

KLİNİK DENEMELERDE

YANLILIK KAYNAKLARI, RANDOMİZASYON ve KÖRLEME YÖNTEMLERİ

DÖNEM III SEÇMELİ

Yrd. Doç. Dr. Anıl DOLGUN

SUNUM PLANI

- Yanlılık (Bias)
- Yanlılık Kaynakları
 - Seçim Yanlılığı
 - Değerlendirme Yanlılığı
 - Yayın Yanlılığı
- Rastgeleleştirme (Randomization)
- Rastgeleleştirme Yöntemleri
 - Sabit Olasılıklı Rastgeleleştirme
 - Değişen Olasılıklı Rastgeleleştirme
- Körleme
- Körleme Yöntemleri

YANLILIK (BIAS)

- Yanlılık, klinik denemelerde önyargılı hareket etme, yan tutma veya değerlendirmeleri kurallara aykırı bir biçimde yapma durumudur.
- Yanlılık, sonuçların gerçek değerlerden sistemli bir şekilde farklılık gösterdiği hallerde ortaya çıkar.
- Çalışma sonucunda tedavinin etkinliğinin olduğundan farklı olarak yorumlanmasına yol açabilecek sistematik hatalara **yanlılık (bias)** denir.

YANLILIK KAYNAKLARI

- **Literatürde pek çok yanlılık kaynağı tanımlanmıştır.**
- Seçim Yanlılığı (Selection Bias)
- Değerlendirme Yanlılığı (Evaluation Bias)
- Yayın Yanlılığı (Report Bias)
- Bilgi Yanlılığı (Information Bias)
- Hatırlama Yanlılığı (Recall Bias)

YANLILIK

- **Klinik denemelerde en çok karşılaşılan yanlılık türleri:**
- Seçim yanlılığı (Selection Bias)
- Değerlendirme yanlılığı (Evaluation Bias)
- Yayın yanlılığı (Publication-report Bias)

YANLILIK KAYNAKLARI

Seçim Yanlılığı :

- Bu tür yanlılık, denemeye alınacak hastaların, araştırmacının kendi kriterlerine göre seçilmesi ya da seçilen hastaları denenecek tedavi ve kontrol grubuna araştırmacının istediği gibi dağıtması ile yapılır.
- **Seçim yanlılığını önlemenin yolu hastaları tedavi gruplarına rastgele atamaktır.**

YANLILIK KAYNAKLARI

Değerlendirme Yanlılığı (hasta/araştırmacı):

- Bu tür yanlılık, hastanın aldığı tedavinin doktor tarafından bilinmesi ve doktorun denediği ilacın / tedavinin etkinliğini ya da güvenirliliğini subjektif biçimde değerlendirmesi ile ortaya çıkar.
- Bu yanlılık türünde hastanın da verdiği ifadeye göre yanlılık yapması mümkündür.
- **Değerlendirme yanlılığını önlemenin yolu, körleme yapmaktır.**

YANLILIK KAYNAKLARI

Yayın Yanlılığı :

- Bu tür yanlılık araştırmacıların çarpıcı bulguların elde edildiği çalışmaları daha çok yayınlamalarından, dergi editörlerinin bu tip çalışmalara ait makaleleri yayımlamaya öncelik vermelerinden ve bulguları çarpıcı olmayan veya olumsuz bulunan çalışmaların yayımlamaya değer bulunmamasından ileri gelir.

RASTGELELEŞTİRME (Randomization)

- Klinik denemeye alınan bireylerin tedavi gruplarına dağıtımlarının rastgele yapılmasıdır.
- Deneysel çalışmalarda randomizasyon yöntemi ilk olarak 1923 yılında R.A. Fisher tarafından kullanılmıştır. Tıp araştırmalarında randomize klinik denemeler 1990'lı yıllarda uygulanmaya başlanmıştır.

RASTGELELEŞTİRME

- Rastgeleleőtirmenin yapılma amacı, hastaların tedavi grubuna yerleőtirilirken doktorun yapması olası seçim yanlılığını önlemektir.
- Böylece deneme sonunda analiz aşamasında tedaviler arasında bulunabilecek olası bir farkın, seçme veya tedavi gruplarına dağıtımdaki yanlılığa bağlı olma olasılığı ortadan kaldırılmıő olur.

RASTGELELEŞTİRME

- Klinik denemelerde rastgeleleştirme yapılırken iki yol kullanılır:

