

ğu durumlar mümkündür. Genel hatları ile ruhsat öncesi ve sonrasında en çok tercih edilen çalışma tasarımları ve özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Klinik İlaç Araştırmalarının Tasarımlarının Belirlenmesi

Buraya kadar genel hatları ile özetlenmeye çalışılan klinik ilaç araştırmalarında kullanılan tasarımlara ve bu tasarımların avantaj/dezavantajlarına bakıldığında bir çalışmanın ne şekilde tasarlanması gerektiğine yönelik ipuçlarını elde etmiş oluyoruz. Doğru tasarıma ulaşmak için bir araştırmacının şu soruların cevabını vermesi gerekir:

1. Çalışmanın amacı nedir?
2. Çalışma sonucunda elde edilecek çıkarımın hangi değerde olması bekleniyor?
3. Çalışılacak hastalık, ilaç ve hasta grubunun dikkat edilmesi gereken bir özelliği var mıdır?
4. Çalışılacak tedavinin alternatifi var mıdır? Kontrol grubu kullanılmalı mıdır? Hangi kontrol grubu kullanılmalıdır?
5. Çalışmaya ne kadar maliyet ayrılabilir?
6. Çalışmaya ne kadar süre ayrılabilir?
7. Çalışmaya ne kadar personel ayrılabilir?
8. Çalışmanın yapılacağı merkezlerin olanakları nelerdir? Çalışma pratik olarak uygulanabilir mi?
9. Düşünülen tasarım; hastalık, ilaç ve hasta grubu göz önüne alındığında etik midir?

Bu soruların cevapları sonucunda araştırmacı uygun çalışma tasarımına ulaşacaktır. Çalışma tasarımının belirlenmesi sırasında burada özetlenen genel ilkeler ışığında her bir tasarımın özel koşullarının dikkate alınması önemlidir.

Sonuç olarak, klinik ilaç araştırmalarının tasarımı, elde edilecek verinin değerini belirleyen en önemli etkidir. Bu araştırmaların tasarlanması sırasında, çalışmanın fazı, amacı, ilacın ve hastalığın özellikleri, zaman, maliyet ve klinik uygulanabilirlik gözönüne alınmalı ve her bir tasarım türünün özellikleri bilinmelidir. ■

Kaynaklar

1. Adkinson NF, et al., A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. N Engl J Med. 1997;336(5):324-31.
2. Dawber TR, et al., Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health. 1951;41(3):279-81.
3. Hunter DJ, et al., Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 1997;337(18):1253-8.
4. Motulsky H. Intuitive Biostatistics. Oxford University Press. New York. 1995.
5. Niebuhr BR. Handbook of Clinical Trial and Epidemiological Research Designs. 2000.
6. Özdemir O. Medikal İstatistik. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005.
7. Spilker B. Guide to Clinical Trials. Raven Press. New York. 1991.



