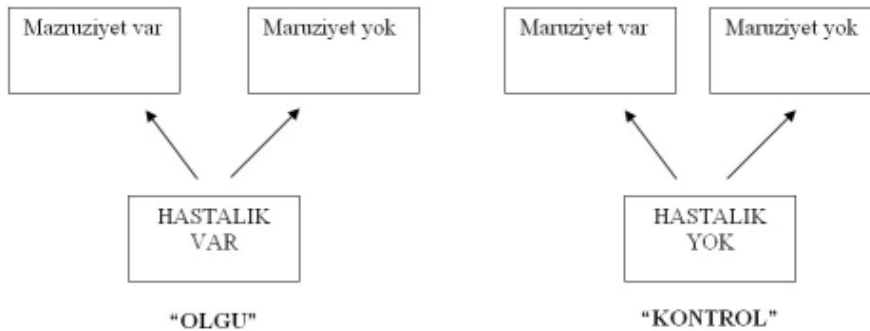
1. **Uygun kohortun belirlenmesi:** Araştırmacılar Olmsed kasabası yaşayanlarını araştırmanın popülasyonu olarak almıştır. Hastalık tanularına ilişkin veri tabanı incelenmiş ve 1980-1995'te anevrizma tanısı koyulmuş olan 133 kişi saptanmıştır.
2. **Risk faktörleri hakkında bilgi toplanması:** Hastaların kayıtları yaş, cinsiyet, anevrizmanın büyüklüğü ve tanı koyulduğunda kardiyovasküler hastalıklarla ilgili mevcut risk faktörleri açısından incelenmiş, veriler kaydedilmiştir.
3. **Sonuç değişkeni hakkında veri toplanması:** 133 hastanın tıbbi kaydı anevrizmanın rüptürle sonuçlanıp sonuçlanmadığı açısından incelenmiştir.

Araştırmanın sonuçlarına göre 133 hastada 5 yıllık rüptür riski (insidansı) % 20 olup, bu risk kadınlarda erkeklere göre 6.8 kat daha fazladır (% 95 GA= 2.3 - 20.0). Ayrıca, 6 cm'den daha büyük çapı olan anevrizmaların % 31'inin rüptüre olduğunu, buna karşın 4 cm'den daha küçük çapı olan anevrizmaların rüptüre olmadığı bulunmuştur.

İleriye yönelik kohort araştırmalarına göre bu araştırmaların zaman ve maliyet açısından önemli bir üstünlüğü söz konusudur. Sınırlılığı ise, daha önce söz edildiği gibi araştırma grubunun (kohortun) seçimi, risk faktörleri ve sonuç değişkeni ile ilgili bilgilerin toplanmasına yönelik güçlüklerdir.

**Olgu-kontrol araştırmaları**

Bu araştırma tasarımında, belli bir etkenle sonuç arasındaki ilişkinin incelenmesi için, hastalığı olan (veya ilgilenilen sonuca sahip olan) bireyler (vakalar) ve karşılaştırma yapmak üzere, ilgilenilen hastalığı olmayanlar (kontroller) seçilir. Araştırmada temel olarak hastalardaki maruziyet oranı ile kontrollerdeki maruziyet oranı karşılaştırılır.



Şekil 6. Olgu-kontrol araştırmasının tasarımı (Kaynak no: 3)

Olgu-kontrol araştırmalarında neden sonuç ilişkisinin incelenmesi için seilen olgu ve kontrollerin geriye yönelik olarak etkenle maruziyetleri sorgulanır. Olguların sayısı araştırmacı tarafından belirlendiği için, bu araştırmalardan insidans gibi bir hız hesaplanması olası değildir. Ancak rölafif riski tahmin ettirici bir risk değeri olan ve olasılıkların oranı olarak adlandırılan odds oranı (OR) hesaplanır. OR, RR gibi bir risk katsayıdır ve yine % 95 güven aralığı ile birlikte kullanılır. Olgu-kontrol araştırmalarında en önemli aşama, olgu ve kontrollerin seğimidir. Genellikle bir olguya birden fazla kontrol seçilir; bunun en önemli nedeni özellikle olgu bulmanın zor olduğu durumlarda kontrollerin sayısını artırarak örneklem büyüklüğünü, dolayısıyla araştırmanın gücünü artırmaktır. Ancak bir olguda en fazla 4 kontrol alınması önerilmektedir. Olguların ve kontrollerin tam olarak tanımlanması; bir başka deyişle olgu ve kontrol tanımının net olarak yapılmış olması son derece önemlidir.