1.Sabit Olasılıklı Rastgeleleştirme

- Basit Rastgeleleştirme
- Blok Rastgeleleştirme
- Tabakalı Rastgeleleştirme

2. Değişen Olasılıklı Rastgeleleştirme

- Kazanana Oyna Kuralı
- Minimizasyon

BASİT RASTGELELEŞTİRME

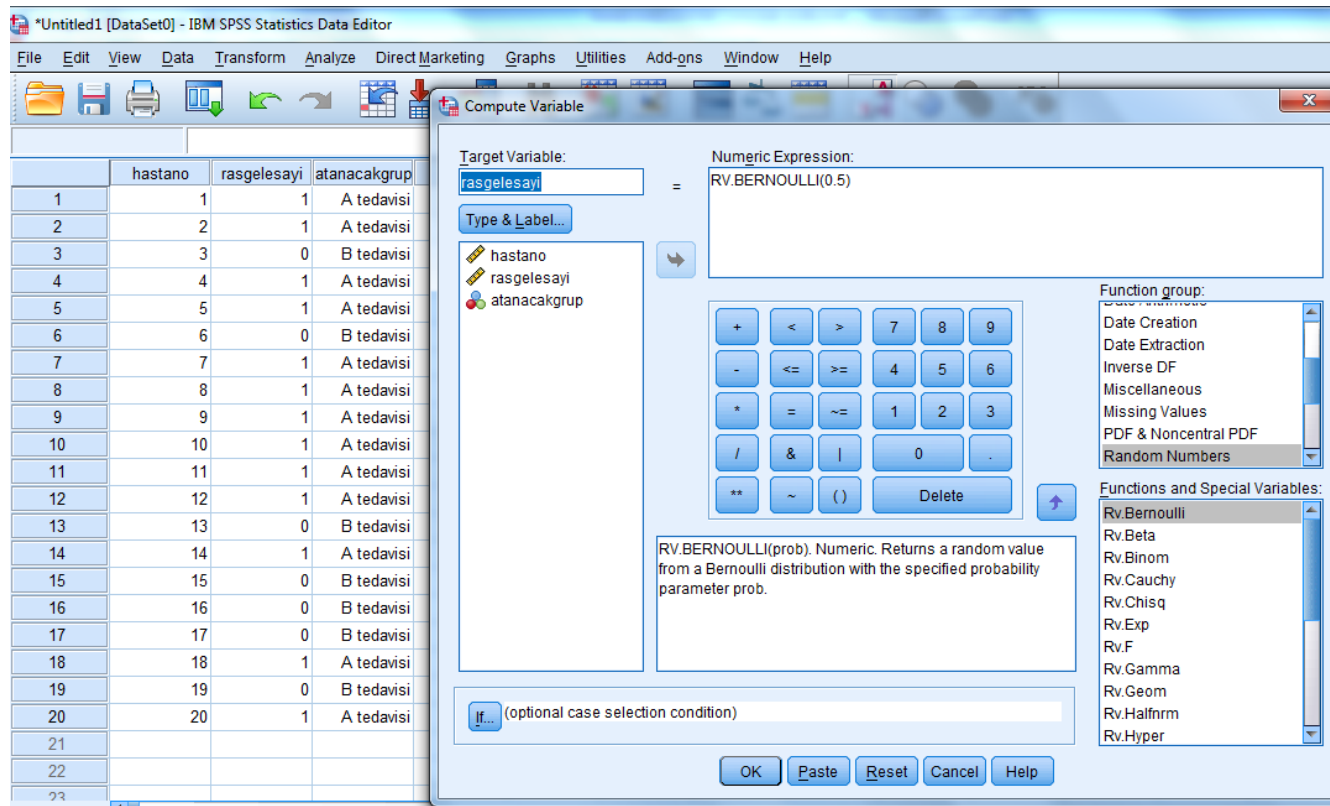
- Bu randomizasyon yönteminde, çalışmaya katılma kriterlerine uygun olan bireyler çalışmaya katıldıktan sonra gruplara tamamen rastgele, eşit olasılıkla ve bir önceki atamadan bağımsız olarak atanırlar.
- Avantajı, basit olması ve kolay uygulanabilmesidir.
- Dezavantajı, gruplardaki birey sayılarının çoğu zaman dengeli olmamasıdır.

BASİT RASTGELELEŞTİRME

- Rastgeleleştirme yapmanın en kolay yolu, yazı- tura atmaktır.
- Yazı – tura yönteminin yanı sıra hilesiz bir zar atarak bireylerin tedavi/ ilaç grubuna atamak ya da rastgele sayılar tablosunu kullanarak rastgeleleştirme yapmak mümkündür.

Bilgisayar destekli randomizasyon

- <https://www.randomizer.org/>
- <https://www.random.org/integers/>



The screenshot displays the IBM SPSS Statistics Data Editor interface. The main window shows a data table with the following columns: hastano, rasgelesayi, and atnacakgrup. The data rows are numbered 1 through 23. The 'Compute Variable' dialog box is open, showing the 'Target Variable' as 'rasgelesayi' and the 'Numeric Expression' as 'RV.BERNOULLI(0.5)'. The dialog box also includes a list of variables on the left, a calculator interface, and a list of function groups on the right. The 'Random Numbers' function group is selected, and the 'RV.BERNOULLI' function is listed in the 'Functions and Special Variables' list.

	hastano	rasgelesayi	atanacakgrup
1	1	1	A tedavisi
2	2	1	A tedavisi
3	3	0	B tedavisi
4	4	1	A tedavisi
5	5	1	A tedavisi
6	6	0	B tedavisi
7	7	1	A tedavisi
8	8	1	A tedavisi
9	9	1	A tedavisi
10	10	1	A tedavisi
11	11	1	A tedavisi
12	12	1	A tedavisi
13	13	0	B tedavisi
14	14	1	A tedavisi
15	15	0	B tedavisi
16	16	0	B tedavisi
17	17	0	B tedavisi
18	18	1	A tedavisi
19	19	0	B tedavisi
20	20	1	A tedavisi
21			
22			
23			

BASİT RASTGELELEŞTİRME

- Yapılan bir klinik çalışmada iki ayrı ilacın etkinliğinin karşılaştırıldığını dűőünelim. 10 kiři ile yapılan bu çalışmada bir gruba A ilacını, diğer gruba B ilacını vermek için yazı- tura yöntemini kullanmak istiyoruz.
- Yazı => A ilacı
- Tura = > B ilacı

BASİT RASTGELELEŞTİRME

No	Yazı/Tura	İlaç Grubu
1	Y	A
2	Y	A
3	Y	A
4	T	B
5	Y	A
6	T	B
7	T	B
8	Y	A
9	T	B
10	Y	A
Toplam		6A, 4B

BASİT RASTGELELEŞTİRME

- Bazı durumlarda gruplara bilerek dengesiz dağıtım yapılabilir.
- Hasta sayısı az ise,
- Test ilacı / tedavisi hakkında deneyim az, kontrol grubunda kullanılan standart ilaçla/ tedavi ile ilgili deneyim fazla ise,
- Araştırma bütçesi kısıtlı ise dengesiz dağıtıma başvurulur.

BASİT RASTGELELEŞTİRME

- Rastgeleleştirme yapmak, hem keyfi davranmayı ve çalışma sonuçlarının istenilen yönde çıkması için önceden bazı ayarlamalar yapılmasını önler, hem de gruplara ayrılan bireylerdeki özelliklerin eşit bir Şekilde dağılmasına yardımcı olur.