Çapraz Gruplu Çalışmalar

Doç. Dr. Oktay Özdemir
Omega CRO

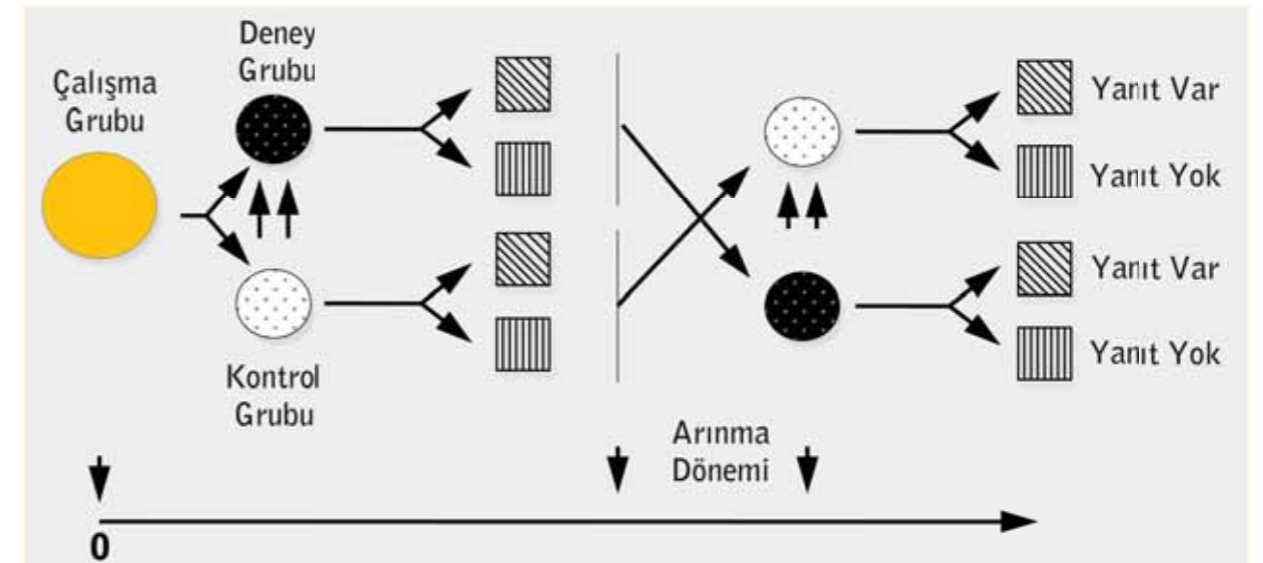
İki ya da daha fazla hasta grubunun bir çalışmanın parçası olarak, fakat farklı gruplarda yer aldığı çalışmalara bağımsız kontrollü araştırmalar (paralel gruplu araştırmalar) denir. Örneğin iki farklı tedavinin etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapılan bir çalışmaya alınan 60 hastadan 30’una A ilacı, 30’una B ilacının verilmesi durumunda, bu çalışma paralel gruplu çalışma olarak adlandırılır. Çapraz gruplu çalışmalarda ise çalışmaya alınan tüm hastalara belirli bir plan dahilinde

hem A tedavisi, hem de B tedavisi uygulanır. Örneğin, iki farklı tedavinin etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapılan bir çalışmaya alınan hastalardan 30’una birer ay süreyle önce A, sonra B ve diğer 30’una ise önce B, sonra A tedavisinin verilmesi durumunda bu çalışma çapraz gruplu (cross-over) çalışma olarak adlandırılır (Şekil 1).

Paralel çalışmalarda çalışma gruplarından birine alınan hastaya tek bir tedavi uygulanır. Çapraz çalışmalarda ise aynı hastaya iki ya da daha fazla tedavi, belli bir plan çerçevesinde arka arkaya uygulanır.

İki tedavili çapraz çalışmada her hastanın A tedavisine yanıtı ile B tedavisine yanıtı karşılaştırılır. Böylece tedaviye yanıtı etkileyen hasta özelliklerinin etkileri artırılmış olur. Çapraz çalışma ile hastalar arası değişkenliğin etkisi arıtılmakla birlikte, biyolojik özelliklerin zamanla değişimi ya da ölçümler arasındaki değişkenliğin etkileri kontrol edilemez. Bu etkiler hastalar arası değişkenlikten daha az ya da daha önemsizse, çapraz çalışma düzeni ile, paralel çalışma düzenine göre daha az sayıda denekle aynı doğrulukta bir çalışma yapılabilir. Yani çapraz çalışmalar, paralel çalışmalara göre daha güçlüdür.