şekil 7. Olgu-kontrol çalışmasında OR hesaplanması

Risk faktörü	Olgu	Kontrol
Var	A	b
Yok	C	d
Toplam	a+c	b + d

Olgularda maruziyet oranı: a/c

Kontrollerde maruziyet oranı: b /d

$$\frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

$$\text{Odds oranı: } \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Olgu-kontrol araştırmalarında karıştırıcı faktörlerin etkisini kontrol etmek için olgu ve kontroller bazı özellikler açısından benzer kılınırsa buna eşleştirilmiş olgu-kontrol (matched case-control) alışması adı verilir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta, olgu-kontrol çalışmasında eşleştirilmiş değişkenlerin risk faktörü olarak incelemeye alınamayacak olmasıdır. Örneğin olgu ve kontroller yaş açısından birebir eşleştirilirse, yaş bir risk faktörü olarak değerlendirilemez, çünkü olgu ve kontrollerin yaş dağılımı tipatip benzer olacaktır. Eşleştirme birebir olarak yapılabileceği gibi grup olarak da yapılabilir; örneğin olgular 20-40 yaş arasında ise kontrollerin de benzer yaş aralığında olmasının sağlanması gibi. Aşağıda birebir eşleştirilmiş bir olgu-kontrol çalışmasında OR' nin nasıl hesaplandığı gösterilmiştir:

şekil 8. Eşleştirilmiş olgu-kontrol çalışmasında OR hesaplanması

	Maruziyeti olan kontroller	Maruziyeti olmayan kontroller
Maruziyeti olan olgular	A	b
Maruziyeti olmayan olgular	C	d

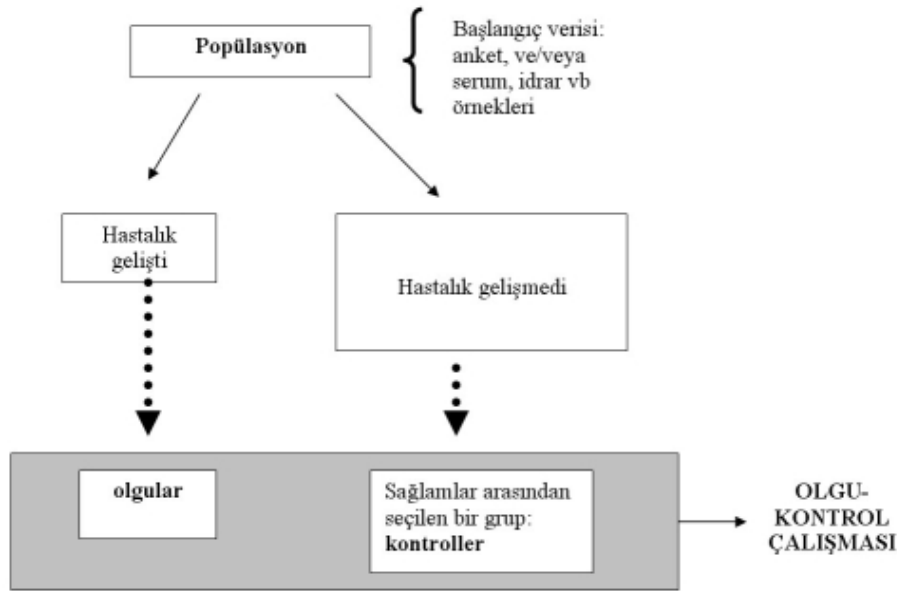
Burada a ve d gözleri eşleştirilmiş olgu ve kontrollerdeki uyumlu gözleri göstermektedir. OR hesaplanırken uyumlu olmayan gözlerin oranı dikkate alınır:

**Odds oranı (OR): b / c**

### Olgu-kontrol araştırmalarının güçlü ve zayıf yönleri

Bu tür araştırmaların çok önemli avantajları olduğu gibi, önemli sınırlılıkları da söz konusudur. Avantajlardan birisi, ender görülen hastalıklarla ilgili risk faktörlerinin çalışılması için kolaylık sağlamasıdır; çünkü hastalığın ortaya çıkması için uzun süre beklemeye-olgu biriktirmeye gereksinim yoktur; mevcut olgular toplanır. Özellikle de çok merkezli çalışmalar yapılsa yeterli olgu sayısına kolaylıkla ulaşılabilir. Burada yine olgu tanımının iyi belirlenmiş olması önemlidir. Ayrıca bu çalışmalardan OR gibi bir risk katsayısı hesaplanıyor olması da önemlidir. OR' Nil RR'yi tahmin ettirmesi ile ilgili bazı kriterler söz konusudur: nadir görülen hastalıklarda ve özellikle olgu-kontrol çalışmasında insidans vakalarının kullanıldığı durumlarda (yani olgu olarak belli bir süre içinde tanı almış olgular seğiliyorsa) OR'nin RR'yi iyi tahmin ettireceği söylenebilir. Bu çalışmaların en önemli dezavantajı ise, etkene maruziyetle ilgili bilgilerin toplanması konusunda meydana gelebilecek yanılığlardır. Hafıza faktörü ile ilgili taraf tutma (recall bias) olarak adlandırılan bu yanılığ, kişilerin etkenle ilgili maruziyetlerini hatırlamasından kaynaklanan hatalar-taraf tutma olarak açıklanabilir. Olgu-kontrol çalışmasının bir başka zorluğu kontrollerin nereden seğileceğine ilişkindir ve bu konuda yapılacak hata, sonuçların çarpıtılmasına neden olabilir. Olgu-kontrol çalışmasında hafıza ile ilgili yanılığların önlenmesine olanak sağlayan bir başka tasarım "**nested**" olgu-kontrol çalışmaları denen hibrit tasarımlardır. Bu tasarımda belli bir popülasyon seçilir ve belli bir süre izlenir. Popülasyonun seğildiği dönemde anket, kan analizi vb yöntemlerle başlangıç verileri toplanır. İzlem süresi içinde söz konusu popülasyonda bazı kişilerde ilgilendiğimiz sonuç (hastalık, ölüm, yan etki vb) gelişecektir. Yeterli olgu sayısı biriktiğinde şekil 9'da görüldüğü gibi, hastalık gelişen bu kişiler olgu olarak alınır ve hastalık gelişmeyen kişilerden belli bir örneklem de kontrol grubu olarak seçilir. Bu araştırmalara, kohort araştırmalarına yuvalanmış olgu-kontrol çalışmaları denmesinin nedeni, araştırma tasarımının kohorta benzemesidir. Bu tasarımın en önemli avantajı insidans olgularını ele alması ve hafıza faktörünü bertaraf etmesidir. Böyle bir araştırmanın kohort araştırmasına üstünlüğü ile ilgili şöyle bir örnek verilebilir: 10000 kişilik bir kohort araştırmasında araştırma grubunda etken pozitif ve etken negatif olanları saptayabilmek için başlangıçta alınan bütün örneklerin analizinin yapıldığını düşünelim. Oysa nested olgu-kontrol çalışmasında alınan örnekler dondurulur, yeterli olgu sayısına ulaşıldıktan sonra sadece bu olguların ve seğilen kontrollerin örnekleri analiz edilir. Kohort araştırmasına göre çok daha az bir örnek analiz edildiği için, bu araştırmalar maliyet açısından daha üstündür.

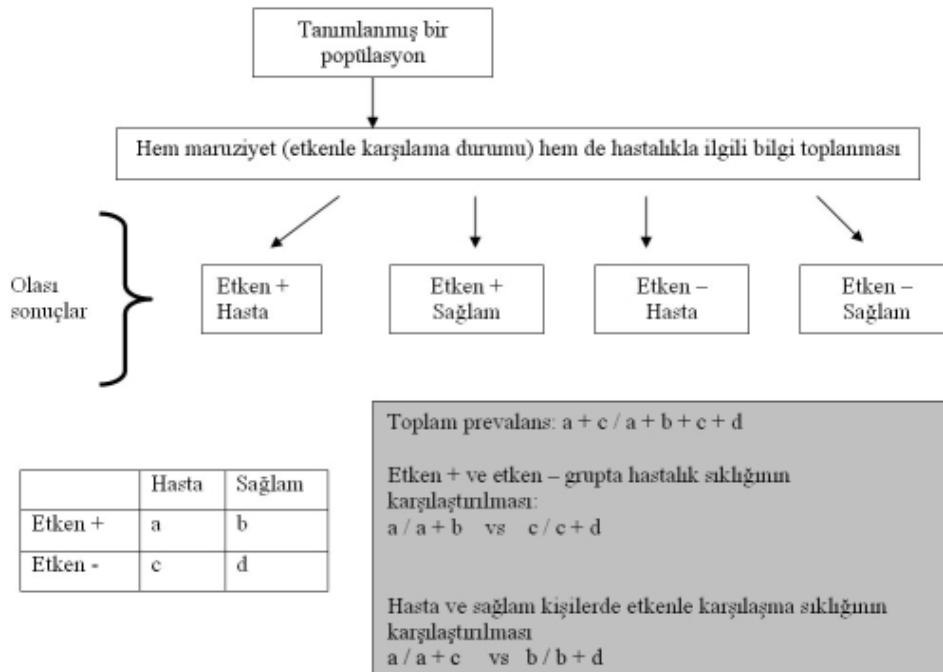
Şekil 9. Nested olgu-kontrol çalışması tasarımı (Kaynak no:3)