BLOK RASTGELELEŞTİRME

Basit rastgeleleştirme, seçim yanlılığını ortadan kaldırır, blok rastgeleleştirme ise buna ek olarak gruplar arasındaki birey sayısı bakımından dengeyi sağlar.

BLOK RASTGELELEŞTİRME

- 30 kişi ile bir araştırma yapıldığını ve A ve B ilaçlarını, her bir grupta 15'er kişi olacak biçimde atamak istediğimizi varsayalım.
- Bu durumda yapılması gereken bu 30 kiŐiyi bloklara ayırmak ve blokları basit rastgele seğıim yöntemi ile seğımektir.
- Her blokta 3 tane A, 3 tane de B ilacı alacak biçimde 6'lı bloklama yapılan çalışmada tüm olası blok sayısı;

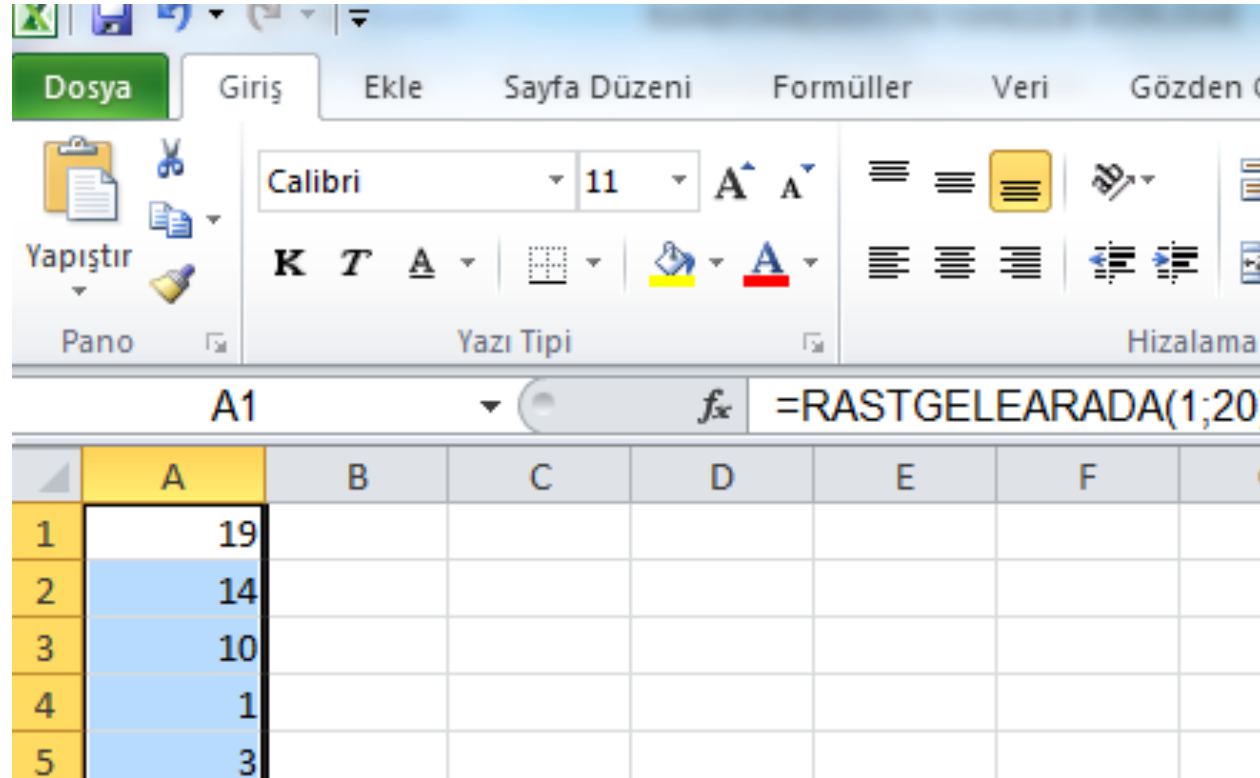
$$\binom{6}{3} = \frac{6!}{3!3!} = 20 \quad \text{tanedir.}$$

BLOK RASTGELELEŞTİRME

1	AAABBB	11	ABAABB
2	AABBBA	12	BAABBA
3	ABBBAA	13	ABBABA
4	BBBAAA	14	ABABAB
5	AABBAB	15	BABABA
6	ABBAAB	16	BABAAB
7	BBAAAB	17	BAAABB
8	AABABB	18	BBABAA
9	ABABBA	19	BBAABA
10	BABBAA	20	BAABAB

BLOK RASTGELELEŞTİRME


- Excel'de RASTGELEARADA komutu kullanılarak 1 ile 20 arasında 5 tane sayı üretilmiş (30 kişi 6 blokta olacağından; 5 tane rasgele blok seçmek yeterli olacaktır) ve aşağıdaki sayılar elde edilmiştir.



	A	B	C	D	E	F	G
1	19						
2	14						
3	10						
4	1						
5	3						

BLOK RASTGELELEŞTİRME

1	AAABBB	11	ABAABB
2	AABBBA	12	BAABBA
3	ABBBAA	13	ABBABA
4	BBBAAA	14	ABABAB
5	AABBAB	15	BABABA
6	ABBAAB	16	BABAAB
7	BBAAAB	17	BAAABB
8	AABABB	18	BBABAA
9	ABABBA	19	BBAABA
10	BABBAA	20	BAABAB



Blok Numarası	Blok
19	BBAABA
14	ABABAB
10	BABBAA
1	AAABBB
3	ABBBAA

TABAKALI RASTGELELEŞTİRME

- Çoğu klinik denemede tedavi gruplarındaki denek sayılarının eşit veya dengeli olmasının yanı sıra yaş, hastalığın evresi vb. gibi faktörler bakımından da benzer olması istenir.
- Tabakalama çalışma sonuçlarını etkileyebilecek hasta özelliklerinin (yaş, cinsiyet, hastalığın evresi vb.) gruplara eşit dağılmasını sağlayan bir yaklaŐımdır.