İki antihipertansif ilacın sistolik kan basıncı üzerine etkileri dört hipertansif hastada çapraz çalışma düzeni ile araştırılıyor. Hastalara önce A, sonra B ilacı veriliyor. Tablo 1’de bu hastaların A ilacı ve B ilacı alırken sistolik kan basıncındaki düşme miktarları görülmektedir. Dört hastada da sistolik kan basıncındaki



Şekil 1. Çapraz gruplu araştırma düzeni. Aşağıdaki kalın ok çalışmanın yönünü ve “0” çalışmanın başladığı anı temsil etmektedir.

düşmenin B ilacı ile daha fazla olduğu ve ortalama sistolik kan basıncı düşmesi arasındaki farkın 9 mmHg ve farkın standart hatasının 1.2 mmHg olduğu görülmektedir.

Tablo 1'deki 8 ölçüm, her iki grupta 4'er hasta bulunan toplam 8 denekli bir paralel çalışmadan elde edilmiş olsaydı, sistolik kan basıncındaki düşme miktarları arasındaki farkın standart hatası 1.20 değil 8.28 olacak ve iki tedavi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemli olmayacaktı. (Hesaplanırsa, standart hata 8.28 olduğunda farkın % 95 olasılıkla alabileceği değerlerin arasında 0, hatta negatif değerlerin de olduğu görülür; yani B ilacı lehine görülen 9 mmHg fark gerçek durumu çok iyi temsil etmemektedir. Oysa, çapraz çalışma düzenine göre hesaplanmış olan standart hata 1.20'dir ve A ile B tedavileri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

Ancak bu sonucun yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken nokta, tüm hastalara önce A, sonra B tedavisinin verilmiş olmasıdır. Yani tedaviler arasında bulunan fark, "A ile B tedavileri arasında fark olduğu" şeklinde yorumlanabileceği gibi, hangi tedavi olursa olsun, "birinci tedavi ile ikinci tedavi arasında fark olduğu" şeklinde de yorumlanabilir. Burada olduğu gibi tedavilerin hangi sırayla verildiğinin önemini ekarte etmek için, birinci tedavinin bitimi ile ikinci tedavinin başlangıcı arasında

Tablo 1. A ve B ilaçları alınırken gözlenen sistolik kan basıncı düşme miktarları (mmHg olarak).

Hasta No	Tedavi		Fark
	A	B	
1	42	51	9
2	18	24	6
3	21	33	12
4	18	27	9
Ortalama	24.75	33.75	9.00
Standart hata	5.70	6.00	1.20

¹Bir değerlerin standart hatası ne kadar küçükse, o değer o kadar iyi kestirildiği anlaşılmalıdır. Daha iyi akılda kalabilecek bir örnek vermek gerekirse, bir değerlerin gerçek değeri, % 95 olasılıkla çalışmanın analizi ile hesaplanan değerden standart hatanın iki katı kadar küçük ya da iki katı kadar büyük değerler arasında olabileceği söylenebilir. Örneğimizdeki çalışmada iki grup arasındaki fark 9 mmHg ve farkın standart hatası 1.2 mmHg olduğuna göre, 9 mmHg olarak kestirdiğimiz farkın gerçek değerinin % 95 olasılıkla 9 ± 2.4, yani 6.6 ile 11.4 mmHg arasında yer alabileceğini, 6.6'dan küçük olma olasılığının % 2.5 ve 11.4'ten büyük olma olasılığının yine % 2.5 olduğunu öne sürebiliriz.

iki ilacın da verilmediği bir dönem (arınma dönemi) olması ya da daha da iyisi hastaların yarısına A, diğer yarısına B tedavisini önce verip, arınma döneminden sonra diğer tedaviye geçilmesi daha doğru olacaktır.

Tedavilerin verilme sırasının önemli olmaması ve denekler arası değişkenliğin bu çalışmadakinin aynı olması koşulları ile paralel çalışma düzeni ile aynı düzeyde istatistiksel önemlilik saptayabilmek için, 14 kat daha fazla deneye gerek olacaktır. Yani her iki tedavi grubunda 28'erden toplam 56 hasta gerekecektir. Değişkenliğin azalmaması halinde bile, çapraz çalışma düzeni ile paralel çalışma düzeninin yarısı kadar denek ile aynı istatistiksel sonuca ulaşılır.

