



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

e-Bülten
e-Bülten



TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2009-03 Mart 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.

TIBBİ ARAŞTIRMA TEKNİKLERİ: TEMEL ÖZELLİKLER, YARAR ve KISITLILIKLAR

Banu ÇAKIR, MD, MPH, PhD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

ÖZET:



Günümüzde sağlık alanında çalışan kişiler, özellikle akademisyenler, mesleklerini etkili ve kaliteli olarak icra edebilmek için sürekli ve düzenli olarak tıbbi araştırmaları okumak, yorumlamak ve çoğu durumda bu tür yazıları değerlendirmek, hatta sağlık hizmetlerini iyileştirmek ve geliştirmek için bizzat araştırmalar yapmak durumundadır. Sağlık alanında yapılan bütün bilimsel araştırmaların uygun planlanması; tarafsız, güvenilir ve gerçeğe yakın sonuçlar verebilmesi ve elde edilen sonuçların doğru değerlendirilebilmesi için bir yöntem bilime ihtiyaç duyulmaktadır. İhtiyaç duyulan bu bilim dalı, epidemiyoloji: 1) toplumlarda sağlık durumları ve hastalıkların kişi, yer ve zaman özelliklerine göre tanımlanması; 2) hastalık risk faktörlerinin saptanması; 3) çeşitli hastalıklar için etken-sonuç ilişkilerinin değerlendirilmesi; 4) uygun müdahale yöntemlerinin seçilmesi ve karşılaştırılması; 5) kullanılan ölçme ve değerlendirme yöntemlerinin geçerlilik ve güvenilirliğinin belirlenmesi ile 6) sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bir yöntem bilimdir.

Bu yazıda, tıbbi araştırma yöntemleri tanıtılmakta ve her birinin önemli yarar ve kısıtlılıkları, karşılaştırmalı olarak, tartışılmaktadır. Bu yazı, tıbbi araştırma yapmaya yeni başlamış kişiler için bir rehber niteliği taşımayı amaçlamakta olup, konu hakkında daha detaylı bilgi edinmek isteyen okuyucuların ilgili konulardaki epidemiyoloji kitaplarından yararlanmaları önerilir.

TIBBİ ARAŞTIRMA TEKNİKLERİ

Tıp alanında çalışan bir kişi, uğraşı alanına bağlı olarak çok farklı konularda bir araştırma sorusu ile yola çıkabilir. İlgili soruyu yanıtlamak için en uygun araştırmanın ne olduğunu tespit etmek için araştırmacının öncelikle: "konuyla ilgili halihazırda neler biliyor?", "neyi ölçecek?", "doğruyu gerçeğe ne kadar yakın ve güvenilir düzeyde ölçmek istiyor?", "ne kadarlık bir (mutlak) hatayı yapmayı kabul edebilir?", "sonuçları kimler için genellemek/kullanmak istiyor?", "eldeki imkanları (para, insangücü) ne kadar?" ve belki en önemlisi, "bunu yapmak için ne kadar süresi var?" sorularının yanıtlarını bilmesi gerekir. Araştırma için en uygun araştırma yöntemi ancak bu yanıtlar doğrultusunda seçilebilir ve ilgili planlama yapılabilir.

Bilimsel araştırmalar, çalışma yöntemlerinden bağımsız olmak üzere, "gerçek"te varolan biyolojik, sosyolojik, fiziksel, ekonomik vb. değişkenlere ait birtakım değerleri öğrenmek/inceleme amaçındadır. Bu amaca yönelik olarak, sayı küçük olduğunda toplumun tümünden, toplumda yaşayanların sayısı ulaşılamayacak kadar büyük olduğunda ise "risk altındaki toplumu (evreni)" temsil eden bir alt gruptan ("örnek") bilgi toplanır ve "gerçek"ler konusunda "tahmin"ler yapılmaya çalışılır. "Risk altındaki toplum" çalışmada incelenen etkene (risk faktörüne) maruz kalma ve bundan etkilenme (hastalığa yakalanma) riski olan kişileri temsil eder. Bu kapsamda, toplumda yaşayan kişiler ile risk altındaki toplum sayısı her zaman örtüşmeyecektir: Örneğin; kadınlar prostat kanseri açısından risk altında değildir.

