

Klinik Çalışma Tasarımı

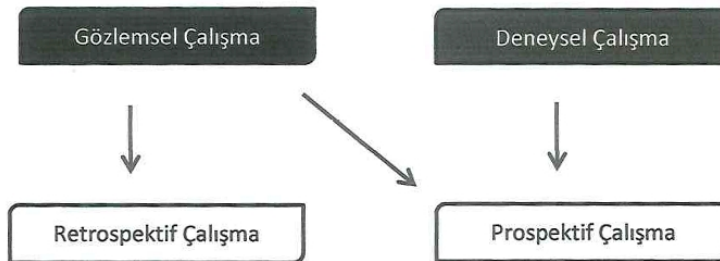
Klinik çalışmalarda ve istatistiksel analizde kullanılan çok fazla bilgi mevcut. Ancak bu bilgilerin hepsine her zaman ihtiyaç duymuyoruz. Bu küçük hatırlatma kitapçığında doktorların klinik çalışmalarda en çok kullandığı yöntemler üzerine odaklanıyoruz. Etik kurul aşamasında kullanacağımız terimlere odaklanmayı hedefliyoruz. Terimleri açıklarken **sade bir şekilde açıklamaya çalışıp ağır istatistiksel terimleri kullanmaktan kaçınıyor** olacağız.

Araştırma yöntemine göre klinik çalışmalar ***gözlemsel çalışmalar ve deneysel çalışmalar*** olarak ikiye ayrılır. **Deneysel çalışmalar** bir ilacın, tedavinin, dışardan olumlu ya da olumsuz bir etkinin hayvanlar ve insanlar üzerinde izlenmesi olarak nitelendirilebilir. **Gözlemsel çalışmalar** ise parametrelerin (laboratuvar değerleri, davranış-yaşam şekilleri, demografik özellikler, tedaviler, hastalıklar vs) olaylara (Ex olma, malignite, hasta olma, nüks olma vs...) etkisi ya da olayların parametreler üzerine etkisi üzerine gözlemleri analiz eder.

Zaman dilimine göre de klinik çalışmalar ***retrospektif çalışmalar, prospektif çalışmalar*** olarak ikiye ayrılır. **Prospektif çalışmalar** bugünden sonra yani gelecekte ne olacağını araştırır. **Retrospektif çalışmalar** geçmişte ne olduğunu araştırır.

Bu terimlerden ayrı olarak sıklıkla kullanılan iki terim daha vardır. **Kesitsel çalışmalar** bir kitle, evren, grup, bölge içerisinde belli bir kesit alınarak yapılan çalışmalardır. **Tanımlayıcı çalışmalar** hipotez testlerini pek kullanmadığımız sadece verileri tanımladığımız çalışmalardır.

Yukarıda bahsettiğimiz terimlerin birçoğu bir klinik çalışmada bulunabilir.



Örneklem Seçimi

Basit Rastgele Örnekleme: Bir klinik çalışmanın olmazsa olmaz kriteridir. Çalışmaya alacağınız kitleyi rastgele (randomize) seçmeniz gerekmektedir. Örnek olarak iki tedavi yönteminin etkisini araştırıyorsanız iki ilacı kullanacak grubu rastgele seçmeniz gerekecektir. Bunun ana sebebi sizin çalışmaya etkinizi azaltmaktır. A tedavisi hafif hastalığı olanlarda B tedavisini ağır hastalığı olanlarda kullandığınız zaman çalışmanın sonucunu etkilemiş (BİAS yapmış) olursunuz. Bu yüzden tüm klinik çalışmalarda örneklem rastgele seçilmiş olmalıdır.

Sistemik Rastgele Örnekleme: Örneklemi seçerken rastgele olmasını bir sistem içerisinde yapabilirsiniz. Örnek olarak retrospektif bir çalışmada her gün polikliniğe ilk başvuran vakayı çalışmaya alabilirsiniz. Her gün ilk vakayı almak bir sistem olacaktır. İlk vakanın kim olacağını bilmemeniz ise rastgele olmasını sağlayacaktır.

Tabakalı Rastgele Örnekleme: Örneklemi rastgele yaptınız, sistematik yaptınız her şey yolunda olmayabilir. Örnek olarak iki grubunuz varsa bir grupta kadın vaka sayısı bir grupta erkek vaka sayısı fazla olabilir. Benzer olmayacak iki grup kıyaslaması ise sonucu etkileyebilir. Bu tarz sonuçlarla karşılaşmamak için benzer özelliklere sahip grup oluşturmak için cinsiyet, yaş vs parametrelerde tabakalara ayırıp denk sayıda vaka seçilebilir. Örnek olarak cinsiyete göre tabakalara ayırıp 30 erkek 30 kadın vakayı her gruba denk sayıda seçmek tabakalı rastgele örneklem yöntemiye uygun olur.

Küme Tipi Örnekleme: Evrenin geniş kitlelere yayılması daha genel sonuçlar verebilir. Örnek olarak İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi, Çukurova Üniversitesi birlikte çalışma yaptığında farklı tedavi protokollerine sahip, farklı kültür düzeyine sahip, farklı iklimlerde vs... örneklem çalışmaya dahil olacaktır. Farklı şehirler, farklı ülkeler, farklı kurumlar ayrı birer küme oluşturur ve küme tipi çalışmaya örnek olabilir.

Örneklem Büyüklüğü

$$n = \frac{Nt^2pq}{d^2(N-1) + t^2pq}$$

$$n = \frac{t^2pq}{d^2}$$

$$n = \frac{Nt^2\sigma^2}{d^2(N-1) + t^2\sigma^2}$$

$$n = \frac{t^2\sigma^2}{d^2}$$

$$n = 2 \left[\frac{(Z_\alpha - Z_\beta)(\sigma_{ort.})}{(\mu_1 - \mu_0)} \right]^2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha - Z_\beta)}{SEB} \right]^2$$

$$n = \frac{(Z_\alpha - Z_\beta)^2 [(p_1 * (1 - p_1)) + (p_2 * (1 - p_2))]}{(p_1 - p_2)^2}$$

Her klinik çalışma için farklı formüller ile hesaplama yapmak gerekebilir. Ancak bu kadar formülü ezberlemek ve uygulamak istatistik uzmanları için dahi zordur

Klinik çalışmalar genellikle grup kıyaslaması üzerine kuruludur. Bu sistemde 4 soruya cevap verilmelidir.

- 1- **Çalışmanı gücü.** 1-β. Tıp çalışmaları genelde % 80 güçle planlanır. Yani sabit sayabiliriz.
- 2- **Güven aralığı**-Yanılma düzeyi α . Tıp çalışmalarında genelde güven aralığı %95 dir. Yani sabit sayabiliriz.
- 3- Çalışmanın **birincil amacı** neyi kıyaslamaktır. Bir çalışmada çok sayıda değişken kıyaslanır ama bir tanesi birincil amaç olmalıdır.

4-Birincil amacımıza göre **standart etki büyüklüğünün (standard effect size)** hesaplanması. Örneklem büyüklüğü hesabında sizin ihtiyacınız olan asıl etken standart etki büyüklüğüdür. Standart etki büyüklüğü için öngöründe bulunmanız gerekecektir. Bunu başka yayınları referans alarak yapabilirsiniz, 10 ar vakalık pilot çalışma yapabilirsiniz. Eğer bunları yapmanın ihtimali yok ise, siz uzman olarak (bilim insanı olarak) öngöründe bulunabilirsiniz. Öngörünüz yanlış çıkabilir, önemli olan bilimsel kurallara uyarak çalışmaya başlamaktır.

Örneklem Büyüklüğü

Örnek 1: İki farklı tedavi alan grupta VAS skorunu kıyaslamak **birincil amaç**. Grup I de VAS 6 ± 2 , grup II de VAS 5 ± 2 olacağı **öngörülüyor**. İki grup arasındaki fark formülle hesaplandığında **standart etki büyüklüğü 0.5** hesaplanmıştır. Bu durumda **% 80 güç, % 5 yanılma payı** ile her bir gruba **63** vaka almanız gerekecektir.

Örnek 2: Yukarıdaki örnekte öngörülen sayıları değiştirelim. İki grup arasındaki fark daha yüksek olsun. İki farklı tedavi alan grupta VAS skorunu kıyaslamak **birincil amaç**. Grup I de VAS 6 ± 2 , grup II de VAS 4 ± 2 olacağı **öngörülüyor**. İki grup arasındaki fark formülle hesaplandığında **standart etki büyüklüğü 1** hesaplanmıştır. Bu durumda **% 80 güç, % 5 yanılma payı** ile her bir gruba **16** vaka almanız gerekecektir.

İlk iki örnekte gördüğünüz gibi iki grup arasındaki fark arttıkça daha az vakayla çalışma yapabiliyorsunuz. Bunu sebebi şudur. Klinik çalışmalarda bulduğumuz **p değerleri** iki grup arasında farkın anlamlılığını, iki grup arasında **farkın tesadüf olup olmadığını** gösterir. Eğer iki grup arasında fark yüksek ise farkın tesadüf olup olmadığı daha az vakayla gösterilebilir. Bu hesaplamaları istatistikakademisi.com internet sitesinde örneklem büyüklüğü hesabı sayfasından yapabilirsiniz.

Yukarıdaki örnekleri tersten değerlendirelim. Az vaka ile yapılan çalışmada iki grup arasında anlamlı fark çıkarsa bu farkın ne kadar yüksek olduğunun göstergesi olacaktır. Tıp alanında çok vaka ile çalışma yapılması daha geniş kitleyi temsil etmesi açısından büyük bir avantajdır. Ancak büyük sayılarda yapılacak analizlerde küçük değişimler bile anlamlı farklılığa yol açacaktır. Örnek olarak 10.000 vakada kıyaslama yaptığınızda küçük farklar bile anlamlı farklılığa yol açacaktır. Tıp çalışmalarında gözden kaçan ancak dikkat edilmesi gereken bir detaydır. Bu yüzden sonuçların **etki düzeyinin** ileri istatistik ile araştırılıp kuvvetlendirilmesi, sağlama yapılması, doğru tespit oranları ortaya konmalıdır. Önümüzdeki paylaşımlarda bunların üzerinde durmayı planlıyoruz.