Nadir görülen ve uzun seyirli hastalıklarla yapılan çalışmalarda yeterli sayıda hasta bulmak güç olacağı için, çapraz çalışmalar tercih edilmektedir. Ancak güçlü çalışmalar, potansiyel tehlikeleri de beraberinde barındırır. Paralel-çapraz çalışma düzeni arasında seçim yaparken ve bir çapraz çalışmaya başlamadan önce şu beş özellik dikkate alınmalıdır:

1. Tedavilerin taşınma (*carry-over*) ve periyod etkisi var mıdır?
2. Tedavi sırası ve hastaların gruplara seçilmesi nasıl belirlenecektir?
3. Çaprazlama kuralları nasıl olacaktır ve ölçümler ne zaman yapılacaktır?
4. Eksik veri, kontrole gelmeyen hasta gibi veri ile ilgili sorunların ne boyutta olacağı tahmin edilmektedir?
5. Örneklem genişliği ve uygulanacak istatistik analiz yöntemi ne olacaktır?

1. Taşınma (*carry-over*) ve Periyod Etkisi

İlk verilen tedavinin etkisi, ikinci tedavinin verildiği dönemde de devam edebilir. Buna ilacın etkisinin taşınması (*carry-over*), ya da taşınma etkisi (*carry-over effect*) adı verilir. Bunu önlemek için ikinci tedaviden önce bir süre ara verilmelidir. Tedaviler arasındaki ilaçsız geçen süreye arınma dönemi (*washout period*) adı verilir.

Arınma döneminin süresi, her klinik durum ve ilaç için farklı olup, araştırmacı tarafından belirlenmelidir. Bu konudaki kararı verirken ilacın farmakokinetik özellikleri, hedef hücre, doku ya da organdaki etki süresi, ilaç kesildikten sonra hastalık bulgularının ortaya çıkma süresi, hastalarda ilacın metabolizmasını etkileme olasılığı bulunan özellikler vb. dikkate alınmalıdır. Örneğin 300 mg aspirinin yarı ömrü yaklaşık 2.5 saat olduğu halde, trombositler üzerine olan antiagregan etkileri irreverzibl olduğu için aspirin sonrası en az iki hafta

ara verilmelidir. Öte yandan uzun etkili bile olsa, bir antihipertansif ilacın son dozundan 36-48 saat sonra kan basıncı yükselmeye başlayacağı için 4-5 günlük bir arınma dönemi yeterli olacaktır.

Bazı hastalıklarda, hastalığın şiddeti zamanla artabilir, azalabilir ya da dalgalanmalar gösterebilir. Bu tip seyir gösteren hastalıklarda tedaviler birer kez değil, bir çok kez verilirse, bu etki kısmen artırılabilir. Örneğin Behçet hastalığının seyri önceden kestirilemeyecek dalgalanmalar gösterebilir. Kolçisin ile steroidin karşılaştırıldığı bir çapraz çalışmada steroidin verildiği dönemlerde hastalığın şiddetinde kendiliğinden azalmalar olması durumunda bunun nedeninin ilacın etkisi olduğu sonucuna varılabilir. Kolçisin ve steroid birer dönem yerine, örneğin üçer dönem verilirse, hata payı kısmen azalacaktır.

Çapraz çalışmalarla ilgili bir diğer sorun da, tedavilerden biri ya da birkaçının hastalığın doğasında kalıcı ya da çok uzun süreli değişiklikler meydana getirmesidir.

İdrar yolu infeksiyonunda sulbaktam-ampisilin ile trimetoprim-sulfametoksazol çapraz düzenle karşılaştırılmak isteniyor. Hastaların yarısına önce sulbaktam-ampisilin ve arınma döneminden sonra trimetoprim-sulfametoksazol, diğer yarısına ise önce trimetoprim-sulfametoksazol, sonra sulbaktam-ampisilin verilmesi planlanıyor.

Önce sulbaktam-ampisilin, sonra trimetoprim-sulfametoksazol verilecek bir hastada büyük bir olasılıkla tam iyileşme sağlanacağı için (yani hastalığın doğasında kalıcı değişiklik sağlanacağı için) trimetoprim-sulfametoksazol verilemeyecektir. Aynı durum önce trimetoprim-sulfametoksazol, sonra sulbaktam-ampisilin verilecek hastalarda da gözleneceği için, çalışma planı aksayacaktır.

Bu nedenle çapraz çalışma düzeni akut hastalıklarda kesinlikle uygulanamaz. Çapraz çalışma düzenine en uygun hastalık grubu, diyabet, hipertansiyon gibi kronik seyirli ve hangi tedavi olursa olsun, kesildiğinde makul bir süre içinde hastalık bulguları (kan şekerinde, kan basıncında yükselme gibi) ortaya çıkan hastalıklardır.

Taşınma etkisi, hastalığın seyrinin zamanla dalgalanmalar göstermesi, ilaçların hastalığın doğasında kalıcı ya da uzun etkili değişiklikler meydana getirmesi gibi durumlara genel olarak sıra etkisi (*order effect*) adı verilir. Yeterli uzunlukta arınma dönemi, gerekirse birkaç dönemli çalışma planlanması, çalışma gruplarındaki hastalıkların kronik seyirli olması gibi konulara özen gösterilerek planlanan bir çalışmanın sonuçları üzerindeki sıra etkisi, uygun istatistik modellerle

tedavi etkisinden ayrılabilir. Sıra etkisi, tedavi etkisine yakın ya da daha önemli ise, her tedavinin ayrı ayrı etkilerinden söz edilemez.

Örneğin A tedavisi ile B tedavisinin karşılaştırıldığı bir çapraz çalışmada sıra etkisi, tedavi etkisinden daha önemli ise, A'nın B'den, ya da B'nin A'dan daha iyi olduğu öne sürülemez. Bu durumda A tedavisinin ve B tedavisinin etkileri yerine, A-B sırasıyla verilen kombine tedavi ile B-A sırasıyla verilen kombine tedavinin etkisi karşılaştırılabilir. Yani çapraz çalışma bu iki tedavi protokolünün karşılaştırıldığı bir paralel çalışmaya dönüşür. Bu durumda çalışmanın gücü en fazla paralel bir çalışmanın gücü kadar olur, hatta daha az güçlü bir çalışma olması olasılığı da vardır.

Kronik refrakter immün trombositopenik purpura (ITP) steroid ve splenektomi çapraz çalışma ile karşılaştırılıyor. Hastaların yarısına (I. grup) 3 ay süreyle steroid veriliyor ve daha sonra steroid kesildikten 3 ay sonra splenektomi uygulanıyor. Diğer yarısı ise (II. grup) doğrudan splenektomiye veriliyor ve splenektomiden 3 ay sonra steroid başlanıyor. Çalışma düzeni Tablo 2'de, sonuçlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3'te görüldüğü gibi steroidden önce ya da sonra olması farketmeksizin, trombosit sayısı splenektomi ile ortalama 60.000/mm³ artmıştır. Öte yandan ortalama trombosit sayısı artışı, steroid splenektomiden önce verildiğinde 20.000/mm³ iken, splenektomiden sonra verildiğinde 100.000/mm³ olarak gözlenmiştir. Tedavilerin uygulanma sırası dikkate alınmadığında her iki tedavi ile de ortalama trombosit sayısı artışının 60.000/mm³ olduğu görülmektedir. Hangi tedavi yöntemi daha iyidir, ya da aralarında fark var mıdır? Bu soruların basit bir yanıtı yok. Çünkü sıra etkisi, tedavi etkisinden daha önemli gibidir ya da en azından tedavi etkisi kadardır. Bu nedenle tek tek tedavi etkilerinden çok, "önce steroid, sonra splenektomi" ile "önce splenektomi, sonra steroid" şeklindeki tedavi protokollerinde "önce splenektomi, sonra steroid" tedavisinin daha etkili olduğu, ayrıca splenektomi sonrasında steroide yanıtta artış olduğu gibi sonuçlar çıkarılabilir. Her durumda da artık çapraz çalışma düzeni geçerliliğini yitirmiştir.

Tablo 2. Kronik ITP çalışmasındaki çalışma düzeni.

	I. dönem	II. dönem
I. grup	Steroid	Splenektomi
II. grup	Splenektomi	Steroid

Tablo 3. Kronik ITP çalışmasında trombosit sayısındaki ortalama artma miktarları (/mm³ olarak).

	I. dönem	II. dönem
I. grup	20.000	60.000
II. grup	60.000	100.000
	Steroid	Splenektomi
I. grup	20.000	60.000
II. grup	100.000	60.000
Ortalama	60.000	60.000

2. Tedavi Sırası ve Hastaların Gruplara Seçimi

Çapraz çalışmaya alınan hastaların her biri önce tedavi gruplarından birine alındıktan sonra, eğer ikiden çok tedavi verilecekse, ikinci ve daha sonraki tedavilerin verilme sırası belirlenmelidir. Hastaların hepsinin tedavileri aynı sırada alması sonuçların karşılaştırılabilmesini geçersiz kılabilir.

Hastaların tedavi gruplarına seçimi şu dört yöntemle yapılabilir:

- Tedavileri tüm hastalara aynı sırada vermek.
- Tedavileri “random” sıra ile vermek.
- Dengeli tedavi seçimi. Örneğin birinci hastaya AB, ikinci hastaya BA, üçüncü hastaya yine AB, ... gibi belirli bir sıra ile vermek.
- Kontrolsüz, tamamen rastgele vermek.

Bu yöntemlerden en geçerlisi, duruma göre “bloklama” da ekleyerek, tedavileri “random” vermektir.

3. Çaprazlama Kuralları ve Ölçüm Zamanları

Genellikle, bir tedaviden diğerine geçmek (çaprazlama) için iki kuraldan birine uyulur:

- Belirli bir süre sonunda (zaman-bağımlı = *time dependent*)
- Hastanın klinik özelliklerine göre (hastalığa-bağımlı = *disease-state dependent*)

Bu kurallar çalışmanın genel bilimsel kalitesi ve sıra etkisinin miktarı ve yorumlanması açısından farklıdır. Zaman-bağımlı çaprazlama, bilimsel olarak kabul görmüş bir yöntemdir. Hastalığa-bağımlı çaprazlama sakıncalı olabilir. Örneğin semptomların başlaması ile tedaviye başlanması ya da semptomlar ortadan kalkınca tedavinin kesilmesi ya da değiştirilmesi, tedavi etkisinin değerlendirilmesini imkansızlaştırabilir.

Çapraz çalışmalarda mümkünse, hem hastalar, hem de araştırmacı “kör” olmalıdır. Aksi takdirde verilecek tedavinin bilinmesi tedavinin etkisini

ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesini etkileyerek, sıra etkisini artırabilir.

4. Eksik Veri, Kontrole Gelmeyen Hasta Gibi Verilerle İlgili Sorunlar:

Her çalışmada verilerle ilgili sorunlar önemli olsa da, çapraz çalışmada her hastaya ait verilerin, çalışmanın toplam verilerine oranı diğer çalışma düzenlerine göre daha fazla olduğu için, çapraz çalışmalar, başlangıçtaki plandan sapmalardan çok etkilenir. Konunun başındaki örneğe dönersek, dört hastadan birinin A tedavisi sırasında kan basıncındaki düşme miktarının ölçülemediği olması, B tedavisi sırasındaki değeri de kullanılamaz hale getirir, çünkü iki değer arasındaki fark hesaplanamaz. Bu nedenle bu hasta olduğu gibi çalışmadan çıkarılmak zorunda kalınır. Bu durumda hesaplanan p değeri önemli ölçüde değişir. Oysa bu çalışmaya eşdeğer olan 56 hastalı bir paralel çalışmada bir hastanın çalışmadan çıkması ile p değeri çok az değişir.

Çapraz çalışmalarda hastaların izlem süreleri, paralel çalışmalara göre daha uzun olduğu için, çalışma dışı kalma oranı yüksek olabilir. Çalışma dışı kalmanın bir nedeni de verilen tedavilerden biri ya da daha fazlasının önemli yan etkisinin olmasıdır. Her tedavi sırasında ya da sonrasında çalışma dışı kalma oranı farklı değilse, verilerin tamam olduğu tedaviler için bu hastalar da analize dahil edilebilir. Öte yandan belirli tedaviler sırasında ya da sonrasında çalışma dışı kalma, diğer tedavilerden fazla ise, sonuçların yorumlanması oldukça güçleşir.

Bu nedenle çapraz çalışmalarda olası eksik veriler nedeniyle başlangıçtaki denek sayısı yeterince fazla tutulmalıdır. İstatistik analize eksik verilerin de tanımlanması dahil edilmelidir.

5. İstatistik Analiz ve Örneklem Genişliği

Aynı hastada farklı zamanlarda ölçülen değerler arasındaki değişkenlik, farklı hastalarda ölçülen değerlerin değişkenliğinden daha az olduğu için, bunu dikkate alan çapraz çalışma analizleri, daha komplike olmakla birlikte, paralel çalışma analizlerinden daha güçlüdür. En önemlisi, çapraz çalışma analizlerinin birim verisi, paralel çalışmalarda olduğu gibi bir hastaya ait tek bir ölçüm değil, hastanın kendisidir.

İki kez ölçüm yapılan çapraz çalışmalarda, bağımlı gruplar için Student t testi kullanılabilirse de, genel olarak çok değişkenli regresyon ve varyans analizlerinin kullanılması gerekir. Çok değişkenli analiz yöntemleri, çok sayıda t testinin sonuçlarını birleştirmek prensibine dayalıdır.

Kendi Kendine Kontrollü Çalışmalar

Kendi kendine kontrollü çalışmalarda tedavi verilen deneklerin tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri karşılaştırılarak, tedavinin etkileri analiz edilir. Kendi kendine kontrollü çalışmalarda tedavi öncesi ölçümler kontrol ölçümleri olarak ele alınır. Tedavinin verilmediği dönem kesin kriterlerle belirlenmişse, tedavi dönemi ve kontrol dönemi olarak iki dönemi olan bir çapraz çalışma olarak adlandırmak daha doğru olur. Çapraz çalışmalar için söz edilen beş sorun, kendi kendine kontrollü çalışmalarda da vardır. Ancak başka sorunları da dikkate almak gerekir.

Asimetri

Çapraz çalışmalarda hastalar hem tedavi döneminde, hem de kontrol döneminde eşit koşullarda izlenir, yani hasta izlemi simetriktr. Kendi kendine kontrollü çalışmalarda ise izlem süresi, ölçülen parametreler, tedaviye devam etme ya da kesme kararı gibi açılardan iki dönem farklıdır, yani hasta izlemi asimetriktr. Bu ise kimi zaman tedavi lehine, kimi zaman aleyhine sonuçlanabilecek önyargılara (bias) yol açabilir.

Çalışılan Sorunun Doğası

Genellikle kendi kendine kontrollü çalışmalar, yeni tedavi yöntemleri ya da ilaçların çok sayıda parametre üzerine etkilerinin ilk kez araştırıldığı çalışmalardır. Öte yandan çapraz çalışma düzeninde ölçülen ya da izlenen parametre sayısı bir iki tanedir. Çok sayıda parametre izlemenin sakıncaları, özellikle istatistik analizde çoklu karşılaştırma ve çok değişkenli analiz teknikleri ile çözülebilir.

Refrakter Hastalar

Çapraz çalışmaların aksine, kendi kendine kontrollü çalışmaların önemli bir kısmında refrakter hastalığı olan denekler çalışılır. Bunun en başta geleni nedeni, kendi kendine kontrollü çalışmalarda, yeni ve dolayısıyla etkinliği kesin olmayan tedavilerin kullanılması ile ilgili etik sorunlardır.

Refrakter hastalarla çalışmanın neden olduğu çeşitli sorunlar vardır. Bunlardan başta geleni hastanın çalışmanın konusu olan tedavi verilmeden önce almakta olduğu çok sayıda ilacın etkilerinin arıtılması için geçmesi gereken arınma dönemine karşın, hastaların buna çoğu kez katlanamamalarıdır. Bu nedenle yetersiz uzunlukta arınma dönemini takiben, hatta hiç arınma dönemi olmadan çalışılacak tedaviye başlanmak zorunda kalınabilir.

Bir diğer sorun ise, “ortalamaya doğru eğilim”, (regression toward the mean) dir. Ortalamaya doğru eğilim, hiç değilse bazı deneklerde başlangıçta ölçülen aşırı değerlerin tekrar ölçülmesi ile ortalamaya, yani normale daha yakın olarak bulunmasıdır. Örneğin 100 kişinin kan basınçlarının ölçüldüğünü ve ortalama sistolik kan basıncının 140 mmHg olduğunu düşünelim. Bir hafta sonra aynı 100 kişinin kan basınçları tekrar ölçüldüğünde yine ortalama 140 mmHg civarında bulunacaktır. Ancak kan basıncı 140 mmHg’nın biraz üzerinde olan birkaç kişinin kan basıncının daha düşük olduğu ve 140 mmHg’nın biraz altında olan birkaç kişinin kan basıncının ise daha yüksek olduğu görülecektir. Çünkü başlangıçtaki değerlerin aşırılığında hastalığın şiddetinin yanında “random” varyasyonun da payı olabilir. Ortalamaya doğru eğilim nedeniyle, bir kez ölçüm sonucunda çalışmaya alınma kriterlerini tutturduğu düşünülen deneklerin bir kısmına hiçbir tedavi verilmese de, ölçülen değer ortalamaya yaklaşacaktır. Bu nedenle hastaların çalışmaya alınıp alınmayacaklarına karar vermeden önce, hiç değilse ikinci bir kez daha ölçüm yapılmalıdır.

Refrakter hastalarla ilgili bir diğer sorun da bu hastalardaki klinik durumun, belki de hastalığın refrakter bir varyantına sahip olmaları ya da genel durumlarının hiçbir tedaviye yanıt vermeyecek kadar bozulmuş olmasıdır. Her iki durumda da belki de etkili olabilecek yeni bir tedavinin etkinliği adaletli bir şekilde test edilmemiş olur. Yine de etik açıdan almakta olduğu tedaviye iyi yanıt vermiş ve hastalığı kontrolde olan denekler yerine refrakter hastaların kullanılması daha doğrudur. Hiç değilse, yanıt veren ve vermeyen hastalar arasındaki farklılara dikkat çekilmesi ile ileride planlanacak olan randomize kontrollü çalışmalara ışık tutulmuş olur.

Diğer Tedavilerle Doğrudan Karşılaştırma Yapılamaması

Kendi kendine kontrollü çalışmalarda tek tedavi yöntemi denendiği için diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırma ancak diğer çalışmaların sonuçları ile yapılabilir. Farklı çalışma gruplarındaki deneklerin demografik özellikleri, hastalıklarının şiddeti vb. özellikler açısından farklı olmaları nedeniyle bu karşılaştırmaların ne kadar güvenilir olduğu oldukça tartışmalıdır. Bu nedenle tedavi etkinliğinin objektif olarak değerlendirileceği randomize çalışma düzenlerinden biri seçilmelidir. ■