Bilimsel araştırmalarda gerçeğe en yakın tahmini değeri elde etmek için araştırmanın planlanma, (varsa) örnek seçme, veri toplama, analiz ve yorum aşamalarının tümünde "tarafsızlık" ilkelerine dikkat edilmelidir. Benzer şekilde, araştırmaya katılan kişilere maddi ya da manevi zarar verilmemesi esastır: bu kapsamda, araştırmaya katılacak kişiler

araştırma ve olası riskler konusunda bilgilendirilmeli, izinleri alınmalı ve toplanan bilgiler hiçbir nedenle amaçları dışında kullanılmamalıdır.

Sağlık bilimlerinde iki ana tip araştırma yöntemi kullanılmaktadır: Niteliksel araştırmalar ve niceliksel araştırmalar

"Niteliksel" (*qualitative*) araştırmalar insan davranışlarını, içinde bulunduğu ortamda araştırmayı ve çok yönlü açıklamayı amaçlayan yöntemlerdir (odak grup tartışmaları, derinlemesine görüşmeler gibi). Bu tipte araştırmalar, amaca yönelik olarak durumların derinlemesine betimlenmesi, yorumlanması ve katılımcıların düşünce ve davranışlarını anlayarak, kuramlar oluşturma ve modelleri amaçlar. Çalışma yöntemleri "nitel" olup, sayısal ve ölçmeye dayalı değerlendirmeleri içermez. Niteliksel araştırmalar yapılırken katılımcılar, olasılığa dayalı olmayan şekilde seçilirler ve sonuçların toplumun tümüne genellenmesi hedeflenmez. Niteliksel araştırmalar son 15-20 yıla dek genel olarak sosyal bilimler alanında kullanım görmüş ancak, çok faktörlü hastalıkların yaygınlık kazanması ve kişilerin sağlığının genetik yatkınlıkları kadar gelişimsel ve çevresel faktörlerden de etkilendiği görüşünün yaygınlaşması ile birlikte, fen bilimleri alanında da giderek önem kazanmıştır. Günümüzde, özellikle sağlık açısından risk taşıyan davranış paternlerinin arkasında yatan nedenlerin araştırılması, kişilerin sağlık hizmetlerinden beklentilerinin saptanması, yaşam kalitesinin değerlendirilmesi vb. konularda niteliksel tipte araştırmalar niceliksel araştırmalar ile eş zamanlı ve tamamlayıcı tarzda kullanılmaktadır.

Bu derleme "niceliksel" araştırmalara özel olup, medikal alanda yaygın olarak kullanılan, ölçüme dayalı, gruplar arası objektif ve sayısal karşılaştırmalar yapabilen, çoğu zaman belirli bir hipotezin test edilmesine yönelik araştırma yöntemlerini tanıtmayı amaçlar. Bu kapsamda, niceliksel araştırma tipleri, her birinin avantaj ve dezavantajları, seçim kriterleri özetlenmekte ve sonuçların değerlendirilmesinde dikkat edilecek konular açıklanmaktadır.

"Niceliksel" (*quantitative*) araştırmalar konu ve yöntemlerine göre farklı sınıflandırılabilir. Farklı yazarların sınıflamalarında ufak farklılıklar olsa da en geniş kabul gören sınıflamada niceliksel araştırmalar 2 grupta incelenmektedir:

1) Gözlemsel araştırmalar: Tanımlayıcı araştırmalar (vaka takdimi, vaka serisi, ekolojik çalışmalar, tanımlayıcı tipteki kesitsel araştırmalar)

Analitik araştırmalar (analitik komponenti olan kesitsel araştırmalar (prevalans araştırmaları), vaka-kontrol tipi çalışmalar, kohort tipi araştırmalar, hibrid tasarımlı analitik çalışmalar)

2) Deneysel araştırmalar (müdahale araştırmaları):

Üçüncü bir grup olarak, tipleri "metodolojik" araştırmalar başlığı altında, geçerlilik ve güvenilirlik analizlerini içeren çalışmalar bu sınıflamaya eklenebilir.