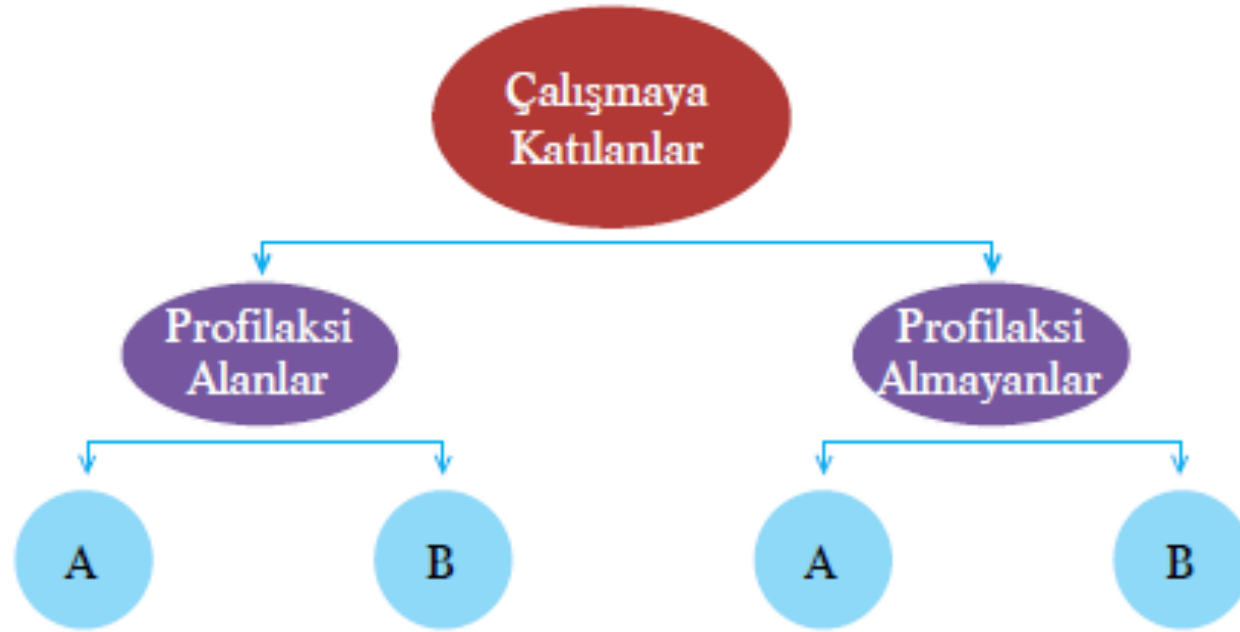
TABAKALI RASTGELELEŞTİRME

- Bu yöntemde dikkate alınan faktörlerin her biri bakımından tabakalar oluşturulur.
- Tabakalarda bulunan hastaların iki tedavi grubundan hangisine atanacağı basit rastgele veya blok rastgeleleştirme yöntemi ile belirlenir.

TABAKALI RASTGELELEŞTİRME

- Kanser hastalarında mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan iki ilacı karşılaŐtırmak istiyoruz. Bir gruba A, diğer kola B ilacını verilecek ama hastaların bir kısmı mantar enfeksiyonu için koruyucu ilaç(profilaksi) alıyor, dolayısı ile hastaların bu ilacı alması sonuçlar etkileyebilir bu nedenle her iki grupta da profilaksi alan hasta sayısının aynı (eşit) olmasını istiyoruz. BÖyle bir durumda rastgeleleştirme hemen yapılmaz, hasta çalışmaya alınmadan Önce profilaksi alıp almadığı sorulur.

TABAKALI RASTGELELEŞTİRME



- Yanıtı göre gönüllüler önce 2 gruba ayrılır: profilaksi alanlar ve almayanlar. Randomizasyon bu aşamada yapılır, yani profilaksi alanlar A ve B ilaç gruplarına, almayanlar da ayrıca A ve B ilaç gruplarına randomize edilir. Sonuçta A ve B kollarında eşit sayıda profilaksi alan ve almayan hasta olur

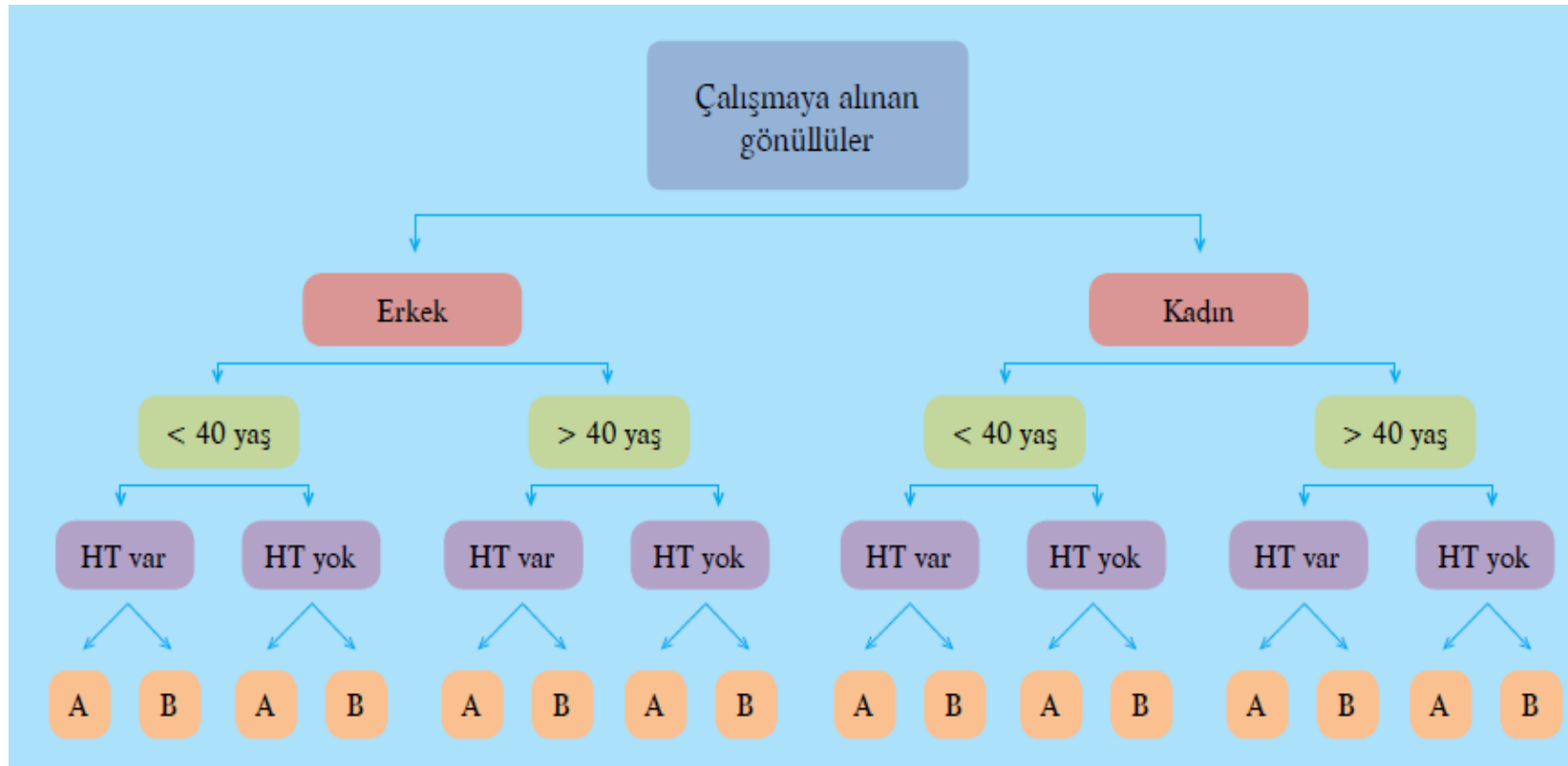
TABAKALI RASTGELELEŞTİRME

- Fazla sayıda tabakalandırma yapmak bazı durumlarda sakıncalı olabilir. Her bir tabaka içerisindeki faktör sayısı ve her bir faktörün kategori sayısı arttıkça her bir tabaka içerisinde daha az sayıda denek olacak hatta bazı tabakalarda hiç denek olmayacaktır. Böylece gruplar arası dengenin tam olarak sağlanamaması gibi sakıncalar ortaya çıkabilir.

TABAKALI RASTGELELEŞTİRME

- Çalışmaya katılan birey sayısı fazla ise tabakalandırma yapılabilir.
- Birey sayısı az olduğunda ise fazla tabakalandırma yapılması, her bir gruba düşen birey sayısını azaltacağı için elde edilecek test istatistikleri anlamsız çıkabilecektir.

TABAKALI RASTGELELEŞTİRME



DEĞİŞKEN OLASILIKLI RASTGELELEŞTİRME

- Bu tür rastgeleleştirme yönteminde, daha önceki yöntemlerin aksine bireylerin iki veya daha fazla tedavi grubundan birine atanma olasılığı eşit değildir ve deneme boyunca sabit de değildir.
- Bir bireyin gruplardan herhangi birine atanması, bir önceki bireyin hangi gruba atandığı dikkate alınarak belirlenir.

DEĞİŞKEN OLASILIKLI RASTGELELEŞTİRME

- Değişken olasılıklı rastgeleleştirme yöntemi ikiye ayrılır:

- 1. Kazanana Oyna Kuralı (Play the winner)**
- 2. Minimizasyon**

DEĞİŞKEN OLASILIKLI RASTGELELEŞTİRME

Kazanana Oyna Kuralı

- Yönteme göre, ilk hasta basit rastgeleleştirme yöntemi ile A veya B tedavisinden/ilacından herhangi birine rastgele atanır. Eğer ilk hastaya uygulanan tedavi başarılı olursa bir sonraki hastaya aynı tedavi uygulanmalı, ancak sonuç başarısız olursa bir sonraki hastaya diğer tedavi uygulanmalıdır.

DEĞİŞKEN OLASILIKLI RASTGELELEŞTİRME

Kazanana Oyna Kuralı

- Bu yöntemde göre bir sonraki hasta alınmadan mutlaka bir önceki hastanın cevap değişkeninin sonucunun bilindiği varsayılmaktadır. Böylece çok sayıda hastaya en iyi tedavi yöntemi uygulanmış olacaktır.

DEĞİŞKEN OLASILIKLI RASTGELELEŞTİRME

No	Tedavi A	Tedavi B
1	S	
2	S	
3	F	
4		S
5		S
6		S
7		F
8	F	
9		S
10		S

S: Success (Başarılı)

F: Failure (Başarısız)

DEĞİŞKEN OLASILIKLI RASTGELELEŞTİRME

Minimizasyon

- Bu yöntem küçük örneklem genişliklerinde bile çok sayıda faktör için gruplar arasında denge sağlamada çok etkili bir yöntemdir.
- Bu yöntemde belirli risk faktörleri taşıyan hasta sayıları bakımından gruplar arasındaki fark minimize edilmeye çalışılır.

DEĞİŞKEN OLASILIKLI RASTGELELEŞTİRME

Tablo 1: Minimizasyon Yöntemine Göre Randomizasyon

		Plasebo grubu	İlaç grubu
Cinsiyet	E	15	14
	K	11	10
Yaş	20-39	11	9
	40-59	6	8
	60 ve üzeri	9	7
Hipertansiyon şiddeti	Hafif	7	5
	Orta	11	10
	Ağır	8	9
Toplam		26	24

DEĞİŞKEN OLASILIKLI RASTGELELEŞTİRME

- Hastaneye gelen bir sonraki hastanın erkek, 63 yaşında ve orta şiddette hipertansiyonlu olduğu varsayılırsa, söz konusu hastanın plasebo veya ilaç grubundan hangisine atanacağını belirlemek için iki farklı yok önerilmektedir:

1. Farkın işaretinden yola çıkarak atama
2. Plasebo ve ilaç grubundaki hasta sayısından yola çıkarak atama

DEĞİŞKEN OLASILIKLI RASTGELELEŞTİRME

Tablo 1: Minimizasyon Yöntemine Göre Atama

	Plasebo	İlaç	Farkın işareti
E	15	14	+
60 ve üzeri	9	7	+
Orta	11	10	+
Toplam	35	31	3(+) ve 0(-)

KÖRLEME (BLINDING)

- Deneme sırasında hastaya uygulanan tedavinin / verilen ilacın, hasta dahil, denemede bulunanlar tarafından bilinmemesine körleme denmektedir.
- Klinik denemede körleme yapılan kişiler hasta, hastaya tedaviyi uygulayan hastaya ilacı veren doktor ve ona yardım eden kişiler, hastadan sıvı alıp onun analizini yapan, klinik dışından projeye katılan istatistikçiler olabilir.

KÖRLEME

- Körlleme yapmanın amacı, hastada uygulanan ilacın ya da tedavinin etkinliğini ya da güvenilirliğini değerlendiren doktorun ve klinik denemeye katılan diğer personelin, uygulanan ilacı ya da tedaviyi bilmeleri sonucu klinik değerlendirme, veri işleme, raporlama ve istatistiksel analiz sırasında değerlendirme yanlılığı yapmalarını önlemektir.

KÖRLEME

- Açık Etiketli Körleme: Körleme yapılmayan denemedir.
- Hasta da doktor da kullanılan ilacın / uygulanan tedavinin ne olduğunu bilir.
- Değerlendirme yanlılığı önemli miktarda meydana gelebilmektedir.

KÖRLEME

- Bazı açık etiketli deneme örnekleri :
- Yeni pazarlanan bir ilaçla standart eski ilacın karşılaştırıldığı bazı büyük ve çok merkezli pazarlama sonrası gözetim çalışmaları
- Etik nedenlerle çift-kör teknikle yapılması uygun olmayan denemeler
- Karşılaştırma söz konusu olmayan kontrolsüz çalışmalar

KÖRLEME TÜRLERİ

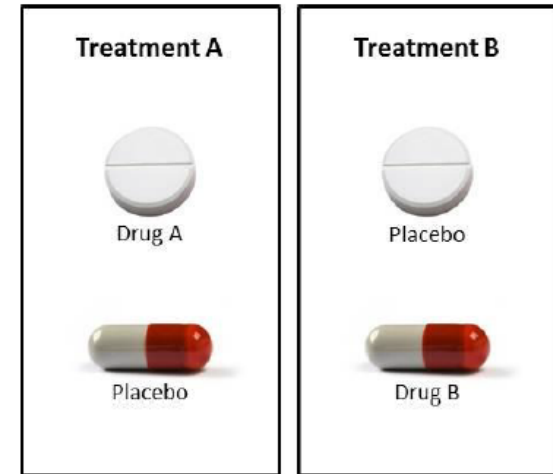
• 3 çeşit körleme türü vardır. Bunlar:

- 1. Tek körlü deneme (Single Blind)**
- 2. Çift körlü deneme (Double Blind)**
- 3. Üçlü körleme (Triple Blind)**

KÖRLEME TÜRLERİ

Tek Körlü Deneme (Single Blind):

- Doktorun veya hastanın, hastaya hangi ilacın verildiğini ya da hangi tedavinin uygulandığını bilmediği çalışmalardır.
- Tek körlü denemelerde çoğu zaman körlenen hastadır.



KÖRLEME TÜRLERİ

Çift Körlü Deneme (Double Blind):

- Bu deneme türünde ne hasta, ne doktor ne de klinik çalışmaya katılan yardımcı personel (hemşireler, laboratuvar teknisyenleri, eczaneden ilacı veren eczacı) hangi ilacın alındığını ya da hangi tedavinin uygulandığını bilir.
- Körlüme türü olarak en çok kullanılan yöntemdir.
- Çift körlü deneme, değerlendirme bakımından en güvenilir ve en yansız sonuçlar sağlar.



KÖRLEME TÜRLERİ

Üçlü Körlüme (Triple Blind):

- Bu körlüme türünde ikili körlümedeki taraflara ek olarak, denemeye dolaylı olarak destek veren izleyiciler, istatistikçiler vb. de hastaya verilen ilacı ya da uygulanan tedaviyi bilmemektedirler.
- Üç körlü denemeler en kapsamlı olan ve en yansız değerlendirmeye olanak veren körlüme türüdür.

**KLİNİK DENEME
PROTOKOLÜ,
OLGU RAPOR
FORMU,
Ara Analizler,
ITT ve Per-protokol
Analizi,**

DÖNEM III SEÇMELİ

Yrd. Doç. Dr. Anıl DOLGUN

SUNUM PLANI

- Klinik deneme protokolü
- Protokolün bölümleri
 - Örnek Protokol İncelemesi
- Olgu Rapor Formu
 - Örnek Olgu Rapor Formu İncelemesi
- Ara Analizler
- Intention-to-treat ve Per-protocol Analizleri

Klinik Deneme Protokolü

- Klinik araştırmanın amacını, tasarımı, metodolojisini, uygulanacak istatistiksel yöntemleri ve araştırmaya ait düzenlemeleri detaylı olarak tanımlayan belgedir.

Klinik Deneme Protokolü

○ Protokol Geliştirme Aşamaları

- Araştırmanın gerekçelerinin ve amacının belirlenmesi
- Hasta alım kriterlerinin saptanması
- Etkinlik ve güvenlik parametrelerinin tanımlanması
- Çalışma takviminin belirlenmesi
- Çalışma ilacının paketlenmesi, etiketlenmesi ve dağıtılması ile ilgili bilgilerin elde edilmesi
- Advers olay bildirim kurallarının belirlenmesi
- Bilgilendirilmiş olur formunda bulunacak bilgilerin belirlenmesi
- İlaç ve hastalıkla ilgili genel bilgiler bölümünün hazırlanması
- Aynı konudaki başka protokollerle uyum açısından gözden geçirilmesi
- Yasal düzenlemeler ve etik kuralların gözden geçirilmesi
- Taslak protokolün hazırlanması
- Olgu rapor formunun geliştirilmesi
- Hasta, araştırmacı ve çalışmaya katılan personele yönelik açıklamaları

Klinik Deneme Protokolü

• Protokol Bölümleri

- Başlık sayfası
- Özet
- Araştırmacılar / merkezler
- Çalışmanın gerekçeleri ve amacı
- Genel bilgiler
- Çalışma takvimi
- Hasta grubu
- Çalışmanın tasarımı
- Çalışmada uygulanacak tedaviler
- Çalışma işlemleri
- İstatistik analiz planı
- Etik
- Araştırmacının onayı ve imzası
- Ekler

Başlık Sayfası

- Sponsor
- İlacın adı, kodu
- Çalışmanın kodu
- Çalışmanın adı
- Protokolün versiyonu
- Protokol tarihi
- Gizlilikle ilgili açıklama

Özet

- Amaç ve gerekçe
- Hasta grubu
- Çalışma tasarımı
- Çalışma ilacı
- Çalışma süresi
- Çalışmanın “endpoint”leri ve
- İstatistik planı
- Çalışma işlemlerinin özeti

Araştırmacılar / Merkezler

- Merkez adı ve varsa kodu
- Sorumlu araştırmacının adı, soyadı
- Unvanı
- İř adresi
- İletişim bilgileri (telefon, faks, email)

Çalışmanın gerekçeleri ve amacı

- Yalın ve açık bir anlatımla ve bir-iki cümleyle araştırmanın neden yapıldığı açıklanmalı, amaçlar birincil ve ikincil olarak iki bölümde belirtilmelidir. Çoğu kez birincil amaç etkinliğin gösterilmesi, ikincil amaçlar ise güvenlilik, tedaviye uyum vs. gibi diğer kriterlerin izlenmesidir

Genel Bilgiler

- Hastalık ile ilgili bilgiler,
- Çalışma ilacı ile ilgili bilgiler
- Bu konuda yapılmış çalışmalarla ilgili literatürün gözden geçirilmesi.

Çalışma Takvimi

- Başlangıç tarihi
- Hasta alımının bitiş tarihi
- Araştırmanın bitiş tarihi
- Veri analizinin başlangıç tarihi
- Son rapor tarihi

Hasta Grubu

- Hasta alım kriterleri
- Çalışma dışı bırakma kriterleri

Çalışma Tasarımı

- K rleştirme
- Randomizasyon
- Karşılaştırmalı, karşılaştırmasız
- Plasebo uygulama
- Araştırmanın fazı

Çalışmada uygulanacak tedaviler

- Çalışma ilacı
- Uygulanacak dozlar
- İlacın uygulama yolu
- İlacın saklanması
- İlaç izlemi

Çalışma İşlemleri

- Hospitalizasyon ve vizitlerin tanımlanması
- Vizitler ve vizitlerde yapılacak işlemler
- Klinik işlemler (muayene vs.)
- Laboratuvar uygulamaları

İstatistiksel Analiz Planı

- Örneklem genişliği
- İstatistiksel analizde çalışmaya alınan tüm hastaların mı (intention-to treat), yoksa çalışmayı protokole tam uyum içinde tamamlayan hastaların mı (per-protocol) kullanılacağı
- Ara analiz yapılıp yapılmayacağı
- Çalışmanın son noktaları (end points) belirlendikten sonra istatistik analiz planı yapılmalı ve ayrıntılı bir biçimde açıklanmalıdır.

Etik

- Etiksel temeller
- Yasalar ve kurallar
- Bilgilendirmiş gönüllü onay formu
- Etik Komitesi

Olgu Rapor Formu (Case report form- CRF)

- Araştırmadaki her bir gönüllüye ait verilerin ve diğer bilgilerin protokolde tanımlandığı şekilde kaydının yapılması için hazırlanan basılı, optik veya elektronik belgedir.

Olgu Rapor Formu

- Olgu rapor formu siyah tükenmez kalem ile doldurulmalıdır.
- Formda kısaltma kullanımdan kaçınılmalıdır.
- Hastanın tanınmasına neden olacak her türlü işaretçilerden ya da yazımlardan kaçınılmalıdır.
- Formu giren kişi tarafından
 - Formda bulunan her sayfaya isim, imza ve tarih girilmelidir.
- Form doldurulurken girişlerde hata yapılması durumunda
 - Hatalı girişin üzerini tek bir çizgi ile çizilir ve sonra doğru sonucu hatalı sonucun yanına girilir.
- Formlarda kullanılacak olan saat ve tarih formatı belirtilebilir.

Olgu Rapor Formu

- Başlangıç (Baseline) ölçümleri ve değerlendirmeleri
- İzlem vizitleri ölçümleri ve değerlendirmeleri
- Deneme Bitirme Formu (Trial Completion)
- Adverse Olay Formu
- Birlikte kullanılan ilaçların bilgisine ait form
- Sorumlu Araştırmacının Onay Formu

Ara (Interim) Analiz

- Klinik denemelerde bazı durumlarda deneme, başlangıçta planlanan bitiş süresinden önce durdurularak ana analiz yapılır.
- Klinik denemelerde ara analiz yapmanın çeşitli nedenleri vardır. Bunlar :
 - Etik nedenler
 - Sonuçların kesinliği
 - Veri kalitesi,
 - Kaynakların uygunluğu vb.

Ara (Interim) Analiz

Herhangi bir klinik denemede;

- Tedaviler arasında oldukça yüksek fark bulunursa,
- Tedaviler arasında belirgin farklar yoksa,
- İlacın/tedavinin yan etkileri çok fazla ise,
- Veri kalitesi düşük ise,
- Denenen tedavi/ilaç ile ilgili diğer kaynaklardan yeterli bilgi alınmış, dolayısı ile denemeyi devam ettirmek gereksiz ya da etik değilse,
- Araştırmaya konu olan kavramlar güncelliğini yitirmiş ise,
- Tedaviye bağlılık düşük ise (Bireyler ölçüm vermeye gelmiyor ya da aldıkları tedaviyi aksatıyorlar ise söz konusu deneme sonlandırılır.

Ara (Interim) Analiz

- ISIS – 2 adlı, 5 hafta süren ve miyokardiyal enfeksiyon geçiren bireyler üzerinde streptokinase ilacının etkililiğinin araştırıldığı denemede kontrol grubundaki bireylere plasebo verilerek klinik deneme gerçekleştirilmiştir. Deneme,
- Plasebo grubunda ölüm oranı %12'ye,
- Streptokinase grubunda ölüm oranı %9.2'ye ulaşınca durdurulmuştur.

- Klinik denemelerde çalışmaya katılan deneklerin tamamı çeşitli nedenlerden dolayı çalışma sonuna kadar taşınamayabilir.
- Çalışma protokolü ihlali, çeşitli advers olaylar, deneğin tedaviden memnun olmaması nedeniyle çıkması ya da kontrol zamanlarına gelmemesi veya denekten bilgi alınamaması bu sebeplerden bazılarıdır.

- Bu durum, klinik deneme sonunda yapılacak olan analize hangi gözlemlerin dahil edileceği ile ilgili bir sorun yaratmaktadır.

- Söz konusu sorunun çözümünde iki temel yaklaşım vardır:
- **Protokole göre analiz (Per protocol analizi)**
- **Tedavi amaçlı analiz (Intention – to – treat analizi)**

Örnek: Per Protocol – Intention to Treat

- X ilacı alan 100 hastadan 80 tanesi çalışmayı tamamlamış ve 60 tanesinde olumlu gözlemde bulunmuştur. Y ilacı alan 80 hastadan 30 tanesi çalışmayı tamamlamış ve 25 tanesinde olumlu gözlem izlenmiştir. X ve Y ilacının başarı oranı nedir?

Örnek:

İlaç	n	Çalışmayı tamamlayan	Başarı sayısı
X	100	80	60
Y	80	30	25

Per Protocol Analizi

- Bu yaklaşıma göre son analize, sadece protokole göre planlandığı şekilde ilacını/tedavisini alıp diğer deneme gerekliliklerini de yerine getiren bireyler alınır. Bu yöntem protokole göre analiz denir.
- Tedaviyi/ilacı yarıda bırakanlar, tamamlamış olan fakat protokole önemli derecede uyumsuzluk gösterdiği saptananlar veya denemeye dahil edilme kriterlerine uymadığı halde katılmış olanlar son analize dahil edilmezler.

Intention – to – Treat Analizi

- Bu tür analizde bireyin analize dahil edilmesi için denemeyi tamamlamış olması şart değildir; ayrıca, tamamlayanlardan protokole tam olarak uymuş olması, bu arada ilacını protokole uyumlu bir şekilde kullanmış olması şartı aranmaz.
- Bunun yanında, bireyin dahil edilme kriterlerine uygun seçilmiş olup olmadığına da bazen bakılmayabilir.
- Belirli bir tedavi grubuna rastgelelenmiş bütün hastalar sözü edilen aksaklıklara rağmen son analize dahil edilebilirler.
- Gözlem bir tedavi grubuna rastgelelendiği halde, diğer grubun ilacını almış olsa bile yanlışlıkla rastgellendiği tedavi grubundaymış gibi analiz edilir.

PP vs. ITT

İlaç	n	Çalışmayı tamamlayan	Başarı sayısı	Başarı oranı(PP)	Başarı Oranı (ITT)
X	100	80	60	%75	%60
Y	80	30	25	%83	%31

PP → Y ilacında başarı oranı X ilacındaki başarı oranından daha yüksektir.

ITT → X ilacında başarı oranı Y ilacının başarı oranına göre daha yüksektir.

Per Protocol vs. Intention to Treat

- ITT analizi, ilacın pratikte olduğu gibi kullanım sırasındaki etkililiğini esas alır.
- PP analizi ise açıklayıcı tipte çalışmalar için uygundur. PP analize göre ilacı yeterince almayanların, onu eksiksiz alanlarla aynı biçimde değerlendirilmesi uygun değildir.
- PP analizini savunanlara göre, protokol bakımından aksaklık gösterenlerin analize dahil edilmesi, deneme koşullarını yerine getirenlerden elde edilen bilgilerin sulandırılmasına yol açar.

Per Protocol vs. Intention to Treat

- PP yaklaşımına göre protokole uyumsuzluk, tedavi etkisinden bağımsızdır.
- PP yaklaşımında, belirtilen durumlar nedeni ile hastanı tedaviyi bırakma olasılığı artar. Bunların analize dahil edilmemesi, tedavinin etkinliğinin olduğundan fazla kestirilmesine yol açar.

Per Protocol vs. Intention to Treat

- ITT analizinin PP analizine göre üstünlüğü , söz konusu analizin klinik deneme sonunda yapılan analizde protokole uyum gösterip göstermemesine bakılmaksızın tüm hastaları denemeye dahil etmesidir.
- Özellikle klinik denemede karşılaştırılacak tedavilerin ya da ilaçların eşdeğer olduğu varsayılıyorsa ve iki grup arasında uyumsuzluk gösteren gözlemler fazla ise ITT analizi PP analizine göre gerçeği daha iyi yansıtır.