### Yönü olmayan gözlemsel-analitik araştırmalar

Bu araştırmalara **kesitsel araştırmalar** denir. Yönü olmayan araştırmalar olarak adlandırılmasının nedeni, olgu-kontrolde olduğu gibi maruziyetle ilgili geriye yönelik; veya kohort çalışmasında olduğu gibi sonuçla ilgili ileriye yönelik olarak bilgi toplanmıyor olmasıdır. Bu araştırmalarda hem etkene hem de sonuca ilişkin veriler aynı anda toplanır. Kesitsel araştırmaların en önemli sınırlılığı ise, etken ve sonuçla ilgili bilgiler aynı anda elde edildiği için etkenin bir risk faktörü olup olmadığının tam olarak belirlenememesidir. Bir başka deyişle neden-sonuç ilişkisi ile ilgili bilgi sağlaması açısından sınırlılığı olan çalışmalardır. Kesitsel araştırmaların sonuçları da yine dört gözlü bir tablo ile açıklanabilir. Aşağıda görüldüğü gibi hem etkene maruziyetin prevalansı, hem de hastalığın toplam prevalansı hesaplanabilir. Ayrıca etken pozitif olan grupla etken negatif olan grubun prevalansları; ve/veya hasta ve sağlam kişilerde etken pozitifliği prevalansları karşılaştırılabilir (Şekil 10).

Şekil 10. Kesitsel araştırma tasarımı (Kaynak no: 3)



### Gözlemsel araştırmalar ve farmakoepidemioloji

Farmakoepidemioloji, farmakoloji ile epidemiyoloji arasında bir köprüdür ve epidemiyolojik yöntemlerin farmakoloji ile ilgili konulara uygulanmasını içerir. Bu açıdan baktığımızda, farmakoepidemioloji alanındaki gözlemsel çalışmalar, piyasadaki ilaçlarla, bu ilaçların onaylanmış endikasyonlarında bir ilacın hekim ve hasta tarafından rutin kullanım koşulları altındaki tedavi durumlarını gözlemlemek amacıyla yapılır. Farmakoepidemioloji disiplini üçüncü 10 yılına girerken, bu alanda yetmiş, gündelik pratikte temel farmakoepidemioloji kavramlarını anlayan-yorumlayan profesyonellere gereksinim göstermektedir. Bu da yukarıda sözü edilen araştırma yöntemlerine hakim olmayı, sınırlılık ve kolaylıklarını bilmeyi, araştırmaları tasarlayabilmeyi, yürütebilmeyi ve sonuçları yorumlayabilmeyi gerektirir. Farmakoloji alanında iyi nitelikte gözlemsel araştırmalar yapabilmek için yöntem ile ilgili bilgi-becerinin yanı sıra,

doğru, kapsamlı ve sürekliliği olan rutin bilgi toplama sistemlerine gereksinim olduğunu da vurgulamak gereklidir.

#### Kaynaklar:

1. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Designing Clinical Research. Third Edition. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins., Philadelphia, 2007
2. Abramson JH. Survey Methods in Community Medicine. Epidemiological Studies, Programme Evaluation, Clinical Trials. Fourth Edition. Churchill Livingstone. New York, 1990.
3. Gordis L. Epidemiology. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1996.

24 Ekim 2008'de Gaziantep'te yapılan "Klinik ilaç araştırmalarının etik kurullarca değerlendirilmesi: Mevzuat, temel ilkeler ve farmakologların rolü" konulu toplantıda katılımcılar tarafından yanıtlanması istenen sorular:

1. **Farmakologların uzmanlığı bitirdikleri takdirde hastanelerde görevlendirildiği durumda görev alanı nedir? Neler yapabilir?** (Mehmet Melli)

Derneğin web sitesinde ([www.tfd.org.tr](http://www.tfd.org.tr)) "Tıbbi Farmakoloji Uzmanlarının görev alanlarına buradan ulaşabilirsiniz" linkinden, bu konuda bilgi edinmek mümkün olacaktır.