Kanıtı dayalı tıp çerçevesinde tanımlayıcı araştırmalar, uzman panelleri, uzaman görüşü ve klinik deneyime dayalı gözlemler ile birlikte en düşük düzeyde (III. sınıf) kanıt olarak kabul görmektedir. En az bir adet düzgün planlanmış randomize kontrollü klinik araştırmaya dayalı sonuçlar ise en yüksek düzeyde (I. sınıf) kanıt olarak kabul görmektedir.

Gözlemsel Araştırmalar

Tanımlayıcı tipteki araştırmalar kişi, yer ve zaman özelliklerine göre hastalıkların toplumdaki dağılımını inceler. Tanımlayıcı araştırmalar ile hastalık risk faktörleri/nedenlerine yönelik hipotezler üretilebilir, sağlık hizmeti planlayıcıları için koruyucu ve eğitici programların nasıl etkili olacağı konusunda kaynak teşkil eder.

"Vaka sunumları" (*case report*) tanımlayıcı araştırmaların en temel tipi olup, mevcut bilgiler ışığında farklı özellikleri olan, "tek" bir hastanın profili hakkında bilgi içerir. Klinisyenler vaka sunumları ile, hastalarında farklı gördükleri ve benzeri hastaların tanı ve tedavisi açısından önem taşıyan (kişi, yer ve zaman) özelliklerini bir rapor olarak meslektaşlarına sunarlar. Bu tür benzer özellikte, ancak birden çok sayıda hastaya ait özelliklerinin dökümünü yapan çalışmalara ise "vaka serileri" (*case series*) ismi verilmektedir.

"Ekolojik çalışmalar (korelasyon çalışmaları)" hastalıkların zaman içinde ya da toplumun alt grupları içindeki dağılımına ilişkin farklılıkları, zaman içinde "gruplar" bazında inceleyen araştırmalardır. Verilerin tümü ya da önemli kısmı kişilerden doğrudan toplanmış olmak yerine toplum genelinden toplanmış veriler olduğu için, belirli maruziyet durumlarını kişinin sağlık durumu ile ilişkilendirmek olası değildir. Bu tipte araştırmalar, mevcut veriye dayalı olarak, çoğu zaman farklı kayıt sistemlerinin bağlanması ile elde edilir ve "hipotez yaratmaya" yöneliktir. Örneğin, değişik ülkelerde yapılan ekolojik çalışmalarda diyet ile günlük et alımı ile kadınlarda kolon kanseri arasında bir ilişki saptanmıştır. Ancak, bu çalışmalarda et tüketimi ve kolon kanseri toplum bazında ölçüldüğü için, "kolon kanseri olan kişiler gerçekten et tüketimi yüksek olan kişiler ile aynı kişiler midir?" söylenemez: Sadece, bu konuda diğer çalışma tipleri ile konfirme edilmesi gereken bir hipotez öne sürülebilir.

Ekolojik çalışmalarda etken-sonuç ilişkisi hakkında hipotez kurulması için uğraşılırken olası çok sayıda karıştırıcı faktör hakkında bilgi edinilemez, kontrol sağlanamaz. "Ekolojik yanılgı" (*ecologic fallacy*) adı ile bilinen bu tür bir taraf tutmada, olası karıştırıcı faktörlerin etkisi kontrol edilemeyen durumlarda, eğer hastalık etkene maruziyet nedeniyle değil de, çevresel diğer faktör(ler)e dayalı olarak ortaya çıkmış ise, hatalı olarak etken ile hastalık arasında gerçekte olmayan tarzda ilişki(ler) saptanabilir. Örneğin, gelişmiş ülkelerde son 20-30 yıl içinde koroner kalp hastalığına bağlı ölümlülüğün azalıyor olması, yaşam tarzına bağlı risklerdeki azalmayla ilişkili olabileceği kadar, yıllar içinde artan teknolojik ve ekonomik gelişmelere paralel olarak, hekime ulaşım, erken tanı ve tedavi olanaklarının artması ile yaşam yılı kazanılmasına bağlı da olabilir.

Toplumlarda ya da toplumun alt gruplarında, kişilerin belirli bir etkene maruz kalma durumunu ve hasta olma durumunu eş zamanlı olarak çalışan araştırmalara "kesitsel araştırmalar" (*cross-sectional studies*) adı verilir. Ucuz, kolay ve kısa sürede veri toplanmasını sağlayan ve toplumlarda hastalık sıklığını (prevalans) araştırmayı olası kılan bu tip araştırmaların en önemli dezavantajı, toplumu zaman içinde tek bir noktada/zaman diliminde çalıştığı ve etken ile sonucu (hastalık) aynı anda incelediği için, kesitsel araştırmalarda etkenin zaman içerisinde hastalıktan önce geldiğinin (hastalığa bizzat sebep olduğunun) çalışılmamasıdır. Kesitsel araştırmalar sadece tanımlayıcı özellik taşıyabilecekleri gibi, özellikle ileri analiz yöntemleri ile faktörler arasındaki ilişkilerin eş zamanlı çalışılabilir olması nedeniyle, incelenen gruplarda etkene maruz kalanlar ve kalmayanlar ayrı ayrı incelenerek, hipotez test edilebilir. Bu durumda kesitsel araştırmaların "analitik araştırmalar" dahilinde sınıflandırılması uygun olmaktadır.

Analitik araştırmaların tanımlayıcı araştırmalardan ayırt edici en önemli özelliği, bir "karşılaştırma" grubunun olmasıdır. Müdahale araştırmalarından farklı olarak burada, araştırmacı katılımcının maruziyet durumunu bizzat etkilemez, (varsa) etkene maruziyet durumunun hastalık ile nasıl bir ilişkisi olduğunu gözlemler. *Vaka-kontrol araştırmalar*, ilgilenilen hastalığa sahip kişiler ile ("vakalar"), bunlara benzer ancak hastalığı olmayan kişiler ("kontroller")den oluşan bir grubu inceler; vakalar ile kontrollerin etkene maruziyet durumlarını karşılaştırmalı olarak değerlendirilir. Özellikle toplumda nadir görülen (prevalansı $\leq 5\% - 10\%$) ve hastalık oluşma süresi uzun hastalıklarda tercih edilir. Etkene maruz kalma durumu (*odds*, yani maruz kalanların/kalmayanlara oranı) vaka ve kontrollerde ayrı ayrı hesaplanır ve oranlanır. Odds ratio (tahmini rölatif risk) adı verilen bu oran, etkene maruz kalma durumunun hastalık oluşumu üzerinde ne kadar etkili olduğunu ifade etmekte kullanılır. Bu değer, hastalıkların nadir olduğu durumlarda, tahmini rölatif risk değeri rölatif risk değerine yakın olacaktır. Yaş, cinsiyet, medeni durumu ve benzeri özelliklerin çalışılan etken-sonuç ilişkisini etkileyeceği kesin ise, kontroller bu özellikler açısından vakalara benzer (eş) seçilebilir: bu durumda, çalışma "eşleştirilmiş" (*matched*) vaka-kontrol araştırma adını alır. Eşleştirilme "birebir" veya "grup" bazında yapılabilir. Eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışmalarda analizlerin mutlaka eşleştirilmeye uygun şekilde yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

Kohort tipi araştırmalarda, kişiler öncelikle çalışılan hastalık açısından muayene ve test edilirler, hasta olanlar çalışma dışında bırakılır. Çalışma grubu sadece "çalışılan hastalık açısından sağlam" olanlar ile sınırlandırılır ve gruplarının ilgilenilen etkene maruz kalma durumları tespit edilir. Sonrasında, tüm grup (kohort) hastalığın ortaya çıkması açısından yeterli bir süre boyunca izlenir ve kişilerin hastalık geliştirme durumları saptanır. Hasta olmayan bir kişinin izlem süresi içindeki hasta olma riskine "insidans" (risk, olasılık) adı verilir. Kohort araştırmalarda, etkene maruz kalan ve kalmayan gruplardaki hastalık riskleri hesaplanır ve oranlanır. Ortaya çıkan orana "rölatif risk" adı verilir ve etkene maruziyetin hastalık üzerindeki etkisinin gücüne ait bir gösterge olarak kullanılır.

Kohort tipi araştırmalar, insidans, rölatif risk, atfedilen risk vb. ölçütlerin hesaplanmasına imkan sağlar ancak pahalıdır, zaman alır ve uzman kişi çalışmasını gerektirir. Bu tür araştırmaların en önemli dezavantajı, özellikle izlem süresi uzun olduğunda, kişilerin izlemden çıkmasıdır: bu göç, ölüm vb nedenlerle olabileceği gibi kişi takipten sıkılabilir ve çalışmadan bizzat da ayrılabilir. Kayıp oranı (*lost to follow-up*) arttıkça, elde edilecek sonuçların kalitesi ve güvenilirliği de azalacaktır.

Araştırmacının, çalışma başladığında, hastalığa yakalanma zamanına kıyasla zaman ekseninde nerede olduğuna göre çalışmalar, "prospektif" veya "retrospektif" adını alırlar. Vaka-kontrol ve kohort araştırmaların her ikisi için de kullanılabilir bu terimlerden "prospektif", çalışma başında kişilerin henüz hastalık geliştirmediklerini ifade eder. Araştırmacı araştırmaya başlar ve ileriye dönük olarak, kişilerde hastalık gelişme durumunu izler. Daha çok kayıta dayalı kohort araştırmalarda ve vaka-kontrol çalışmalarda görülen durumda ise, araştırmacı çalışmaya başladığında kişiler hem etkenle karşılaşmış hem de hastalık gelişimini tamamlamıştır. Araştırmacı zaman içerisinde, "geriye dönük" bilgi toplayarak, etken-sonuç ilişkisini araştırır. Örneğin, araştırmacı akciğer kanseri vakaları ve kontrollerine eskiden sigara içme durumlarının ne olduğunu sorar ve sigara-akciğer kanseri ilişkisini çalışır (retrospektif) ya da şu anda emekli olmuş bir grup sigortalı işçinin varsa işe girme muayenelerindeki sigara içme durumlarına göre, geçen 30 yılda koroner arter hastalığı geliştirme durumları arasındaki ilişkiyi, kayıtlara dayalı olarak, retrospektif olarak inceleyebilir. *Bu bağlamda, retrospektif ve prospektif terimlerinin bir araştırma tipi değil, araştırmacının çalışmasına başlaması ile hastalık oluşumu arasındaki ilişkinin bir ifadesi olduğu unutulmamalıdır.*

Deneysel Araştırmalar

Deneysel araştırmalarda da bir kontrol grubu vardır ve hipotez test edilmesi amaçlanır. Bu bağlamda deneysel araştırmalar (müdahale araştırmaları) da analitik araştırmalar grubundadır. Gözlemsel araştırmalardan farkı, *deneysel araştırmalarda müdahale tipine, yani katılımcının hangi etkene maruz kalacağına, araştırmacının "bizzat" karar vermesidir.* Günümüzde bu gruptan en sık olarak kullanılan, randomize kontrollü klinik ilaç araştırmalarıdır. Veri kalitesi açısından en kaliteli çalışma tipi olan bu araştırmaların en önemli dezavantajları, etik sorunlar, tedaviye uyum (*compliance*) ve çalışmaya devamsızlık gibi sorunlardır. *Klinik araştırmalardan elde edilen sonuçların seçilmiş bu özel grup dışındaki toplum fertleri için her koşulda genellenemeyeceği unutulmamalıdır.*

Metodolojik araştırmalar:

Sağlık alanında çalışan araştırmacılar kimi durumlarda yeni bir yöntemin ya da bir tarama testinin eski, bilinen, yaygın kabul edilen bir yöntem kadar ya da klinikte kullanılan pahalı, sofistike bir test kadar iyi sonuç verip vermediğini tespit etmek isteyebilirler. Bir testin "geçerliliği" (validitesi), ölçülmek istenen hastalığı ne denli doğru saptadığıdır, "güvenilirlik" (reliabilite) ise bir test tekrar edildiğinde, alınan sonuçların benzer olmasıdır. Tanı amaçlı kullanılacak testlerin geçerlilik ve güvenilirliklerinin es zamanlı olarak yüksek olması istenir. Ancak, bu özelliklerden birinden ödün verilecek ise, geçerliliği yüksek test tercih edilmelidir.

Geçerlilik ölçütleri esas olarak "duyarlılık" (*sensitivity*) ve "seçicilik" (*specificity*)dir. "Duyarlılık", bir testin uygulandığı toplulukta gerçekten hasta olanları doğru saptayabilme gücüdür. "Seçicilik" ise, testin tarama yapılan toplulukta incelenen hastalık açısından sağlam kişileri doğru olarak saptayabilme gücüdür. Tablo 1'de geçerlilik ölçütlerinin hesaplanması gösterilmektedir. Çoğu durumda, test sonucunun geçerlilik ölçüsü olarak, tanı koyan kişinin hasta dediklerinin kaçının hasta veya sağlam dediklerinin kaçının gerçekten sağlam olduğuyla ilgilenilir ki bu durumlarda sırasıyla, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler hesaplanmalıdır. Prediktif değerlerin, hastalığın toplumda görülme sıklığı ile doğrudan ilişkili olduğu ve bu nedenle, farklı toplumlarda aynı yöntem kullanılacak ise bile, öncelikle o topluma özel prediktif değerlerin saptanması gerektiğine dikkat çekilmelidir (Tablo 1).

Tablo 1. Tarama testleri ile ilgili geçerlilik ölçütleri

TARAMA TESTİ	ALTIN (STANDART) TEST		
(veya yeni denenen test)	Hastalık VAR	Hastalık YOK	TOPLAM
Test pozitif	A	B	A+B
Test Negatif	C	D	C+D
TOPLAM	A+C	B+D	A+B+C+D
Duyarlılık= $A / A + C$	Seçicilik= $D / B + D$		
Pozitif prediktif değer= $A / A + B$	Negatif prediktif değer= $D / C + D$		
Yanlış pozitiflik hızı= 1- seçicilik	Yanlış-negatiflik hızı= 1- duyarlılık		

Son olarak, analitik çalışmalar etken ile sonuç arasında bir ilişki bulunduğuna işaret eder; yani, iki değişkenin eş zamanlı değişip değişmediğini gösterir. Öte yandan, çalışılan "etkenin hastalık yaptığını" iddia etmeden önce "nedensellik" kriterlerinin varlığının incelenmesi gerekir. Nedensellik incelenirken: 1) etken ile hastalık arasındaki ilişkinin ne denli güçlü olduğu (rölatif risk, tahmini rölatif risk, risk farkı değerleri); 2) doz arttıkça etkinin şiddetinin artıp artmadığı (doz-cevap eğrisi); 3) etken ile sonuç arasında biyolojik olarak bir ilişkinin olabirliğinin mevcut bilgiler ışığında kabul edilebilme durumu (*biological plausibility*); 4) diğer çalışmalarda da benzeri sonuçlar alınıp alınmadığı (*consistency*), 5) başka etken-hastalık ilişkilerine olan benzerlik (*analogy*), 6) zaman içerisinde etkenin hastalıktan önce gelip gelmediği (temporalite) 7) etken olmasının bu hastalığın ortaya çıkması için mutlak zorunluluk olup olmadığı (spesifite) incelenmelidir. Multifaktöryel hastalıklar için etkenin hastalık için "spesifik" olması durumunun gerekli olmadığı hatırlanmalıdır. Eğer etken ortadan kalktığında (*dechallenge*) hastalık riski azalıyor ve etken ile tekrar karşılaşıldığında (*rechallenge*) hastalık riski artıyor ise bu bulgu etkenin hastalığa neden olduğu konusundaki iddiayı anlamlı olarak destekleyecektir.

Sonuç:

Tıbbi bir araştırma yaparken uygun yöntem seçimi, araştırmacının amaçlarına uygun olarak ve eldeki zaman, insan gücü, para göz önüne alınarak yapılmalıdır. Hiçbir araştırmanın "mükemmel" olamayacağı ve çoğu durumda gerçeğin tam olarak tespitinin mümkün olamayacağı açıktır. Epidemiyolojik araştırmalarda amaç, gerçek için "en iyi tahmin"i yapabilmek ve bunu yaparken çalışmanın tüm aşamalarında, bilerek ya da bilmeden, taraf tutmanın önlenmesidir. Araştırmacı, çalışmasını rapor ederken araştırmanın kısıtlılıklarını belirtmeli ve sonuçların doğrudan desteklemediği

tartışmalara girmemelidir. Araştırma yöntemlerinin bilinmesi yeterli teorik eğitim kadar, uygulama deneyimini de gerektirir. Medikal araştırmalarda klinisyen, epidemiyolog, istatistikçi, sosyal bilimci ve farklı bilim dallarından benzeri katılımcıların ortak çalışması ile giden multidisipliner yaklaşımlar, araştırmaların bilimsel kalitesini şüphesiz artıracaktır.

KAYNAKLAR:

1. Grayson DA. Confounding confounding: Am J Epidemiol 1987;126:546-553.
2. Greenland S, Robins JM, Pearl J. Confounding and collapsibility in causal inference. Stat Sci 1999;14:29-46.
3. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in Medicine. Little, Brown and Company, Boston, MA, 1987.
4. Hernan MA, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. Am J Epidemiol 2002;155(2):176-184.
5. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. Van Nostrand Reinhold, New York, 1982.
6. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. Applied regression analysis and other multivariable methods. 3rd edition. Brooks/Cole Publishing Company, Pacific Grove, CA, 1998.
7. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. Journal of the National Cancer Institute 1959;22:719-748.
8. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. Second edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1998.
9. Schlesselman JJ. Case-control studies: design, conduct, analysis. Oxford University Press, New York, NY, 1982.
10. Strom BL, Kimmell Se (eds.). Textbook of Pharmacoepidemiology. John Wiley&Sons, Ltd. England, 2006.
11. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology: beyond the basics. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc., 1999.

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. Kendi adıma etik kurulda hiç görev almadığım için bugün oturumda ana hatları genel anlamda öğrendim, fakat bir dosyayı basamak basamak nasıl inceleyeceğim konusu benim için netleşmedi, katkılarınız için teşekkür ederim. (Ayşe Gelal)

Aşağıda SB Merkezi Etik Kurul Üyeleri'nin dosya incelerken kullandıkları raportör değerlendirme formu verilmiştir. Bu form incelenerek dosya değerlendirme süreci hakkında bilgi edinilebilir.

Not: 23.12.2008 tarihinde yayınlanan, 1.1.2009 tarihinde yürürlüğe giren **KLİNİK ARAŞTIRMALAR HAKKINDA YÖNETMELİK**'in **GEÇİCİ MADDE 1 – (1)**'e göre "Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren altı ay içerisinde, 29/1/1993 tarihli ve 21480 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 12 nci maddesi uyarınca teşkil olunmuş Merkezi Etik Kurulu'nun görevi sona erer" bilgisinin de burada verilmesi uygun olacaktır.

Şubat 2009'da yayınlanan <http://www.ieg.gov.tr/> adresinden ulaşılabilen **Klinik Araştırmalar için Bakanlığa Başvuru Şekli, Önemli Değişikliklerin Bildirimi ve Çalışmanın Sona Erdiğinin Beyan Edilmesine İlişkin Kılavuz'a** göre yeni bir raportör değerlendirme formunun yeni oluşturulacak etik kurullarca hazırlanması işleyişi kolaylaştırıcaktır.

FORM 13.

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İLAÇ ve ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

Tarih: / / 200..

RAPORTÖR DEĞERLENDİRME FORMU

Araştırmanın Adı:

- | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| 1. Araştırmanın fazı doğru tespit edilmiştir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | (nedenini açıklayınız) |
| 2. Araştırmanın tasarımı bu faz için uygun seçilmiş midir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 3. Araştırmaya başlamadan önce, araştırma süresince ve sonlandırıldıktan sonra yapılacak testler uygun ve yeterli midir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 4. Araştırmaya alınma ve araştırma dışı bırakılma kriterleri uygun ve yeterli midir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 5. İlaçlara ait etiket bilgileri araştırma tasarımına uygun şekilde hazırlanmış mıdır? Gerekli tüm bilgileri içermekte midir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 6. Araştırma ürününün etkililiği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli bilgi mevcut mudur? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 7. Gönüllü bilgilendirme metni; İKU Kılavuzunda belirtilen ve her bir gönüllüye verilecek bilgileri içermekte midir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| Gönüllünün anlayacağı şekilde yazılmış mıdır? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| Tanık dahil olmak üzere ilgililerin imzaları için yer ayrılmış mıdır? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 8. Araştırmadan kaynaklanabilecek ölüm, sakatlanma, hastalık durumunda yapılacak ödeme, tedavi ile ilgili sigorta veya taahhütname ile ilgili belgeler var ve uygun- yeterli midir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 9. Araştırmacı ve destekleyici arasında sorumluluk paylaşımına dair belge var ve uygun mudur? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 10. Araştırmacı ve gönüllülerin araştırmaya katılımlarından dolayı kendilerine bir ödeme yapılacaksa şeklinin bildirilmesi | Var <input type="checkbox"/> | Yok <input type="checkbox"/> | |
| 11. Kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri araştırma için uygun ve yeterli midir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 12. Protokolde mevcut veriler ve literatür araştırmayı destekler nitelikte midir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |
| 13. Araştırmacı yönetmeliğe göre uygun nitelikte midir? | Evet <input type="checkbox"/> | Hayır <input type="checkbox"/> | |

Araştırmanın gerekçesi, amacı, bilimsel verimliliği ile gönüllüler için beklenen yarar ve riskler karşılaştırılarak protokol değerlendirilmiş olup:

- Etik olarak uygun bulunmuştur.
- Eksikliklerin tamamlanması kaydıyla etik yönden uygun bulunmuştur.
- Eksiklikler tamamlandıktan sonra etik kurulda tekrar değerlendirilmesi uygundur.
- Etik olarak uygun bulunmamıştır.

Diğer Hususlar:

Raportörün Adı-Soyadı

İmzası

2. Çalışmada yer alan uzmanlık alanlarının her birine ait bir uzman çalışmada yer almalı mıdır? Örneğin laboratuvar tetkiki gereken bir çalışmada Biyokimya uzmanı olmalı mıdır? Veya Rutin patoloji tetkiklerinden yapılan bir çalışmada patolog olmalı mıdır? Yoksa patoloji raporları kullanılabilir mi? (Ayşe Gelal)

3. Örneğin psikiyatrik ilaçlarla ilgili bir proje, bizzat farmakolog tarafından hazırlırsa – örneğin bir ilacın depresyon yapıcı etkisi araştırılıp test edilecekse – farmakologların bir psikiyatristle beraber mi çalışması gerekir? (Ayşe Gelal)

2 ve 3. soruların yanıtı: 23.12.2008 tarihinde yayınlanan **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik'in** 20. Maddesi bu konuya açıklık getirmektedir.

Klinik araştırmanın yürütülmesi

MADDE 20 – (1) Araştırmalar aşağıdaki şekilde yürütülür:

a) Klinik araştırmalar; klinisyen tıp doktoru veya diş hekimi bir sorumlu araştırmacının başkanlığında, **araştırmanın niteliğine uygun bir ekiple yürütülür. Sorumlu araştırmacının, araştırma konusu ile ilgili uzmanlığını veya doktorasını tamamlamış olması gerekir.** Faz I ilaç klinik çalışmaları sağlıklı gönüllülerde, tıp doktoru bir farmakolog tarafından yürütülür. Onkoloji ile ilgili Faz I ilaç klinik çalışmaları ise hasta gönüllüler üzerinde, bir onkolog ve tıp doktoru bir farmakolog tarafından yürütülür.

4. Danışman farmakolog olarak görevlendirilmenin sıraya konulmasında herhangi bir standardizasyona gidilecek mi, yoksa sıradan mı gidilecek? (Ayşe Gelal)

5. Belli konularda KVS farmakolojisi, SSS farmakolojisi gibi danışman farmakolog konularında branşlaşma daha iyi olur mu? (Ayşe Gelal)

Yukarıdaki 4. ve 5. sorular İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'e göre Faz II çalışmalarda farmakolog bulunması gerekliliği nedeniyle sorulmuş olan sorulardı. Yeni yönetmelik ile bu zorunluluk ortadan kalkmıştır. Yukarıda verilmiş olan Madde 20'de belirtildiği gibi farmakologlar sadece Faz I çalışmalarda görev almak zorundadır. Bu çalışmalarda yer alan farmakoloğun klinik farmakoloji alanında deneyimli olması önemlidir. 3 tanesi 2008 yılında olmak üzere toplam 6 adet Faz I çalışma şimdiye kadar ülkemizde gerçekleştirilmiştir.

Ekler:

CV - Dr. Banu ÇAKIR