2. **Farmakologların klinikteki etkinliğinin arttığını konuşmalar sırasında memnuniyetle müşahade ettim. Ancak öğrenmek istediğim bir başka konu, farmakologların klinikte ve ilaç kullanımında danışman olabilmemesinin gerekliliği göz önünde bulundurulunca yeni nesil farmakologların bu nitelikleri kazanabilmesi için neler yapmalıyız? Tıp fakültesinden mezun olduktan sonra klinikten bu kadar uzaklaşmamızın sebepleri ve bu problemin çözümleri nelerdir?** (Mehmet Melli)

Bu konuda yapılacak en önemli iş, gerek tıpta uzmanlık ve gerekse doktora programları içeriğini tekrar gözden geçirerek bu konuda dersler koymak olacaktır. Radikal çözüm ise, klinik farmakolojinin bir yan dal olarak tıpta uzmanlık tüzüğü içinde kabul edilmesi ve ayrıca "klinik farmakoloji" doktora programının açılmasıdır. Maalesef derneğin yaklaşık 11-12 yıldır ısrarlı çabalarına rağmen yeni hazırlanmakta olan tüzükte klinik farmakolojiyi yan dal olarak kabul ettirmek mümkün olmamıştır. Son olarak TTB'den gelen bir yazıya yanıt olarak, derneğin bu konudaki görüşü tekrar vurgulanmıştır. "Klinik Farmakoloji" doktora programının açılması ise, anabilim dallarının insiyatifinde bulunmaktadır. Bu konuda bilgim dahilinde en azından iki başvuru olmuş, bir anabilim dalının başvurusu YÖK tarafından kabul edilmemiş, diğer kurumun başvurusu, bilebildiğim kadarıyla, sonuçlanmamıştır.

3. **Mecburi hizmet kurasıyla atanan arkadaşlarımızın görev yaptıkları yerlerde standardizasyon var mıdır? Bunun için ne yapılması gereklidir?** (Mehmet Melli)

Maalesef arkadaşlarımızın görev yaptıkları yerlerde bir standartizasyon bulunmamaktadır. Her şeyden önce görev yaptıkları yerler standart değildir. Devlet hastanelerinde dahi farmakolog görevlendirilebilmektedir. Halbuki görevlendirmelerin Sağlık Bakanlığına bağlı eğitim hastaneleri, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü ve Üniversitelere olması doğrudur. Sağlık Bakanlığına derneğin web sitesinde ([www.tfd.org.tr](http://www.tfd.org.tr)) bulunan "Tıbbi Farmakoloji Uzmanlarının görev alanları" konusundaki metin ulaştırılmıştır. Yalnız bu konuda başhekimlerin tavrı değişik olabilmektedir. Aynı durum üniversiteler içinde geçerlidir. Mecburi hizmetle gelen farmakologların eczanede görevlendirildiği tıp fakülteleri bulunmaktadır. Üniversitelerle ilgili bir başka sorun, mecburi hizmet görevlendirmelerinin bakanlık kadrosu kullanarak değil, üniversite kadrosu kullanarak yapılmasıdır. Bu açıdan, ileride istemedikleri bir elemanı kendi kadrolarından uzaklaştırmanın sıkıntısını göz önüne alarak, üniversiteler mecburi hizmet aracılığıyla farmakolog görevlendirilmesine çok sıcak bakmamaktadırlar. Eğitim hastanelerinde "performans" uygulaması ve dolayısıyla alınan ücretin göreceli olarak daha fazla olması nedeniyle, farmakologlar da üniversitede görev almak yerine eğitim hastanelerinde görev almayı tercih etmektedirler. Bu konuda TFD yönetim kurulu şu an bir çalışma yürütmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, ileride Sağlık Bakanlığı Personel Genel Müdürlüğüne konuyla ilgili derneğin görüşlerinin aktarılması planlanmaktadır.

4. **Klinik farmakoloji çalışma grubu bülteninin düzenli olarak yayımlandığını biliyoruz. Acaba TFD bülteninde düzenli bir şekilde klinik farmakoloji konusunda bilgilendirici yazılar bulunabilir mi?** (Mehmet Melli)

TFD bülteni, klinik farmakolojiye, nörofarmakolojiye, moleküler farmakolojiye (örnekleri arttırmak mümkün) gönül verenlere yönelik değil, derneğin duyurularını ve farmakolojiyle ilgili genel konulardaki yazıları içermektedir. Bu kapsamda bültende zaman zaman klinik farmakolojiyle ilgili yazılar da yer almaktadır. Buna karşın, özellikle klinik farmakoloji çalışma grubunun bülteni yayınlanırken, bültende düzenli bir şekilde klinik farmakoloji konusunda bilgilendirici yazıların yer alması uygun değildir.



**Eklere:**

- CV - Doç. Dr. Sibel Kalaça
- Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (23 Aralık 2008/resmi gazete sayı :27089)
- Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu