
ROMATOLOJİDE KLİNİK
ARAŞTIRMALAR VE
NESNEL TIP IV

Romatolojide Klinik Araştırmalar ve Nesnel Tıp IV

Editör /

Prof. Dr. Hasan Yazıcı
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı
İstanbul

Birinci baskı © Deomed, 2011.

Yayın hakları Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği adına Deomed Reklam ve Yayıncılık Ltd. şti.'ne aittir. 5846 Sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası uyarınca tamamı ya da bir bölümü, resim, tablo, şekil ve grafikler yazılı izin alınmaksızın elektronik ya da mekanik yöntemlerle kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz. Kaynak olarak gösterilmek koşuluyla alıntı yapılabilir.

Yazıcı (Ed.)

Romatolojide Klinik Araştırmalar ve Nesnel Tıp IV
17 x 24 cm, VI + 84 Sayfa
25 şekil, 17 Tablo
ISBN 978-975-8882-40-3

Önemli Uyarı:

Bu kitabın içeriği, temel ve klinik araştırmalarla sürekli gelişmekte olan tıp biliminin güncel bilgi düzeyi çerçevesinde oluşturulmuştur. Editör ve yazarlar, kitabın hazırlandığı zaman diliminde, özellikle tanı ve tedavi uygulamaları ile ilgili olanlar başta olmak üzere tüm verilerin güncel olması ve hatasız basılması için özen göstermişlerdir. Konuyla ilgili bilgilendirme amacıyla hazırlanmış olan bu kitapta yer alan bilgi ve öneriler okuyucunun sağlık sorunları ile ilgili tıbbi tanı ve tedavi yerine geçmez. Tanı ve tedavi uygulamaları konusundaki sorumluluk kullanıcıların kendilerine aittir; yayınevi, editör, yazar, çevirmen, telif hakkı sahibi ve varsa sponsor için bağlayıcı değildir. Kitapta adı geçen ticari markalar, özellikle ilaç adları bilgilendirme dışında bir amaçla sunulmamaktadır. Kullanıcıların ilgili üreticilerin ürün bilgi kılavuzları ya da prospektüs bilgilerine bakmaları, şüpheli durumlarda bir uzmana danışmaları önerilir. Ayrıca kuşku uyandıracak pratik durumların yayınevine bildirilmesi rica olunur.

deomed®

Deomed Yayıncılık

Acıbadem Cad. İsmail Hakkı Bey Sok. Pehlivan İş Merkezi
No: 7 Kat: 1 34718 Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 414 83 43 Pbx Faks: (0216) 414 83 42
www.deomed.com / e-posta: medya@deomed.com

Yayıncı sertifika no: 17821

Baskı / Birmat Matbacılık (0212) 629 05 59
Cilt / Güven Mücellit (0212) 445 00 04

İÇİNDEKİLER

Romatolojide Klinik Araştırmalar ve Nesnel Tıp IV

Önsöz	V
Romatizmal Hastalıkları Anlamakta Düşünce Engelleri - Behçet Hastalığı Örneği	1
Hasan Yazıcı	
Bilgilendirilmiş Olur	7
Yusuf Yazıcı	
Bir Hastalığın Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi	15
Önder Ergönül	
Romatolojide Klinik Araştırmalarda Sık Görülen Yanlılık Örnekleri	23
Hilal Maradit Kremers	
Romatolojide Sonuç Ölçme Yöntemleri – OMERACT Süreci	35
Maarten Boers	
Kohort Çalışmalarının Analizinde Karşılaşılan Zorluklar	43
Maarten Boers	
Romatoid Artrit ve Kardiyovasküler Hastalık: Bir Klinik Programından Alınan Dersler	51
Hilal Maradit Kremers	
İnteraktif Oturum I	57
Hilal Maradit Kremers, Banu Çakır	
İnteraktif Oturum II	67
Banu Çakır, Hilal Maradit Kremers	
Dizin	75

ÖNSÖZ

Hasan Yazıcı

Geç ve zor da olsa “Romatolojide Klinik Araştırmalar ve Nesnel Tıp IV” de çıktı. Katkısı olan tüm arkadaşlara, MSD firmasına ve Deomed yayım evine içten teşekkürler.

Düzenleme Kurulu adına
Hasan Yazıcı

ROMATİZMAL HASTALIKLARI ANLAMAKTA DÜŞÜNCE ENGELLERİ - BEHÇET HASTALIĞI ÖRNEĞİ

H. Yazıcı

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Bu yazıda, Behçet hastalığı örneği ekseninde romatizmal hastalıkları anlamaktaki düşünce engellerinden söz edilecektir. Behçet hastalığı örneğinin seçilmesinin temel nedeni yaklaşık 30 yıldan beri bu konu ile doğrudan ilgileniyor olmamızdır.

Tablo 1’de PubMed’de yayımlanmış Behçet hastalığı ile ilgili yayınlar, kontrol grubu olarak yine Türklerin uğraştığı bir başka konu olan anemi ile ilgili yayınlarla karşılaştırılarak verilmektedir. Burada, 1937’de Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Behçet hastalığı ile ilgili yayınlar 1950’den itibaren taranmıştır. 1950-1959 arasında dünyadan toplam 73, Türkiye’den 2 Behçet yayını vardır. Aynı dönemde anemide ise dünyadan 8280 yayına karşılık Türkiye’den 7 yayın bulunmaktadır. Yani o dönemde Türkiye kökenli yayın oranı Behçet hastalığında %2.7, anemide %0.8’dir. 2000-2009 dönemine gelindiğinde Behçet hastalığında oran ciddi bir artışla %28’e çıkmış bulunmaktadır. Bu rastlantısal bir durum değildir. Temel nedeni daha çok insanın bu konuyla ilgilenmeye başlamasıdır.

Buradan giderek konumuz olan romatizmal hastalıkları anlamakta düşünce engellerini gözden geçirirken Behçet hastalığı, bize uygun bir model olabilir.

Bildiğiniz gibi patogenezele ilgili bir çok makale romatologların ana uğraş alanları olan kompleks hastalıkların genetik yatkınlık bazında çevre faktörleriyle oluşur diye başlıyor. Şekil 1’de kanımca çok ilginç bir fikir işleniyor. Şeklin sağ tarafındaki eğride sigara içmenin sağkalıma etkisi gösteriliyor. Görüldüğü gibi sigara içmek yaşam beklentisini epey azaltıyor. Soldaki eğride ise bir grup *inbred*, yani aynı genetik yapıyı taşıyan sıçanın yaşam eğrileri var. İnsan eğrisindeki yılları sıçan eğrisindeki haftalara çevirdiğimizde eğrilerin şekillerinin aslında birbirlerine çok yakın olduğu görülür. Yani burada açık bir stokastik olay vardır. Ünlü epidemiyolog Alvin Feinstein’in çok sevdiği bir deyim olan stokastik deyimi, bir taraftan şansa bağlılık, öte yandan da bir dizi rastlantısal olayın birbirleriyle ilişkili olmasını ifade eder. Bunların hele de zamanları değişik olursa, her birinin öz ritmi ve o iki ritmin birbirine uyması

Tablo 1: Türkiye kaynaklı Behçet hastalığı ve anemi yayınlarının sayısı ve oranları.

Yıllar	Behçet (D)	Behçet (T)	Anemi (D)	Anemi (T)
1950-59	73	2 (2.7)	8280	7 (8)
1960-69	266	7 (2.7)	15933	17 (17)
1970-79	684	4 (0.6)	22978	35 (15)
1980-89	1197	32 (2.7)	25557	65 (25)
1990-99	1473	217 (14.7)	32492	254 (78)
2000-09	2374	667 (28.1)	41287	848 (205)
Toplam	6073	920 (15.1)	147732	1236 (84)
D: Dünya; T: Türkiye		(Behçet:1/100, Anemi:1/10,000)		

olgusu söz konusudur. Genetiğin önemsiz olduğunu söylemiyorum ama rastlantısal olayları unutmamız ve her makaleye de belirli bazı klişelerle başlamamız gerekir.

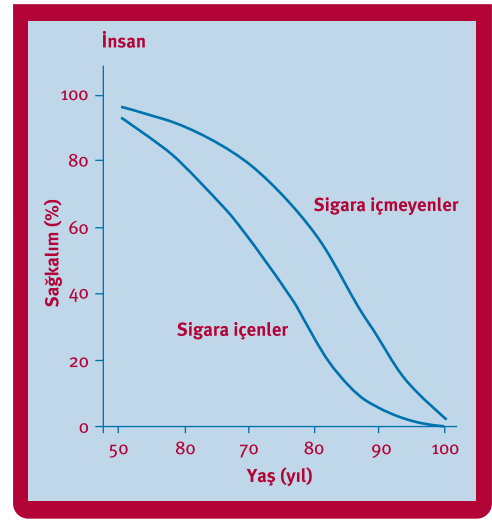
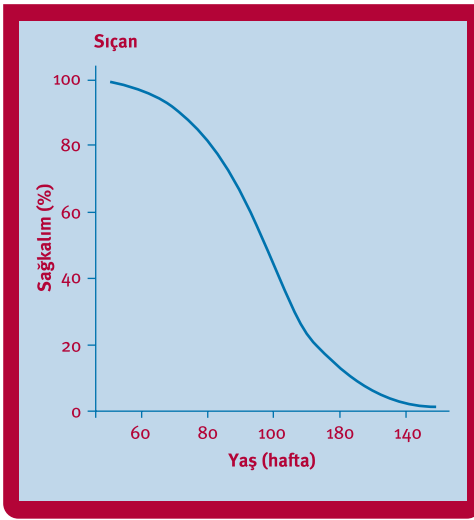
1994 yılında, halen Kaliforniya’da yaşayan Halsted Holman tarafından yazılan “Romatizmal Hastalıklarda Düşünce Engelleri” başlıklı çok önemli bir makale yayımlanmıştır. [1] Ben burada bir düşünce engeli daha eklemek istiyorum; söz konusu yayın bugüne dek sadece 15 defa sitasyon almış ve bence bu da başlı başına bir düşünce engeli çünkü çok güzel bir yayın.

Holman önce otoimmunité ile işe başlıyor ve bir zamanlar (1950’li yıllarda) otoimmunitéyi romatolojide hemen tüm sebebi bilinmeyen hastalıkları açıklamak için kullandığımızın altını çiziyor. Deddiği yıllar, otoantikörlerin yapılarının özellikle ultrasantrifüj ve elektroforez yöntemleriyle anlaşıldığı yıllar. Holman’ın kendisi de o yıllarda çok önemli bir temel bilimci. Kaliforniya’ya Rockefeller’dan, ünlü Kunkel’in yanından gidiyor ve Stanford’da immünolojinin başına geliyor. Ancak Kaliforniya’ya gittikten sonra otoimmunité-hastalık ilişkilerinde yanlış bir şeyler yapıldığını anlamaya başlıyor. Hepsinden önce anormal bulduğumuz şeyler her zaman zararlı olmayabilir; bazı anormallikler çok faydalı olabilir diyor. İkincisi, redüksiyonizm dediği kavram. Hastalıkları her zaman tek bir nedene indirgemeye çalıştığımızdan yakınıyor. Bir anormallik gördüğümüzde hastalığı hemen buna bağladığımıza dikkati çekiyor. Öte yandan tıp eğitimi tamamen akut hastalıklara ayrılmış gibi. Biz hekimler kronik hastalıklar hakkında iyi eğitilmiyoruz. Kronik hastalıklar ve onların tedavilerine yaklaşımımız hiç de başarılı değil. Bu bağlamda oldukça çarpıcı olan şu örneği veriyor: O yıllarda sistemik lupus eritematozusta (SLE) anti-nükleer antikörler (ANA) yeni bulunmuş ve hekimler ANA pozitifliği görünce hemen yüksek doz kortizon veriyorlar. Ancak yıllar içinde anlaşıyor ki ANA’lar SLE’nin patogenezinde rol oynamıyor ve sadece ANA pozitifliğini tedavi etmek ölümcüllüğü artırıyor.

Holman bundan sonra hastalık oluşumu, özellikle çevre-genetik ilişkilerinde, çok çarpıcı bir örnekle yazısına devam ediyor (Tablo 2).

Tablo 2: C3 farelerinde meme kanseri.[2]

- Sadece aynı tür fareler tarafından emzirilen fareler 1 yaş dolayında hastalığa yakalanıyorlar (genetik).
- Tümör ancak emzirme sırasında fareler Bitner virüsüyle enfekte olurlarsa ortaya çıkıyor (çevresel).
- Fareler standart koşullarda tutulduklarında tümörün ortaya çıkması 364 günde (medyan) gerçekleşiyor.
- Fareler lüks koşullarda tutulduklarında ise tümörün ortaya çıkması 565 günde (medyan) gerçekleşiyor.



Şekil 1: İnsan ve sıçanda sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması.[3]

C3H fareleri var ve bunlar meme kanserine yakalanıyor. Fakat sadece aynı tür fareler tarafından emzirilen fareler, belirli bir yaşa geldiklerinde hastalığa yakalanıyorlar. Bu tabii hastalığın genetik yönünü destekliyor. Ancak bu kanser ancak bu farelere emzirme sırasında belirli bir virüs bulaştığı zaman ortaya çıkabiliyor. Demek yine bu kanser, bu yönüyle de çevre faktörlerine bağlı. Ancak bu olayın bir de çok ilginç bir üçüncü boyutu var: Söz konusu fareler standart koşullarda laboratuvarında tutulursa medyan 364 günde ölüyor. Oysa aynı fareler, özel özen gösterilir, daha rahat kafeslerde tutulur ve daha da az kan alınırsa bu kez daha uzun (medyan 565 gün) yaşıyorlar.

Hastalık oluşumunda bunun yanında bir di-zi daha açıklama bekleyen biyolojik olay var. Örneğin hedef organ değişkenliği hakkında çok az şey biliyoruz. Yani Behçet hastalığı niye gidiyor genital ülser yapıyor, üretrit neden spondilitte oluyor da Behçet'te olmuyor gibi soruların karşılıklarını anlamış değiliz. Bu gibi sorularla pek uğraşmak yerine yıllarca, herhalde salt kolaylık nedeniyle tüm laboratuvar araştırmalarını periferik kan örnekleri üzerinden yaptık. Doku örnekleriyle çalışmak görece oldukça ye-ni. Öte yandan seyir aynı hastada değişik za-

manlarda veya hastalar arasında çok değişkenlik gösteriyor: Hasan'da böyle seyrediyor, Ahmet'te başka seyrediyor. Kronikleşme nasıl oluyor onu da bilmiyoruz pek. Genetik etkenlerle çevresel etkenleri, biraz evvel değindiğim gibi, birbirinden ayırmak öyle kolay değil. Belki de önümüzde bir dizi stokastik olay var.

Bir de, hastalık nasıl geçiyor, nasıl oluyor diye çok araştırıyoruz ancak hastalık nasıl geçiyor sorusunun yanıtıyla ilgilenen çok az. Bir zamanlar Behçet'te yara iyileşmesiyle çalışırken bu çok dikkatimi çekmişti. Yakın geçmişte, Behçet araştırmalarını sistemik olarak irdeleyen bir araştırma yaptık. En yüksek etki faktör-lü ilk 15 romatoloji, oftalmoloji, dermatoloji, genel tıp dergilerini aldık ve Behçet sendromuyla ilgili çalışmalara baktık*. PubMed'de genel Behçet diye son 10 yılda çıkmış İngilizce ve özgün makaleleri ele aldık; derlemeleri, ol-gu bildirileri ve editöre mektuplarını çıkardık (Tablo 3). Tarama öncesi toplam makale sayısı 602 iken sayı 263'e indi. Yayınları iki gözlemci, birbirinden bağımsız inceledi. Fikir birliğine va-rılamadığı zaman en yaşlının fikri oldu, yani ben karar verdim. Toplam 7 adet makalede böyle karar verildi. Yazıları makale tipine göre sınıflamakta tabii bazı sorunlar çıktı. Örneğin

*Bu çalışma kitabın baskıya hazırlanma sürecinde yayımlanmıştır. [4]

Tablo 3: Behçet sendromu ile ilgili etki faktörü yüksek ilk 15 ilgili dergide yayımlanan çalışmalarda ana sınıflama ve özellikler.

Sınıflama	Özellik
• Klinik tanımlayıcı	• Kesitlemesine
• Klinik varsayım sınavı	• Uzunlamasına
• Kontrol ilaç çalışması	• Tip 2 kohort
• İlaç çalışması (diğer)	• Sağlıklı kontroller
• Temel bilim (insan)	• Hastalıklı kontroller
• Hayvan çalışmaları	• Güç hesabı
	• Negatif sonuçlar

bir yazıya klinik tanımlayıcı mı yoksa laboratuvar ağırlıklı mı demek bazen çok zordur. Tabii sedimantasyon baktığı zaman laboratuvar ağırlıklı demiyoruz ama bazen adezyon molekülü bakmak da çok temel bilim olmuyor. Tablo 4'te görüldüğü üzere uzunlamasına çalışmalar oldukça azdı. Araştırmacılar çok daha kolay olan kesitleme çalışmaları tercih etmişlerdi. Hastalıklı kontrollere gelince, doğrusu bulduğumuza sevindim. Daha az çıkacağını tahmin ediyordum. Hastalıklı kontrollerin sayısı fena değildi; Behçet'te hastalıklı kontrol grubu olan çalışmalar yapmayı giderek öğreniyoruz. Güç hesabında ise çok sorun var; hiç yapılmamış. İlaç çalışmalarında güç hesabı yapmanın gereği artık iyi biliniyor. Genetik asosiyasyon çalışmalarında da artık öğrenildi gibi. Ancak diğer klinik çalışmalarda ve özellikle hayvan çalışmalarında güç hesabı hemen hiç yapılmıyor.

Peki, başka engeller var mı? Çok kısa onlardan biraz bahsedeceğim. Bir defa, küme yaratma yani *lumping* dediğimiz olay var. Kümelemeyi sevenler (*lumpers*) veya ayrımcılığı sevenler (*splitters*) iyi bilinen tanımlar. Otoimmün hastalıklar, seronegatif spondartritler, Th1 ve Th2 yanıt, pasiiimmun vaskülitler ve otoinflamatuvar hastalık kavramları bir yerde hep böyle *lumping* örnekleri.

Seronegatif spondartrit kavramı üzerinde biraz duracağım. Yıllar evvel Türk romatoid artritlileri arasında HLA-B27 sıklığını %19 dolayında bulmuştuk [5]. Sağlıklı kontroller arasında ise sıklık %6-7 dolayında idi. Bu tabii kuşkuyla karşılandı çünkü yerleşik, zamanın modası, seronegatif spondartrit kavramına ters düşüyordu. Ancak başka araştırmacılar da romatoid artritli hastalarda az da olsa artmış bir B27 sıklığı bildirmişlerdi. [6]

Tablo 5'te bu yöndeki başka çalışmalar da verilmektedir. [7-10] Ayrıca, göreceğiniz gibi HLA-B27 hep kabul edildiği gibi akut anterior üveitli ilgili değildir. Pekala posterior üveitle de ilgili olabilmektedir.

Geçen ay, *Arthritis and Rheumatism*'de çok büyük sayıda deneği içeren bir aile, fenotip çalışması yayımlandı. [11] Bu çalışmada, Tablo 6'dan da anlaşılacağı gibi, genetik bakımdan

Tablo 4: Yayımlanmış çalışmaların uzunlamasına, hastalıklı kontroller ve güç hesabı özelliklerine göre karşılaştırılması.

Çalışma sınıfı	n	Uzunlamasına çalışmalar	Hastalıklı kontroller	Güç hesabı
Klinik tanımlayıcı:	45	1	6	0
Klinik varsayım sınavı:	16	1	8	0
Öncelikli laboratuvar:	91	4	53	0

Tablo 5: HLA-B27 ve romatoid artrit ilişkisi ile ilgili diğer yayınlar.[7-10]

- HLA-B27 ve posterior üveit
A Rodriguez et al. *Ophtalmology* 1994
A Anshu et al. *Ophthalmologica* 2007
- AS hastalarının akrabalarında RA artmış sıklıkta
B Haar et al. *Scand J Rheumatol* 1987
- Sağlıklı kontroller arasında HLA B27 pozitifliği %5 iken kadın RA hastalarında sıklık %25
MA Sheritt et al. *Hum Immunol* 1996

romatoid artrite en yakın hastalığın ankilozan spondilit olduğu görüldü. Ankilozan spondilit, romatoid artrite Sjögren'den veya SLE'den daha yakın bulundu. Ne ilginç değil mi? Buradaki düşünce engeli ise *lumping* değil, *splitting*. Yani ankilozan spondiliti romatoid artritiden tamamen ayırma dogması. Behçet hastalığında da *lumping/splitting* ile ilgili bir tartışma var. Biliyorsunuz Behçet hastalığı yıllarca seronegatif spondartritlere sokulmaya çalışıldı ve ben buna çok itiraz ettim. Ancak yakın zamanda gösterdik ki Behçet hastalarının bir alt grubunda (akneli olanlar) hem artrit hem de, aynen seronegatif spondartritlerde olduğu gibi, entezit var. [12] Ancak bu hastalarda B27 artmış sıklıkta bulunmadığı gibi diğer Behçet hastalarında entezit bulunmuyor. Bu da *lumping* tehlikesine diğer bir örnek.

Son olarak diğer bir düşünce engeline, genetik assosiyasyon çalışmalarında kontrol gruplarına değineceğim. Burada da büyük sorun var. Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) ile ilgili birçok makale hala FMF, MEFV genlerinin neden olduğu bir hastalıktır diye başlıyor. Oysa artık biliyoruz ki FMF'li hastaların en az 1/3'ünde bu genlere ait mutasyonlar yok. Bunun yanında birçok diğer hastalıkta değişik derecede artmış sıklıkta MEFV mutasyonu bulunabiliyor. Bunun nedeni de gayet açık. Birçok diğer hastalıkta da yaptığımız gibi FMF-MEFV çalışmalarında yıllarca hastalıklı kontrol grupları çalışılmadı.

A. Gül: Girişte belirttiğiniz gibi genler ve çevre faktörlerinin etkileşimi hastalığa katkıda bulunuyor, genler iyi kötü her insan için özgün bir kombinasyonda oluşuyor. Fakat unuttuğumuz bir gerçek var ki, çevre de insana en az kendi genetik yapısı kadar özgün olabiliyor. Yani çevresel faktörler de *ubiquitous* değil. Dolayısıyla çevreyi de aynı random çerçeve içinde değerlendirmek lazım. Çevresel faktörlerin her birisi de o kişi için özgün faktörler.

H. Yazıcı: İnsanoğlunun %95'i *inbred*, diğer bir deyişle tüm varyasyonunun ancak %5 gende olduğunu düşünürsek, hastalık oluşumunda genetik farklılığa verilen önemi doğru bir perspektife oturturuz. Genetik olarak düşündüğümüz olaylarda stokastik olayları da unutmamamız gerek.

Tablo 6: Anne veya babada romatoid artrit olduğunda standardize edilmiş insidans sıklığı (SIR).

	Kardeşler	Çocuklar
RA	3.45	3.02
AS3,03	2.96	
Skleroderma (lok.)	2.93	2.4
Sjögren	2.54	2.25
SLE	2.36	1.65
Hashimoto/hipotiroidi	1.78	1.54
Pernisiyöz anemi	1.74	1.53
PR	1.41	1.32
Astım	1.37	1.32

RA: Romatoid artrit; AS: Ankilozan spondilit; SLE: Sistemik lupus eritematozus; PR: Psoriasis

A. Gül: Bazen şunu da unutmamak gerekiyor ki, bir nükleotid farkı bile bir insanın hayatını değiştirebiliyor. Hani o binlerce farklılık dışında, bir nükleotid farkı. Dan Cas-ter'in bir lafı var, "çocuklara doğru hecele-menin önemini öğretmek için söylemek lazım" diyordu, "bazen bir harfi hatalı yazmak gibi tek bir nükleotidin farklı olması ciddi bir dominant hastalığa neden olabiliyor". Bir üçüncüsü, buna zamanımız yetmez biliyorum, hep bunu tartışıyoruz; genetik çalışmalarda kontrol ihtiyacı var/yok meselesi. Hani, tanım gereği farklı bir çalışma grubu olduğu için bu ayrı bir konu ama özellikle bu tüm genom ilişkili çalışmaları pek çok hastalıkta yapılmaya başlandıktan sonra iyi kötü hemen hepsi aynı test sisteminden geçmiş, sınanmış çok farklı hastalık örnekleri var. Dolayısıyla, otomatik olarak aslında, büyük bir sağlıklı kontrol ve büyük bir hasta kontrol seti çıkıyor.

H. Direskeneli: Ben biraz konuyu değiştire-ceğim ama düşünce sınırları içerisinde kanıta dayalı tıbbın, özellikle tedavi kılavuzlarının geldiği yeri biraz tartışabilir miyiz? Biz en son bu büyük damar vaskülitleriyle ilgili kılavuzu okuyunca, kılavuz demeyelim de tedavi öneri-leri gibi olan bir metin var, hemen hepsi kanıt düzeyi çok düşük olan noktalardan yola çıkarak tavsiyelerde bulunuyor. Şimdi burada, bir taraftan da eğilim hep bu kanıt elde etmeye çalışırken bu sınırlılıkları yaratmıyor mu?

H. Yazıcı: Haner, çok doğru.

KAYNAKLAR

1. Holman HR. Thought barriers to understanding rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1994;37:1565-72.
2. Riley V. Mouse mammary tumors: alteration of incidence as apparent function of stress. *Science* 1975;189(4201):465-7.
3. Hemminki K, Lorenzo Bermejo J, Försti A. The balance between heritable and environmental aetiology of human disease. *Nat Rev Genet* 2006;7:958-65.
4. Esen F, Schimmel EK, Yazıcı H, Yazıcı Y. An audit of Behcet's syndrome research: a 10-year survey. *J Rheumatol* 2011;38:99-103.
5. Yazıcı H, Schreuder I, Yurdakul S, Özbakır F. HLA-B27 in Turkish patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:718.
6. Gran JT, Husby G, Thorsby E. The association between rheumatoid arthritis and the HLA anti-gen DR4. *Ann Rheum Dis* 1983;42:292-6.
7. Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, Foster CS. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis. *Ophthalmology* 1994;101:1267-74.
8. Anshu A, Chee SP. Posterior scleritis and its association with HLA B27 haplotype. *Ophthalmologica* 2007;221:275-8.
9. Haar D, Mathiesen FK. The frequency of rheuma-toid arthritis among relatives of probands with definite ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1987;16:281-4.
10. Sherritt MA, Tait B, Varney M, Kanaan C, Stockman A, Mackay IR, Muiriden K, Bernard CC, Rowley MJ. Immunosusceptibility genes in rheumatoid arthritis. *Human Immunol* 1996;51:32-40.
11. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related condi-tions. *Arthritis Rheum* 2009;60:661-8.
12. Hatemi G, Fresko İ, Taşçılar K, Yazıcı H. Increased enthesopathy among Behçet's syn-drome patients with acne and arthritis: an ultra-sonography study. *Arthritis Rheum* 2008;58:1539-45.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR

Y. Yazıcı

New York Üniversitesi Romatoloji
Bölümü, New York, NY, ABD

İlk unutmamamız gereken bilgilendirilmiş olurun (ya da aydınlatılmış onam; İngilizce *informed consent*) bütün klinik çalışmalarda, henüz böyle bir çalışma yapmak fikri aklımıza geldiği andan itibaren ilk düşünmemiz gereken bir kavram olduğudur. Yine unutmamamız gereken her hastanın her aklımıza gelen çalışmaya katılma zorunluluğunun olmadığı gibi bizim de her aklımıza gelen çalışmayı gerçekleştirmek zorunluluğumuzun da olmadığıdır.

Bilgilendirilmiş olurla ilgili ilk çalışmalar, bilindiği üzere Nazilerin insanlık dışı çalışmalarına bir tepki olarak, hastaların girdikleri çalışmaların hem yararlarını hem de risklerini en iyi şekilde bilebilmeleri için gerekenlerin listelenmesiyle başlamış ve ilk Helsinki Deklarasyonu 1964'te yayımlanmıştır. Sonrasında bu gereklilikler Cenevre Deklarasyonu ve Dünya Tıp Örgütü'nün ekledikleri başka maddelerle hemen hemen bugünkü halini almış ve son olarak 3 yıl önce de küçük bazı değişiklikler eklenmiştir. Kısaca bu deklarasyon hastayı gereksiz riske maruz bırakan, yapılması zorunlu olmayan, bilimsel değeri bulunmayan çalışmaları ve kötü planlamayı engellemeye çalışır. Deklarasyonun tüm versiyonlarının ilk cümlesinde doktorun ilk görevinin, hastanın iyiliğini ve çıkarlarını gözetmek olduğuna vurgu yapılır. Tabii hastanın iyiliğini gözetmek kavramı içine, aynı zamanda hastanın işine yarayacak bir tedavi bulmak ya da o yönde bir adım atabilmek de girer.

Helsinki Deklarasyonu'nda özetle hastanın iyiliği her şeyden önce gelir. Ama bazen, çok özel durumlarda, toplumun iyiliği ön planda olabilir. Arkadan çalışma protokolünün detaylarından söz eden maddeler gelmektedir: Çalışma neden yapılıyor? Gerçekten bilinmeyen bir şey mi araştırılıyor? Ya da çalışma bitirildiğinde bilinenin üzerinde gerçekten hastanın işine yarayacak bir ilerleme olacak mı? Devamında etik kurullardan söz edilmektedir. Etik kurulun ne yapması ve ne yapmaması gerektiği hakkında açıklamalar vardır. Bunun dışında hamileler veya doğurgan yaşta kadınlar, hapisanede olan hastalar gibi özel grupların korunması vurgulanmakta ve katılımın gönüllü olması gerektiği üzerinde durulmaktadır. Sonuçta

da, çalışma hangi konuda olursa olsun, negatif ya da pozitif bütün sonuçların yayımlanması gerektiği belirtilmektedir. Bu sadece iyi bilim açısından değil, hasta hakkı açısından da önemlidir.

Bilgilendirilmiş olur aslında herhangi bir çalışmanın en önemli dokümanlarından biridir. Temel asgari düzeyde, okuryazarlık düzeyinde yazılması gerekir. Hastaya çalışmanın gerek bilimsel yönü gerekse de kendisinin çalışmaya neden katılacağı ve sonunda bu katılımın neden önemli olacağı en yalın ve anlaşılır bir dille anlatılmalıdır.

ABD’de iki tür etik kurul bulunmaktadır. Birri üniversiteye bağlı etik kurullar, diğeri de özel etik kurullardır. *Lancet*’te yayımlanan bir yazıda, ABD’de coğrafi açıdan dengeli dağılımı ve o güne kadar çok dosyaya karar vermiş üç özel etik kurula, biyolojik bir ajanın verildiği ve %20’ye yakın bir ciddi yan etki görülme riskinin belirtildiği sahte bir protokol gönderilerek, söz konusu sahte protokolün uygulanmasında bir sorun olup olmayacağı sorulmuştur. Kurullardan ikisi protokolü doğrudan reddetmiş fakat biri çalışmaya onay vermiştir. Ayrıntılı incelendiğinde aynı etik kurulun son beş yılda gelen 365 protokolden sadece bir tanesini reddettiği saptanmıştır. Özel etik kurullara üniversitelerden başvuru sayısı %10 civarındadır. Geri kalan büyük çoğunluk ise ilaç firmaları ve özel kuruluşların başvuruları tarafından oluşur. Sonuç olarak, özellikle özel etik kurullarda da sorun olabilir.

Protokolün onaylanma aşamasıyla devreye giren bilgilendirilmiş olurun bildirmek istediği anlam çoğu kez çalışma boyunca aynı kalmaz. Doküman çalışmaya başladıktan sonra, sizin üniteniz ya da başka ünitelerde görülen yan etkilere ve yeni beklenmedik olaylara göre devamlı olarak değişen bir içeriğe sahiptir. Sürekli güncellenen yan etki listelerine göre, örneğin bu yan etkilerden bir tanesi orijinal bilgilendirilmiş olurda yoksa sonradan etik kurula bildirilmekte ve bilgilendirilmiş olur değişmektedir. Bu aşamadan sonra çalışmaya katılan yeni hastalar için yeni doküman kullanılırken, çalışmaya daha önce katılmış hastalar bu yenilenmiş bilgilendirilmiş olur çerçevesinde çalışmaya devam edip etmeme isteklerini gözden

geçirmektedirler. Yani bilgilendirilmiş olurun devamlı olarak değişebilen bir doküman olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmanın yapılmasına gerek olup olmadığı bilgilendirilmiş olurda genellikle belirtilmez. Alışlageldiği üzere hastaya yönelik bilgilendirme, “sizde şu hastalık var, bu hastalıkta bu ilacın öteki ilaçtan daha fazla yararı olup olmayacağını ya da daha az zararı olabileceğini denemek istiyoruz. Şu kriterlere uyuyorsanız çalışmaya girebilirsiniz” şeklinde yapılır. Ama o sorulan soruya nasıl gelindiği hiç açıklanmaz. Hasta da genel olarak bilimsel bir ortamda yapılacak bir araştırma çerçevesinde gerçekten bu bilinmeyen soruların karşılıkları ortaya konulursa bilimin ilerlemesine katkıda bulunmuş olacağını düşünebilir.

British Medical Journal’ın (BMJ) öncülüğünü yaptığı ve yavaş yavaş diğer dergilerin de izledikleri bir koşul rutine dönüşmeye başlamıştır. Buna göre dergiye gönderilen bir yazıda konu ile ilgili daha önce yapılmış ve *PubMed*’de yayımlanmış bütün çalışmaları içeren bir özet sunulmadığı takdirde çalışma dergi tarafından kabul edilmemektedir. Örneğin eklampside magnezyumun yararlılığını gösteren yayınlar 45 yıldır vardır. Protokol son 20 yılda öneri ve kılavuzlara girmiştir. Oysa yeni çalışma yapacak olanlar önceki referanslara bakarlarsa sorularının karşılıklarını zaten bulabileceklerdir. BMJ’nin altını çizmek istediği de budur.

Bir de İngilizcesi *seeding* olan ve geçen yıl *Annals of Internal Medicine*’de yayımlanan [1], yenice bir kavram olan besleme çalışmaları var. Bu tip araştırmalar hedefi daha fazla pazarlama olan çalışmalardır. RADIUS ve ADVANTAGE çalışmaları besleme çalışmalarına iki tipik örneği oluşturur.

RADIUS 1 ve 2 olmak üzere iki bölümde yapılan RADIUS çalışması 2002-2005 yılları arasında ABD’de yürütülmüştür. RADIUS 1’de, romatoid artrit tedavisinde ilk kez DMARD (semptomatik ilaçların aksine, hastalık seyrini değiştirecek ilaçlar) başlanacak hastaların kaydolacağı bir veritabanı öngörülmüştü. Burada DMARD’ın tipi önemli değildi. Çalışmada 5,000 hastalık bir popülasyon ve sonuçta hangi tip

hastada ne tip DMARD başlandığının takibi hedeflenmişti. Bu amaçla 200 kadar merkezden çalışmaya katılım talep edildi. Biz de zaten topladığımız kendi verilerimizi, diğer hastalarinkine ile karşılaştırmayı amaçlayarak bu yönde bir onay alınca çalışmaya katıldık. Hasta başına 150 dolar ödeniyordu. RADIUS 1’de 5,000 hastalık hedefe ulaşıncaya, aynı verileri etanersept başlanan hastalardan toplamayı hedefleyen RADIUS 2 projesi sunuldu. Burada da hasta başına 150 dolar bütçe ayrılmıştı ve RADIUS 2’deki hastaların RADIUS 1’deki hastalarla karşılaştırılması amaçlanıyordu. Burada bir problem vardı; RADIUS 1’in bilimsel tarafında önemli bir sorun yoktu. Fakat RADIUS 2, tam besleme çalışması tanımına uyan bir projeydi. Hastaya diğer bir ilaç yerine etanersept başlarsa 150 dolar bütçe verilecek olması pek bilimsel değildi. Oysa RADIUS 1 aşamasında örneğin 25,000 hasta hedeflenebilir ve bu popülasyonda pekala örneğin 5,000 etanersept başlanmış hasta birikebilirdi. Sonuçta her iki çalışma etabından da 5,000’er hasta toplandı ama şu ana kadar sadece bir yazı yayımlandı ve çalışmanın sadece pazarlamaya yönelik yapılmış olması kuşkusu giderilemedi.

Diğer örnek olan ADVANTAGE çalışmasında, rofekoksib piyasaya çıktıktan sonra, naproksen ile karşılaştırmalı olarak üç ay boyunca ilacın kullanılmasını takiben hangisinde daha çok hastanın üç ayı bitirdiği araştırılmaktaydı. Sonuçlar *Annals of Internal Medicine*’da yayımlandı. Fakat daha sonra, rofekoksibin legal sorunlarının ortaya çıkmasını takiben, firma kayıtlarına göre bu çalışmanın sadece pazarlama bölümünde hazırlandığı ve doktorların rofekoksib kullanmalarını kolaylaştırma amacını güttüğü ortaya çıktı. Bu olayla birlikte bu çalışma ilk resmi besleme çalışması olarak kayıtlara geçti. Tabii başka birçok çalışmada da sanırım hemen herkesin hissettiği ama olmaması gereken benzer durumlar söz konusu olabiliyor.

Protokolle İlgili Sorunlar

En önemli sorunlardan bir tanesi çalışmaya başlarken, sınanacak ilacın plaseboya veya diğer herhangi bir ilaca karşı üstün olup olmadı-

ğının gerçekten bilinip bilinmediği sorusudur. Diğer bir deyişle ortada gerçekten bir bilimsel bir çalışma var mıdır? Dürüst bir bilimsel çalışmada çalışmanın sonucunun sınanacak lehine çıkıp çıkmayacağı şansa bağlıdır. Buna ekipoz diyoruz. Eğer denge yoksa ve ilacın işe yarayacağı hakkında kesin bir fikriniz varsa, zaten çalışmayı yapmaya ya da en azından plasebo kullanmaya gerek yoktur.

Bir diğer sorun çalışmanın süresidir. Herhangi bir çalışmanın 3, 6 ya da 12 ay mı süreceği hakkında yerleşik kurallar pek yoktur. Örneğin kronik bir hastalık olduğundan romatoid artrit çalışmalarını bir yıl olarak planlamakta, en azından bir yıl boyunca klinik ya da radyografik sonuçlarını görmekte fayda vardır. Ama romatoid artritte bir ilaç plasebo ile karşılaştırılacaksa, gerçekten bir yıl devam etmeye gerek var mıdır? Hastaya “bunu size şu kadar ay uygulayacağız” demeden önce çok iyi düşünülmesi ve hastanın verilecek ilaca ya da plaseboya o süre boyunca maruz kalacağı akılda tutulmalıdır

Üçüncü sorun, çalışma tamamlandıktan sonra ne olacaktır. Genelde (en azından New York Üniversitesinde bizim etik kurul) bunun mutlaka orijinal dokümanlara eklenmesi istenmektedir. Sözgelimi 6 aylık bir çalışmada, ilacın piyasaya çıkmasına henüz 5 yıl var iken, çalışma bittikten sonra o ilaç eğer hastaya iyi gelirse (ya da gelmeseyse de) hasta ilaca devam etmek istediğinde, firma ilacı sağlayacak mıdır? Firmaların ancak 1/3’ü buna yanaşmaktadır. Bu da aslında etik bir durum değildir ve bu durumun da her seferinde hastaya açıklanması gerekir. Sorunun çözümü o kadar kolay değildir ve belki de her araştırma için ayrı ayrı düşünülmesi gereken bir durumdur.

Dördüncü bir sorun da çalışmaların erken bitirilmesidir. Örneğin yakınlarda, CRP’si yüksek olan hastalarda statin kullanımı ve onun kardiyak olaylara yol açıp açmadığını araştıran bir çalışma çok erken durduruldu; çünkü statin kullanımından yarar görüldü [2]. Genel olarak bakıldığında erken yarar ya da zarar görülmesine göre çalışmalar durdurulabilmektedir. Fakat burada da büyük sorunlar söz konusudur.

Örneğin, çalışma ilk durdurulduğunda görülen olumlu ilaç etkisinin boyutu, klinik iyileşme sonuçları, devam etmesi durumunda çalışmanın sonunda görülebilecek olandan veya planlanan süreleri tamamlanmış çalışmalarla kıyaslandığında gözlenenden çok daha fazla olabilmektedir. Yani bu çalışmalar gerçek hayatta tekrarlandığında, %50 olarak görülen iyileşme aslında %10 ya da %15 gibi çok daha az seviyelere inebilmektedir.

Ya da bütün hastalar ilaca aynı sürede maruz kalmış olmamaktadır. Örneğin, bütün hastaların temel karakteristiklerini aynı tutmaya çalışarak iki kola da 100'er hasta alınıp randomize edildiğinde, eğer çalışma üç ay sonra durdurulursa bir koldaki 100 hastanın hepsinin henüz çalışmaya girmemiş olabileceğini düşünmek gerekir.

Bir diğer sorun özellikle daha az sıklıkta görülen ciddi yan etkilerin bu süre içinde görülemeyebileceğidir. Örneğin, TNF çalışmalarında genelde hemen tüm yan etkiler erken ortaya çıkmaktadır. Etkisi iyi diye erken durdurulan bir çalışmada olası geç bir yan etkinin görülemeyeceği açıktır.

Bunun bilgilendirilmiş olur açısından önemli bir yönü ise, hastaya “sen bize bedenini veriyorsun, kanını veriyorsun, biz sana bu ilacı vereceğiz; özellikle bundan sana bir iyilik geleceğini garanti edemiyoruz, ama en azından bilimsel bir çalışmada genel bütün verilere bir katkınız olacak, toplumun ilerlemesi, bilimselliğin ilerlemesi konusunda bir katkınız olacak” sözü verilerek başlanan bir çalışmanın, firma tarafından görülen farkın yeterli bulunması sebebiyle erken durdurulmasından dolayı, tüm hastalar için geçerli olmasa da en azından sırf bu katkı uğruna çalışmaya girdiği varsayılan hastalara haksızlık yapılıyor olmasıdır.

Burada en iyi örnek Vioxx ve Celebrex ile yapılan, ilk Vioxx'un piyasadan çekilmesine sebep olan gastrointestinal polip çalışmalarıdır. Burada bilindiği gibi Merck firması, bu polip çalışmasını daha fazla kardiyak problemler gördükleri için kendisi durdurmuş ve bunun üzerine FDA, aynı tip çalışmayı yapan Celebrex'in çalışmalarının da durdurulmasını ve oradaki kardiyak olaylara da bakılmasını istemiş-

ti. Merck'in firma olarak kendisinin çalışmayı durdurmuş olmasının sebebi sorunu iç analizde saptamış olmaları idi. Ama Celebrex'in durdurulduğu zamanda planlanmış bir iç analiz söz konusu değildi. Ve bakıldığı zaman da selekoksibde, naproksene göre daha fazla ölümcül olmayan kalp krizi sayısı görüldü. Oysa çalışmanın asıl yapılma sebebi kolonda polip olup olmadığı idi. Böylece erken durdurulan bu çalışma iki yıl sonra yayımlandığı zaman ciddi bir sonuç çıkarmak pek mümkün olmadı çünkü hastalar yeterince takip edilmemişlerdi. Çalışma erken durdurulduğunda polip sonuçlarında görülen yararın kalp krizi artışıdan daha fazla ya da az olabileceğini kestirmek mümkün değildi. Bu çalışmada örneğin ailesinde kanser hikayesi olup polip prevensiyonunu tercih ederek katılmış olan hastalar bulunabilirdi.

Benzer durum, aynı ilaçların Alzheimer üzerine olan etkilerini test etmeyi amaçlayan ADAPT çalışmasında da söz konusu oldu [3]. Bu çalışma da benzer sebeplerle durduruldu. İki yıl sonra sonuçlara bakıldığında kardiyak olay açısından plasebo ile istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü. Böylece bu da Alzheimer sorusuna cevap verememiş bir çalışma olarak kaldı. Ve bütün bu çalışmalara girmiş hastalara da haksızlık edilmiş oldu.

Özetle çok güçlü delil olmadığı sürece çalışmaların erken durdurulmasına gerek yoktur.

“Gerçekten aynı anda etki ve güvenlik çalışması yapılabilir mi?” sorusu da çok önemlidir. Buna en iyi örnek, şu anda sürmekte olan ve FDA'nın isteğiyle planlanan selekoksib ve naproksen tipi NSAID'lerin kalp krizine sebep olup olmadıklarına yönelik PRECISION çalışmasıdır. Ağrılarının kontrolü için antienflamatuvar alan 20,000 hastayı inceleyen ve 2013'de kapanması planlanan bu çalışmada primer sonuç olarak kalp krizi, kalp krizine bağlı ölüm ya da ölümcül olmayan inmenin kompozit endeksine bakılmaktadır. Çalışmanın protokolü ile ilgili her türlü detayın biliniyor olmasına karşılık bilgilendirilmiş olurunun içeriğine erişilememektedir. BMJ'nin hakemlerinden biri, şu ana kadar 10,000 hastanın alındığı çalışmanın bilgilendirilmiş olurunun görmek istediğin-

de, çalışmanın yürütücüsü olan Cleveland Klinik'teki ilgili araştırmacı bunu sunmakta tereddüt yaşamış ve hiçbir gizlilik sözleşmesi imzalanmamış olmasına karşın bu bilgilendirilmiş oluru göstermemiştir. Oysa bilgilendirilmiş olur etik kuruldan geçer ve kurulun tanımı gereği ilgili bölgede yaşayan kişilerden en az bir kişi kurul üyesidir. Diğer bir deyişle bilgilendirilmiş oluru görmek için araştırma ile ilgili firmanın görevlisi olmaya, doktor ya da hasta olmaya gerek yoktur. Dokümanı halktan birinin çok rahatlıkla görebilmesi gerekir.

Çalışmanın bilgilendirilmiş oluru ne tam olarak ne söylendiği bilinmemektedir. Çalışmaya girenler hem osteoartrit ya da romatoid artriti olan hem de kardiyak risk faktörü bulunan hastalar olduğuna göre selekoksib ile mi naproksen ile mi daha fazla kalp krizi geçirme olasılığına sahip olduklarının araştırılacağı mı söylenmiştir? Halkı ilgilendiren en önemli doküman olarak bilgilendirilmiş olurun, klinik çalışma protokollerinde olduğu gibi kayıtlara girmesi gerekir.

Bir diğer nokta, bu konuda tek başına yeterince gücü (*power*) olmayan ama hepsinin birlikte değerlendirildiği meta analizde Cox-2 inhibitörünün daha güvenli olduğu yönünde sonuç veren 30 çalışmanın yayımlanmış olmasıdır. Hem gastroenterolojik hem de kardiyak açıdan selekoksib ile naproksen arasında fark olmadığı görülmektedir. Sonuç olarak bu çalışmaya neden gerek duyulmuştur? Kardiyak riski olan 20,000 hasta bu ilaçları boşu boşuna mı almış olacaktır?

Son vereceğimiz örnek, bir gruba etanersept, diğer gruba metotreksat ve üçüncü gruba da ikisinin kombinasyonunun verildiği TEMPO çalışmasıdır. Bu çalışmadan çıkan ilk yazıda [4] hastaların 1 yıl izlendiği ve kombinasyonu alan hastaların diğer gruplardan daha iyi durumda olduğu belirtilmiştir. İki yıl sonra, TEMPO 2. Yıl Çalışması adıyla, başka bir dergide ikinci bir yazı yayımlanmıştır. [5] Burada ise, daha önceki yazıda hiç söz edilmeyen, çalışmanın 3 yıllık bir protokol olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın süresinin hastalara başlangıçta ne şekilde söylendiği ya da hastalardan birinci yılın sonunda yeni bir bilgilendirilmiş olur alınıp alınmadığı bilinmemektedir.

Oysa birinci yıl sonunda en azından etanersept ve metotreksat alan hastalara, bulundukları çalışma kolundaki sonuçların hastalığı kontrol etmede kombinasyon kolundaki kadar başarılı olmadığı söylenerek devam etme konusunda istekli olup olmadıkları sorulmuş olmalıdır.

Özellikle randomize kontrollü karşılaştırma çalışmalarında çok sayıda hastaya ihtiyaç olduğundan bilgilendirilmiş olur alınışına göre arzulanan sayıda hasta toplanmasında güçlük vardır. Burada İngilizce'de *opt-in* ve *opt-out* olarak adlandırılan kavramlar söz konusudur. *Opt-in* tanımı, "eğer bir çalışmanız olursa bana haber verin" şeklinde bir ön bildirimi (olur) olan hastalar için kullanılır. *Opt-out*'da ise genel olarak hastaların zaten klinik çalışmalarla ilgilendiği varsayılır. Bu iki farklı yöntemle oluşan kohortlar birbirlerinden farklıdır ve bu nedenle ikisi arasında çalışma sonuçları açısından fark ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, özellikle bizim ilgilendiğimiz romatoid artritte önemli bir sorun haline gelmektedir.

ABD'de sadece ön olur veren hastaların girdiği veritabanları vardır. Kan ya da DNA analizi gibi incelemelerde olur alınır. Fakat klinik veri toplanacaksa yani hastanın fonksiyonu, ağrısı, yorgunluğu, eklem durumu incelenecekse olur almaya gerek yoktur. Bunlar zaten romatoloğun uygulaması gereken rutinin bir parçasıdır ve veri olarak toplanması için de kanımca olur almak gerekmez. Ancak eğer veriler retrospektif olarak kullanılacaksa etik kurul izninin alınması uygundur. Biz kendi etik kurulumuzda bunu uyguluyoruz çünkü prospektif olarak toplanan veriler retrospektif olarak analiz edilmektedir. Burada veritabanındaki bütün hastaların çalışmaya alınması doğrudur. Çünkü eğer bunlar arasından sadece zamanı ve fiziksel açıdan olanağı bulunan (örneğin tekerlekli iskemleye bağlı olmayanlar) hastalar, 7 sayfalık bilgilendirilmiş oluru okuyup onaylamaları istenerek çalışmaya alınacak olursa alınacak sonuç farklı olabilecektir.

Çalışmaya Katılmama Hakkı

Hastalar klinik bir çalışmaya katılmama hakkına sahip olabilirler mi? Evans, öğrencilerini stimüle etmek için ortaya koyduğu bu so-

ruyu şu örnekle destelemektedir: Nasıl ki her-
kese sevimsiz bir görev gibi delse vergi ver-
me hem toplum için gerekli hem de zorunlu bir
ödevdir, klinik çalışmalara katılım da bu çerçe-
vede değerlendirilemez mi?

Buradan yola çıkarak, klinik çalışmalarda
böyle bir ortam var mıdır sorusunu sorabiliriz.
Eğer bir hastanın tedavisi için kullanılabilecek
ilaçlar arasında herhangi birini seçmek için iyi
bir sebep bulunmuyorsa yani bilinen bir fark
yoksa (örn. TNF inhibitörleri) ve iki ilaç arasın-
daki fark araştırılmak istendiğinde, bu çalış-
maya gelen herkes aktif tedavi göreceksen-
stanın bilgilendirilmiş olmasına gerek yoktur.
Çünkü herkes aktif ilaç alacaktır. Örneğin ro-
matolojik bir tanıli bir hastada metotreksata
cevap alınamadığından bir biyolojik ajan baş-
lanmak istendiğinde hastanın, hangi
biyolojik ajanın seçileceğine dair bir karar ver-
me yetkisi olmadığı savunulabilir. Hastalar
randomize olarak, etanersepse, infliksimaba ya
da adalimumaba geçebilirler. Bunlar arasında
fark olmadığı kabul edildiğinden ve grupların
da dengesi söz konusu olduğunda hangi TNF
inhibitörünün alındığının önemi olmaması ge-
reker. Böylece bu tip eşitlik çalışmaları hem
daha kısa sürede ve daha az maliyetle
gerçekleşebilir hem de daha fazla hasta takip
edilebilir. Ayrıca, salt daha fazla para kazandı-
rdığı için enjektabl ilaç vermek yerine infüzyon
uygulaması yapan özel muayenehane doktor-
ları örneğindeki gibi olumsuz davranışların da
engellenmesini de sağlayacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, bilgilendirilmiş olur sadece
hastanın çalışmayı anlaması için çok basit bir
dille yazılmış bir doküman değildir. Çalışmanın
her aşamasında düşünülmesi gereken bir ol-
gudur. Bunu sağlamak için de tıpkı protokol-
lerde olduğu gibi herkes tarafından ve her za-
man erişilebilir olmalıdır.

Ancak bilgilendirilmiş olur açısından her
tүrlü çalışmaya da aynı şekilde yaklaşmak ge-
reksizdir. Eşitlik çalışmaları bilgilendiril-
miş olur almaya gerek olmadığı düşüncesinde-
yim. Ayrıca bizim topladığımız türde klinik veri-
lerin analizinde de bilgilendirilmiş olur gerek

yoktur. Sadece veri toplanması sırasında has-
tadan alınan izin yeterlidir.

Hasta otonomisi ve toplum yararı bugün
çözebileceğimiz bir konu değil gibi görünse de
hastayı, daha önceki hastaların çalışmalara ka-
tılmasıyla ortaya çıkan bilginin yararını gördü-
ğüne ikna edici yaklaşım uygun bir yoldur. Her
hastanın bu sorumluluğu hissedip “benim de
bir katkım olsun” düşüncesini hiç olmazsa ak-
lından geçirmesi gerekir.

Bir Katılımcı: Eğer iki ilacın bilinen bir farkı
yoksa bilgilendirilmiş olur gerek yok dediniz.
Ama araştırmacı eğer ikisi arasında bir fark olma-
dığını düşünse bu çalışmayı zaten yapmaz. Çalı-
şmanın hipotezi fark olabileceği yönünde. Yi-
ne de hastaya bir seçim hakkı tanımak gerek-
mez mi?

Y. Yazıcı: Haklısınız ama fark olmadığının
düşünülmesi kimsenin daha evvel farkı göster-
memesinden dolayıdır. Böyle bir çalışma olma-
dığından doktorun olası bir gerçek bir farktan
haberi yoktur. Ama gerçek bir fark varsa, onu
bilmekte de fayda vardır. Bilmemenin kimseye
yararı yoktur.

Aynı Katılımcı: Kesinlikle öyle ama mesela
yeni çıkan bir ilaç için de onun plasebodan bir
farkı olup olmadığını bilmiyoruz.

Y. Yazıcı: Ama bu dediğim yeni çıkan bir
ilaç için değil. *Arthritis and Rheumatism*’e son
beş senede gönderilmiş yazılara bakarsanız,
plaseboyla karşılaştırılmış, ilaç firması tarafın-
dan yapılan çalışmalar içinde bir tane bile ne-
gatif çalışma yoktur. Her biri plasebodan iyi
bulunmuştur; sadece plasebodan daha iyi ol-
duklarını biliyoruz. Onun da yapılmasının tek
sebebi, FDA’nın kurallarıdır. Artık özellikle 7.
TNF inhibitörü piyasa çıkarken hala plasebo
çalışması yapılmasına gerçekten gerek var mı
diye düşünmek gerekir. Niçin direkt olarak me-
totreksat almamış hasta versus TNF inhibitörü
tek başına alacak hasta çalışması ilk olarak çalı-
şma olarak yapılmıyor? Aslında 7. TNF inhibi-
törü için plaseboya karşı veya metotreksat
failure’a karşı yapılmasında hiçbir yarar bulun-
mamaktadır.

Diğer Katılımcı: Prospektif veri toplarken
de toplanan verilerin analizi yapılırken de bil-

gilendirilmiş olur almaya gerek yok. Yani rutin yaptığımız bir şey ve dört sayfalık bir formun uzun uzun doldurulması, etik kurul prosedürleri...

A. Gül: Bu önemli bir konu, aman yanlış bir yola gitmeyelim. Her türlü veri analizinde, etik kurulun izni alınmalıdır. Tek bir itirazım olacak. Bugün etik kurul izni alma ve veri analiziyle ilgili sıkıntılar sebebiyle bulunan çıkış yolu ve pek çok kişi tarafından uygulanan formül prospektif belirli bir planla veri toplayıp retrospektif izin alma şeklinde. Bu bir hülle; bunu itiraf etmek lazım.

Y. Yazıcı: Aslında bu normal olan şey. Her hasta geldiği zaman tansiyonuna ve ateşine bakılıyor zaten. Hasta bir olur vermiyor.

A. Gül: Tam o noktada itiraz ediyorum. Bu şekilde prospektif bir çalışma düşünüldüğü zaman, genellikle rutinden bir miktar daha fazla tetkiki de rutin taramalara ekleyebiliyor. Ama her ne gerekçeyle olursa olsun, retrospektif de olsa, etik kurula dosya hazırlamak o kadar zor bir iş değildir. Bu alışkanlığı kaybetmemek gerekir. Yani ülkemizde zaten çok zor bu alışkanlık yerleşiyor, aman ne olur, retrospektif veri analizi kişinin kendi verisidir; izni olmadan incelenemez.

Y. Yazıcı: Etik kuruldan izin alınmasına tamamen katılıyorum. Zaten etik kuruldan izin almak çok zor değil; zor olan, bilgilendirilmiş oluru hastaya okutup o veriyi toplamak. Çünkü her verinin toplanması için olura gerek yoktur. Dediğiniz gibi eğer rutinde kullanmayı düşünmediğimiz bir şeyi sırf biz buna ileride bakalım diye zorlama olarak rutine ekliyorsak tabii o doğru değildir.

KAYNAKLAR

1. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med* 2008;149:251-8.
2. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol* 2006;97:33A-41A.

3. Nissen SE. ADAPT: the wrong way to stop a clinical trial. *PLoS Clin Trials* 2006;1(7):e35.
4. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-81.
5. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S; TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-74.

BİR HASTALIĞIN TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

Ö. Ergönül

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İstanbul*

Bu yazıda, Kırım Kongo kanamalı ateşinden (KKKA) yola çıkarak, tedavinin değerlendirilmesi hakkında nelerle uğraştığımız özetlenmeye çalışılacaktır. Burada amaç randomize kontrollü çalışma ne zaman ve nasıl yapılır sorusunu, ribavirinin KKKA etkinliği üzerinden ele almaktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 raporunda, Türkiye KKKA ile öne çıkmıştır. Öncelikle çok kısaca KKKA hakkında bilgiler sunmak uygun olacaktır.

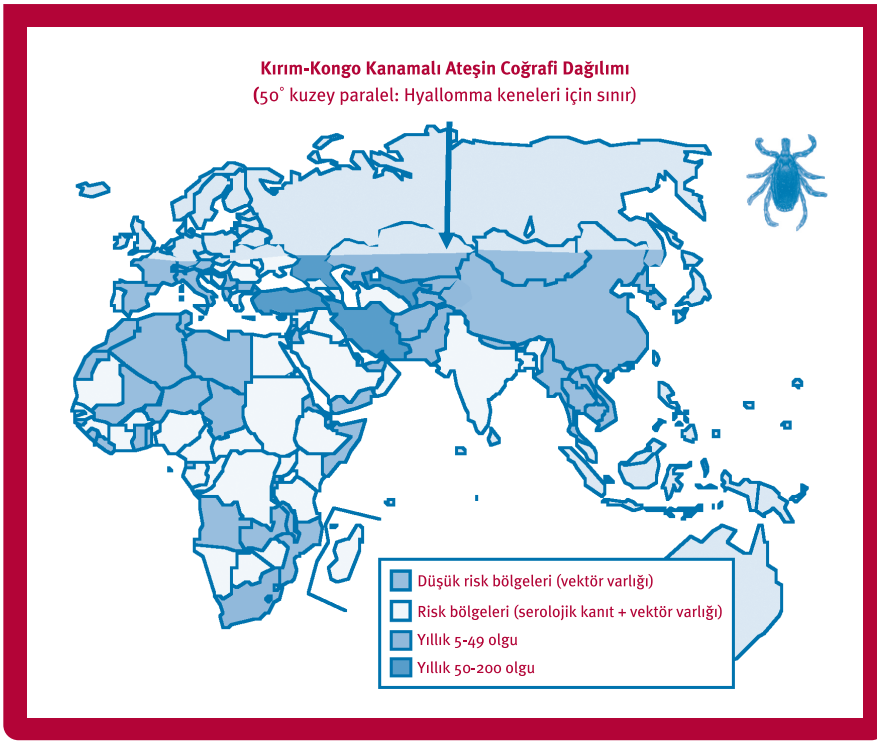
Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

KKKA dünyada 50. paralelin altında görülen bir hastalıktır, çünkü bu coğrafyalar kenenin yaşam alanıdır. Biyotik değişiklikler ve iklimle ilişkili olduğundan 50. paralelin üzerinde görülmez, tamamen altında görülür. Türkiye olgu sayısının en çok görüldüğü ülkedir [1]. KKKA Afrika'da, Avrupa'nın güneyi ve güneydoğusu ile Asya ülkelerinde olan bir hastalıktır [2] (Şekil 1). ABD'de ve Güney ve Kuzey Amerika'da da risk vardır ama bugüne kadar olgu bildirilmemiştir.

Türkiye'de olgu sayıları giderek yükselmiştir. Son 8 yılda 5,000 kanıtlanmış olgu görülmüştür; %5 ölüm oranı vardır. Son 8 yıl içerisinde 250 kişi hayatını kaybetmiştir. Kadın-erkek sayısı hemen hemen eşittir. Kene tabii ki temel risk faktörüdür. Hastalık yaz aylarında kırsal kesimde görülmektedir. Hastalığın Türkiye çapında yıllara göre artışı Şekil 2'de verilmektedir. Şu anda 81 ilden olgu bildirilmiş durumdadır. İki temel viral suş vardır ve bunlardan bir tanesi İstanbul bölgesinde saptanmıştır [3].

Çevresel faktörler romatolojik hastalıklarda önemli olabilir. Bizim çok tartıştığımız bir şey kuşkusuz iklim değişikliğinin rolüdür; özellikle vektörlerle bulaşan hastalıklarda. Bu bizim zaten tartıştığımız bir şey olsa da her şey Al Gore'un ünlü filminde öne sürdüğü, iklim ısındıkça hastalıkların birebir artıyor olması kadar da basit değildir. İklim değişikliğinin mutlaka rolü varsa da böyle bir korelasyon yapmak çok mümkün görülmemektedir.

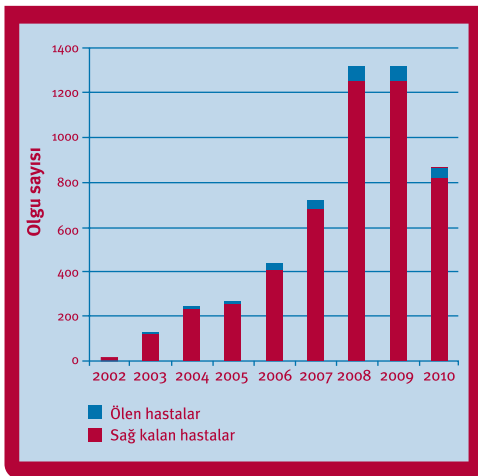
Klinik açıdan bakarsak, ilk önce viremi oluşur ve bu sırada grip benzeri bir tablo



Şekil 1: KKKA olgularının dağılımı [2].

ortaya çıkar. Domuz gribinde de hep öne çıkarttığımız miyalji, ateş, kusma, bulantı gibi birtakım semptomlar bütün viral hastalıklarda ortak. Viremi olduğunda, klinik dilde *non-specific flue-like syndrome* denilen tablo

oluşur. Daha sonra hastaların belirli bir oranında kanamalar başlar (Şekil 3). Bu kanamalar hastanın her yerinden olabilir. En sık burun kanaması olmakla beraber diğer birçok organda da kanama görülebilir. Sonra bir kesim hastada dissemine intravasküler koagülasyon gelişir. Dissemine intravasküler koagülasyon belirli bir orandadır ve sonuçta bunların %5 kadar bir bölümünde ölüm görülür [4]. Bazı hastalar ise hiçbir semptom vermeksizin, yani asemptomatik olarak, enfeksiyonu geçirmiş olabilirler. Burada ilk başta viral yük kuşkusuz önemlidir. Ama romatologların yoğun uğraştığı sitokinler konusu bizim için de çok önemlidir ve bu nedenle bu hastalardaki sitokin düzeyiyle biz de çok ilgilenmekteyiz. Ölen hastalarda örneğin, pro-enflamatuvar sitokinler daha fazladır yani TNF-alfa, interlökin-6, 1-6. Bunlar ölen hastalarda kesin olarak, istatistik açıdan anlamlı bir biçimde daha yüksek düzeyde saptanmaktadır [5]. KKKH'da ölen hastalarda antikor yanıtı olmamaktadır ya da daha az gelişmektedir [6].



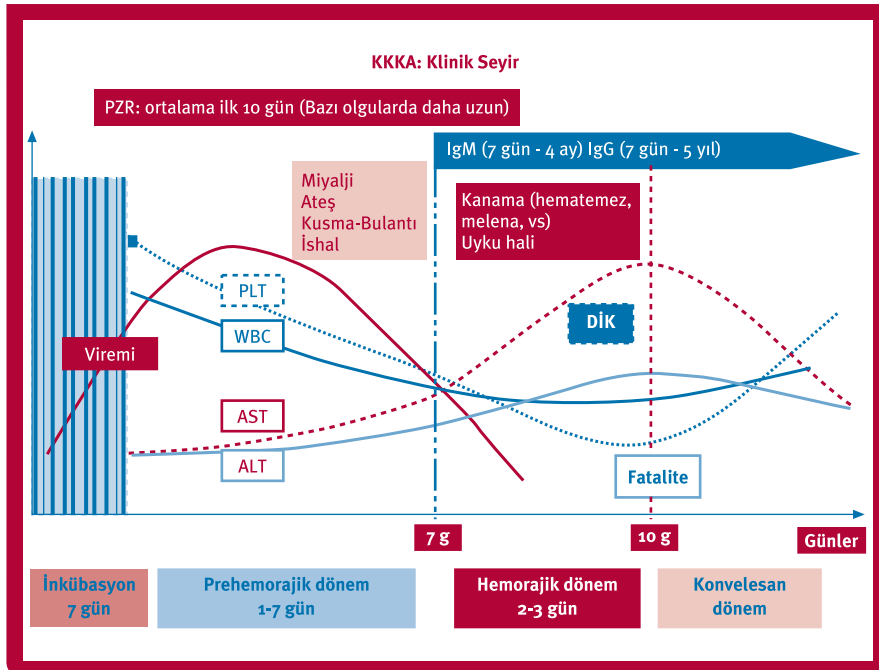
Şekil 2: Türkiye'de 2002-2010 arasında yıllara göre KKKA olgusu sayıları.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tedavisinde Ribavirin

Ribavirin, kanamalı ateşlerde, örneğin Lassa ateşi, Güney Amerika kanamalı ateşi, Hanta, Rift vadisi ve Kırım Kongo'da kullanılmaktadır. Ribavirinin *in vitro* KKKA virüsüne etkili olduğu kesin olarak gösterilmiş, laboratuvarla kanıtlanmıştır [7]. Farelerde viremiyi inhibe ettiği laboratuvar deneyinde gösterilmiştir. Alternatif olabilecekler arasında da en etkili ilaç olarak tanımlanmıştır. *In vitro* çalışmalarda tartışma yoktur ama klinik olarak henüz randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Ancak, belirli olgu serileri veya gözlemsel çalışmalar vardır. Peki, bu ilacı nasıl değerlendireceğiz? Dünya Sağlık Örgütü, CDC (Centre for Disease Prevention and Control), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) ilacı önermektedirler.

İran'dan Mardani ve arkadaşları 2003 yılında yayımladıkları çalışmada ribavirinin anlamlı olarak etkili olduğunu iddia ettiler [8]. Sonra, Türkiye dahil pek çok ülkeden yapılan gözlemsel çalışmalar ve olgu serilerinde ilacın yararlı

olabileceği vurgusu devam etti [9]. Ancak 2009 yılında yapılan bir çalışmada, ilginç bir sonuç duyuruldu. *Journal of Infection*'da yayımlanan bu yazıda, ribavirinin yararlı olmadığı, hatta zararlı olduğu bildirildi [10]. En az iki yazarının tartışmada belirtilen sonuçlara katılmadığını açık olarak belirttiği bu yazı klinik pratik açısından önemli bir farklılığa dikkat çekiyordu. Acaba bu tartışmadan bilim, etik, çalışma tasarımı, makale yazımı konularında bir şeyler öğrenebilir miyiz? Bu tartışmayı öğrenme aracı olarak kullanmalıyız. Bazı hekimler, “ribavirini hastalarımıza veriyoruz ve hiç fayda görmüyoruz, hastalar ölüyor, ribavirin versek de vermesek de bir şey olmuyor” şeklinde özetlenebilecek bir görüşü ifade ediyorlar. Klinisyenlerde görülebilen malpraktise kapı aralayan bir özellik, kendi hastalarını ve deneyimlerini genelleştirmek ve adeta bilime katkı gibi sunmak olabiliyor. Bütünü görmeden, hesap kitap yapmadan, sadece, “benim olgum vardı, ribavirin verdim ama öldü” üzerinden giden bir tartışma. Aslında, “ribavirin etkisiz demek yerine ribavirin öldürüyor” denmelidir derken, sözü edilen yazıda ciddi bir kanıt olmadan ribavirinin kanama yaparak zarar verdiği söylenebilmiştir.



Şekil 3: KKKA enfeksiyonunda klinik seyir [4].

Ciddi Hastaya İlaç Verme Eğilimi (Confounding by indication)

Sağlık Bakanlığı'nın ilk verilerine göre, ribavirin alan hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu bildirilmişti (Sağlık Bakanlığı 2004 yılı verileri). Ribavirin verilen hastaların %12'si, verilemeyenlerin ise sadece %3.4'ü ölmüştü. Ama neden böyleydi acaba? Çünkü hastaların ciddiyetleri farklıydı. Ağır hastalar büyük hastanelere çok geç evrede geliyor, geç evrede ribavirin veriliyor hatta verilmeye çalışılıyor ama hasta ölüyordu. Diyelim hasta geldikten 12 saat sonra ölüyor. Bu hastaya ribavirin başlanmışsa da, ribavirin kolunda mı sayacağız? Ribavirin verdik, yararlı olmadı mı diyeceğiz? Ayrıca, gastrointestinal kanamaları olan bir hastada oral yoldan bir ilaç vermek ve yarar beklemek ne kadar doğru? Hematomezi olan bir hastaya oral ilaç verilebilir mi? Bu inceliklere kaç merkez dikkat etti? Demek ki, hastaların ciddiyetleri, semptom süreleri, semptomları vs farklı. Çalışma tasarımı yaparken yanlılıklar (*bias*) ve karıştırıcı değişkenlerin (*confounder*) göz önünde tutulması gerekir. Retrospektif çalışmalarda ciddiyet skalası yararlı olabilir ama prospektif olarak kullanımı pratik değildir. Ciddiyet skalası, 1989'da Güney Afrika'da, 2006'da Türkiye'de tanımlanmıştır, daha sonra da farklı skala önerileri olmuştur. Hangi hastalar ciddi, hangisi değildir? Çünkü burada *host* faktörler söz konusudur; antikor yanıtıslığı, immünolojik faktörler vardır. Sonuçta bazı hastaların hastalığı daha ağır geçirdikleri çok açıktır. Burada akut bir hastalıktan söz ediyoruz; bütün süre zaten 15 gün, 15 gün içinde ya ölürsünüz ya kalırsınız. Dolayısıyla semptom sonrası gün sayısı çok önemlidir. Çok kritik akut bir hastalık olduğunda acaba tedaviye kaçınıcı günde başladınız? Prehemorajik dediğimiz grip benzeri olan tablodur. Hemorajik dönem ise artık sitokinlerin devreye girdiği, kanamaların başladığı, tamamen farklı bir mekanizmanın söz konusu olduğu bir tablodur. Ribavirin sadece prehemorajik, o grip benzeri evrede vireminin olduğu noktada etkili olabilir. Onun dışında ribavirinden etki beklemek çok da mantıklı görünmemektedir. Bundan başka inefektif kullanım da önemlidir; gastrointestinal sistem semptomları ve geç kullanmak gibi. Ayrıca cid-

di olan hastanın tedavi edilmesi eğilimi (*therapy by indication*) vardır. Ciddiyeti hafif olana “ona vermeyelim, nasıl olsa geçecek” gibi bir eğilimle birlikte AST, ALT bakılan parametreler gibi belirli noktalarda “bunlar zaten iyi”, “hafif seyrediyor” ve sonrasında “aaa, ciddileşti, yine de ribavirin versek mi acaba?” benzeri düşünceler söz konusu olmakta, her ne kadar biz geç evrede etkisiz desek de, çaresizlikten “yine de acaba versek ne olur?” mantığı yer almaktadır. Tıpkı diğer benzer pek çok hastalıkta yapıldığı gibi.

Tarihsel Kontrol veya Yarı DeneySEL Bir Çalışma

Bu arada tartışmalı bir yazı yayımlandı ve ben de bir editöryal yazdım. “*Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever*” başlıklı yazıda, daha önce “*historical control*” olarak sunulmuş bir çalışma bu kez “*quasi-experimental study*” olarak sunulmakta idi [10]. Burada *quasi*’den kasıt şu: Türkiye’de Kırım Kongo 2003’te tanımlandı ama 2002’de olgular vardı ve hastalık bilinmediğinden ribavirin verilmiyordu. Dolayısıyla 2002 olgularını bir *historical control* tarzında almaya kimsenin itirazı yok; tarihsel kontrol ile aynı anlamda. Biz de öyle yapmıştık. İran’dan Mardani de böyle yapmıştı. Buradaki araştırmacılar da aynı şeyi yapmışlar. Ribavirin verilmeden önceki yıllarla verildikten sonraki yılları karşılaştırmışlar. Daha önce “*historical control*” demiş olmalarına rağmen (ECCMID 2007, Münih’te sunum başlığı *historical control*), daha sonra “*quasi-experimental*” tanımını tercih etmişler [10,11]. *Quasi-experimental* sözcüğünün Türkçe karşılığı yarı-deneySEL ama bunun deneyle ilgisi yok.

Bir Katılımcı: Hakem raporlarını görebiliyor musunuz?

Ö. Ergönül: Hayır göremiyoruz. Yazarlar diyor ki, “Şimdiye kadar olan çalışmaları atın bir kenara, bu ribavirin yararlı değil.” Diyorlar ki: “126 tane ribavirin alan hastaya baktık, fatalite %7. Doksaniki tane ribavirin almayan hastaya baktık, fatalite %11.9”. İstatistikte her şeyden önce çıplak veri önemlidir. Burada, demek ki

ribavirin ölüm oranını %5 azaltabilir. Yani ribavirin alan tarafta %7 ölmüş, almayan tarafta %12. Yaklaşık %5 kişiyi kurtarıyorsunuz, bu çok önemli bir rakamdır. Yani 100 kişide 5 kişinin kurtulması önemlidir. “Ama” diyorlar, “istatistik açıdan anlamlı değil, p değeri 0.243; dolayısıyla yararsız”. Örneklem büyüklüğü çalışması yapılmış mı? Yapılmamış. Örneklem büyüklüğü arttığı zaman p değeri anlamlı olabilir; ama kaç tane olursa örnekler? İstatistik açıdan anlamlılık için hasta sayısı yeterli değilse klasik cümle olarak “*it was found as beneficial but/although statistically not significant*” denilir. Çünkü sayımız arttığında sonuç anlamlı bulunabilir. Bütün yayınlarda klişe laflardan bir tanesidir. Şimdi biz burada olsa olsa “*possible benefit var*” diyebiliriz ama daha çok olgu gerekebilir. Hatta daha da ötesi, çok ilginç, bunlara bakarak “ribavirin zararlı, hastalarda karaciğer ve böbrek organ yetmezliğine neden oluyor” diyorlar. Bugüne kadar olgu olarak karaciğer de böbrek yetmezliği de hiçbir şekilde bildirilmedi.

Bu konuda 2008 yılında, Avrupa’dan ve ABD’den bilim insanlarıyla uluslararası bir toplantı yaptık ve sorduk, “böyle bir çalışma olursa plasebo kontrolünde kim olmayı ister?” diye, herkes sadece bir espri olarak anladı. Yüksek riskli HIV kontaminasyonunda profilaksi vermiyor muyuz? Gerçekten koruyucu olduğunu bilmesek de bu konuda randomize kontrol-lü çalışma yapılabilir mi? Yanıt olumsuz.

Temel yanlışlardan bir başkası, Kaplan-Meier eğrisi ve sağkalım analizine ilişkindir. Sağkalım analizi genellikle kronik hastalıklar için kullanılır. Onkolojik hastalıklar, romatolojik hastalıklar, HIV, kronik hepatit B veya C için kullanılabilirler. Ancak söz konusu olan KKKA akut bir hastalıktır. Bütün hastalık süresi zaten 10 gündür. Akut hastalıklarda Kaplan-Meier eğrisine, sağkalım analizine bakmak, kronik hastalıklarda olduğu kadar anlamlı olmaz. Kaplan-Meier eğrisinde ribavirin alan koldaki hafif çökmeye dikkat çekerek, demek ki ribavirine bağlı yan etkilerden ölüm olduğu ileri sürülmüş. Oysa zaten çalışmanın bütününde, ribavirin alan grupta fatalite %7, almayan tarafta %12. Ayrıca, bu durum bile hep söylediğim bir şeyi doğruluyor: Ribavirin alan hasta daha

ciddi hastadır ve ilk günlerde kaybedilir. Ribavirini tam alamasa da, adı ve grubu farklı kodlanır. Buna rağmen ribavirin kolunda ölüm oranı düşüktür.

Ve bu yazı maalesef hakem denetiminden geçmiştir. Oysa yanlışlarla dolu ve yayımlanmaması gerek çünkü bu bulgulardan bu sonuçlar çıkmaz; bu kadar basit. Zaten yazarlar da aynı bulgulara bakarak daha önce böyle bir sonuç çıkarmamışlar [11], daha farklı sonuçlara ulaşmışlar ve bunu sözlü bildiri olarak duyurmuşlardı. Ama nasıl olduysa 4 yıl sonra aynı bulgulara bakarken yorumları farklılaşmış.

Güç ve Örneklem Büyüklüğü Hesabı

Güç (*power*) hesabının yapılabilmesi için pek çok bilgisayar yazılımı var. Bu programlar, daha iyi bilinen istatistik programlarında olduğu gibi, ücretsiz olarak da indirilebilirler. Diyelim örneğimizde olduğu gibi iki yüzdeyi karşılaştıracamız (*two sample comparisons of proportions*): %7 ve 0.11. İki yüzdenin ya da oranın farkını gösterebilmek amacıyla istatistik açıdan anlamlılığı yakalayabilmek için acaba kaç olgu gerekir? Birbirlerine akraba iki kavramı hesaplayabiliriz, örneklem büyüklüğüne bakabiliriz veya tersinden giderek çalışmanın gücüne de bakabiliriz. Onu da hesaplamamız mümkün. Önce örneklem büyüklüğüne (*sample size*) bakalım. Anlamlılık derecesi genelde 0.05 olarak belirlenir. Çalışmamızın gücü %80 olsun. Olgular ve kontrollerin oranını 1 olarak alalım. Çıkan sonucu ifade edersek, tip 1 hata 0.05, %5 hata koyarak, %7 ve %12 ölüm ya da %93 ve %88 etkinlik arasındaki farkı %80 olasılıkla (çalışmanın gücü) yakalamak için her bir kolda 850’şer tane hastaya ihtiyaç var. Eğer her bir kolda 850’şer tane hastanız olmadan, daha az sayıda hastayla istatistik anlam bulamazsanız, yararı görülmemiştir diyemezsiniz. Buradan hareketle çalışmanın gücünü de hesaplayabiliriz.

Bir Katılımcı: Peki siz olsanız, bir klinisyen olarak ne kadar fark görmeyi hedeflersiniz bu ilacı anlamlı kabul etmek için? Örneğin bana arada %5 fark var deseler, ölümcül bir hastalık için bu doğru ama size soru sorulsa ve baştan planınızı yapıyorken, yüzde kaç farkı görmeyi

hedefliyorsunuz? Bu %5'i bilmeseydik, belki bu hatalı. Belki bu çalışmanın verileri 100 hastadaki veriler gerçeği yansıtmıyor. Siz baştan güç hesabını yaparken “ne kadar farkı görürsem bu benim için iyi” derdiniz?

Ö. Ergönül: Mutlak bir yanıt olamaz, her duruma ve konuya göre değişir. Örneğin KKKA'da fataliteyi %5 indirmek bile önemlidir. Türkiye'de kliniklerde %10 fatalite var. Hepsini toplarsanız %5 oluyor, çünkü fataliteye hafif olguları da katmış oluyorsunuz. %10 fatalitesi olan bir hastalığı %5'e indirmek önemli sayılabilir. Bu sübjektif bir şey ama dediğiniz gibi, yani %1 çok daha iyi olur. Bu fark açıldıkça örneklem sayısı azalır. Hani %10'dan %5'e indirmektense %10'dan %1'e indirdiğimiz zaman daha az hastaya ihtiyaç olacaktır.

H. Yazıcı: Görebildiğim kadarıyla sağlık yöneticileri düzeyinde bu insanlara ribavirin verip vermemek gibi bir tartışma var. Bazı arkadaşlar da bu işleri bir miktar öğrenmişler, kontrollü klinik çalışma diye direniyorlar. Esasında durum bir yerde acıklı. Söz konusu ilaçta kontrollü klinik çalışma adeta ilacın etkisiz olduğunu göstermek için yapılmak isteniyor. Yıllar evvel benzer bir olay oldu. Bir hekim çıktı, “Zakkum kansere iyi geliyor” diye beyanlar vermeye başladı. Bir akşam haberlerde kanseri zakkumla geçtiği söylenen 14 hasta tüm Türkiye'ye tanıtıldı. İddia edilenin hiç de bilimsel olmadığı söylendiğinde yöneticiler “Türk halkının bilimsel yaratıcılığına engel oluyorsunuz” diye bizleri suçladılar. Ondan sonra zamanın ünlü hocaları zakkumu bilimsel olarak sınamaya kalktılar; bir yerde ribavirin olayına çok benzer bir şekilde. 80 tane terminal kanserli aldılar. “40'ına zakkum vereceğiz, 40'ına zakkum vermeyeceğiz, bakalım ne olacak” dediler. Ve bunu bakanlık destekledi. Ve ondan sonra zakkumcu ilacı vermedi. Ben de tuttum Cumhuriyet Bilim Teknik'te bir yazı yazdım “İyi ki zakkumcu bu ilacı vermedi” dedim. Niye öyle yazdım? Diyelim ki zakkum terminal kanserli hastalarda ölümcüllüğü %90'dan, %80'e indiriyor. Bu önemli mi? Tabii çok önemli. Ancak bunu istatistik olarak anlamlı gösterebilmek için yüzlerce hastada çalışmak gerek. Öyle 40'ar kişilik 2 grupta çalışma sonucu %100

olumsuz çıkar. Buna da Tip 2 hata denir. Yani, denek sayısı azlığından gerçekte olan bir farka yok demek. Aralarından bir tanesi bana çok kızdı ve aynı dergide yanıt verdi, bu Tip 2 hata da nereden ortaya çıktı diye. Sevgili arkadaşlar maalesef tüm toplum olarak bilim düzeyimiz bu. Problem buradan kaynaklanıyor.

Ö. Ergönül: Alfasi, yani tip 1 hata 0.05, p1/p2 oranlarını biliyoruz; %7-%11, hatta %12 aslında, 11 de değil. Güç %11 çıktı. Yani bu çalışmanın gücü, %11. İlaç, erken evrede etkili olabilir; bütün viral hastalıklarda olduğu gibi. Domuz gribinde oseltamivir ilk 48 saatte etkili. Öyledir, çünkü ilk evrede viremi vardır. Bütün viral hastalıklarda mekanizma hemen hemen ortaktır. Yani viral hastalıklarda önce bir viremi olur, bu viremide viral yük artar vs. Burada semptomlar nonspesifiktir. Sonra organlara özel semptomlar gelişir, örneğin kanamalar ortaya çıkar. Erken kullanımda ribavirin faydalı olabilir yönünde yayınlar da var. Ribavirin, Dünya Sağlık Örgütü'nün Temel İlaçlar (*Essential Drugs*) listesinde yer almaktadır; Kırım Kongo endikasyonu. CDC'de benzer şekilde diyor ki, Kırım Kongo'da randomize kontrollü çalışma yok ama “*the virus is sensitive in vitro, it has been used in the treatment with some benefit*”. Eğer bir “*some benefit*” varsa, siz hastasınız diyelim ki hasta oldunuz başınıza geldi bu iş, alacak mıyız almayacak mıyız? Bir hemşire veya doktorun eline iğne batsa, ki bu hastalık nedeniyle 5 sağlık çalışanı kaybedildi, kendi çalışmanız, hemşireniz eline iğne battı bu hastalıktan, verecek misiniz vermeyecek misiniz? Uygulanıyor doğal olarak. Tıpkı HIV profilaksisi gibi. Peki, nasıl randomizasyon olacak? Kimi ve nasıl plasebo koluna yerleştireceksiniz? Benim de içinde bulunduğum ECDC uzman raporu net olarak şunu söylüyor: “*Placebo controlled randomized studies are regarded as unethical*”. Çok açık!

Söz konusu makalede ismi olan ama bu makalede yazılanlara katılmayan ya da yazılanları onaylamayan yazarlar da var. Bu yazarlar, ulusal kongrelerde yapılan toplantılarda bu eleştirilerini dile getirdiler ama belki de ulusal çıkarlar adına yazının çekilmesi için ısrarcı olmadılar.

Bir Katılımcı: Teknik, kısa bir şey soracağım. İlaç çalışmalarında güç hesabı genelde etkinlik üzerinden yapılır ya, burada 12 vs 7 fatalite değil de, %93 vs %88 etkinlik gibi hesaplasaydınız, güç nasıl değişirdi?

Ö. Ergönül: Burada ölmek veya sağ kalmak sonuç parametresi olduğu için her iki durumda da güç hesabı aynı çıkar. İki orantının karşılaştırılması seçeneği ile devam etmek gerekir.

Moderatör (İ. Ertenli): Banu, siz bir şey söyleyecek misiniz?

B. Çakır: Ben yazıyı ilk kez görüyorum, konuşmayı da ilk kez duyuyorum. Arada da kalmak istemem, oradaki iki yazar da arkadaşım. Ama objektif birkaç şey söylemek istiyorum, aslında biraz şaşırdım. Oradaki tek epidemiyolog aslında şu an epidemiyoloji kimliğiyle değil enfeksiyoncu olarak çalışan bir arkadaş Türkiye’de. Biraz sıkıntı var gerçekten ama bir şeyi vurgulamak istiyorum o yazıyla ilgili. Hani bizim öğretmeye çalıştığımız bir şey, burada da vurgulanmasında yarar var.

P değerlerini sevmiyoruz ama, hani bir şeyin yararlı olduğunu gösteremiyorsak zararlı mı diye de aynı titizlikle bakmamız gerek. Yarar üstünde bu kadar p değeriyle vurguluyorsa o zaman zararın da p değerlerini görmek isterim ben öyle bir çalışmada. Yani ribavirin yararlı değil demiş ama zararı var. Peki, o zaman zararı ne? O iki p değeri arasında bizim bir vurgulama yapmamız lazım. O açıdan yanlış değil.

Kaplan-Meier’e de şu açıdan yanlış gözle bakmıyorum, şöyle bir hoşluk var: Ölüme kadar geçen süreyi değerlendirmek böyle hastalıklarda önemli. Ama dediğiniz şey şu açıdan doğru: Ribavirini aldığı süreyi de vurgulamak önemli. Yani, belki yine bir yaşam analiziyle ama farklı bir formatta, belki bir *time-dependent*, sayı yeterli olursa, yaparak onu da vurgulamak yararlı. Burada yaşam analizi yapmak yararlı, özellikle sizin vurguladığınız gibi, ölüme kadar geçen süre ne, hastanın ilaca kadar geçen süresi ne, ilacı alma potansiyeli ne?

KAYNAKLAR

1. Ergönül Ö. Crimean- Congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
2. Formenty P, Schnepf G, Gonzalez-Marti Fn, Bi Z. International surveillance and control of Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreaks. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA, editors. Crimean-Congo hemorrhagic fever. A Global Perspective. Dordrecht: Springer; 2007. p. 295-303.
3. Midilli K, Gargılı A, Ergönül Ö, Erekli M, Ergin S, Turan N, Şengöz G, Öztürk R, Bakar M. The first clinical case due to AP92 like strain of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus and a field survey. *BMC Infect Dis* 2009;9:90.
4. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
5. Ergönül Ö, Tunçbilek S, Baykam N, Çelikbaş A, Dokuzoğuz B. Evaluation of serum levels of IL-6, IL-10, and TNF-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006;193:941-4.
6. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Baykam N, Eren S, Dokuzoğuz B. Analysis of risk factors among the patients with Crimean Congo Hemorrhagic Fever virus infection: Severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:551-4.
7. Ergönül Ö. Treatment of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. *Antivir Res* 2008;78:125-31.
8. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003;36:1613-8.
9. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, Esener H. The characteristics of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:284-8.
10. Elaldı N, Bodur H, Aşçıoğlu S, et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 2009;58:238-44.
11. Elaldı N, Bodur H, Çelikbaş A. Comparison of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a historical cohort study in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(Suppl 1): S48.

ROMATOLOJİDE KLİNİK ARAŞTIRMALARDA SIK GÖRÜLEN YANLILIK ÖRNEKLERİ

H. Maradit Kremers

Mayo Klinik Epidemiyoloji Bölümü,
Rochester, MN, ABD

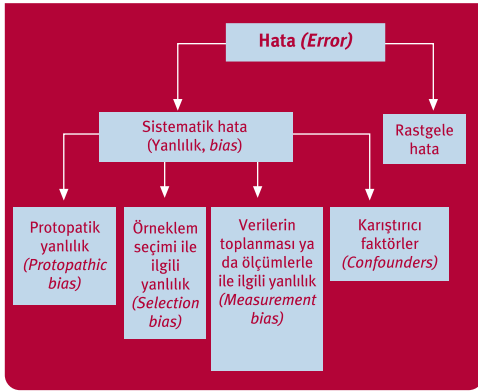
Bu yazıda, klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda ve özellikle romatolojik hastalıkların klinik çalışmalarında görülen ve bir çalışmanın keskinlik (*precision*) ve geçerliliği (*validity*) için önemli temel kavram olan yanlılık (*bias*) örneklerle ele alınacaktır. Verilen örneklerin bir bölümü romatolojik bazıları ise diğer hastalıklardan seçilmiştir.

Hata (Error)

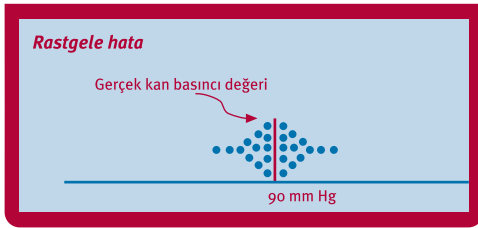
Epimiyolojik ve klinik çalışmalarda hata (*error*) ikiye ayrılır. Bir grup sistematik hata (*systematic errors*), bir diğer grup ise rastgele hatadır (*random errors*). Yanlılık (*bias*) sistematik hatalar grubunda yer alır. Bunun dışında, p değerleri, çalışmanın büyüklüğü vb ilgili olan hatalar ise rastgele hatalardır. Sistematik hatalar ise örneklemin seçimi ile ilişkili (*selection bias*), verilerin toplanması ile ilgili (*information ya da measurement bias*), karıştırıcı faktörlerden (*confounder*) kaynaklanan ve protopatik yanlılık (*protopathic bias*) olarak özetlenebilir (Şekil 1).

Rastgele hata kavramıyla keskinlik aşağı yukarı kolkola giden, benzer kavramlardır. Şekil 2'deki örnek bu kavramı oldukça basit bir şekilde açıklamaktadır. Şekilde gerçek kan basıncı değeri 90 mmHg olan yaklaşık 20 kişilik bir grup hastanın kan basıncı değerleri vardır. Değerler gerçek değere yakın olup ancak rastgele bir şekilde dağılmışlardır. Buradaki kan basıncı değerinin olabildiğince keskin bir şekilde ölçülmesi örneklem büyüklüğüyle bağlantılıdır. Ne kadar büyük bir örneklem alırsak ve örneklemin değerlerini ne kadar doğru bir şekilde ölçersek, güvenilirlik aralığı (*confidence interval*) o kadar dar olur ve o kadar doğru değere yakın (p değeri düşük) bir tahminde bulunulabilir.

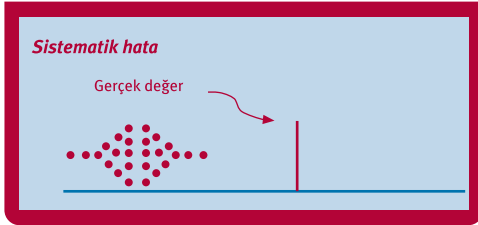
Sistematik hata kavramı farklıdır. Şekil 3'deki örnekte görüldüğü gibi gerçek kan basıncı değeri yine 90 mmHg olsa da örneklemden elde ettiğimiz değerler, ölçümlerin yapılması ya da hasta grubunun seçiminden kaynaklanan hatalar nedeniyle gerçek değerden çok daha farklıdır. Buna geçerlilik diyoruz. Geçerlilik ve yanlılık birbirleriyle bağlantılı, kol kola giden



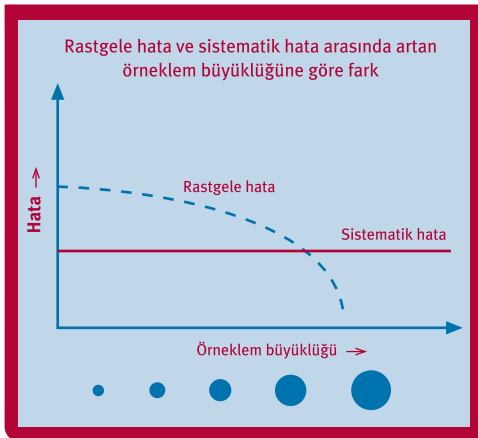
Şekil 1: Epidemiyolojide hata (error) sınıflaması.



Şekil 2: Rastgele hata örneği.



Şekil 3: Sistematik hata (bias) örneği.



Şekil 4: Örneklem büyüklüğü açısından rastgele hata ile sistematik hata arasındaki fark.

kavramlardır. Gerçek değer ile tahmin edilen değer arasındaki fark metodolojik problemler, yanlış örneklem seçimi yani gerçeği yansıtmayan toplumda çalışılması nedeniyle ya da verilerin toplanma kalitesiyle ilgili olabilir. Örneğin bu örnekte kan basıncını ölçerken kullanılan aletteki bozukluktan dolayı ölçümlerin hepsi yanlış yapılmıştır.

Rastgele hata ile sistemik hata arasındaki farkı ifade eden bir grafik Şekil 4'te verilmiştir. Burada X ekseninde örneklem büyüklüğü, Y ekseninde ise hata yer almaktadır. Görüleceği gibi örneklem büyüklüğü arttıkça rastgele hatanın miktarı da o oranda azalır. Oysa örneklem büyüklüğü ne kadar artmış olursa olsun, sistematik hata o çalışmada sürekli vardır.

Örneklem büyüklüğünün ne kadar olması gerektiği de önemli bir diğer sorudur. Örneğin metabolik sendromun, diyabetin ya da kardiyovasküler hastalıkların Türkiye'deki sıklığı gibi bazı geniş kapsamlı çalışmalarda, amaç sıklığı göstermek olunca 40-50 bin kişilik büyük bir örneklemeler gerçekten gerek var mıdır? Gerçekten de "büyük" her zaman iyi değildir. Arada, fayda-zarar dengesi gibi bir denge vardır. Örneğin her çizginin farklı bir örneklem büyüklüğünü gösterdiği Şekil 5'deki grafikten anlaşılacağı gibi, bir aşamadan sonra artık daha büyük bir örneklem almanın bir faydası yoktur. Örneklem büyüklüğü arttıkça güvenilirlik aralığı daralır ama bir noktadan itibaren bu daralma yeni bir şey vermez (Şekil 6). Örneğin bir prevalans %30 bulunmuşsa, bu %35 ile %25 arasında bir değerdir. Tam, nokta halinde ifade gösterilebilecek bir değere ulaşmak gerekmez.

Bir diğer önemli özellik de, yapılan çalışmanın genellenebilmesi yani belli bir grup hastaya, dışarıdaki daha büyük bir hasta topluluğuna ya da topluma genellenebilir olmasıdır (*generalizability*) (Şekil 7). Bir çalışmanın aslında ilk önce kendi iç dengesinin geçerli (*internal validity*) olması gerekir. Diğer bir deyişle, kendi içinde problemleri olan bir çalışmanın dışa genellenmesi (*external validity*) o kadar da önemli değildir.

Bir de özellikle risk faktörleri ya da bir takım ilaç etkileri açısından bakıldığında, bazı çalışmaların illaki her ülkede yapılmasına gerek yoktur. Örneğin bir risk faktörü olarak sigara kullanımı ile akciğer kanseri arasında ABD ya da Kanada'da gösterilmiş olan ilişkinin Türkiye'de de geçerli olup olmadığını incelemeye gerek yoktur.

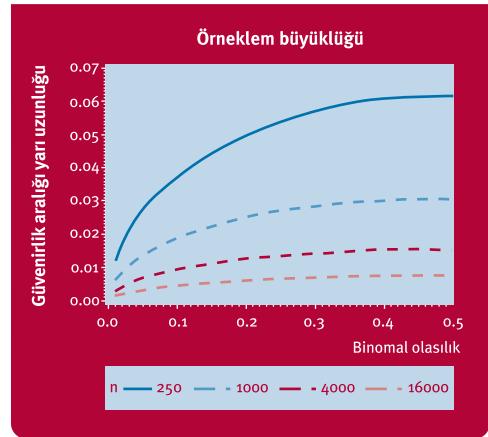
Ama genellikle, tarama ya da anket tarzında gösterilen çalışmalarda bu durum farklıdır. Örneğin İstanbul'da oy dağılımının nasıl olacağıyla ilgili bir seçim anketini sonucunun eğer Kars'ta geçerli olacağını düşünülüyorsa o zaman ayrıca uygulanabilir. Burada Türkiye geneline genelleme amaçlanmaktadır.

Terminoloji açısından ele alındığında, epidemiyolojik çalışmalarda risk faktörü ile hastalık arasındaki ilişkiye bakılırken, farmako-epidemiyolojik çalışmalarda ilaç kullanımı ile hastalık arasındaki ilişki incelenir. Yazının bundan sonraki bölümlerinde verilen yanlılık örneklerinde de bu terminoloji kullanılacaktır.

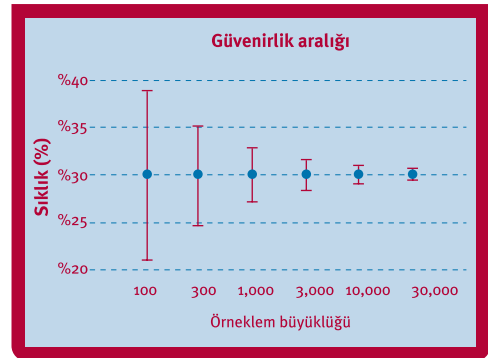
Basitçe sonuçların gerçekten sapması şeklinde tanımlanabilecek olan yanlılık (*bias*) verilerin toplanması, analizi, yorumlanması, yayımlanması ya da meta-analiz tarzı çalışmalarda derlenmesi aşamalarından kaynaklanabilir. Yanlılığın yol açtığı en önemli sonuç gerçekten farklı yorumlara, sonuçlara varmaktır. Klasik kitaplarda bulunan yanlılık çeşitleri, seçme yanlılığı (*selection bias*), ölçme yanlılığı (*measurement bias*) ve karıştırıcı faktörlerden (*confounder*) kaynaklanan yanlılıktır. Bir de daha yeni bir kavram olan protopatik yanlılık (*protopathic bias*) vardır.

Seçme Yanlılığı (*Selection Bias*)

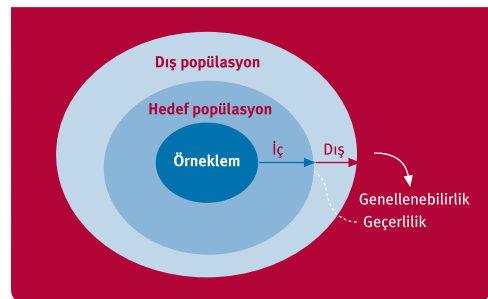
Olgu kontrol tarzı çalışmalarda olguların ve kontrollerin seçimi sadece hastalık durumu veya kontrol durumuna bağlı olmalıdır. Eğer olguların ve kontrollerin seçimi ilgilenilen risk faktörleri ya da ilaç kullanımıyla bağlantılı (maruz kalma) ise seçme yanlılığı (*selection bias*) ortaya çıkabilir.



Şekil 5: Örneklem büyüklüğünün dengesi.



Şekil 6: Örneklem büyüklüğü ile güvenirlilik aralığı ilişkisi.



Şekil 7: İç ve dış geçerlilik.

Kohort tarzı ileriye dönük çalışmalarda ise, kohortun sadece ilaç kullananlar ya da risk faktörü olanlar olarak belirlenmesi gerekir. Eğer, özellikle retrospektif bir kohort çalışması ise, sonuç kohortun belirlenmesini etkiliyorsa seçme yanlılığı ortaya çıkabilir.

Olgu kontrol tarzı çalışmalarda, *referral bias* (*Berkson bias*) denilen yanlılık da olabilir. Bu tip yanlılık, hastanın, örneğin özellikle bir romatoloğa veya üniversitedeki romatoloji merkezine başvurmasından kaynaklanan yanlılıktır. *Prevalence bias* ise olguların yeni olgular değil de uzun zamandır hasta olan olgular olması durumunda ya da verilerin anket tarzı toplandığı olgu kontrol çalışmalarında, hastaların geçmişteki risk faktörleriyle ilgili bilgileri ne kadar iyi hatırlayabilmesiyle ilişkili yanlılıktır.

Kohort çalışmasında ise izleme sırasında çalışmaya katılan herkesin takip edilememesi ya da sadece belirli hastaların, sağlığına dikkat eden hastaların çalışmaya katılması gibi durumlarda seçme yanlılığı (*self-selection*) ortaya çıkabilir.

Hastanede yapılan bir olgu kontrol çalışmasında seçme yanlılığının nasıl ortaya çıkabildiğine bir örnek şöyle verilebilir: NSAID'ler ve gastrointestinal ülserlerle ilgili bir çalışmada hastalar gastroskopi sırasında çalışmaya alınmaktadır. Hastaların seçimi ya da hastaların gastroskopiye gelmesi ilaç kullanımıyla ilgilidir. Gerçekte toplumda mide ağrısı olan hastaların %30'una gastroskopi yapıldığı varsayıldığında ve fakat eğer NSAID kullanan hastaların %80'i gastroskopiye geliyor ya da hastaneye yatıyorsa bu çalışmada belirgin bir şekilde *referral bias* tarzında seçme yanlılığı ortaya çıkabilir. Çünkü NSAID kullanmayan olguların bu çalışmadaki oranı çok daha azdır. Zira bu çalışmaya giren hastaların %80'i NSAID kullanmaktadır. Yani olgu grubu birdenbire seçilmiştir ve çalışma başlamadan önce seçilmiş hastalardan oluşmamaktadır.

Yine bununla ilgili çok benzer bir örnek olarak, oral kontraseptifler ve derin ven trombozu ilişkisini inceleyen hastane bazlı bir olgu kontrol çalışması verilebilir. Örneğin bir top-

lumda bacak ağrısı olan hastaların %30'una derin ven trombozuyla ilgili tanıya yönelik bir takım takipler yapılmaktadır. Eğer oral kontraseptif kullanan hastalarda, bu örneğin %80 gibi bir oranla daha yüksekse yani belirli bir risk faktöründen dolayı bu hastalar tanıya yönlendiriliyorsa, oral kontraseptif kullanmayan hastaların örneklemedeki oranı çok düşük olacak ya da kullananların oranı çok fazla olacaktır. Bu da *referral bias* tarzında seçme yanlılığına yol açabilecektir.

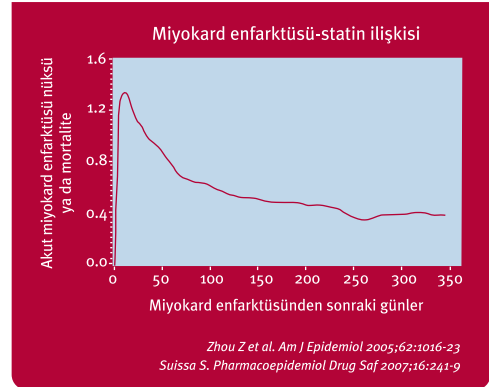
Prevalence bias, özellikle hastane ortamında yapılan çalışmalarda yeni olgularla ilgilidir. Çünkü olgu kontrol çalışmalarında hastanın en erken aşamada yakalanması arzu edilir. Romatolojik hastalıkların teşhise kadar geçen bir tanı dönemi vardır. Hasta olabildiğince erken yakalanmak istenir. Örneğin romatoid artritte bu çok görülür. TNF kullanan hastalarda, ölümlerin çoğu ya da enfeksiyonlar hep erken aşamada olmaktadır. Eğer o erken aşamadaki risk araştırılmak isteniyorsa, hastayı da olabildiğince erken yakalamak gerekir. Eğer 7-8, 5-10 yıllık hastalar alınırsa, risk faktörleri prognozu yansıtır. Örneğin sadece belirli bir süre hasta olanlarda ilaç kullanımı varsa, o zaman ilaç ile sonuç arasında bir bağlantı varmış gibi görünür. O yüzden ya erken olgular yani insidan olgular alınmalı ya da risk faktörleri olguların verileri olabildiğince hastalığın süresine göre gruplanarak (tabakalandırma) incelenmelidir.

Bir başka örnek olarak ele alınabilecek NSAID kullanımı ve demans riski ilişkisinde, uzun süredir bunaması olan hastaların katıldığı çalışmalarda NSAID kullanımının riski %50 düşürdüğü saptanmıştır. Oysa demans tanısı yeni konan olgulara bakıldığında, NSAID kullanımında yaklaşık %20'lik bir risk düşüşü bulunmuştur. Bu pek çok nedenden olabilir ama en önemli problem, prevalan hastaların kullanıldığı bu çalışmada NSAID kullanımının daha yararlı ve riski düşürüyor gibi görünmesidir. Burada bunun dışında başka önemli noktalar da belirtmek gerekir. Örneğin bilgi eğer hastaya sorularak toplanıyorsa, uzun süredir demansı olan hastaların NSAID kullanımını (hastalık öncesini) hatırlama

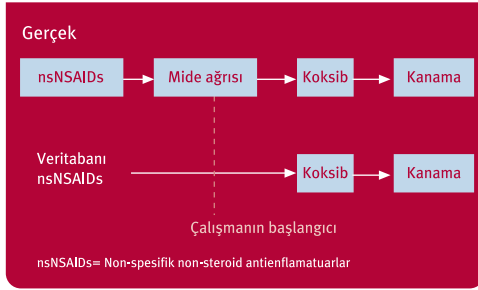
olasılığı düşüktür (*recall bias*). Ya da demansı olan hastaların ağrı eşiği daha yüksek olabileceğinden ve bu nedenle ağrıyı hissetmemesinden dolayı bu insanlara daha az NSAID verilmiş olabilir (*prescription bias*). Buna bağlı olarak da NSAID sanki koruyucuymuş gibi görünebilir.

İleriye dönük kohort çalışmalarında ise en önemli yanılık kaynağı, *self-selection* adı verilen, daha iyi prognozu olan veya kendine iyi bakan hastaların ya da ilaç kullananların kohorta devam etmesidir. Bu tarz örnekler, özellikle post-menopozal hormon kullanımı ya da vitamin kullananlarda kardiyovasküler olayları incelerken görülmüştür. Şimdilerde biyolojikler ve TNF kullanımının kardiyovasküler riske etkisi incelenirken benzer şekilde sonuçları yorumlamada sıkıntı yaşanmaktadır. Romatoid artritte genellikle TNF kullanan hastaların daha ağır hastalar olduğu kavramı yaygındır. Fakat son zamanlarda, “Acaba anti-TNF daha sağlıklı ve ilacın yan etkilerini tolere edebilecek ya da yan etki riski düşük olabilecek hastalara mı veriliyor?” örneğinde olduğu gibi farklı bazı yorumlar başlamıştır. Bu tarz güçlükler de gözlemsel çalışmaların sonuçlarını yorumlarken sorun yaratmaktadır.

Bir başka yanılık, *survival* ya da *immortal time bias* olarak adlandırılır. Bu da son yıllarda tanımlanan yanılıklardan biridir. Şekil 8’de verilen örnekte, miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda statinlerin etkinliği incelenmiştir. Grafikte X ekseninde miyokard enfarktüsünden sonraki günler ve Y ekseninde de mortalite gösterilmektedir. Miyokard enfarktüsü geçirmiş bir hasta grubuna bakıldığında ölümlerin çoğunun erken aşamada, yani ilk 1 haftalık, 2 haftalık ya da 1 aylık dönemde olması doğaldır. Statin kullanımına da akut dönemden sonra başlanmaktadır. Miyokard enfarktüsünde ilk 90 gün içerisinde statin kullanılmaya başlanan hastalarda mortalite açısından statinler koruyucu görünmektedir. Oysa koruyucu görünmesinin nedeni, erken aşamada ölen hastaların statin alma şansının olmamasıdır. Eğer çalışmanın zaman eksenini sıfırdan başlatılıyorsa, hastanın ilacı alması için bir



Şekil 8: Örneklem seçiminden kaynaklanan (*survival* ya da *immortal time bias*) yanılık örneği.



Şekil 9: NSAID kullanımı ve gastrointestinal kanama ilişkisinde protopatik yanlılık örneği.

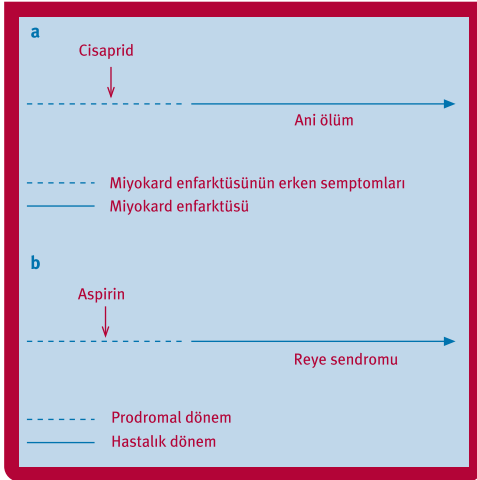
süre yaşaması gerekir. Eğer analiz tam enfarktüs geçirdiği günden başlatılıyorsa statin kullananlar daha iyi yaşamış gibi yansımış olur.

Protopatik Yanlılık (*Protopathic Bias*)

Protopatik yanlılık, hastalığın ilk (erken) semptomlarından dolayı ilaç alınması nedeniyle ortaya çıkar. Örneğin NSAID kullanmakta olan hastalardan oluşan bir veritabanı çalışmasında, hasta grubunda mide ağrısı başladığı için kullandığı NSAID değiştirilip koksib verilen hastaların bir kısmında kanama olmuştur (Şekil 9). Eğer çalışma mide ağrısı ile birlikte başlatılmışsa önceki olaylar görülmeyeceğinden bu kanama bu koksibe bağımlıymiş gibi görünür. Oysa sonuç yani kanama büyük olasılıkla önceki NSAID'e bağlıdır.

Miyokard enfarktüsündeki ani ölümlerin, enfarktüsün erken semptomları dolayısıyla verilen cisapride bağlandığı çalışma bir başka örnek olarak verilebilir (Şekil 10). Oysa bu ilacın verilmesinin nedeni buradaki erken semptomlardır. Aynı örnek aspirin ve Reye sendromu ilişkisinde de kurulabilir.

Örneklenen protopatik yanlılığın yanı sıra ters protopatik yanlılık (*reverse protopathic bias*) da söz konusu olabilir; NSAID'lerin demans üzerindeki koruyucu etkisi ters bir protopatik yanlılık örneği oluşturabilir. Erken Alzheimer semptomlarından dolayı değişik ve birden fazla ilaç alan hastada bu ilaçlardan bazılarının reçeteden eksiltilecek tedavinin basitleştirilmesi amaçlandığında NSAID'lerin o hasta grubunda koruyucu görünebilmesi gibi. Ya da terminal dönemdeki bir kanser hastasında, profilaktik bir takım ilaçların kullanmasına gerek olmadığı ve sadece rahatlatıcı ilaç kullanması gerektiği düşünülerek NSAID'lerin kesildiği durumda, NSAID'lerin mortaliteyi düşürüyor gibi görünmesi, ters protopatik yanlılığa başka bir örnek olarak verilebilir. Oysa burada hasta zaten belirli bir çarkın içine girmiştir fakat sadece NSAID, sadece kullanımının kesilmesinden dolayı koruyucu görünebilir.



Şekil 10: Miyokard enfarktüsü ile cisaprid ilişkisinde (a) ve aspirin ile Reye sendromu ilişkisinde (b) protopatik yanlılık örneği.

Ölçme Yanlılığı (Measurement Bias)

Ölçme yanlılığı, olgu kontrol tarzı çalışmalarda hastaların selektif bir takım olayları ya da risk faktörlerini hatırlamaları, bu bilgilerin ailelerden toplanması ya da -son yıllarda çok fazla konuşulmamış olsa da önemli olabilecek bir diğer faktör olan- çalışma hipotezlerini bilerek görüşmeyi yapan hemşirenin şüphesinden kaynaklanan ölçüm hataları şeklinde olabilir. Kohort çalışmasında ise doktorun tanıyı tahmin edebilmesi veya hipotezi bilmesinden kaynaklanabilir. Bilinmesi gereken önemli nokta, ölçüm hatasının her çalışmada olduğudur. Fakat önemli olan bunun gruplar arasında farklı olup olmamasıdır. Eğer rastgele ise, karşılaştırılan grupların ikisinde de ayırt edici olmayan (*non-differential*) ölçüm hatası varsa, bu durum genelde sonuçları çok olumsuz etkilemez. Bir örnek verelim.

1000 hastalı olgu kontrol tarzında bir çalışmada olguların 600 tanesinin bir ilacı kullandığını, 400 tanesinin ise kullanmamış olduğunu varsayalım (Tablo 1). Kontrol grubunda ise 300 kişinin ilacı kullandığı, 700 kişinin kullanmadığı saptanmış olsun. Bu çalışmada, gerçekte *odds* oranı 3.5'tir. Eğer *non-differential*, yani rastgele iki grupta da bir ölçüm hatası varsa, örneğin bu hata ilacı kullanan hastaların %50'sini ilgilendiriyorsa bu insanlar ilaç kullanmayan grubuna katılır. Çalışma grubundaki 600 olgulu ilaç kullanan grubunun 300 tanesi kullanmayanlar grubuna gider. Kontrol grubunda da gerçekte ilaç kullanan 300 hastanın yarısı ilaç kullanmayan tarafa geçince *odds* oranı 2.4 bulunur.

Rastgele olan ölçme hataları, *odds* oranını azaltır. Oysa hata gruplar arasında farklıysa, araştırma sonuçlarına etkisi daha sorunludur. Buna ayırt edici (*differential*) ölçüm hatası adı verilir. Olgularda veya kontrol grubunda daha fazla olabilir ve bu *differential* ölçüm hatasındaki sorun, her iki yöne de gidebilir. Yani gerçekte etki varken etki yok şeklinde ya da tersi sonuca yol açabilir. OTC ilaçların kullanım kayıtlarının bulunması genellikle zordur.

Tablo 1: Olgu kontrol çalışmasında *non-differential* ölçüm hatası örneği.

Gerçek	İlaç		
	Kullanan	Kullanmayan	
Olgu grubu	600	400	1000
Kontrol grubu	300	700	1000
Odds Oranı= 3.5			
%50 sınıflandırma hatası			
	İlaç		
	Kullanan	Kullanmayan	
Olgu grubu	300	700	1000
Kontrol grubu	150	850	1000
Odds Oranı= 2.4 → Sıfıra doğru giden yanlılık			

Bu tarz rastgele olmayan (*differential*) ölçüm hatası kohort çalışmalarında sonucun, örneğin mortalitenin doğru saptanamaması, herkesin aynı şekilde izlenememesi, özellikle tanısı zor olan bir takım sonuçların olabilmesi örneğin enfeksiyonların hepsinin yakalanamaması gibi nedenlerle ortaya çıkabilir (*specificity*). Romatolojide genellikle *claims database* adı verilen büyük veritabanlarında yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir. Bu veritabanlarında tanı sadece bir kod olarak yer alır. Bu kodun gerçekten doğru olup olmadığı (*sensitivity*) ise bilinmemektedir. Bu tarz kütük çalışmalarından birinde hipertansiyonun sensitivitesi %69 olarak saptanmıştır yani her 100 hipertansiyon kodu olan kişinin sadece 69’unda aslında hipertansiyon vardır. Aynı şekilde romatoid artritte ya da romatolojik hastalıklarda bu çok daha sorun yaratır. Örneğin biz çalışmalarımızda, doktor tanısı olmasına rağmen romatoid artrit tanısı konan hastaların sadece 5’te 1’ini, her beş hastadan bir tanesini *Joint Commission* kriterlerine göre sınıflayabilmekteyiz çünkü orada bir süreç söz konusudur. Romatoid artritli hasta vizite geldiğinde bir tanı yazılması gerektiğinden ilgili veritabanına romatoid artrit olarak giriyor. Aradan 2.5 ay geçtikten sonra belki tekrar geldiğinde seronegatif spondilartirit denip başka bir tanıya kayıyor. Ama özellikle bir veritabanında, eğer olguları sadece o romatoid artrit kodu üzerinden bulmaya çalışıyorsanız bulma şansınız azalmış oluyor ve oran çok daha düşüyor. Bundan başka, veritabanında bulunan olgularda örneğin diyabetin sensitivitesi %27’dir; yani çok düşüktür. Bu oran büyük olasılıkla romatolojik hastalıklarda da %50’nin altındadır.

Karıştırıcı Faktörler (*Confounders*)

Karıştırıcı faktörler bir risk faktörü ve sonuç arasındaki ilişkinin başka üçüncü bir faktöre bağlı olmasından kaynaklanır. Karıştırıcı faktörlerin değerlendirilmesi aslında çok kolaydır. İlk önce karıştırıcı faktörün, bu sonuç için başlı başına bir risk faktörü olması gerekir. İkincisi, ilaç kullanımı ya da diğer özellikle de bağlantılı olmalıdır. Ve bu arada, ikisi arasın-

daki yolda bulunmaması gerekir. Özellikle ilaç etkilerine bakarken en büyük sorun, *confounding by indication* denilen ve şu an romatolojide pek çok kişinin üzerinde çalıştığı, gerçek ilaç etkilerinin gösterilebilmesine engel olabilen olaydır. İlaç tedavisi için gruplara atama (*allocation*) rastgele (*random*) değildir. Aslında bu konuda da tartışmalar vardır ama gerçekten ilaç teorik olarak bir doktorun kararına göre verilir; doktor ihtiyacı olan ya da hastalığın daha ağır seyrettiği hastalara ilacı verir. Bu daha ağır seyreden hastalığın riskleri de (enfeksiyon riski, ölüm riski, kalp hastalığı riski) daha yüksek olmakta ve bu farklı prognoz, endikasyondan doğan yanlılığı (*confounding by indication*) ortaya çıkarmaktadır. Örneğin antihipertansif ilaçlar ile bir çalışma yapılırken, antihipertansif kullananlar ve kullanmayanların karşılaştırıldığında antihipertansif ilaç kullananlarda inme (*stroke*) riskinin daha yüksek çıkmasını, inme riski daha yüksek olduğundan antihipertansif kullanmamak gerekir yönünde yorumlamamalıyız.

Endikasyondan doğan yanlılığı değerlendirmek için hastalığın sonuçla ilişkili olup olmadığına bakılmalıdır. Şekil 11’de verilen akış şemasını örneğin sedef hastalığına uyarlırsak sorular şu dizide ilerleyebilir: Sedef hastası olanlarda armış kalp hastalığı riski var mıdır, yok mudur? Eğer varsa, hastalığın seyri, şiddeti sonuçla ilişkili midir? Yani daha ağır seyreden hastalarda mortalite riski ya da kalp hastalığı riski var mıdır, yok mudur? Eğer varsa, acaba bir çalışmada bu hastalığın şiddetini ölçebiliyor muyuz? Bazen onu da ölçemiyoruz. Bazen, elimizde var olan ve hastalığın şiddetini gösterdiğini tahmin ettiğimiz bir takım klinik fenotip bulgular olsa da onların gerçekten de hastanın şiddetini doğru ölçüp ölçmediğini de bilemiyoruz. Özellikle romatolojik hastalıklarda bu büyük veritabanlarının ve *registry* (kütük) adı verilen çalışmaların çıkmasının en önemli nedeni de budur. Çünkü romatologların toplamadığı ya da Emekli Sandığı benzeri kurumların yaptığı, sadece kodların olduğu *claims* tarzı büyük kayıtlara bakıldığında hastalığın seyriyle ilgili klinik bilgilerin eksik olduğu görülür. Sadece tedavi bilgileri vardır. Bu durumda gerçekten hastalığın şiddeti ölçülememektedir. Bu kapsamlı kütüklerin

(registry) çıkması da, “bari bu verileri romatologların kendinden toplayalım ki hiç olmazsa analizde dikkate alabilelim” mantığını taşımaktadır.

Kavramın aslında ne kadar önemli olduğu basit başka örneklerle de anlatılabilir. Örneğin antidepresan kullanan hastalarda intihar riskine bakıldığında depresyon bir karıştırıcı faktördür. Bunun açıklaması çok basittir ve antidepresan kullanan hastalarda intihar riskini bulmak için çalışma bile yapmaya gerek yoktur. Depresyonun düzeyi ne kadar antidepresan kullanıldığını da belirler ve intihar için bağımsız bir risk faktörü olup nedensel zincirde yer almaz.

Diğer bir örnek olarak hipertansiyon mortalite ile ilişkilidir. Kalsiyum kanal blokerleriyle mortalite arasındaki ilişkiye bakarken hipertansiyonun düzeyine bakmak gerekir çünkü hipertansiyonun düzeyi her ikisini de etkilemektedir yani bir karıştırıcı bir faktördür.

Ya da hormon kullanımı ile miyokard enfarktüsü riski ilişkisi tipindeki çalışmalarda da yaşam tarzı bir karıştırıcı bir faktördür. Çünkü hormon kullanımı genellikle eğitimi daha yüksek, bu tarz koruyucu tedaviyi takip eden kadın hastalarda söz konusudur.

Hastalığın şiddeti ve ilaç kullanımının analizindeki yaklaşımda her şeyden önce, hastalığın seyriyle ilgili ayrıntılı bilgilerin toplanması gerekir. Eğer hastalığın şiddeti ilaç tedavisinden bağımsız olarak değerlendirilebiliyorsa, burada *disease severity scoring* tarzında bir veri toplayarak direkt lojistik regresyon tarzında analizlerle hastalık şiddeti irdelenmelidir. Ya da hastaların farklı risk gruplarına (ayrıntıları da olmadığına göre örneğin daha yüksek doz ilaç kullananlar ya da örneğin eşzamanlı kortikosteroid kullanan hastanın ağırlığını *quasi* (yaklaşık) bir şekilde tahmin etmemizi sağlayacak şekilde ayrılması gerekir.

Endikasyondan doğan yanılığın bir başka cinsi, hastalık şiddetine (*severity*) bağlı karıştırıcılıktır. Örneğin astımda, astım ölümleri ve ilaç kullanımıyla ilgili ilişkide astım seyrinin şiddeti bir karıştırıcı faktördür. Çünkü ilaç kullanımı ile ilişkilidir ve astım ölümleri



Şekil 11: Bir çalışmada endikasyondan doğan yanılığın değerlendirmek için akış şeması.

için bağımsız bir risk faktörü olup nedensel zincirde yer almamaktadır. Biyolojiklerin kullanımı ve kardiyovasküler olaylar ilişkisinde romatoid artrit seyrinin şiddeti de benzer nedenlerle bir başka örnek olarak verilebilir.

Endikasyondan doğan yanlılığın kontrolünde farklı senaryolara göre uygulanan çeşitli yöntemler vardır. Önemli olan, bir araştırmacı olarak olabildiğince ilaç kullanımının tam nasıl olduğunu anlamaktır. Doktorlar gerçekten hastanın laboratuvar değerlerine, klinik bulgularına bakarak mı yoksa günlük ilaç tercihlerine göre mi karar veriyor ya da herkes aynı ilacı mı alıyor, bunlara bakmak gerekir. Ayrıca bir de hastalarla da konuşmalıdır. Yani ilacı verdiğiniz zaman hasta ilacı kullanıyor mu kullanmıyor mu, ne yapıyor? İki günde bir mi kullanıyor? Yani o ilaç kullanma fenomenini iyice bir anlayıp ondan sonra çalışmada ona göre analiz yapmak gerekir. Bazen ilacın etkilerine bakmadan önce gerçekten ilaç kullanımıyla ilgili bir çalışma yapmak da gerekebilmektedir. Ülkelerarası farklılıklar, hastaneler arası farklılıklar, sağlık sigortası durumuna göre farklılıklar olabilir. Ve bazen de bu verileri de sadece kantitatif yani ayrıntılı bir çalışmayla değil de daha kalitatif olarak saptamak gerekir.

Randomize klinik çalışmaların amacı zaten yanlılığı engellemektir. Tasarımda kısıtlama (*restriction*) çok kullanılmayan bir yöntem olmasına rağmen çok önemli bir kavramdır. Hasta grubunu olabildiğince küçük tutmak, homojen tutmak yoluyla (ne kadar küçük ve homojen tutulursa belki genelleme olanağı kısıtlanmış olmakla birlikte) daha sağlıklı veriler alma olasılığı artmaktadır.

Analizde ise tabakalama (*stratification*) ya da modelleme gibi geleneksel yöntemlerin yanı sıra daha güncel yöntemler de vardır. Bunlardan biri *instrumental variable analysis* adı verilen yani hastanın aldığı ilaca bakan doktorun bir önce yazdığı ilaca bakan bir yöntemdir. Son yıllarda romatoloji çalışmalarda acaba değerler değişse ne olurdu sorusuna karşılık arayan, daha çok bu sensitivite analizi gibi yöntemler görmektedir. *Propensity* skoru ise romatoloji literatüründe çok örneklolmamasına rağmen uygulanan bir diğer analiz yöntemidir.

Bir Katılımcı: Bazı durumlarda aslında doktor hastaya çok geçerli veriler olmadan ilacı yazıyor. Mesela kendi pratiğinizden, kliniğinizden de düşünürseniz, belki iki romatolog yan odalarda çalışıyor. Bir tanesi selokoksibci, kim gelirse o gün, herkese selokoksib yazıyor. Bir tanesi naprokseni o gün kim gelirse, herkese naproksen yazılıyor o hafta. Doktorların da kendilerine göre tercihleri var, öyle değil mi?

H. Yazıcı: Deminden beri gösterilen slaytlarda arka arkaya *confounding*'in çok önemli bir özelliğini vurguluyor Hilal Hanım. *Confounding* hem ilacı kullanmaya, yani *exposure*'a, hem de *outcome*'a ayrı ayrı etki ediyor. Genetik çalışmalarda da genetik faktörün *confounder* olabileceğini düşünmek gerek. O nedenle orada da kontrol grubuna gerek var.

H. Maradit Kremers: Genetikle ilgili son yıllarda epidemiyologların yaptığı çok enteresan bir şey var. Buna *instrumental variable analysis* veya *Mendelian randomization* diyorlar. Genetik çalışmalarda *confounding* şöyle: Genetik yapı doğumda belirleniyor değil mi? Yani *Mendelian randomization*, anneden babadan rastgele geliyor; ya onu ya da bunu alıyorsunuz. Bu mantığı genetik çalışmalarda kullanmaya çalışıyorlar; biomarker tarzı çalışmalarda. Mesela CRP. CRP acaba kardiyovasküler hastalık için risk faktörü mü? CRP yükselince kalp hastalığı riski artıyor mu yoksa risk marker'ı mı? Yani CRP zaten kalp hastalığı riski yüksek olduğu için yükseliyor ve o yüzden bağlı gibi gözüküyor. Ne yapıyor adamlar? SNP (*single nucleotide polymorphism*) buluyorlar, bir polimorfizm. O polimorfizmi olan hastalarda CRP hep yüksek, tamam mı? Öyle bir SNP ki biomarker değerini belirliyor, CRP'nizi belirliyor ya da TNF düzeyini. Onda *confounding* filan *environmental* bir şey yok yani, o doğumdan öyle, random geliyor. Klinik deney gibi random; ya annenizden geldi ya babanızdan geldi. Biomarker değerini unutup, yani ona bakmayıp SNP'ye, kalp hastalığı riskine bakıyor. Eğer bir ilişki buluyorsa, çünkü yani o hastanın zaten genetik yapısından dolayı CRP'si yüksek ya da TNF'si yüksek. Buna da işte *Mendelian randomization* diyorlar.

A. Gül: Bu çok doğru aslında, bunu yıllardır söylüyoruz ama bu anlamda kimse doğrusu düşünmüyor. Kardiovasküler riskle CRP arasındaki ilişkide hiçbir zaman, bizlerin gördüğü derecede bir CRP yüksekliğinden bahsetmiyoruz. Normal sınırlar içindeki üst sınırlarda bulunma halinden bahsediyoruz. Yani ortalaması 1 ise, ama normalin üst sınırı 5 ise, o insanlarda 4 veya 5 çıkıyor. Bu tamamen sizin CRP üretme kapasitenizdir. Dolayısıyla farklı ortamlarda verdiğiniz enflamasyon yanıtınızla ilişkili. Eğer böyle bir enflamasyon yanıtı oluşturma potansiyeliniz varsa, doğal olarak bir takım başka sonuçlara yakalanma riskiniz de artıyor. Ama CRP burada ne rol oynuyor derseniz, bilmem kaç dolar verip bir SNP ölçtüreceğinize birkaç dolara CRP ölçüp bunu görebiliyorsunuz.

H. Yazıcı: Başlangıçta *Berkson bias*'tan bahsettiniz. Kitaplarda, genellikle *Berkson bias*'ı bir dar anlamda, bir de geniş anlamda görüyoruz. Bildiğim en klasığı hastaneye geliştiki hız farkından doğanı. Yani iki tane farklı *Berkson bias* var. Hastaneye daha fazla gelen üçüncü faktöre baktığında daha az gelene itiyor o sıklığı. Esas en klasığı o. Peki bunun dışında da, siz epidemiyoloji öğretirken, herhangi *hospital admission rates bias*'a da *Berkson bias* diyor musunuz?

H. Maradit Kremers: Diyoruz. Mesela ben şu anda büyük bir sıkıntı içindeyim. Yani kendi araştırmamla ilgili problemi söyleyeyim. Sedefli hastalarda kalp hastalığı riski.

H. Yazıcı: Kimle kıyaslıyorsunuz?

H. Maradit Kremers: Sadece o hastalık grubundayız. Olgu-kohort tarzı bir çalışma. Baktığımız soru surdu: Acaba sedef hastalığında daha uzun zamandır hasta olanlarda risk daha mı fazla? Problem o. Bakıyoruz, ilk senede risk var. Sedef hastalığının tanısının konulduğu o yıl içerisindeki risk artmış. Ondan sonra sabit. Şimdi, romatoid artrit de aynı problemi yaşadık. Romatoid artrit de ne bulduk? Romatoid artrit tanısı konmadan önceki 1-2 yıl içerisinde çok kalp hastalığı var. Yani en büyük yüksek miyokard enfarktüs riski, hadi onu şey diye yayımladık; bu benim yayılımı, gayet iyi biliyorum. Romatoid artrit hemen ortaya

çıkıyor, arada bir prodromal dönem var değil mi? Latent dönem var. Orada enflamatuar reaktivasyon vb, miyokard enfarktüsü. Ama onun ne kadar *Berkson bias* olduğunu bilmiyorsunuz. *Berkson bias* neden ortaya çıkıyor? Hasta miyokard enfarktüsü geçiriyor, hastaneye yatıyor. Doktorlar araştırıyorlar, tetkik yapıyorlar, sedimentasyona bakıyorlar. Orada belki romatoid artrit tanısı daha çabuk konuyor. Belki romatoid artrit varsa er geç ortaya çıkar ama sedef öyle bir hastalık değil. Miyokard enfarktüsü ile hastaneye gelen hastada sedef ömür boyu var; sağında solunda birkaç lezyon var ama önem vermemiş, bir krem sürmüş geçmiş. Ama miyokard enfarktüsü sonrası o sedef tanısının konması ihtimali daha yüksek. Mayo Klinik'te olan bütün çalışmalarda aynı sorun var. Zaten Mayo Klinik'den araştırmacı Berkson tarif ettiğinden *Berkson bias* denmiş. Her hastalıkta aynı şekilde, bir doktora gidildiğinde şuradan buradan derken bir sürü başka hiç beklenmedik şeyler çıkabiliyor.

Moderatör: Peki sedefle ilgili örneğe devam edersek, mesela şimdi bizim bir gözlemimiz var. Sedefli hastaları prospektif romatolojik yönden ultrasonla izliyoruz. Ve dermatologlara göre daha fazla sedef artrit çıkıyor romatolog sorguyu sorduğu zaman. Bu acaba mesela sizin durumunuzda nasıl etkiler? O bir karıştırıcı faktör mü. Yani aslında o hastanın bir subgrubu subklinik psoriatik artrit olabilir mi?

H. Maradit Kremers: Artrit var. Biraz evvel tartıştık, bizim öyle bir yayılımı oldu. Retrospektif bir çalışma olduğu için artrit teşhisine detaylı bakılmadı, yani bu her gelen sedef hastası bir romatologu görmüyor ya da muskuloskeletal bir *work-up* yapılmıyor. O yüzden biz yayılımımızı *clinically recognized* psoriatik artrit olarak yayımlamak zorunda kaldık. Ama bir hastada psoriatik artrit varsa eninde sonunda çıkar mı? Belki de hafif seyreden hastalarda hiç teşhis konmayabilir. Yani sistematik olarak bakmadığımız bir şey için kesin konuşmak çok zor.

A. Gül: Bu bitmeyecek bir konu ama genetik çalışmalarda kontrol örneği için, hasta kontrol örneği için bir şey söyleyeceğim. Şimdi genetik çalışmada, tanım gereği bir fenotipi, bir

hastalığı bu fenotipi olmayan bir grupta karşılaştırmıyoruz. Orada kontrol grubu başlı başına bu fenotipin yokluğu. Ve sağlıklı kontrol seçtiğiniz zaman bile aslında, bunu seçerken kendi çalışmamızdan da rahatlıkla söyleyebilirim, diyelim ki Behçet için yapıyorsanız, kontrol grubunuzu Behçet ile ilgili hiçbir riski olmayan sağlıklı bir kontrol grubu alıp seçiyorsunuz. Bugün farklı hastalıklarla da aynı genetik çalışmayı tekrarlamak için sağlıklı kontrol tanımının da yine o karşılaştırdığınız fenotip için spesifik olması gerekiyor. Diyelim ki romatoid artrit için bunu yapıyorsanız, romatoid artrit olmayan bir kontrol grubu seçmeniz gerekiyor. Biz bunu özellikle seçtik ve sonuçta varyasyona baktığımızda gördük ki değişkenlik 1.07 filan, yani çok iyi bir kontrol grubu seçebiliyorsunuz. Ama Amerika’da yapılan romatoid artrit çalışması tutup New York kanser hastalığı taramasının kontrolünün sağlıklı kontrolünü taradığında, yani onu kontrollüye aldığı varyasyon 1.2-1.3’lere kadar çıkıyor, inanılmaz rakamlar oluyor. Yani kontrol seçiminde seçme yanlılığı çok önemli. Ve bunu aşmak için de, aslında PCA dediğimiz, *principal component analysis* yapılıyor. Yani siz aslında, az önceki doktor tercihlerinde olduğu gibi, araştırdığınız grupta hani komponentlerin olduğunu, bunların nasıl birlikte gittiğini ayırarak onları da subgrupta inceleme şansına sahip oluyorsunuz. Yani burada seçme yanlılığı, kontrolün seçiminde bile belirleyici; o yüzden bir başka hasta kontrol grubunu almak tanım üzere sorunlu oluyor.

H. Yazıcı: Çok kısa, affedersiniz ama, Ahmet’in fenotipe verdiği bu önem fevkalade önemli de; ama artık biliyoruz, 20 senedir biliyoruz ki bir tane gen bir tane hastalık yapmıyor hatta kural bir tane gen çok fazla sayıda hastalık yapıyor ya da hastalıkta katkısı var.

A. Gül: Ama seçerken baştan böyle seçmek zorundasınız...

ROMATOLOJİDE SONUÇ ÖLÇME YÖNTEMLERİ – OMERACT SÜRECİ

M. Boers

*VU Tıp Merkezi Epidemiyoloji ve
Biyoistatistik Bölümü, Amsterdam,
Hollanda*

OMERACT, *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* (Romatoid Artrit Klinik Çalışmalarında Sonuç Ölçme Yöntemleri) sözcüklerinin baş harflerinden oluşan bir kısaltmadır. İlk adlandırma böyleydi. Grubun ismini daha sonra *Outcomes Measures in Rheumatology* olarak değiştirdiysek de kısaltmayı hala aynı şekilde koruyoruz. OMERACT, romatolojide sonuç ölçme yöntemleri ve hedef noktalarıyla ilgilenenlerden oluşan gayriresmi bir gruptur.

Tarihçe ve OMERACT Toplantıları

1980-1990 döneminde, romatoid artrit klinik çalışmalarda hangi ölçütlerin kullanılması gerektiğine yönelik birtakım tartışmalar mevcuttu. Her araştırmacının kendi beğendiğini arasından seçtiği 25'ten fazla ölçme yöntemi bulunuyordu. Buna koşut herhangi bir çalışmanın sonucunu diğeriyle kıyaslamak da çok zordu. Neyi, nasıl ölçmemiz gerektiğiyle ilgili bir kafa karışıklığı ve belirsizlik vardı. Yine o günlerde bir ölçü yöntem veya aletin, yararlı olabilmesi için değişime karşı hassas olması gerektiğini henüz anlamaya başlamıştık. Diğer bir sorun ise bu konularda Avrupalılar ve Amerikalılar arasında da büyük bir fikir ayrılığı olmasıydı. 1980 ile 1990 arasında bu farklı problemleri tartışmak için dört ön toplantı yaptık (Tablo 1). Söz konusu toplantılarda her ne kadar yeni düşünceler ortaya çıktıysa da yapılabilecek somut bir karar alınamadı.

Epidemiyoloji ihtisası için 1990'da bir yıllığına Hamilton, Ontario'ya gittim. Yılın sonunda benden bir de bir tez hazırlamam bekleniyordu. Danışman hocam, çok zor okunan bir el yazısı olan Prof. Peter Tugwell'di. Tezim neredeyse bitmek üzere olmasına rağmen o hala sayfa kenarlarına kargacık burgacık notlar düşmeye devam ediyordu. Yazdıklarının ne anlama geldiğini sordum. Notu şöyleydi: "Yeni bir toplantı ve yeni ölçütler öner!" Böylece ilk OMERACT toplantısını 1992'de, birlikte Maastricht'te düzenledik (Tablo 2). Başlangıçta bunun tek bir toplantı olacağı düşünülmüştü. İki 2 ana amaç vardı: 1- Romatoid artrit ilaç çalışmalarında klinik olarak anlamlı minimum farkı ölçebilecek ölçütler; 2- Keza aynı amaçla kullanıla-

Tablo 1: 1980-1990 arasında yapılan ön OMERACT toplantıları.

- Hamilton: Metodolojik yapı: Ölçüm yöntemlerini seçmek üzere geçerlilik kavramları
- Droitwich, Londra: Endekslerin ve uzun vadeli sonucun önemi
- Boston: Hamilton metodolojisi aracılığıyla mevcut ölçüm yöntemlerinin gözden geçirilmesi;
- Çalışma verileri: Değişikliğe ve fazlalığa duyarlılık
- Longitudinal veriler: Sonuçla ilişki
- Arnhem: Çok merkezli çalışmaya dayalı konsensüs

Tablo 2: İlk OMERACT toplantısının içerik özeti (Maastricht, Hollanda, 1992).

- RA çalışmaları için temel set
- Minimum ilişkili iyileşme - hastalar / araştırmalar
- Bileşik ölçüm yöntemleri / iyileşme kriterleri

Tablo 3: WHO/ILAR temel seti RA klinik kriterleri.

- Global değerlendirmeler – Hastalar ve değerlendirmeciler
- Ağrı
- Ağırlı eklem sayımı
- Şiş eklem sayımı
- Fiziksel sakatlık
- Akut faz proteini
- 1 yıl ve daha fazla süren çalışmalarda: El ve ayak grafileri

Tablo 4: 1992-1998 arasında yapılan ilk dört OMERACT toplantısının çalışma konularının özeti.

- OMERACT 1: RA çalışmaları için WHO/ILAR temel seti
- Minimum ilişkili iyileşme - hastalar / araştırmalar
- OMERACT 2: Maliyet/etkinlik - Çalışma gruplarının başlangıcı
- OMERACT 3: Osteoartrit, osteoporoz temel setleri; psiko-sosyal ölçüm yöntemleri
- OMERACT 4: SLE, ankiloz spondilit temel setleri; longitudinal ve gözlemsel çalışmalar için temel set RA: Yanıt kriterleri, görüntüleme

cak birden fazla öge içeren bileşik (*composite*) ölçü yöntemleri. Halen resmi olarak WHO/ILAR temel seti (*core set*) olarak bilinen kriterler böyle hazırlandı. Anlayamadığım nedenlerle Amerikalılar buna daha sonra ACR temel seti adını verdiler (Tablo 3).

Ardından, 2 yıl sonra ikinci toplantıyı düzenledik. İkinci toplantı sona erdiğinde ise üçüncü konferans için hala yapılacaklar vardı. Böylece devamı ettik ve OMERACT günümüze kadar geldi. Her toplantıdan sonra hala yapılacak, yeni işlerimiz olduğunu anlıyoruz. Bu arada konferansların düzenlenmesi için destek bulmakta da oldukça başarılı olmaya başladık.

Tablo 4’de görüleceği gibi, ilk dört OMERACT’ta maliyet-etkinlik gibi genel konuların yanı sıra osteoartrit, osteoporoz, lupus, ankilozan spondilit gibi hastalıkların temel setleri (temel, minimum klinik olarak anlamlı iyileşme kriterleri) üzerinde çalışıldı. 2000 yılında OMERACT 5’in yapıldığı Toulouse’da birçok genel konu yanında ilk kez görüntüleme yöntemlerine de eğildik. Yine bu toplantıda romatoloji asistanlarının eğitimine de el attık. (Tablo 5). Avustralya’da 2002’de yaptığımız OMERACT 6 toplantısında, romatolojide bir ilk yaşandı ve hastalar da çalışmalarımıza katıldı (Tablo 6). Hasta grubunun gittikçe büyüdüğünü ve daha önemli hale geldiğini görmek gerçekten çok ilginçti. OMERACT giderek bir tür kurumsallaşmaya başladı. Önce modüller vardı, ardından modüllere yönelik seminerler yapmaya başladık. Daha sonra, OMERACT’ı yeterince tanımayan özel ilgi gruplarıyla çalışmaya da başladık (Tablo 7).

İlk konferansta 92 kişi varken zamanla katılımcı sayısının giderek artması bizi tartışmaların verimini düşüreceği gerekçesiyle endişelendirdi. Sadece kalabalıklara konuşan insanların olduğu bir toplantı istemiyorduk. Bunu önce konu sayısını artırarak çözmeye çalıştık ve Malta’daki OMERACT 8’de özel ilgi gruplarını artırdık (Tablo 8). Fakat verimsizlik riskini getirecek katılımcı sayısı daha da arttı. Bu yüzden aktivite ve katılımcı sayısını tekrar azaltmaya karar verdik ve bunu OMERACT 9’da uyguladık (Tablo 9). Artık optimum sayı olan yaklaşık 200 kişilik katılımcıya sahip olmuştuk (Şekil 1).

OMERACT Süreci

Sağlık çalışanları, metodoloji uzmanları, düzenleme ve denetleme kuruluşları ile endüstri temsilcilerinin ilgi, destek ve katılımı ile yürüten ve yönetimi uluslararası bir yapıdan oluşan OMERACT sürecinde yukarıda anlatılan toplantılar ve web aktiviteleri düzenlenmektedir. Bu etkinlikler WHO'nun *The Bone and Joint Decade*'nin (Kemik ve Eklem On Yılı) himayesi altında ve Cochrane Initiative (*Cochrane girişimi*) ile işbirliğiyle yapılmaktadır.

OMERACT'ta çalışma, katılımcılar tarafından gerçekleştirilir. Yönetimin görevi toplantıları düzenleme ve sürecin takibini sağlamaktır. Önemli olan çalışmanın gruplar tarafından gerçekleştirilmesidir. Tipik olarak, bir ilgi grubunun bir problemle gelmesi beklenir. Örneğin vaskülitte bir temel set oluşturmak isteyen bir gruba yapmaları gerekenler anlatılır ve ondan sonra bu grup temel sete ulaşmak için farklı aşamalardan geçerek çalışır. Çalışma literatür taramakla başlar. Sonra analizler ve anketler yapılır. Ve ardından toplantıya gidilir. Dediğim gibi genellikle özel bir ilgi grubu öncü olur. Herkesin ilgisini çeken temel malzeme getirilerek araştırma gündemi ortaya konduktan sonra gündeme uygun olarak çalışmaya başlanır ve OMERACT'a sonuçlarla geri dönülür. Tipik bir OMERACT toplantısında ilgili konuda veri analizinin yapıldığı sunumlar ve problemler üzerine odaklanmak üzere düzenlenmiş küçük grup tartışmaları vardır. Bunların ardından ilgili problemler bütün katılımcılara dönülerek genel tartışmaya açılır.

Özetle OMERACT katılımcı bir toplantıdır. Salt dinleme değil bir şeyler üretme toplantısıdır ve bu onu diğer birçok toplantıdan farklı yapan önemli bir özelliktir. Toplantı sonunda, konsensüs olup olmadığını ve yapılacak daha fazla işin bulunup bulunmadığını görmek için interaktif oylama yapılır. Toplantı tutanakları omeract.org adresinde ücretsiz olarak erişime sunulur.

OMERACT Filtresi

Toplantı sürecinden ayrı olarak OMERACT'ın en önemli parçası ise OMERACT Filtre-

Tablo 5: 2000 yılında Fransa'da yapılan 5. OMERACT toplantısının içerik özeti (Toulouse, Fransa, 2000).

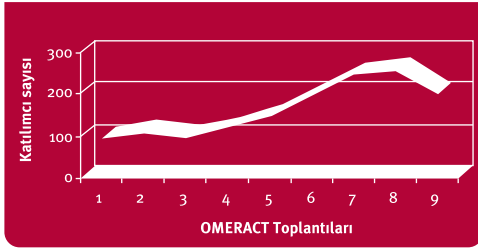
- Toksikite/güvenlik
- Klinik olarak önemli minimum farklılık
- Ekonomi
- Görüntüleme
- **İlgili organizasyonlar**
- Meslektaş eğitim günü

Tablo 6: 2002 yılında Avustralya'da yapılan 6. OMERACT toplantısının içerik özeti (Brisbane, Avustralya, 2002).

- **Modüller**
- Ekonomi
- Görüntüleme: RA'da MRI
- **Çalıştaylar**
- Hasta perspektifi
- Klinik olarak önemli minimum farklılık
- Sistemik skleroz
- Osteoartrit yanıt kriterleri
- Görüntüleme: İyileşme fenomeni
- **Ek faaliyetler**
- Sağlık ekonomisi üzerine 2 günlük kurs

Tablo 7: 2004 yılında ABD'de yapılan 7. OMERACT toplantısının içerik özeti (Asilomar, ABD, 2004).

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Modüller • RA'da düşük hastalık aktivitesi hali • Çalıştaylar/güncellemeler • Güvenlik • Ankilozan spondiliite • Görüntüleme • Psoriyatik artrit • Gut • Fibromiyalji • Hasta perspektifi • Ek faaliyetler • Sağlık ekonomisi üzerine kurs • Meslektaş eğitimi | <ul style="list-style-type: none"> • Özel ilgi grupları • Outcome olarak eşlik eden tedavi • Vaskülit • Psikoeğitsel girişimler • Ultrason • Sistemik skleroz • Görüntüleme: Erozyon boyutu/eklem boşluğu • Sinovyal doku • Konu farklılıklarında uzlaşma • Görüntüleme/MRI |
|---|--|



Şekil 1: OMERACT toplantılarının katılımcı sayıları.

Tablo 8: 2006 yılında Malta'da yapılan 8. OMERACT toplantısının içerik özeti (Malta, 2006).

Modüller	Özel ilgi grupları
- Psoriatik artrit 'Süper' çalıştay - Yanıtın erken işaretçileri - Çalıştaylar/güncellemeler - Güvenlik - Ankilozan spondilitte MRI - Fibromiyalji - Hasta perspektifi - Vaskülit - Onarım/eklem aralığında daralma - Ek faaliyetler - Meslektaş eğitimi	- Skleroderma - Ankilozan spondilit referans olgu - Madde yanıt teorisi - RA'daki yanıtı yeniden tanımlama - Gut - Çalışma verimliliği - Bel ağrısı yanıtı - MRI-IA - Klinik olarak önemli minimum gelişme - Ultrason - Toplam eklem değişimi - Tekli eklem sonucu - Çözünebilir biyo-ışaretçiler - Etkin tüketici

Tablo 9: 2008 yılında Kanada'da yapılan 9. OMERACT toplantısının içerik özeti (Kananaskis, Kanada, 2008).

Ön-konferans sempozyumu	Özel ilgi grupları
- İlaç güvenliği - Modül - Fibromiyalji - Çalıştaylar/güncellemeler - Gut - Çalışma verimliliği - Hasta perspektifi - Çözünebilir biyo-ışaretçiler - Ek faaliyetler - Meslektaş eğitimi	- RA'da ateş - Sinovyal doku biyo-ışaretçileri - Vaskülit - Ultrason - ICF - Tekli eklem yanıtı - MRI-IA

si'dir. Filtre belirli bir sorun için iyi bir sonuç ölçme yöntemi veya ölçütlerinin ne olduğuna karar vermek aşamalarından geçerken işleri kolaylaştırmak için geliştirdiğimiz bir araçtır. Amaçlanan sözü edilen yöntemin gerçek, ayırt edici ve uygulanabilir ölçüler yapabilmesidir. OMERACT filtresi işte bunu sağlar.

Herhangi bir ölçütün veya ölçme yönteminin, geçerliliği idealde altın bir standarda uyumla değerlendirilir. Ancak romatolojide kullandığımız ölçütlerin çoğu için böyle bir altın standart yoktur. Böyle durumlarda bir yapı (*construct*) kullanılır ve bunun geçerliliği (*construct validity*) sınanır. Yapı, ölçmek istenilen kavramdır. Örneğin, romatoid artrit hastalık aktivitesinden bahsettiğimizde hastalık aktivitesi bir yapıdır. Çünkü romatoid artrit hastalık aktivitesi elle tutulup "işte hastalık aktivitesi" denecek bir nesne değildir; ancak ne olduğunu bildiğimiz bir kavramdır. Bir hayal değil, oldukça somut bir yapıdır. Yani yapıyı tartışsınız ve eğer herkes romatoid artrit hastalık aktivitesi hakkında aynı fikre sahipse, o zaman o kavramı ölçen ölçütleri sınırsınız. Böylelikle söz konusu ölçütün yapısal geçerliliğini (*construct validity*) saptanmış olur.

Eldeki ölçme yönteminin önemli diğer bir ögesi ilgi (*relevance*) sorunudur. Örneğin elimizdeki bir ölçüt ağrıyla ölçülebilir. Ancak ağrı hastalık aktivitesinin doğrudan bir göstergesi değildir. Benzer durum romatoid artritte depresyonu ölçmek için de söylenebilir.

Bir ölçü aletinin diğer bir niteliği diğerinden ayırt edebilme (*discrimination*) niteliğidir. Bir ölçme yönteminin ayırt edebilme niteliği çok önem taşır. Eldeki ölçü yönteminin ilgi duyulan 2 veya daha fazla durum arasında ayırım yapabiliyor olması gerekir. Örneğin eğer iki hasta grubumuz varsa – biri aktif, diğeri değil – ölçü yöntemimizin "bu hastalar aktif, şunlar da aktif değil" demesini isteriz. Bu belirli bir anda (zaman noktasında) ayırım yapmaktır. Ayrıca ölçü yöntemimizin farklı zaman noktalarında ayırım yapmasını da bekleriz. Eğer aktif bir hastamız varsa ve tedavi etmeye başlamışsak ve hastalık aktivitesi azalmışsa, yönteminizin, başladığımız ve bitirdiğimiz zaman arasındaki farkı göstermesini isteriz. Farklı zaman

noktalarına varabilmek için gerekli değişim durumlarında güvenilirliğe (*reliability*), tekrarlanabilirliğe (*reproducibility*) ve değişime duyarlılığa (*sensitivity*) gereksinim vardır.

Son özellik ise, sıklıkla unutilan, uygulanabilirlik (*feasibility*). Ölçü yöntemimiz uygulanabilir olmalıdır. Eğer romatoid artrit hastalık aktivitesini ölçebilmemizin tek yolu bir hastayı cam bir kutuya 24 saatliğine koymak ve her türlü şeyin ölçümünü böyle sağlamaksa, kuşkusuz bu uygulanabilir bir yöntem olmaz. Böyle bir örnek klinik çalışmalar veya pratik kullanımdan çok uzaktadır. Uygulanabilirlik zaman, maliyet (*cost*) ve yorumlanabilirlikle (*interpretability*) ilişkilidir. Örneğin, OMERACT'a başladığımızda, işlevsel (*functional*) sakatlığı ölçmekte iki popüler ölçü yöntemi bulunuyordu; *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ) ve *Arthritis Impact Measurement Scales* (AIMS). AIMS çok güzel ve gerçekten iyi bir anket şeklindeydi ancak çok uzun (40 dolayında soru) olduğundan bugün kullanılmamaktadır. HAQ'ta ise 20 soru vardır ve halen kullanımdadır. AIMS doğru olmadığından veya ayırt edici olmadığından değil ama daha az uygulanabilir olduğundan kullanılmamaktadır.

OMERACT Uyarlama Örnekleri

Bu bölümde OMERACT çerçevesinde geliştirilen birkaç somut uyarlama örneği sunulacaktır.

Aslında OMERACT'ın içinde olmamalarına rağmen çocuk hastalıkları uzmanları OMERACT metodolojisi kullanarak juvenil kronik artritte bir temel klinik yanıt seti oluşturdular.

Daha sonra aynısı, yine OMERACT metodolojisi kullanılarak, hızlı bir çalışmayla ankilozan spondilit için yapıldı.

Romatoid artritte bir sağlık ekonomisi ve teknolojisi değerlendirmesi yapıldı ve sağlık ekonomisi analizi yapılmak istendiğinde olgu bazında ne tür bir analizin yapılması gerektiğini söyleyen bir kılavuz oluşturuldu.

MRI grubu, romatoid artritte el eklemlerinin ölçümünü standardize etmek amacıyla bir atlas hazırladı. Çok süre ve emek aldı ama gü-

zel bir çalışma ortaya çıktı. Artık MRI hakkındaki güncel her makalede OMERACT ya da RAMRIS'e gönderme bulunmaktadır. RAMRIS (*Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring*) ise aynı çalışma grubunun geliştirdiği ve çok beğenilen MRI'da skorlama yönteminin adıdır.

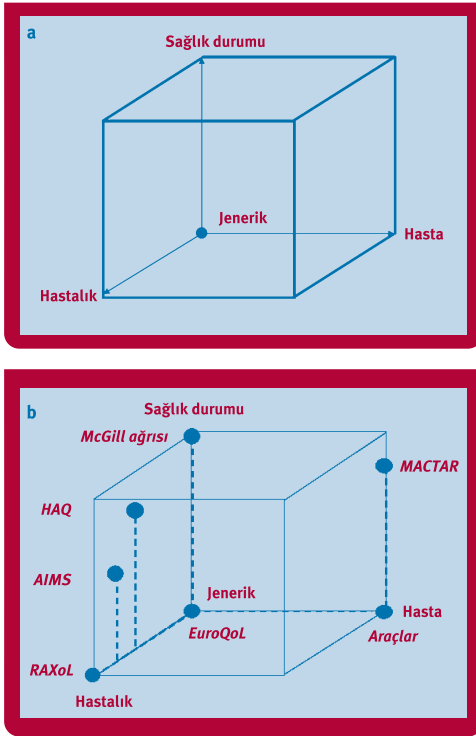
Bunların dışında OMERACT şemsiyesinde yaşam kalitesi ölçüme yöntemleriyle ilgili iki "küp modeli tasarımı" gerçekleştirildi.

Birincisi, yaşam kalitesi ölçme yöntemlerinin bir taksonominisini (sınıflamasını) yapmaya çalıştığımız ve hala Maastricht küpü olarak anılan küptür. Oluşturduğumuz bu modelde hastalık, hasta ve sağlık durumu kavramları şekilde görüldüğü üzere bu küpün 3 köşesi veya giriş noktasına konmuştur. Modelimizde herhangi bir yaşam kalitesi ölçümünün bu üç parametre girişine eklenerek ifade edilebileceğini düşündük (Şekil 2a).

Örneğin Avrupa Yaşam Kalitesi Ölçümü (EuroQoL) hemen tümüyle jenerik (genel) bir ölçü yöntemi olup hastalık, hasta ve sağlık durumu diye tanımladığımız diğer 3 küpe giriş noktasından eşit uzaklıktadır. Bunun yanında McGill ağrı skalası hastalık bakımından tümüyle jenerik olmasına rağmen sağlık durumu bakımından çok spesifik. MACTAR (*The McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Questionnaire*) ise hasta için oldukça spesifik olmasına karşın sağlık durumu veya hastalık için hiç de spesifik değildir (Şekil 2b).

OMERACT 5 ve 6'da üzerinde çalıştığımız bir diğer konu, bir ölçüm yönteminin ayırt edebilme yeteneğinin gerçekten ne anlama geldiği idi. Bu amaçla da içinde çeşitli minik küpler olan bir küp modeli daha tasarladık (Şekil 3a).

Bu modelde (ki şekilde yatırılmış olarak görülmektedir) küpün tabanı soldadır ve zaman içinde değişmeyenlerden oluşur. Bu zeminin yan tarafında fark türü ya da kapsamını sunan boyutlar yer alır. 1. boyut olarak nitelediğimiz boyut gözlenen farkın cızıltı (*background noise*) dediğimiz düzeyin çok az üstünde olmasını tanımlar. İkinci boyutun özelliği gözlenen farkın ancak gruplar kıyaslandığında ortaya çıkabilmesidir. Üçüncüsü de, önemli farkların görüleceği boyuttur (Şekil 3a). Bu 3 boyutu



Şekil 2: Maastricht küpü (yaşam kalitesi ölçümlerinin taksonomisi) tasarımı (a) ve uygulama örneği (b).

minimum, ilgili/geçerli (*relevant*) ve önemli fark boyutları diye de isimlendirebiliriz.

Her bir boyutun gerisine gruplararası farklardan oluşan birinci ortamı veya bireylerarası farklardan oluşan ikinci ortamı yerleştirebiliriz (Şekil 3b). Aynı modelden giderek bu 3 boyut içinde de minimum, ilgili/geçerli veya önemli diye başka küpçükler de oluşturabiliriz. Örneğin aradaki farkı ya da iç değişimi sunan 2. ya da 3. katmanları yaratabiliriz (Şekil 3c ve d).

Sonuç

Özetle yapısal geçerlilik ve değişime duyarlılık kavramlarının dışlandığı bir temel set olamaz. Sürecin nasıl işlediği gerçekten tam olarak anlaşılmalıdır. Özel ölçü yöntemlerinin etki alanları ve uygulanabilirlikleri çalışmanın amacına da uygun olmalıdır. Bu nedenle süreç tekrar tekrar sınanmalı ve atlanan/unutulan noktalar saptanmalıdır. Sürecin kendisi her aşamada veriye dayalıdır.

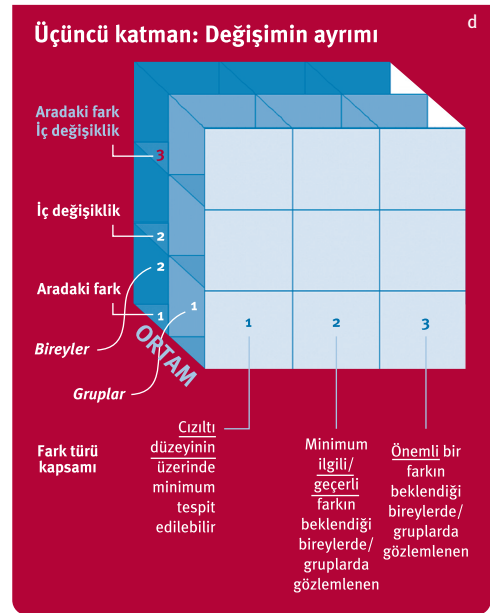
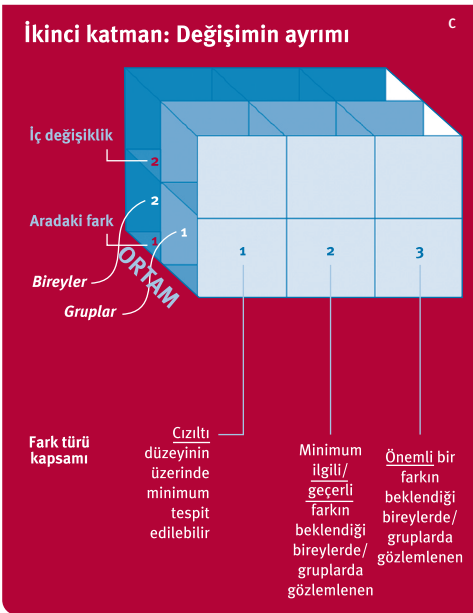
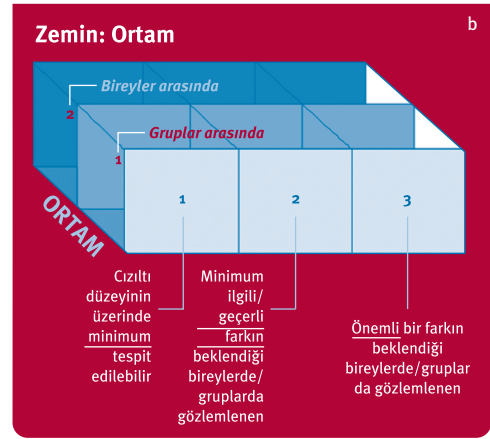
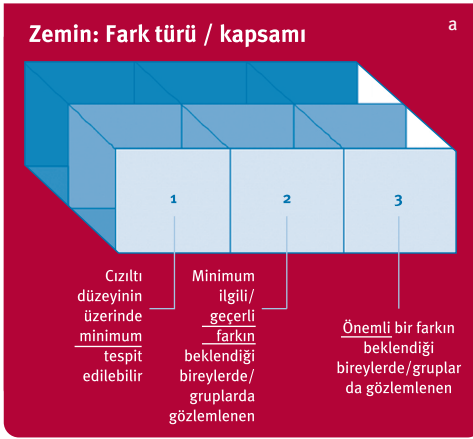
Sürecin bir diğer özelliği kapsayıcı olmasıdır. Bu ise tartışma için zaman harcadığımız anlamına gelir. Sizinle aynı görüşte olmayan insanların genellikle paylaşımları gereken önemli bilgileri vardır. Bize düşen görev ise sürece katılanları metodolojik açıdan eğitmektir.

Son olarak, veriye dayalı olmanın her şey olmadığını vurgulamak gerekir. Politika da göz önünde bulundurmalıdır. Özellikle eğer Atlantik ötesiyle yapılan çalışmalarda bu çok önem kazanır.

G. Hatemi: İki sorum var. Birincisi, OMERACT sadece sonuç ölçme yöntemleriyle ilgileniyor yoksa sınıflama ve tanı kriterleriyle de ilgileniyor mu?

M. Boers: Gerçekten esasta sadece sonuç ölçme yöntemleriyle ilgileniyoruz. Ancak son zamanlarda bundan biraz uzaklaştık ve biyomarkerlar ve ikame (yerine) sonuçlar (*surrogate markers*) alanında bir girişim başlattık. Sınıflama kriterleriyle ise pek ilgilenmiyoruz.

G. Hatemi: Tamam. Diğer sorum pratik bir soru; çalışmalarınızın maliyeti nasıl karşılanıyor ve süreler ne kadar?



Şekil 3: Taksonomi küpü. Küp zemininin yan tarafında fark türü ya da kapsamını sunan, durumların ayırt edilmesini sağlayıcı boyutlar yer alır (a). Zeminde bunların gerisinde gruplararası veya bireylerarası farklardan oluşan ortamlar bulunur (b). Sonrasında yaratılan katmanlar değişimi tanımlar (c ve d).

M. Boers: Bu işi yapan insanlar temel olarak hiçbir karşılık beklemiyor. Yani ücretsiz. Çalışma, bizler gibi herhangi bir ücret istemeyen kişilerce yapılıyor. Gidip kendi paralarını buluyorlar.

Zaman bakımından ise örneğin ilk MRI grup toplantısı OMERACT 5'teydi, onunla ilgili MRI atlası ise OMERACT 8'de gerçekleşebildi. Yani bir fikirden tam bir temel set veya yanıt ya da buna benzer bir sonuca gitmek yaklaşık 6 ila 8 yıllık bir çalışma. Ancak unutmamak gerekir ki bizden önce basit radyografi değeri-

dirmesiyle ilgili Sharp skorlamasının yerleşmesi 30 yıl sürmüştü. Sürecin kendisi bir yerde verimli değil denebilir çünkü zaman, araştırma, düşünme, tartışma gerektiriyor. Fakat eğer buna odaklanırsanız, gidip bir şeyler yapıp, ölçümün işe yaradığını keşfedip sonra tartışmaya girmekten kesinlikle daha iyi.

H. Yazıcı: Bu harika konuşma için teşekkürler. 2 sorum var. Anladığım kadarıyla tüm süreç veriye dayalı. Fakat simülasyon süreci ne kadar bu toplantılara yansıyor?

M. Boers: Olabildiğince fazla. Örneğin, OMERACT 1 için ve hatta OMERACT 6 için, temel set için simüle hastalar kullandık. Zaman içinde de değişiklikleri değerlendirmekte bu simülasyonları kullandık.

H. Yazıcı: İkinci sorum, OMERACT'ın uygulama denetleme çalışmalarıyla (*implementation studies*) ilgisi var mı? Diğer bir deyişle bilinenin günlük pratikte ne kadar uygulandığını ölçmeye veya bunun için ölçü aletleri geliştirmeye eğiliyor mu?

M. Boers: Hayır, ancak geliştirdiğimiz yöntemler bu amaçla da kullanılabilir.

Y. Yazıcı: Yapılabilirlik (*feasibility*) konusu-na geri dönersek, geliştirdiğiniz ölçme yöntemlerinin günlük klinik uygulamada yapılabilirlik bağlamında geçerlilikleri nasıl?

M. Boers: Cevabım sizi hayal kırıklığına uğrattak fakat biz, ölçü yöntemlerinin günlük pratikte ne kadar işe yarayıp yaramadığına pek bakmayız. Esas ilgi alanımız araştırmalardır.

Bir Katılımcı: OMERACT katılımcı sayısını azalttığınızı söylediniz; peki katılmak isteyen herhangi birisi doğrudan gelebiliyor muydu yoksa önce bir projeyle gelmeleri ya da bir projeyle ilişkili olmaları ve sonra gelmeleri mi gerekiyordu? Ya da sayıları azaltabileceğiniz bir başka yol mu?

M. Boers: Toplantılar prensipte açık. Yani herkes gelebilir. Fakat eğer bir grupta ilişkili değilseniz ve herhangi bir şey üzerinde çalışmıyorsanız, kendinizi kayıt için geç kalmış bulabilirsiniz. Biz “gelemezsin” dediğimiz için değil, sadece 200 kişilik yerimiz olduğu için.

Y. Yazıcı: Yani katılımcı sayısına bir üst limit koydunuz?

M. Boers: Evet. Ancak OMERACT'ta hangi grupların çalıştığından emin olmak için, yönetimin ve önemli kişilerin daima geç kayıt olduğunu bildiğimiz için bir kaç boş yer olur.

K. Taşçılar: Sonuç yöntemlerinizde sıraladığınız normatif (dar bir alanda değişebilen) kriterlerin evrensel olduğunu düşünüyor musunuz? Yoksa, diyelim ki her değişen ortam

için sık sık yeniden kontrol edilmeleri mi gerekiyor?

M. Boers: Bu güzel bir soru. Hiçbir kriter mutlak değildir. Örneğin ben şu an romatoid artritte remisyonun yeni bir tanımını bulmaya çalışıyorum. Kriterlerin neden değişmesi gerektiğini belki DAS örneği iyi açıklar. DAS 1982'de hazırlanmıştı. Ana yöntem rutin hasta bakımında hekimler hangi hastalık belirti ve bulgu (klinik veya laboratuvar) olduğu zaman hastanın tedavisini değiştiriyorlar ana teması üzerine yapılmıştı. O günün DAS'ı yüksek hastalık aktivitesi olan hastaları sınıflamakta iyi işliyordu. Ancak günümüzde çok daha etkili ilaçlar var. O nedenle daha düşük hastalık aktivitesine duyarlı ölçme yöntemleri/kriterleri geliştirmemiz gerekli. Diğer önemli bir nokta ise geliştirilecek yöntemlerin normatiften ziyade süregelen bir skala niteliğinde olması. Güzel bir soru sordunuz.

KOHORT ÇALIŞMALARININ ANALİZİNDE KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR

M. Boers

VU Tıp Merkezi Epidemiyoloji ve Biyoistatistik Bölümü, Amsterdam, Hollanda

Bu yazıda önce kohort çalışmalarındaki temel kavramlardan söz edilecek, daha sonra analiz ve eksik veriler konuları irdelenecektir.

Epidemiyolojide 3 temel çalışma tipi olduğunu söyleyebiliriz. Bunlar olayların gerçekleşmesini inceleyen açıklayıcı (*descriptive*) çalışmalar, maruz kalma-sonuç ilişkilerini inceleyen ya da daha geç bir sonucu öngörmeye yardımcı olması için belirleyicileri inceleyen analitik (*analytic*) çalışmalar ve deneysel (*experimental*) çalışmalardır.

Temel Kavramlar

Eğer gözlemsel araştırma yapıyorsak, düşüncenin 3 ekseninden amaca bakabiliriz: Yön (*directionality*), örneklem seçimi (*sample selection*) ve zamanlama (*timing*). Yön, maruz kalma ve sonuç ilişkisinin araştırıldığı düzeni açıklayan terimdir. Kohort çalışmalarında önce maruz kalma ölçülür ve sonra sonucun gerçekleşmesi beklenir (prospektif çalışmalar). Kohort sözcüğü genellikle, başlangıçta çalışmanın aradığı sonucu taşımayan hastalar anlamına gelir. Örneğin, sonuç bir hastalıkta, o zaman sağlıklı kişilere bakıp onların hastalık geçirmelerini bekliyor olacaksınız; örneğin kaç tanesinde akciğer kanseri oluştuğunu görmek için sigara tiryakilerinin incelenmesi gibi. Bundan başka, bir hastalığa başlangıcında bakabilir ve örneğin romatoid artritte total kalça protezi için ne kadar süre geçmesi gerektiğini sorgulayabilirsiniz. Yani sonuç sadece bir hastalık olarak görülmemelidir; bir hastalıkta meydana gelen bir değişim de olabilir. Burada söz konusu olan genellikle ileriye dönük kohort çalışmalarıdır.

Olgu-kontrol çalışmasında ise bunun tam tersi yapılır. Burada geriye dönük, retrospektif bir şekilde geçmişteki maruz kalmaya bakılmaktadır. Yani yön geriye doğrudur. Olgu-kontrol çalışmalarını çeşitli bakımlardan araştırıcıyı yanıltabilirler. Analizleri çok dikkatli yapılmalıdır. Kohort, yukarıda da belirtildiği gibi zamanın ilerlemesiyle meydana gelen maruz kalma ile sonuç arasındaki ilişkinin incelendiği, benzer özellikleri olduğu söylenen ve zaman içinde birlikte izlenen bir grup birey olarak tanımlanır. Klinik epidemiyolojide kohort çalışmaları genellikle belirli bir hastalığın çıkıp

çıkmadığını sınamak için yapılır. Fakat örneğin askerliğe yeni başlayanlardan oluşan bir genç erkek kohortu da tanımlanabilir ve örneğin askerlik görevinden 10 yıl sonra kaç tanesinin avukat olduğu izlenebilir. Bu örnekte özellik bir hastalık değildir.

Başlangıç kohortu, bir sürecin başlangıcında, genellikle hastalık başlangıcında bir grup insanın incelendiği özel bir kohorttur. Yani, zaman içinde izlenen bir erken dönem romatoid artrit hastası grubu, bir başlangıç kohortu örneğidir. Burada örneklemin maruz kalma ve sonuç ilişkilendirmesi açısından temsil edebilirliği (*representativeness*) de önemlidir. Bu sağlanamazsa araştırmanın geçerliği kuşkuyla olur.

Bunların dışında temel kavramlar olarak risk ve relatif risk hakkında da birkaç hatırlatma gerekir. Risk, bir zaman süresince bir risk popülasyonunda bir olayın gerçekleşme olasılığıdır. Relatif risk ya da risk oranı, maruz kalmış deneklerdeki olgu oranının maruz kalmamış deneklerdeki olgu oranına oranıdır. Genellikle olgu kontrol çalışmalarında risk oranının hesaplanamaması nedeniyle ve incelenen şeyin az sıklıkta görüldüğü durumda risk oranına çok benzer olan *odds* oranından söz edilir. Ortak paydanın, incelenen popülasyonda kaç kişi olduğunun bilinmediği durumlarda relatif riski yani risk oranını hesaplamak olanaksızdır. Epidemiyolojik çalışmalarda sık geçen *odds* oranı esasında tahmini bir risk oranıdır.

Kohort Çalışmaları

Kohort çalışmaları etiyolojik ve prognostik olmak üzere ikiye ayrılır. Çoğu etiyolojik çalışmalardır. Etiyolojik çalışmalar belirleyici etkenin sonuca sebep olup olmadığının saptanmasına yöneliktir. Diğer bir deyişle sonuç (*outcome*), koşula göre karıştırıcı faktör (*confounding factor*) olmayan belirleyici etkenin bir fonksiyonu olarak tanımlanabilir. Yani bir çalışma, tüm yabancı etkiler dikkate alınarak doğru biçimde analiz edilebildiğinde yapılacak şey sonucu belirlemektir. Ardından da yabancı etkilerin de sonuca sebep olabileceği konusu düşünülmeye başlanabilir. Her zaman için tüm gözlemsel çalışmalarla ilgili asıl sorun etki karışımıdır (*confounding*).

Bundan sonraki bölümde sırasıyla önce etiyolojik çalışmaların ardından da prognoz çalışmalarının nasıl analiz edildiği konusu ele alınacaktır. Fakat bunlara geçmeden, kohort çalışmalarının analizinde önemli olan bazı kavramlar irdelenecektir.

Yanlılık (*Bias*)

Yanlılık (*bias*), gerçek olmayan bir çalışma sonucu olarak tanımlanabilir. Çoğunlukla randomize olmayan çalışmaların sorunudur. Her zaman iki gerçek yanlılık kaynağı bulunur. Bunlardan birincisi seçme (örneklem seçimi) yanlılığı (*selection bias*), diğeri bilgi (veri) toplama yanlılığıdır (*information bias*).

Çalışmanın grupları, değişik maruz kalmamanın haricinde, prognostik faktörler açısından karşılaştırılabilir olmalıdır. Maruz kalmanın olduğu ve olmadığı iki grubun bulunduğu bir randomize çalışmanın varlığından emin olunmalıdır. Her iki grup da prognoz bakımından tamamen aynı olduklarında ve doğru sonucu vereceklerdir.

Randomizasyon düzgün yapılmadığında seçme yanlılığı (*selection bias*) ortaya çıkar. Çünkü bu durumda, maruz kalmanın olduğu grupta yer alan kişilerle maruz kalmanın olmadığı grupta yer alan kişiler tamamen aynı değildirler. Bu kişiler seçilmişlerdir. İş zor kılan da seçme mekanizmasının ne olduğunun tam bilinmemesidir.

Yanlılığın diğer ana kaynağı da bilgi toplama yanlılığıdır (*information bias*). Gruplar tamamen aynı da olsa, bir gruptaki bilgi kalitesi diğerine kıyasla farklı ise, bu durumda bilgi kalitesi sizi yanıltıcı kararlara yönlendirecektir. Örneğin, birçok erken gözlemsel çalışmada, olgulara ait büyük bir veri seti bulunabilir. Bu durumda sadece anlık olgu kontrolünden söz edilir. Örneğin ilgili kanser türüne yakalanmış kişiler hakkında çok şey biliniyordur. Maruz kalma hakkında onlara “Bunu kullanıyor musun ve ne kadar zamandır sigara içiyorsun?” gibi sorular sorulur. Daha sonra, örneğin akciğer kanseri olmayanlar kontrole alınır ve onlara kısa bir anket verilir ve “Sigara içiyor musun? / Sigara içmiyor musun?” benzeri görece kısıtlı bilgi edinilir. Buradaki risk, maruz kalmaların bir bölü-

münün hasta olmayan grupta yani kontrol grubunda olmasıdır; bu grup da sigara içenler vardır ama onlara yeterince soru sorulmamıştır.

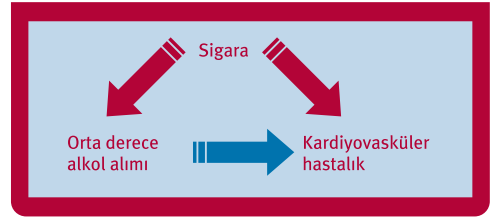
Ya da örneğin belirli bir sorun için kliniğe gelen insanların maruz kalma geçmişleriyle ilgili çok daha fazla şey biliniyordu çünkü halen maruz kalma durumları bulunduğundan hasta olduklarından endişeleniyorlardı. O yüzden ailelerine dönüp “Bunu senden bana çocukken mi geçti?” gibi sorular soruyorlardı. Oysa hastalığı olmayan insanlar aileleriyle bu konuşmaları yapmamış olduklarından bu bilgiye sahip değillerdir.

Özetle, maruz kalma geçmişi hakkında bilgi sahibi olmak, her iki grupta da aynı bilgilere sahip olmak gerektiği anlamına gelir. İşte bu yüzden kohort çalışmaları olgu kontrol çalışmalarından çok daha iyidir. Çünkü kohort çalışmasında kişiler henüz hasta değiller. Ya da erken romatoid hastaları iseler, hiçbiri ilk yılda total kalça protezi olmamıştır. 10 yıl zamanınız vardır; vücut ağırlıkları, beslenme alışkanlıkları vb öğrenmek istediğiniz her şeyi araştırabilirsiniz. Tüm kohortta aynı bilgi kalitesine sahipsinizdir.

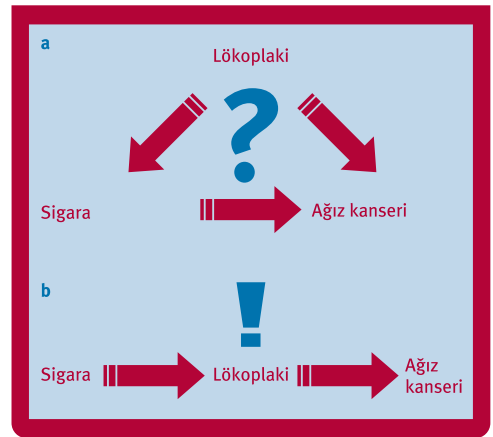
Karıştırıcı Faktör (Confounder)

Karıştırıcı (*confounder*) aslında prognostik bir faktördür ve başlı başına bir araştırma konusudur. Karıştırıcı faktör ile araştırılan arasındaki tek fark, karıştırıcı faktörün araştırma sorusunda bulunmamasıdır. Yani araştırma sırasında ilgilenmediğimiz bir prognostik faktördür ama dikkat edilmediğinde yanlılığa yol açar. Hem sonuç hem de maruz kalma ile ilişkili bir prognostik bir faktördür. Zaten onu karıştıran da budur.

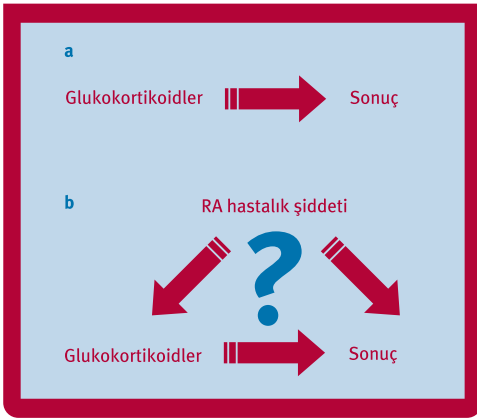
Örneğin, eğer orta derece alkol alımı ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi inceliyorsak (orta derece alkol alımının kardiyovasküler sistem için iyi olduğunu destekleyen bazı kanıtlar var), bu durumda sigara içmek karıştırıcı bir faktördür (Şekil 1). Çünkü sigaranın kalp-akciğer hastalıklarına yol açtığı ve sigara içmenin alkol alımıyla genellikle paralel gittiği bilinmektedir. Yani eğer bu konu sigara içme alışkanlığını dikkate almadan incelense idi, araştırılan ilişkide hiçbir şey bulunamayabilirdi. O halde, bu ilişkiyi incelerken, sigara iç-



Şekil 1: Orta derece alkol alımı ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi karıştıran sigara içme.



Şekil 2 a ve b: Sigara içmek ile ağız kanseri arasındaki ilişkiyi nedensel zincirin bir parçası olarak lökoplaki.



Şekil 3 a ve b: Glukokortikoidler ile sonuç arasındaki ilişkide romatoid artrit (RA) hastalık şiddetinin karıştırıcı faktör (endikasyondan doğan yanlılık) olarak yer alması.

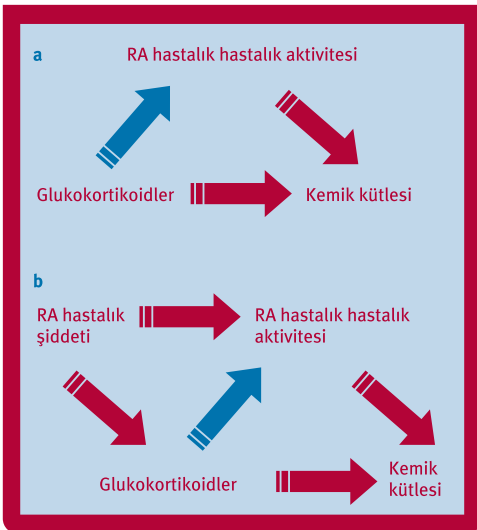
me faktörünü de denetlemek gerekir (Şekil 1). Gözlemsel araştırmadaki bir karıştırıcı faktör, sadece denetlenebilir.

Bu konuda bir nokta daha dikkate alınmalıdır. Bir karıştırıcı faktör, nedensel zincirde bulunmamalıdır çünkü o zaman bir karıştırıcı faktör olmak yerine nedensel zincirin bir parçası olur. Sigara içmek ile ağız kanseri arasındaki ilişkide lökoplakinin, bu ilişki için bir karıştırıcı olup olmadığı sorusu bir örnektir (Şekil 2). Lökoplaki ağız kanseriyle ilişkilidir fakat aynı zamanda sigara içmekle de ilişkilidir. Bu durumda lökoplakiyi kontrol altına almak gerekir mi? Hayır, çünkü lökoplaki burada nedensel zincirin içindedir. Eğer bu faktörü kontrol edersek, sigara içmek ile ağız kanseri arasındaki ilişki kaybolur çünkü tüm tiryakilerde, ağız kanseri öncesinde lökoplaki vardır.

Endikasyondan Doğan Yanlılık (Confounding by Indication)

Endikasyondan doğan yanlılığa bir örnek, romatoid artritte glukokortikoid kullanımıyla ilgili verilebilir (Şekil 3). Hasta hastalığı ağır ise büyük olasılıkla glukokortikoid kullanır. Yani eğer glukokortikoid-sonuç ilişkisinin incelenmesi arzu ediliyorsa, hastalık şiddetinin denetlenmesi gerekir. Fakat bu zordur endikasyondan doğan yanlılık denetlenemez.

Glukokortikoidlerle kemik kütlesi arasındaki ilişki de bu konuda bir örnek olarak verilebilir (Şekil 4). Glukokortikoidler kemik kaybına neden olur, fakat romatoid artrit hastalık aktivitesi de kemik kaybına yol açar. Öte yandan glukokortikoidler romatoid artrit hastalık aktivitesi için iyidir. Eğer glukokortikoidler ile romatoid artritli kişilerdeki kemik kütlesi arasındaki ilişkiyi prospektif bir çalışmada ölçmeyi denerse- niz, bazen glukokortikoid alan romatoid artrit hastalarını tedavi ederken kemik kütlesinin arttığını görürsünüz. endikasyondan doğan yanlılıktır. Çünkü eğer hastalığınız şiddetliyse büyük ihtimalle glukokortikoid alırsınız. Fakat aynı zamanda gittikçe zorlaşan daha fazla hastalık aktiviteniz olur. Bir başka örnek de şudur: Aktif romatoid artrit varlığında kilo alınır. Glukokortikoid verildiğinde daha fazla kilo alınır; çünkü hastalık iyileşiyordur (Şekil 5).



Şekil 4 a ve b: Şekil 4a ve b. Glukokortikoidler ile kemik kütlesi arasındaki ilişkide romatoid artrit (RA) hastalık aktivitesinin karıştırıcı faktör (endikasyondan doğan yanlılık) olarak yer alması.

Etki Değişimi (Effect Modification)

Etki değişimi, belirleyici ile sonuç arasındaki ilişkinin bir ölçümüdür ancak diğer özellikler (değiştiriciler) karşısında sabit değildir. Yani değiştirici, belirleyici ve sonuç arasındaki ilişkinin ölçüsünü değiştirmektedir. Değiştiricinin kendisi, çalışmanın amacı değildir ancak onu bilmek, sonucun uygulanabilirliğini artırır. Örneğin grip aşısının etkinliği yaş grupları arasında değişkenlik gösterir. Gerçekte yaş etkisiyle ilgilenilirse de yaşı bilmek, grip aşısının neden bazen işe yaradığını, bazen de işe yaramadığını anlamaya yardımcı olur. Eğer değiştirici, nedensel zincirin bir parçası ise, nedensel değiştirici de olabilir. Örneğin sigara içmek mesane kanseri riskini artırır fakat belirli genotiplerde daha fazla artırır; yani eğer genotip bilinirse, ilişki hakkında daha fazla bilgiye sahip olunur.

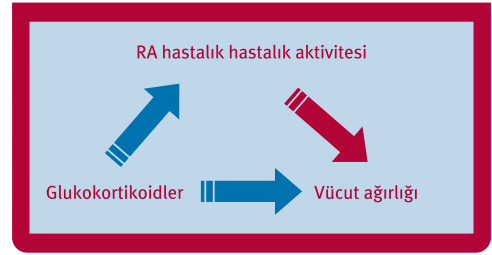
Etiyolojik Çalışmaların Analizi

Etiyolojik çalışmaların analizinde belirleyiciler ile sonuç arasındaki ilişkinin ölçümlerine bakılır. Analiz sınıflamasında tek (*single determinant*) ya da çok sayıda belirleyicilerin (*multiple determinants*) olduğu iki çeşit analiz vardır. Bunların her biri de var/yok şeklindeki kategorik (*categorical outcome*) ya da ölçeksel değişim özeliği sunan sürekli (*continuous outcome*) sonuçlar açısından ikiye ayrılır.

Tek belirleyicinin (*single determinants*) olduğu etiyolojik çalışma analizinde var/yok şeklindeki değişkenlerin bulunduğu kategorik sonuç (*categorical outcome*) ölçümünde insidans relatif risktir. Olgu kontrol çalışmalarında bu *odds* oranıdır. Örneğin artraljisi olan kişilerdeki anti-CCP antikorlarının varlığı ve romatoid artrit insidansının ölçümünde ikişerli basit bir tablo elde edilir (Tablo 1). Bu örnekte antikora sahip 50 kişiden 25'inde ve antikoru olmayan 100 kişinin de 5'inde romatoid artrit var iken diğer 95 kişide yoktur. Bu durumda anti-CCP antikorlu olanlarda romatoid artrit gelişmesinin relatif riski ya da risk oranı 25/50 bölü 5/100 şeklinde hesaplanır. Yani relatif risk 10'dur:

$$RR (aCCP+) (25/50)/(5/100)=10$$

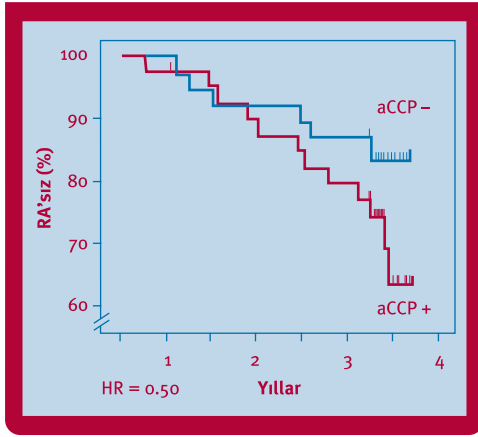
Birim zamana göre insidans ise tehlike oranını (*hazard ratio*) verir. Tehlike oranı tehlike



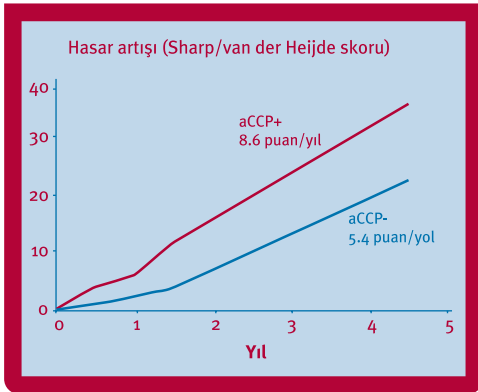
Şekil 5: Glukokortikoidler ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkide romatoid artrit (RA) hastalık aktivitesinin faktör (endikasyondan doğan yanlılık) olarak yer alması.

Tablo 1: Artraljisi olan kişilerdeki anti-CCP antikorlarının varlığı ve romatoid artrit insidansının ölçümünde ikişerli basit tablo örneği.

		RA Gelişimi		
		Evet	Hayır	
aCCP varlığı	Evet	25	25	50
	Hayır	5	95	100
		30	120	100



Şekil 6: Örnek olması amacıyla Tablo 1'in verileri kullanılarak elde edilen sağkalım eğrisinde tehlike oranının hesaplanması (HR).



Şekil 7: Anti-CCP'nin varlığı ile radyografilerde eklem hasarına sahip olma arasındaki ilişkinin incelendiği örnek lineer regresyon grafiği.

değerlerinin (*hazard rates*) oranıdır. Bir gruptaki tehlike değeri, birim zamanda, diğer gruptaki tehlike değerine bölünürse tehlike oranı elde edilir. Örneğin “Artraljili hastalarda romatoid artrit başlangıç zamanında anti-CCP antikoruna sahip olmanın etkisi nedir?” sorusunun analizinde, bir önceki örnekteki verilerle oluşturulmuş bir sağkalım eğrisine bakıldığında tehlike oranı 0.5 olarak hesaplanabilir (Şekil 6). Fakat bu neyi neye böldüğünüze bağlıdır.

Benzer örnekte, süregelen sonuç (*continuous outcome*) ölçümü açısından incelendiğinde bir regresyon katsayısı (*regression coefficient*) elde edilebilir ve bu sayede oluşturulan regresyon grafiğiyle örneğin “anti-CCP'nin varlığı ile radyografilerde eklem hasarına sahip olma arasındaki ilişki” bir süregelen sonuç ölçümü şeklinde analiz edilebilir (Şekil 7).

Çoklu belirleyicilerin (*multiple determinants*) olduğu etiyolojik çalışma analizinde regresyon analizi yapmak gerekir. Kategorik sonuç ölçümü için lojistik regresyon, tehlike ölçümü için Cox regresyonu ve sürekli sonuç ölçümü için de lineer regresyon analizi yapılır. Çeşitli regresyon formülleri Tablo 2’de verilmiştir. Sharp skorunu örnek olarak 2 + temel Sharp skoru + sabit olarak 2 + temel Sharp skoru çarpı 0.5 + 0.8 çarpı anti-CCP evet/hayır + 0.3 çarpı kadın cinsiyet + 0.25 (eğri altındaki alan) formülü kullanılacaktır:

Sharp =

2 + 0.5 (temel Sharp skoru) + 0.8

(anti-CCP+=1) + 0.3 (kadın=1) + 0.25 (eğri altındaki alan).

Karıştırıcı Faktörlerin Kontrol Altına Alınması

Karıştırıcı faktörler tasarım aşamasında ele alınmalıdır. Yani eğer cinsiyetin bir karıştırıcı faktör olduğu biliniyorsa, ayrı ayrı analiz edilebilmeleri için kohortta bol sayıda kadın ve erkek olduğundan emin olunmalıdır. Örneğin kohortun sadece kadınlarla veya sadece erkeklerle oluşturulması bir karıştırıcı faktördür. Bu kısıtlı (*restricted*) bir analiz yapılabilir. Ya da örneğin sadece erkekler analiz edilebilir; erkeklerle erkeklerin karşılaştırdığı bir eşleşme (*matched*) analizi yapılabilir. Erkekler ve ka-

Tablo 2: Regresyon formülleri.

$$y' = f(x)$$

$$y' = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 + \dots$$

$$y' = p = f(x)?$$

$$y' = \text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 + \dots$$

$$y' = (\text{hazard rate}) = f(x)?$$

$$y' = \ln(\text{hazard rate}) = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 + \dots$$

dınlar için ayrı ayrı ikili tablo oluşturularak bir tabakalı (*stratified*) analiz gerçekleştirilebilir. Ya da her iki kolda da potansiyel karıştırıcı faktörün olduğu ve olmadığı dengeyle belirleyici ile sonuç ilişkisinin incelendiği bir regresyon (*regression*) analizi yapılabilir. Önce karıştırıcı faktörle birlikte analiz yapılır ve ardından bu tekrarlanarak regresyon ilişkisinin çok değişip değişmediğine bakılır. Bunun için çeşitli kriterler vardır. Eğer ilişki %10 ya da benzer bir orandan daha fazla değişiyorsa analizde karıştırıcı faktör olduğuna kesin gözüyle bakılır. Bu karıştırıcı faktörün istatistiksel tanımıdır. Etki değişikliğine yol açan faktörler varsa, karıştırıcı faktör olarak analize dahil edilmelidirler.

Prognoz Çalışmaları

Gözlemsel kohort çalışmalarının temelini oluşturan etiyolojik çalışmalardan söz ettik. Prognostik çalışmalar ise belirli bir sonuç (en tanınmış örnek Apgar skorudur) için tahmin modeli üretmeyi amaçlarlar. Açıklama amaçlı değildirler. En değerli tahmin modelleri ise çoklu değişken içerenlerdir. Gruplar bazında relatif riski tahmin eden modeller oluşturularak bir yol çizilebilir. Bu her zaman görülen araştırma tipidir. Formüller, gruplar bazında çok iş yapacak şekilde hazırlanır ve yayımlanan raporların son cümlesi bunun “klinik pratikte yararlı bir araç” olabileceğine vurgu yapar. Fakat güncel uygulamada gruplar değil kişiler tedavi edilir. Ve eğer relatif risk ögeleri kişilere uygulanırsa, şikayetleri için kliniğe gelen kişiye şunları söylemek oldukça anlamsız kaçır:

- Risk skorunuzu oluşturdum, X hastalığı gelişimine iki katı riskiniz var.
- Teşekkürler doktor, şimdi ne olacak?
- Bilmiyorum. Siz biliyor musunuz?
- Hayır. Riskim nedir peki?
- İki katı.
- Netin iki katı?

Yani hasta bakımından bir mutlak riske gereksinim vardır. Çoğu kişi, sadece hastalar değil doktorların da çoğu, yüzde bakımından riskleri anlamasa da, “yüzde elli-elli”, “hayır riskiniz %10” ya da “hayır yüzde elli-elli” der.

Fakat bir rakama gereksinim vardır. Komşunuza göre iki katı riskiniz var denemez. “Şu veya bu hastalığı edinme riskiniz, önümüzdeki beş yıl için %10. Size benzer on kişiden biri, kilo vermezse miyokard enfarktüsü geçirecek” denmelidir. Somut bilgi budur. “Size benzer on kişi olsaydı, komşunuza benzeyen on kişilik gruba kıyasla miyokard enfarktüsü geçirme riskiniz ikiye katlanırdı” demek işe yaramaz. Halbuki bunlarda bize gerçekten yardımcı olabilecek çok az çalışma vardır.

Prognoz çalışmalarda da sonuç, ölüm veya miyokard enfarktüsü geçirmek gibi kategorik (*categorical outcome*) ya da belirli bir seviyede ağrı çekmek gibi süregen (*continuous outcome*) özellikte olabilir.

Prognoz Çalışmalarının Analizi

Söz konusu analiz, regresyon modellerini kullandığımız diğer çalışmalara benzerdir. Hem zevkli hem de zor olan şey ise, tahminleri doğrulama zorunluluğudur. Bunun için aynı veri setini defalarca kullandığınız iç geçerlilik türünden karmaşık yöntemler bulunmaktadır.

Sunulan formülün kullanılması için, hesaplamalar, karesini ya da karekökünü almak türünden işlemlerin yer almadığı bir basitlikte olmak gerekir. Ardından, rutin bakımda kullanılması istenen bir formülün dış geçerliliği doğrulanmalı ve yapılan tahminin gerçekten bir şeyleri başardığını görmek için de tamamen yeni hasta serilerinde denenmelidir.

Eksik Veriler

Yayınlarda eksik veri konusuna çok az değinilir ancak bu konu çok önemlidir. Eksik veriler gözlemsel çalışmalarda özellikle önem kazanırlar. Eksik veri, halihazırda sunulan (mevcut) veri (örn. başlangıç özelliği) ile sunulmayan (mevcut olmayan fakat ilgili) veri (örn. tedavi etkisi) arasındaki ilişki açısından sınıflandırılabilir. İlk ilişki, herhangi bir ilişkinin bulunmamasıdır. Yani verilerin eksikliği tamamen rastgeledir (*missing completely at random; MCAR*). Tamamen rastgele olduğundan bunun yorumu kolaydır. Diğer bir durum da, sadece eksik veri ile mevcut veri arasında bizim bilebileceğimiz sistemik eksiklik vardır ve buna da,

her nedense, rastgele eksiklik (*missing at random; MAR*) adı verilir. Örneğin, gıda ile ilgili bir obezite çalışmasında, şişman deneklerin şişmankılları oranında daha az egzersiz yaptıkları genellikle bilinir ve bu eksik düzeltilebilir. Esas sorun rastgele olmayan (*missing not at random; MNAR*) eksiklik ya da bilgilendirici biçimde (*informatively missing*) eksiklik olarak adlandırılan durumdur. İkinci terim söz konusu eksik verinin özne hakkında bir şeyler söylediği anlamına gelmektedir ve genellikle bu söylenen, bizim gerçekten de bilmek isteyeceğimiz şeydir.

Eksik Verilere Yaklaşım

Tamamen rastgele veri eksikliğinde (MCAR) geleneksel yöntemler kullanılır. Bunlardan biri olgu çıkarmadır (*case deletion*). Böylece sadece haklarında tam bilgi olan olgular analize dahil edilir. Bir başka geleneksel yöntemde eksik olan değer üzerine tahmin yürütülen, tekli yerine koymak (*single imputation*) adı verilen teknik kullanılır. Burada birtakım senaryolar vardır. Bunlar tüm grubun veya bir alt grubun tüm değerlerinin ortalamasının (*mean of all values*) girilebileceği ya da belli bir zaman noktasındaki grup ortalamasının (*conditional mean*) alındığı veya da sık kullanılan ve son gözlemi ileten (*last observation carried forward; LOCF*) yöntem olarak adlandırılan yöntemlerdir.

LOCF aslında tamamen rastgele eksik veri (MCAR) gerektirir ve bu durum çoğu örnekte geçerli değildir. Varsayılan eldeki son veriden sonra hiçbir şeyin değişmediğidir. Verinin iletilmişindeki değerinin (örn. %10) süre sonuna kadar hep aynı kalacağı varsayılır. Bu birçok örnekte çok sorun yaratır.

Eksik verilerin analizinde bu geleneksel yöntemlerden daha geçerli yeni yöntemler de vardır. Eksik verilerin derecelendirerek yeniden tasarlanması buna bir örnektir. Bu yöntemde hastada sonuç ölçümü olabilecek örn. ölüm, toksisite ve etkisizlik kombinasyonu nedeniyle çalışmayı bırakma, toksisite nedeniyle çalışmayı bırakma, etkisizlik nedeniyle çalışmayı bırakma, ilgili yanıtın olmaması ve ilgili yanıt gibi bir dizi olay derecelenerek sıralanır. Tüm hastalar bu derecelendirme sistemine gö-

re sınıflandırılabilir ve artık eksik veri kalmamış olur. Burada MNAR ya da bilgilendirici (*informatively missing*) eksiklik yerine derecelendirme (*rank*) analizi yapılmıştır ve artık kantitatif etki tahmini söz konusu değildir.

Daha yeni bir yöntemde ise, eksik verilerin nasıl dağıldığına ilişkin varsayım yapmaya çalışılır. Bu yöntemle de MNAR ya da bilgilendirici (*informatively missing*) eksiklik iyi analiz edilemez. Rastgele eksiklik (MAR) söz konusu olmalıdır. Bu temel noktalardan biridir. Değerlerin, çok değişkenli normal dağılımı izlediği varsayılır ve ardından eksik değer için makul bir olabilirlik yoğunluğu fonksiyonu oluşturur, olgu ve veri setindeki değişkenler arasındaki ilişkiler hakkında ne bilindiği sorusu sorulur. Bunun ardından, bazı modellemeler yapılır. Bunlardan biri çoklu dayanak (*multiple imputation*) olarak adlandırılır. Bu modelde dağılımdan tek bir değer alınarak veri setine yerleştirilir. Veri setinin ortalaması ve standart sapması hesaplanır. Ardından bu dağılımdan başka bir değer alınarak veri setine eklenir ve oluşan bu ikinci veri setinin ortalaması ve standart sapması hesaplanır. Bunlar defalarca tekrarlanarak olası eksik değerli bir ortalama ve standart sapma dağılımı ile birlikte veri setinin hiç eksik verinin bulunmağı takdirde neye benzeyeceğine ilişkin yeni bir fikir elde edilmiş olur.

Dağılım tahmini yönteminin diğer bir modeli maksimum benzerlik tahmini (*maximum likelihood estimation*) olarak adlandırılır. Bu, modern araştırma setlerinde görülen, analiz ölçen tekrarlayıcı karma etkiler modeli ya da genelleştirilmiş tahmini dengelerdir. Tek bir değer yerine bilgisayar aracılığıyla tüm dağılım alınıp eklenir. Diğer bir deyişle model, sınırsız sayıdaki dayanak içindeki çoklu dayanağı temel alır. Fakat rastgele eksikliği (MAR) varsaymaya devam eder. Bu tekniklerle, ilaç nedeniyle çok fazla bulantısı olan insanların çalışmayı bırakmasında olduğu gibi (bu insanlar genellikle hastalıkları daha kötü olan kişilerdir, çalışmadan çıkmaları hastalıklarının şiddetiyle ilişkilidir ve bu da sonuçla ilişkili olup rastgele eksiklik değildir), tüm bu yöntemler MNAR ya da bilgilendirici (*informatively missing*) eksiklik söz konusu olduğunda veri analizinin yorumunda ancak yardımcı olurlar, ana sorunu çözmezler.

ROMATOİD ARTRİT ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIK: BİR KLİNİK PROGRAMINDAN ALINAN DERSLER

H. Maradit Kremers

Mayo Klinik Epidemiyoloji Bölümü,
Rochester, MN, ABD

Bu yazıda, bir kohortun araştırma ve araştırmacı açısından ne kadar verimli olabildiğinin örneği olarak, Mayo Klinik'te yıllardır takip edilen ve verilerin sürekli toplandığı bir kohort çalışmasının bulguları verilmektedir.

Yazı iki bölümde ele alınmaktadır. Önce, metodolojik açıdan bakıldığında Mayo Klinik'te bu çalışmaların neden bu kadar kolay yapılabildiğinin çeşitli dayanakları vardır.

Rochester Epidemiyoloji Projesi

Mayo Klinik yaklaşık 100-120 bin kişinin yaşadığı Rochester adlı bir kasabanın ortasına kurulmuştur. Burada birkaç tedavi kurumu daha vardır ve sonuç olarak bu küçük kasabadaki insanların tamamının, sağlık sorunlarının çözümü için o şehirden dışarı çıkmalarına gerek yoktur. Her branştan doktorları ve bir de büyük Mayo Klinik'leri vardır. O yüzden Mayo Klinik ve diğer kliniklerdeki kayıtlara bakıldığında orada yaşayan hastaların bütün verileri toplanmış olmaktadır. Arada bir hasta örneğin İstanbul'a gelip de burada bir kalp krizi geçiriyse, tabii ki onun kaydı İstanbul'da tutulur ama bunun dışında bütün sağlık olaylarının kayıtları Rochester'da bulunmaktadır. Bunun arka planı ise 40-50 yıl kadar önce başlatılan *Rochester Epidemiology Project* adı verilen projedir. Bu proje çerçevesinde Mayo Klinik ile birlikte bütün diğer sağlık kurumlarının kayıtları alınarak birleştirilmiştir. Bunlar çoğu kağıt üzerinde olan eski kayıtlardır ve son yıllarda elektronik sağlık kayıtları haline dönüştürülmüştür. Sonuç olarak bu kayıtların hepsine birden bakıldığında zaten bir hastanın bütün sağlık hikayesi kopukluklar olmaksızın ortaya çıkarılabilmektedir. Bunun bir diğer önemli avantajı ise yanlılık (*bias*) riskinin çok daha düşük olmasıdır. Çünkü burada yapılan çalışmaların tamamı bir anlamda yuvalanmış olgu kontrol çalışmalarıdır (*nested-case control*). Çünkü kaynak toplumu oluşturan bu 100-120 bin kişilik nüfusun adres kayıtları da dahil (köyde mi kentte mi yaşıyor) her türlü özelliği çok net bir şekilde ortaya konmuş durumdadır.

Bu kaynak toplumda örneğin romatoid artritli hastaların yakınmalarının hangi tarihte başladığı, hangi tarihte ACR tanı kriterlerini

doldurdıkları bilinebilmekte ve böylece yine aynı kaynak topluma girip kontrol hastaları da oluşturulabilmektedir. Risk faktörüne maruz kalan grubun (*exposed cohort*) izlenmesi kohort çalışması olmakta, bu grup maruz kalmayan grupla (*unexposed cohort*) karşılaştırıldığında ise olgu-kontrol çalışması gerçekleştirilmektedir. Ve bu kohortlar yıllar içerisinde izlenip, ister enfeksiyon, ister lenfoma, ister kanser ya da kardiyovasküler risk faktörleri olsun, çeşitli hastalıklara ilişkin bilgi toplanabilmektedir.

Romatoid Artrit ve Kardiyovasküler Risk

Önce, kardiyovasküler ölümlerle ilgili bulgulara değinilip, eski bulgulardan ziyade yeni birtakım bulgular özetlenmeye çalışılacaktır. İlk olarak mortaliteye bakıldığında -ki literatürde bu konuda çok yorum çıkmıştır- ya romatoid artrit gerçekten eskisi kadar ağır seyretmiyor ya da yeni ilaçların etkinliği söz konusudur ve erken tedavi ile hastalığın seyri değiştirilebilmektedir. Bu yüzden mortalite riskinin de düşmüş olması gerektiği yönünde bazı teoriler ortaya çıkmıştır. Biz bunu doğrulamak amacıyla kendi kohortumuza baktık. 1960-70'lerden beri esasında genel toplum mortalitesinde düşüklük vardır. Özellikle kardiyovasküler hastalıkların düşmesinden dolayı mortalitede genel toplumda bir düşüş söz konusu olmasına karşın bizim verilerimizde romatoid artritli hastaların ölüm hızı yaklaşık düz seyretmektedir; yani bir değişme gözlemlenemedi. Eğer genel toplumda bir ilerleme olmuşsa ve buna rağmen romatoid artritli hastalarda mortalite hızı dümdüz gidiyorsa, bu romatoid artritli hastaların şimdi daha kötü durumda olduğu anlamına gelir. Bu analizlerin amacı sadece bunu gösterebilmek idi ve biz bunu gayet başarılı bir şekilde gösterdik. Çünkü toplumun mortalitesindeki düşüş özellikle erkeklerde çok belirgindi. Romatoid artritli hastalarımızın sayısı az olsa da buradaki verilerin özelliği, kapalı bir toplumdan gelmiş olması ve dolayısıyla kim çıktı, kim girdi, kim öldü gibi değişikliklerin hepsinin takip edilebilmesidir. Örneğin Türkiye şartlarında bu tarz verilerin elde edilmesinin daha zor olduğunu düşünüyorum.

Yaptığımız analizlerden bir tanesi de özellikle immünolojide, romatoid artrit literatüründe çok sık bahsedilen "*immune senescence*" ile ilgili idi. İstatistikçi arkadaşlarla, romatoid artritin bir çeşit erken yaşlanma tarzında bir otoimmün fenomen olup olmadığını ve acaba istatistiksel olarak bunu nasıl inceleyebileceğimizi tartıştık. *Immune senescence*'in *accelerated failure time* kavramı ile benzerlik gösterdiğini düşündük. Bu kavram özellikle fabrikalarda kullanılan makinelerin ömrünün ne kadar hızlı bir şekilde yavaşladığını değerlendiren bir kavramdır. *Accelerated failure time* hesaplanırken neler var? Romatoid artrit tanısı konusunda ne kadar yaşlanıldığını ve hastalığın seyri boyunca ne hızda yaşlanıldığını baktık. Bunun sabit olabileceği ya da her sene daha da bir hızlanmanın söz konusu olabileceğini düşünerek araştırdık. Bulgularımıza göre romatoid artritli hastalar, hastalığın başında, yani ilk teşhis kriterlerini doldurduğunda, aşağı yukarı kendi yaş ve cinsiyet grubundaki insanlara nazaran 2 yaş daha yaşlı gibi gözüküyor. Ve ondan sonra da her 10 yılda bir 1.4 daha yaşlanıyor. Bu çalışmada bunu istatistiksel olarak gösterdik. Sonuç olarak, romatoid artritli hastalarda mortalite fazla, genel toplumun mortalitesi düzeldiği için romatoid artritli hastalar ve genel toplum arasındaki fark artmış durumda ve romatoid artritteki mortalite hızlanmış yaşlanma kavramıyla bağdaşmaktadır.

İskemik Kalp Hastalığı

İskemik kalp hastalığı ile ilgili ilginç bir olgu kontrol tarzı çalışma yaptık. Romatoid artritli hastaların hatta daha yeni teşhis konmuş romatoid artritli hastaların, kontrollere nazaran, teşhis öncesi daha çok miyokard enfarktüsü öyküsü oldukları, daha fazla sessiz yani klinik olarak teşhisi konmamış, EKG çekildiğinde gözlenmiş sessiz miyokard enfarktüsü geçirdikleri ve daha az göğüs ağrısı şikayetleriyle geldiklerini gördük. Yine aynı çalışmada, romatoid artrit teşhisinden sonraki dönemde de sessiz miyokard enfarktüsünün daha fazla olduğu ve daha fazla ani ölümlerin olduğunu gördük. Bu bulguların hepsinin ortaya çıkardığı bir tablo var: Daha fazla sessiz, daha az gö-

ğüs ağrısı ve daha çok ani ölümler. Bu bulgular romatoid artritli hastalarda büyük olasılıkla kronik enflamasyona bağlı olarak iskemik kalp hastalıklarının farklı seyrettiğini düşündürmektedir.

Burada tabii altyapı meselesi çok önemli. Mayo Klinik'teki bir başka altyapı ise kan ve doku örneklerinin toplanması. Yüzyılın başından beri patologlar yaptıkları bütün otopsi materyallerini saklamışlar. Yani, 1900 senesinden beri yapılan bütün otopsilerden alınan, kesilen bütün parçaları, bütün patolojiye giden her ne doku varsa hepsini saklamışlar.

Ahmet Gül: O zaman etik kurul yokmuş.

Hilal Maradit Kremers: Evet, hala da saklıyorlar. Amerika'daki kanunlara göre ölen bir insan artık "*human subject*" değil. O yüzden, mesela biz bir çalışma yapıyoruz şu anda, bu "*hospice care*" dedikleri, yani ölmeden evvel böyle bakım evinde, onların kayıtlarına bakıyoruz. O mesela etik kurula gitti, etik kurul dedi ki "bu çalışma *exempt*". Yani etik kurul onayına gerek yok çünkü hastaların tamamı ölmüş zaten.

Hasan Yazıcı: Affedersiniz, daha dinlemeden bunu öğrenmek istedim de onun için araya girdim. Gerek romatoid artrit mortalite verileri, gerekse de bunlar ateroskleroz, Mayo Klinik verilerini Olmsted Country verileriyle ne kadar iç içe tutuyorsunuz? Beraber mi onlar? Orada bir sorun yok mu?

Hilal Maradit Kremers: Beraber. Şimdi öyle bir kontrat imzalanıyor ki ben hangi verilerin Mayo'dan, hangi verilerin öbür sağlık kuruluşlarından geldiğini biliyorum. Çünkü ben orada gidip dosyaları tarıyorum. Fakat öyle bir kontrat imzalamış ki bu Rochester Epidemiology Project, "hiçbir zaman onları ayrı ayrı sunmayacağım, öyle bir söz veriyorum." Çünkü onlar bize kendi fatura verilerini de veriyor.

Hasan Yazıcı: Çok doğru da Hilal, orada çok büyük de bir sorun yok mu? Feinstein'in çok meşhur, esprili bir lafı vardır: "Mayo Klinik istatistikleri her zaman çok iyi. Bir zamanlar hastalar Mayo Klinik'e zor gidiyor, zaten yolda ölüyorlar, sağlıklılar Mayo'ya ancak varabili-

yordu". Ama yıllar içinde Mayo Klinik, Mayo Kliniklik özelliğini örneğin başka yerdeki birçok ağır hastanın tedavi edilmesiyle değiştirir-se veya Mayo Klinik'e hala Arabistan'dan da, Türkiye'den de hasta geliyor... Öyle de demiyor bu veriler, bu fevkalade ilginç.

Hilal Maradit Kremers: O hastalar bu çalışmalarda yok. Örneğin Behçet hastalığıyla ilgili kayıtlara bakıyorduk. İstanbul'dan Behçet'i olan bir adam, senede bir gidiyor Mayo'ya. Orada bir ev tutuyor. Bir ay kalıyor orada, gidiyor geliyor. Şimdi bu hastayı koyacak mıyız koymayacak mıyız? Sonra bayağı uğraştık, didiştirdik çünkü oradaki Rochester'da tuttuğu evin adresini veriyor hastaneye. Ya bu adam burada mı yaşıyor, yoksa yaşamıyor mu? Belki Mayo Klinik'e diyelim ki günde 500 tane ya da bu ay 500 tane romatoid artrit hastası geldi, sadece 10 tanesi o bölgeden. Bizim çalışmamızın içinde sadece 10 tanesi var. İstanbul'dan, Atlanta'dan, New York'tan gelen romatoid artrit hastası burada değil çünkü çalışmanın *population-based* olması lazım.

Hasan Yazıcı: Kontrat bitti o zaman?

Hilal Maradit Kremers: Hayır.

Ahmet Gül: Hocam, kontrat sadece Mayo ile diğer klinikler arasındaki...

Hilal Maradit Kremers: Mukayese yapmayacağım. Yani örneğin Çapa'nın sonuçlarıyla Cerrahpaşa'nın sonuçlarından hangisi hastayı daha iyi tedavi ediyor şeklinde bir mukayese yapmama sözüm var.

Ahmet Gül: Biz patolojide kaldık.

Hilal Maradit Kremers: Evet bir de 1900'lerin başından kalmış, fabrika gibi çok büyük bir bina var. Burada kavanozların içinde otopsi dokularına kadar her şey var. Onları gayet güzel endekslemişler. Biz bu 600-700 romatoid artritli hastanın orada hiç dokusu var mı, otopsi yapılmış mı, bir kalp dokusu var mı diye aradığımızda 41 tane otopsi yapılmış romatoid artrit hastasının materyalini bulduk. Onlara kontrol de bularak koroner parafin dokularına, koronerlerine baktık ve özetle daha az *multiple vessel disease* yani damarları aterosklerozdan daha az etkilenmiş durumda olduklarını gördük. Bunlara patolog meslektaşımız baktı. Ate-

roskleroz *grade*'i fazla değil fakat daha fazla *unstable plaque*'lar var. Kardiyovasküler literatürde de enflamasyon ve *unstable plaque* bağlantısı yavaş yavaş kurulmakta.

MI'dan Sonraki Yaşam Süresi

Bir diğer çalışmada miyokard enfarktüsünden sonraki yaşam sürelerine baktık. Orada fazla bir fark göremedik. Miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği riskinde de arada fazla bir fark yoktu. Biraz mortalite artışı vardı ama o genellikle ilk yıllarda oluyordu. Demek ki miyokard enfarktüsü geçirdikten sonra romatoid artritli olan ve olmayan hasta arasında pek bir fark yok gibi...

Kalp Yetmezliği

Son yıllarda, daha ziyade kalp yetmezliği ile uğraşıyoruz çünkü kalp yetmezliği gerçekten bu hastalarda daha çok görülüyor ve bunun mortaliteye daha büyük etkisi var. Bunlar, riskin romatoid artritli hastalarda her yaş grubunda daha fazla olduğunu ve bu riskin de yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış ya da diğer risk faktörleri göz önüne alındığında bütün romatoid artritli hastalarda özellikle de romatoid faktörtür pozitif olan hastalarda aşağı yukarı 1.5-2 katı artmış olduğunu göstermektedir.

Son yaptığımız araştırmalarda ekokardiyografi ile kalp yetmezliği tipine baktık. Bu ekolarda diyastolik disfonksiyon dedikleri kalbin pompalama olayından ziyade *filling relaxation* tarzı zorluklarının romatoid artritli hastalarda daha fazla olduğunu gördük. Asemptomatik, romatoid artritli hastaları çağırdık, ekoyaptık ve bunlarda %43 oranında *moderate severe* veya *mild* kalp yetmezliğini, bir takım kriterlere nazaran yaklaşık %29 civarında saptadık. Sonuç olarak romatoid artritli hastalardaki kalp yetmezliği daha ziyade diyastolik disfonksiyon şeklinde idi. Çeşitli tanımlar kullanılsa da sorunun genellikle *relaxation* ile ilgili olduğu görülmektedir. Kalp yetmezliği tanısı konduktan sonra romatoid artritli hastalarda mortalitede, özellikle ilk 1-2 aylık kısa dönemde çok büyük bir artış vardır; diğer bir deyişle kalp yetmezliği sonrasında romatoid artritli hastalar daha çabuk ölmektedir.

Geleneksel Risk Faktörleri

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle ilgili mutlak riskleri inceleyen 1-2 ilginç analiz yaptık. Bir analiz, romatoid artrit teşhisi konduğu noktada geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin hangisinin fazla, hangisinin farklı olduğu sorusunu incelemekteydi. Bizim verilerimizde sadece sigara içme sıklığı romatoid artrit için risk faktörü idi. Ama onun dışında hipertansiyon, lipidler, beden-kitle indeksi, diyabet gibi risk faktörlerinin hiçbirinde farklılık bulamadık. Romatoid artritli hastaları zaman içinde kohort tarzında takip edip kontrollerle karşılaştırdığımızda dislipideminin daha az olduğunu ve beden-kitle indeksindeki düşüşün yani romatoid kaşeksi gibi bulguların daha fazla olduğunu gördük.

Lipidlerle ilgili yeni yaptığımız bazı analizler de var. Romatoid artrit ve enflamasyonun bir süreç olduğunu düşünürsek, bunun bir öncesi, bir de sonrası olduğunu biliyoruz. Elimizde bu hastalarda yapılan bütün klinik lipid ölçümleri var. Romatoid artrit teşhisinin konduğu dönem olan sıfır noktasının öncesi ve sonrası olan dönemdeki lipid değerlerine baktık. Romatoid artritli hastalarda romatoid artrit teşhisi konmadan önce, ki bu 2-3 yıllık oldukça uzun bir dönem, total kolesterolde bir düşüş var. Aynı özellik LDL'de de görüldü. Total kolesteroldeki düşüş büyük olasılıkla daha ziyade LDL'den kaynaklanıyor. HDL'de öyle fazla belirgin bir eğilim yok; aynı şekilde trigliseridlerde de. Bu verileri daha da incelemeye çalışıyoruz; örneğin beden-kitle indeksine, beden ağırlığına ne olmuş gibi. Gerçekten lipid değerlerinde bir düşme var ve bu romatoid artrit teşhisi konmadan önce bile belirgin.

Kardiyovasküler risk faktörlerinin romatoid artritte kalp hastalığı riskine etkisi ise bir diğer önemli konu. Çeşitli risk faktörlerinin romatoid artritte ve kontrol hastalarında etkisi nedir? Örneğin genel toplumda, erkeklerde kalp hastalığı riski iki katı daha fazla ama fakat romatoid artritli hastalara baktığımız zaman bu risk daha az görünüyor. Aynı şekilde, örneğin romatoid aritri olmayan hastalarda sigaranın kalp hastalığı riskini iki katı arttırması söz konusu iken romatoid artritli hastalarda sigara o kadar etki etmiyor. Bütün iyi bilinen, genel

toplumda ilişkisi kesin kalp hastalığıyla ilişkili risk faktörlerinin sanki romatoid artritte etkisi daha azmış gibi görünüyor. Bir tek düşük beden-kitle endeksi dışında. Biliyoruz ki bu da romatoid artritli hastalardaki romatoid enflamasyona bağlı kilo kaybından kaynaklanıyor. Özetle romatoid artritte risk faktörlerinin etkileri daha azmış gibi görünüyor. Aynı ilişkiyi beden-kitle endeksi ve kardiyovasküler mortalitede gördük; romatoid artritli hastalarda düşük beden-kitle endeksinde mortalite daha fazla. Acaba romatoid artritte hipertansiyon ya da sigara kullanımı önemsiz mi? Hayır. Kalp hastalığı riskine etkisi az ya da bu insanlar sigarayı bırakırsa kalp hastalığı riskini düşürmeyecekler gibi gözükse de bunu, Ken Rothman adındaki ünlü bir epidemiyoloğun kitaplarında çok sık görülen *causal pie* modeli ile açıklayabiliriz.

Genel toplumda, her insanda bir hastalığın olabilmesi için bir takım risk faktörlerinin bir araya gelmesi gerekir. Bunu genetik ile ilgili de konuştuk. Örneğin risk faktörlerinden biri genetik, biri de sigara. Fakat bir araya gelen risk faktörleri kişiden kişiye farklı olabilir. Akciğer kanseri hastalarının hepsi sigara içmiyor, yani akciğer kanseri sigara içmeyenlerde de görülebiliyor. Fakat bu sigaranın risk faktörü olmadığı anlamına gelmiyor. Risk faktörlerinin payı farklı olabilir, risk faktörleri de farklı olabilir. Bizim bulgularımızda, geleneksel risk faktörlerinin romatoid artritte fazla etkili olmamasını şuna bağlıyoruz.

Diyelim E risk faktörü var. Bu E risk faktörünün ne olduğunu kesin bilmiyoruz ama kronik enflamasyon, otoimmünite vb olabilir. Bu E'nin risk payı genel toplumda da önemli olabilir.

Genel toplumdaki insanların CRP'si belki romatoid artritteki kadar yüksek değil ama enflamasyonun genel toplumdaki kalp hastalığı riskinde bir role sahip. Ama biliyoruz ki enflamasyonun rolü romatoid artritli hastalarda çok daha büyük. Enflamasyonun rolü romatoid artritli hastalarda çok büyük çıkınca, diğer risk faktörlerinin payı sanki daha azmış gibi gözüküyor. İki faktöre bağlı: Biri "ilişkinin ne kadar güçlü olduğu" bir diğeri ise o risk faktörünün "ne kadar sıklıkta görüldüğü". Romatoid ar-

tritlerde bu risk faktörü çok daha önemli olduğu için onun da payı daha yüksek görünüyor. Tabii bu bulgulardan yola çıkarak "demek ki romatoid artritli hastalarda geleneksel risk faktörleri önemli değilse, bunları engellememiz ya da onları bilmiyor olmamızla bir şey elde edemeyiz" gibi yanlış bir sonuca varabiliriz. Hayır, risk faktörleri gene önemli. Daha önce gösterdiğim bulgulardaki gibi, bu bulgular *attributable risk* kavramı ile bağlantılıdır. Romatoid artritte kalp yetmezliği oluşumunda hipertansiyonun rolünü örnek alabiliriz. Diyelim ki hipertansiyon romatoid artritli olmayan hastalarda kalp yetmezliğine %60 katkıda bulunuyor. Bu oran romatoid artritte daha az. Ama bu bulgular hipertansiyon önemli değil anlamına gelmiyor. Bu nedenle şu analizleri yaptık. Romatoid artritli hastaları teşhis konduğu anda risk gruplarına ayırdık. Diyelim 600 tane hastamız var. Bu hastalar takip edilmiş ve bunların 10 yıllık kalp hastalığı riskine bakılmış. Framingham benzeri bir çalışma. Biz aynı tarz analizleri yapmadığımızdan benzer bir analiz yaptık. 10 yıllık kalp hastalığı riski nedir? Hastaları gruplara böldük. 10 yıla geldiğinde kaç kişinin ölmüş olduğuna baktık. "Düşük risk" grubunda olanlarda risk %6'dan daha düşük çıktı. Bu kalp hastalığı riskini bir skalaya koyduk. Sonra değişik yaş gruplarında bu kişilerin oranına baktık. Her yaş grubunda, sırf geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine bakarak romatoid artritli hastalarda riskin daha fazla olduğunu gördük...

Bir Katılımcı: Burada sanki hastalık aktivitesi, bütün hepsinin toplamı artış yapıyor.

H. Maradit Kremers: Hastalık aktivitesi de katkıda bulunuyor.

Bir başka tartışma konusu, romatoid artrit, kardiyovasküler risk skorlarının içine girsin mi girmesin mi? Mesela Framingham risk skorunda bütün bu risk faktörleri var ama romatoid artrit yok. Bence büyük olasılıkla böyle bir şey olmayacak. Çünkü romatoid artrit oldukça ender, bir toplumda romatoid artrit sıklığı %0.5-%1 civarında. Bir skorun içine girebilmesi için daha sık gözlenen bir risk faktörü olması lazım. Ama büyük ihtimalle sırf romatoid artrit hastalarına özel bir takım risk skorlamaları olacak. Genel toplum bazında bu skor, hasta

olan kişinin riskinin belirlenmesi açısından tabii ki çok önemli ama romatoid artrit hastası olmasının toplum bazında o kadar etkisi yok.

H. Yazıcı: Çok kısa bir soru. Serebrovasküler hadiseyi ölçmekte, bütün bunlarda kullandığınız parametre nedir?

H. Maradit Kremers: Serebrovasküler olaylara romatoid artritte bakmadık aslında; sedefte baktık.

H. Yazıcı: Pardon, bütün olaylara baktığımızda miyokard enfarktüsü, ölüm... başka ne var?

H. Maradit Kremers: Miyokard enfarktüsü var, ölüm var, miyokard enfarktüsüyle bağlantılı olarak iskemik kalp hastalığı denilen..

A. Gül: Kalp yetmezliği mi?

H. Maradit Kremers: Kalp yetmezliğine ayrı bir olay olarak baktık.

Bir Katılımcı: Biraz evvel söylediniz. Bu hastaların miyokard enfarktüsü geçirdikten sonra bu riskleri romatoid artrit olmayanlardan farklı değil. Bir noktada, hastalıktan haberdar olmak var. Şimdi normal popülasyonda koroner arter hastalığından ölüm azalıyor. Ama bunun en önemli nedeni ne kolesterol ilaçları ne başka şey. Asıl olan, siz aktif bir kişi olarak göğüs ağrısı hissederseniz, onun için doktora başvurunuz. O noktada size stent konması ve bir noktadan sonra mortalitenizin düşmesi kaçınılmazdır. Şunu sormak istiyorum: Hem *unstable plaque* larıyla uyuyor hem de enfarktüs sonrası bunlarda mortalite düşmediğine göre bu hastalar aslında göğüs ağrısı oluşturacak efora mı ulaşmıyorlar da bu noktada hastalıktan haberdar olmamadan dolayı mortalite düşerken, koronerlerinin durumu aslında diğerlerinden çok farklı değil; plakların dışında.

H. Maradit Kremers: Daha önce belirttiğim gibi, oradaki miyokard enfarktüsü sonrası bulgular hastaneye gelenler, hastaneye yatanlarda. Kapıda veya acilde ölmeyen hastalardan. Fakat ondan öncesinde bunlarda daha fazla sessiz miyokard enfarktüsü oldu. Bunlarda ani ölümler de çok fazla. Yani hiç daha hastaneye gelemeden de bir sürü insan elimine oluyor. Hatta biliyoruz ki, bir de romatoid artrit teşhisi

konma şansı olmadan ölenler var. Romatoid artrit öncesinde 2-5 yıl arasında daha fazla miyokard enfarktüsü görüyoruz; aynı şeyi sedefte de gördük. Öncesinde iltihap aktivitesi başlıyor ve bazısında önce miyokard enfarktüsü oluyor, sonra romatoid artrit. Bazısında ise önce romatoid, sonra miyokard enfarktüsü oluyor. Ama kesin bir iltihap aktivasyonu var. Sonuç olarak, miyokard enfarktüsü noktasına gelen kadar zaten bir sürü hastayı kaybediyorsunuz. Orada miyokard enfarktüsü olduğu zamanda, sonrası da pek fark etmiyor. Bizim bulgularımıza göre bu hastalardaki mortaliteyi en çok etkileyen kalp yetmezliği. Kalp yetmezliği çok daha fazla çünkü bunlar yaşlı hastalar. Miyokard enfarktüsü geçirmemiş olsa bile, bir noktada 70-80 yaşına geldiğinde kalp hastalığı bir noktada gelişiyor ve o hastalarda da ölümler daha fazla.

A. Gül: Tam kastetmek istediğim de o, yani verdiğimiz tedavi aslında bir miktar...

H. Maradit Kremers: Yani çok yüksek doza çıktın mı, zaten o...

A. Gül: Korumaya bile olabiliyor.

H. Maradit Kremers: Evet.

Bir Katılımcı: Aslında bunların bir kısmı eski otopsi raporları. Bir steroid başlamadan önce, tedavileri kullanılmadan evvelki şeyler bunlar herhalde. Bugünkü kullandığımız tedaviler değil bunlar.

A. Gül: Başka sebepleri de var sonuçta ama yapıları farklı.

H. Maradit Kremers: Yeniler de var eskiler de var.

Bir Katılımcı: Ama bunları kıyasladınız mı? Yani bu ilaçların kullanılmadığı zamanlara göre kıyaslırsak bugünkü tedaviler işe yarıyor mu?

A. Gül: Onu söylemek zor.

H. Maradit Kremers: Şimdi burada mesela yeni TNF'lere vb bakmak zor, çünkü bu ilaçların kullanımı daha çok yeni. Bu ilaçlar piyasaya 1999-2000 döneminde çıktı, yavaş yavaş hastalar kullanmaya başladı. Henüz istatistiksel açıdan değerlendirmemizi sağlayacak ölümler, miyokard enfarktüsleri olmadı.

İTERAKTİF OTURUM I

H. Maradit Kremers, B. Çakır

Mayo Klinik Epidemiyoloji Bölümü,
Rochester, MN, ABD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

İnteraktif Makale Tartışması: Yanlılık I

57

V. Hamuryudan (Moderatör): Birinci interaktif toplantıda olgu-kontrol çalışmalarıyla, ikinci bölümde ise ilaç çalışmalarıyla ilgili makale örneklerini tartışacağız. Önce Hilal Maradit Kremers her iki tür çalışma tipi ile ilgili temel bilgileri özetleyecek. Buyurun Hilal Hanım.

H. Maradit Kremers: Bu tartışma için romatoloji literatüründen iki makale seçtik. Makaleler dün konusu geçen protopatik yanlılıkla ilgili.

H. Yazıcı: Ben hemen bir şey sorabilir miyim? Dün yanlılık konuşulurken tüm yanlılıkları, seçme (*selection*) ve bilgi toplama (*information*) yanlılıkları olarak ikiye ayırmanın mümkün olduğu söylendi. Peki, protopatik yanlılık dediğimiz bir seçme mi, yoksa bilgi toplama yanlılığı mı?

H. Maradit Kremers: Ben onu ayrı olarak düşünüyorum.

H. Yazıcı: Tamam, teşekkür ederim. Ben de onu ayrı olarak düşündüm de...

H. Maradit Kremers: Evet, protopatik yanlılık daha yeni bir kavram. Ben de okula giderken böyle bir yanlılık öğrenmemiştim. Aslında hata (*error*) iki şekilde olabiliyor. Bir şansa bağlı (*random error*) bir de sistematik hata. Sistematik hata, yanlılık (*bias*) demek. Yanlılık da üç gruba ayrılıyor: Seçme yanlılığı (*selection bias*), ölçme (*measurement*) yanlılığı ve karıştırıcılık (*confounding*). Karıştırıcı faktörler yanlılık altında büyük bir bölümü oluştururlar. Yani onları doğru kontrol edemezsek, sonuçlarımız yanlı oluyor. O yüzden karıştırıcı faktörler de yanlılık şemsiyesi altındadır.

H. Yazıcı: Peki tamam, ona döneriz. O ikisine girmediğinde hemfikirsiniz, değil mi?

H. Maradit Kremers: Evet, protopatik yanlılık daha yeni bir kavram ve ikisine de girmiyor. Bu örneği, daha yeni bir kavram olduğu için ve romatolojik hastalıklarda da önemli olabileceğini düşündüğüm için seçtim. Romatolojik hastalıklarda tanı konana kadar geçen uzun bir dönem var. O dönemde semptomlara ya da

enflamasyona bağlı olarak kişilerin bir takım risk faktörleri değişebilir. Ama bu risk faktörlerinin değişmesi hastalığa mı bağlı yoksa risk faktörü mü demek zor oluyor. İlk örneğimiz bununla ilgili.

Burada protopatik yanlılığın tanımını derli toplu olarak yapmamız gerek. Protopatik dediğimiz hastalığın başlangıcında anlamına geliyor. Özetle bazı durumlarda esas hastalık tam ortaya çıkmadan, yani hastalığa kesin bir tanı koymadan, onun bazı bulgularını iyileştirmeye yönelik tedavi uygulayabiliyoruz. Daha sonra hastalık kesinleşince de hastalığın ortaya çıkmasını bu yaptığımız tedaviye bağlıyoruz. Örneğin esasında endometrium kanseri olan hastada vajinal kanamayı önce semptomatik olarak östrojenle tedavi ediyoruz, sonra kanser ortaya çıkınca da bu kanseri yaptığımız östrojen tedavisine bağlıyoruz.

Şimdi, olgu-kontrol çalışmaları düzenlerken hangi aşamalar söz konusu, ona bakalım. Olgu-kontrol çalışmaları, işin doğrusu epidemiyologların bile zorlandığı, en zor çalışma tipi. Kohort çalışması yapmaktan çok daha zor. Zor olmasının sebebi de, çalışma evreninin yani kaynak toplumun doğru belirlenmesinde. Bu birinci aşama. Çoğu zaman bu kaynak toplumu belirlemek zor oluyor. Örneğin ben Mayo Klinik'teki çalışmaları anlatırken, o bölgenin nüfusunu ve hareketlerini çok iyi bildiğimizi ve takip ettiğimizi belirtmiştim. Yani orada paydağı çok net bir şekilde biliyoruz ve o kaynak toplumdaki olguları seçmek daha kolay oluyor. Orada bir Mayo Klinik ve 5-6 tane daha hastane var. Yani hastaların gideceği yerler kısıtlı. Ama örneğin Türkiye ortamında ya da İstanbul'da o kaynak toplumu belirlemek tamamen olanaksız. Ya da belki Türkiye'nin daha küçük bir kasabasında, sağlık kuruluşlarının daha kısıtlı olduğu bir bölgede kaynak toplum belirlemek, büyük şehirlerdeki kaynak toplumu belirlemekten daha kolay olabilir.

Daha sonra olguların bulunması ve kontrol seçimi aşamaları geliyor.

Kontrol grubu için ideal olan kaynak toplumdaki rastgele seçilmiş olmasıdır. Fakat çoğu zaman kaynak toplum bilinmediğinden, rastgele kontrolleri seçmek de zordur. Kontrol olgula-

rını “öyle birisi olmalı ki eğer hasta olsaydı zaten bizim hasta grubuna girerdi” mantığıyla seçmek gerekir. Bu şekilde düşününce, bazen kontrolleri bulmak daha kolay olabiliyor.

Her iki grupta, yani olgularda ve kontrollerde, verilerin ve karıştırıcı faktörlerin doğru ve benzer şekilde, yani bir tarafa sapmadan toplanması önemlidir. Buradaki zorluğun en klasik örneği, çocuklarında doğum anomalisi olan annelerin, “şunu yaptın mı, alkol kullandın mı, o ilacı içtin mi” benzeri sorulara daha farklı cevap vermeleridir. Çünkü bu konu zaten sürekli kendilerini meşgul etmektedir. Oysa kontrollerin çocukları normal olduğu için onlar böyle bir risk faktörü arayışı içerisinde değildir. Bu örnekte olduğu gibi, olguların anneleriyle kontrollerin annelerinin geçmişte olanları farklı şekilde hatırlamaları bir tarafa sapan (*differential*) veri toplamadır. Bunun olabildiğince benzer olması lazım.

Bir de eğer hastalık ender görülürse, ki ender hastalıklarda olgu kontrol çalışması yapıyor, *odds* oranı rölatif riske yakın olmaktadır.

H. Yazıcı: Sözelimi miyokard enfarktüsülü arasında kolesterol yüksekliği şu sıklıktadır dediğimiz zaman başka bir olay var, kolesterolü yüksek olanlar arasında miyokard enfarktüsü sıklığı dediğimiz zaman başka bir olay var...

H. Maradit Kremers: Hemen bütün bağ dokusu hastalıkları ender hastalık.

H. Yazıcı: Tamam, ender ama bazıları görece bir olay. Ender bir olay aldık tamam mı, burada hesapladık ve bir *odds* oranı elde ettik. Ama yine olayı at ahırdan kaçtıktan sonra yapmışız. Onu biz söyler iken nümerik aynı olabilir, ki aritmeği onu gösteriyor, peki gerçek anlamda da, aynı gibi düşünebilir miyiz onu? Onu sormak istiyorum. Yani bence çok temel bir tartışma konusu bu.

H. Maradit Kremers: *Odds* oranı ve rölatif risk kavramları var. Bir de olayın mutlak (*absolute*) risk yönü var. O daha ziyade sıklıkla ilgili. Mesela, sigara içmek romatoid artrit riskini 2 katı mı artırıyor? Bu büyük bir risk. Fakat romatoid artritin sıklığı, insidansı kaç? Yüzbinde...

H. Yazıcı: %1.

H. Maradit Kremers: Hayır, o prevalansı. İnsidansı yüz binde elli, yüz binde yüz gibi filan. Yani yüz bin kişide elli tane, yüz tane olgu çıkıyor, yani çok ender bir şey. Öyle olunca, mesela bir şehirde 200,000 kişi var ve bu 200,000 kişinin yarısı sigara içiyor. Bir sene takip ediyoruz, diyelim ki içenler arasında 100 olgu çıktı, içmeyenler arasında da 50 olgu çıktı. Bu durumda bunun oranı ne oluyor? 100/100,000 ile 50/100,000; yani rölâtif risk 2 oluyor. Sigara kullanımı, romatoid artrit riskini iki kat arttırdı. Öyle değil mi?

Bir Katılımcı: Diyelim hastaları yani sigara içen ve içmeyenleri, 1-2 sene takip etmeden buradaki 100 tane romatoid artritliye “sen sigara içiyor musun, içmiyor musun?” diye sordunuz zaman, bunu *odds* oranı olarak vermemiz gerektiğini düşünüyorum. Geriye dönük olduğu zaman *odds* oranı, ileriye dönük rölâtif risk.

H. Yazıcı: Onu çok iyi anlıyorum, tamam. Bakın şimdi, diyelim ki, kanda bakır seviyesinin yüksek olması nadir bir olay. Romatoid artrit ile ilişkili. Bu ilişkiyi iki türlü göstermek var; bir tanesi, burada bakır seviyesi yüksek olanları ve olmayanları ikiye bölüp, beş sene içinde romatoid artrit çıkma sıklığına bakarsınız, bu bize istediğimizi verir. Tam tersini yapalım. Öbür olayda, romatoid artrit olanlarda ve olmayanlarda bakır seviyesi ölçüp baktığınızda, *odds* oranı kullanmaya mecbursunuz. Çünkü neden-sonuç sırası değişik. Ender olaylarda sayılar, doğası itibarıyla aritmetik bakımdan birbirine çok yakın çıkıyor.

Bir Katılımcı: O zaman ben bir şey sorabilir miyim? Hocamın söylediği olgu-kontrolde romatoid artritlilerden bakıra gidiyorsunuz. Bakırları yüksek olanlar ve olmayanlar. Veyahut da bakırları alıp takip ediyorsunuz. Bir tanesi ileriye dönük, bir tanesi geriye dönük...

H. Maradit Kremers: Romatoid artrit çok seyrek olduğu için aslında bakır örneğindeki çalışmayı farklı ele almak lazım. 100,000’de 50 kişi yani 50 tane romatoid artritli olgusu bulmak için 100,000-200,000 kişinin bakır düzeyini yıllarca takip etmek zor bir şey; değmez.

Ama ne yapabilirsiniz? Bakırla çalışan işyerindeki insanları takip edersiniz. Örneğin zaman içerisinde onların bakır düzeyini ölçersiniz. Zaman içerisinde 50 tane olgu çıktıysa bu 50 olguyu alırsınız. Sonra takip edilen 100,000 kişinin içinden de bir kontrol grubu bulursunuz. 50 olgu ile birlikte 100 ya da 200 tane de kontrol bulursunuz ya da yuvalanmış olgu kontrol (*nested-case*) çalışması yapabilirsiniz.

B. Çakır: Ben olasılıkla başka bir şey sorduğunuzu düşündüm. Dün akşam Hilal Hanım ile de konuştuk; biz *odds* kavramını anlamakta da zorluk çekiyoruz. Kohortu anlamakta zorluk çekmiyoruz. Yani etkenle baştan karşılaşanı alıyorsunuz ya da almıyorsunuz, takip ediyorsunuz. Onu anlamakta sıkıntı olmuyor, riski hesaplıyoruz. Sanıyorum hocamın dediği şey, olgu kontrol ya da kesitsel çalışmada risk hesaplayamıyoruz. Bakır örneğindeki gibi, bakırı yüksek olanlar/alçak olanlar, romatoid artrit gelişen/gelişmeyenler... Şimdi burada *odds* oranını hesaplarken, bakırı ister satıra, ister sütuna koyun; yani hangisi bağımlı ya da hangisi bağımsız, hata bile yapsanız aynı *odds* oranını verir.

H. Yazıcı: Bir örnek vereyim: Yıllardan beri tüm Behçet hastalıklarında veya Behçet’i bırakalım, bütün hastalıklarda HLA ilişkisine bakarken, hep rölâtif risk diye söyledik tamam mı? Benim yazılar dahil. Hiçbir zaman kimse tutup HLA B5 pozitif olan, negatif olanlar arasında Behçet sıklığına bakmadı; yani gerçek rölâtif risk hesaplamadı. Ama nadir olan bir durumda, iki tane nümerik olayın birbirine yakın olması bize, rölâtif risk gibi neden sonuç bildiren, bir değer veriyor. Halbuki *odds* oranı sadece ilişki (*association*) bildiriyor.

H. Maradit Kremers: Ancak her rölâtif risk de illa nedensellik bildirmiyor.

H. Yazıcı: Ama rölâtif risk nedensele daha yakın bir kavram.

H. Maradit Kremers: Unutulmaması gereken illa neden sonuç ilişkisi olmadan da rölâtif riskin hesaplanabileceği.

B. Çakır: Tekrar vurgulamak istiyorum, örneğin kesitsel çalışmayı söylerken, yani bizde *odds*’un tam Türkçe karşılığı olmadığı için hep

risk diyoruz ama hocanın dediği şey çok doğru; eğer sayılar küçükse, zaten bu riski tahmin ediyor. O zaman risk desek ne olur? Şöyle bir yanılı olabilir: Risk, gerçek bir olasılığı verdiği için, toplumdaki risk ile sizin riskiniz aslında üç aşağı beş yukarı benzerlik de gösteriyor olabilir. Ama bir olgu-kontrol veya kesitsel çalışmadan her zaman bir birlikte gidiş, yani ilişki çıkar ancak risk çıkmaz

H. Maradit Kremers: Önemli bir diğer nokta, olgular ve kontroller arasındaki risk faktörlerinin prevalansı kaynak toplumundan farklı ise sistematik hata olasılığının olması. Örneğin bu kaynak toplum Sapanca'nın nüfusu olsun. Oradaki romatoid artritli olguları bulduk ve bir de kontrollere bakacağız. Örneğin bu kaynak toplumda sigara içme sıklığı %30 diyelim. Ama biz kontrol olgularını hastanenin akciğer hastalıkları bölümünden bulduk ve onlardaki sigara içme sıklığı ise %50. Bu durumda bu kontroller kaynak toplumu yansıtmıyor. Çünkü kaynak toplumda sigara içme sıklığı farklı. Özetle kontrollerin olabildiğince kaynak toplumu yansıtıyor olması lazım.

Bir Katılımcı: Türkiye gibi geniş bir yerde, kalabalık bir toplumda, o zaman bizim Türkiye'yi kapsayacak bir çalışma yapabilmemiz bu koşullarda imkansız görünüyor.

H. Maradit Kremers: Ama işte en büyük hata da oradan kaynaklanıyor. Çünkü konuşmamda söyledim gibi eğer etiyolojik bir çalışma yapıyorsanız bütün Türkiye'nin genelini yansıtan biyolojik bir çalışma yapmanıza zaten gerek yok. Sizin hipoteziniz ya da ilgi duyduğunuz, örneğin bakır düzeyinin romatoid artrit riskini artırması konusu biyolojik bir ilişki. Siz Türkiye'nin genelinde bakır düzeylerinin ne olduğunu incelemiyorsunuz. Türkiye genelini yansıtmaması gerekmiyor. Sigara ve akciğer kanserinde verdiğim gibi, eğer Atlanta'da sigara içme akciğer kanserini artırıyor diye bir çalışma varsa, aynı çalışmayı Fransa'da, Türkiye'de, Hollanda'da yapmanın anlamı yok zaten; o etiyolojik bir çalışma.

Bir Katılımcı: Hayır, şöyle bir örnek alabilirsek: Örneğin ailesel Akdeniz ateşinde bir genetik analiz yapmak istiyorsunuz ve ben Ankara'dan geliyorum. Ankara'ya doğudan, güney-

den bir sürü insan geliyor. Bunların bir kısmı FMF'in çok yoğun olduğu iller. O zaman, ben hasta seçimimi ve kontrol seçimimi yaparken, daha en başta yanlı davranmış olmayacak mıyım?

H. Maradit Kremers: Eğer farklı farklı bölgelerden gelen FMF hastalarını, sizin kliniğinize gelen hastaları seçiyorsanız hastane temelli bir olgu-kontrol çalışması yapıyorsunuzdur. Bu durumda kontrolleri de yine hastane temelli bulmanız gerekir. Ya da bu hastaların yakınları, akrabaları, arkadaşları yani FMF hastası olmayan ama onlarla belirli bir çevreyi paylaşan, bir anlamda hasta olsa yine size gelebilecek tarzda kontrol olguları bulmanız gerekir. Ve işi en çok kolaylaştıran şeylerden biri de, olabildiğince sınırları belirli eşleşme (*restriction matching*) yapmak. Bir takım faktörleri incelemek istiyorsunuz ama yani örneğin yaşı etkisini ortadan kaldırmak istiyorsunuz, cinsiyetin etkisini ortadan kaldırmak istiyorsunuz ya da sigaranın etkisi varsa vb.. Ne kadar bilinen ve esas hipotezinizle ilgili olmayan faktör varsa onları çalışma ve kontrol grupları arasında olabildiğince eşleştirmeniz gerek.

H. Yazıcı: Kontrol seçiminde, Türkiye örneği her zaman güzel bir örnek olmayabilir. Kontrol seçmek, ne yapmak istediğinize bağlı bir olaydır. Şimdi diyelim ki Sapanca'da sigara içenler daha uzun yaşıyor şeklinde bir gözlem yaptınız; size gelen, 95 yaşında hasta sigara içerek geliyor. Şimdi çalışma yapmak ve göstermek istiyorsunuz. Sapanca'da sigara içenlerin oranı %30, şimdi bunu gidip, kendi varsayımınızı çürütmek yolunda bir akciğer hastalıkları bölümünde de sınıyabilirsiniz. Yani kontrol seçmek varsayımınızı ne yolla, nasıl çürütmek istediğinize bağlı. Aynen birç oynar gibi, ne yapacağınızı düşünerek yapmak lazım burada.

Bir Katılımcı: Ben bir şey sorabilir miyim? Hastalarda çalışma yaparken, hasta popülasyonunu üç gruba ayırabiliriz: Bir, hastaneye gelmeyen, hastanece önemsenmeyen bir hasta popülasyonu var. İki, takip edemediğimiz, uzun sürecek, kaybedilen hastalar var. Bizim uğraştığımız hastalar bu ikisinin arasında:

Hastaneye gidip gelen insanlar. Hastaneye gidip gelen üç gruptan biri üzerinde çalışma yaparken, normal popülasyondan örnek seçimi yerine hastaneye gelen ama bakacağımız şeyle ilişkisi olmayan, sigara konusunda akciğer bölümüne gelenleri değil de genel dahiliye polikliniğine gelenleri seçmekle hata mı yapmış oluruz? Çünkü biz hasta popülasyonunu oluştururken, normal popülasyonu yansıtmayan, hastaneye gelen bir grup alıyoruz sonra da “hastaneye gelenler olmasın, dışarıdan insanlar bulalım” diyoruz. Onun için hastane popülasyonunu da kontrol popülasyonu olarak kullanabiliriz diye düşünüyorum.

H. Maradit Kremers: Tabii, eğer kadınlarda bir çalışma yapıyorsanız, örneğin jinekolojiye gelen kadınları alabilirsiniz, rutin kontrole gelenleri alabilirsiniz. Her seferinde “Onu alırsam ne olabilir?”, “Onların risk faktörleri farklı olabilir mi?” tarzında tek tek düşünmek gerekiyor. Ama olgu-kontrol çalışması zor bir çalışma türü; epidemiyolojinin önde gelen isimlerinin bile bazen değerlendirmekte zorlandığı çalışmalardan biri. İnsanların olabildiğince de iyi takip edilebildiği kohort çalışması gibi değil. Kohortta yanlılık olasılıkları çok daha az.

Devam edersek; görüşme mülakat yoluyla olunca olguların bazı şeyleri farklı hatırlaması riski var. Olgu ve kontrollerden aynı doğrulukta bilgi toplamak önemli. Bu bir çeşit ölçüm yanlılığı, hatırlama (*recall*) yanlılığı. Karıştırıcı faktörlerin olgu ve kontrollerde aynı şekilde ve ideal olarak hastalık öncesi toplanması önemlidir. Örneğin Mayo Klinik’te ben bir olgu-kontrol çalışması yaparken benim oradaki avantajım, bütün hasta dosyalarının eksiksiz olması, hiçbir bilginin atılmamış olması. Bütün doktor kayıtları, eğer kişi o şehirde doğmuş büyümüşse bütün doğum kayıtları var. Örneğin doğum öncesi ve doğum anındaki erken hayat dönemindeki risk faktörlerine erişilebiliyor. Ve ben, immünologların da uğraştığı, çok kardeşi olanlarda, aynı odada yaşadıklarından, erken yaşlarda daha çok enfeksiyon olmasına dayanan, erken yaşta daha çok enfeksiyona maruz kalmanın ileri yaşta otoimmün hastalık riskini azaltması hipotezi ile ilgili bir çalışmayı rahatlıkla yapabilirim. Elimde, oradaki romatoid ar-

trit hastalarımın diyelim ki 100 tanesi orada doğmuş ise, bunların tüm doğum kayıtları ve ayrıca o şehirde yaşıyorsa bir enfeksiyonu olduğunda doktora yapmış olduğu başvuruları da var olduğundan, burada hatırlama yanlılığı olasılığı pek söz konusu olmuyor çünkü veriler hastalık olmadan önce toplanmış.

Bir Katılımcı: O’Duffy’nin, Olmsted County’de Behçet’in Sıklığı çalışması aklıma geldi. Biz onu hep, bu hastane kayıtlarına dayanan bir sıklıktır diye tanımlarız. Oysa şimdi ben Hilal Hanım’ın dünden beri anlattığını dinleyince, bu sizin veritabanı ya da kütüğünüz, bu oradaki sıklığı veriyor esasında...

H. Maradit Kremers: Biz Behçet olgularını tekrar topladık. Onları yaparken, sadece o kasabada yaşayan kişileri ele aldık. Aralarında bir Türk vardı. Yılda bir orada bir ay ev tutarak Mayo Klinik’e gidiyor. Mayo Klinik kayıtlarına da İstanbul adresi yerine oradaki ev adresini veriyor. Nerede yaşadığını çözmek için 2-3 ay uğraştım. Ama sonunda, her yıl İstanbul’dan gelip *check-up* yaptırdığını anlayınca onu çalışmaya katamadık. Tabii kişinin Behçet için niye Mayo Klinik’e gittiği de ayrı bir konu... Sadece ve sadece oradaki hastaların, orada yaşayan hastaların kayıtları alınmalı. Hatta öyle bir durum var ki, örneğin bir adam o şehirde yaşıyor. Sonra diyelim ki o şehirde yaşayan bir kadınla evlenip çalıştığı komşu kasabaya yerleşiyor. O romatoid artrit hastasını da çalışmaya koymuyoruz. Belki yine romatoid artrit hastası olarak sürekli Mayo Klinik’e geliyor ama komşu kasabada iken hasta olduğundan bizim çalışmamız içinde yer almıyor. Belki 2,000-3,000 tane romatoid artrit hastası varsa, biz bunların 100 tanesini alıyoruz çünkü sadece 100 tanesi o şehirde yaşayanlar. Bazısına da diğer lokal bir hastanede teşhis konmuş olabilir; o nüfusun içinde olduğundan onu da alıyoruz. Tekrar vurgulamak gerekirse, verilerin olabildiğince hastalık oluşmadan toplanması çok önemli.

Bugünkü örneklerden birincisi, protopatik yanlılığın ne olduğunu daha iyi anlayabilmek için seçtiğimiz, alkol kullanımının lupus riskini artırdığını inceleyen iki çalışmanın karşılaştırması. Kısaca özetlemek gerekirse, literatürde olgu-kontrol tarzında yapılmış, sigara ve alkol

kullanımına bakan çeşitli çalışmalar yayımlanmış. Alkol kullanan lupus olgularında, alkol kullanımının daha düşük olduğu bulunmuş. Bunlar içinde, biri 2002’de [1], diğeri de 2009’da [2] yayımlanan iki çalışma var. Birinci çalışma (Bengtson et al.) İsveç’te Lund bölgesinde, sadece kadınlar arasında yapılmış. Olguları Lund bölge hastanesinden bulmuşlar. Hastane denince insanın aklına “acaba bütün lupus olguları hastaneye gider mi gitmez mi” sorusunu getiriyor. Makalede “buradaki tek büyük hastane bizimki, hepsi bize geliyor” ifadesi var. Fakat yine de tabii, büyük ihtimalle hastalar hastaneye hemen gitmiyor çünkü olgular prevalans olguları. Yani ortalama 9 yıllık hastalar ve sonuç olarak araştırmacılar hastalığı en erken aşamada yakalamış değiller. Bu neden önemli? Hastaların lupusun ilk başlangıcıyla bu çalışmaya katılması arasında geçen bir 9 yıllık dönem var. Bu hasta 9 yıldır lupusla yaşıyor. Bu arada ne oldu ne bitti onu takip etmiyor. Sonuç olarak bilmiyor yani, prospektif olarak incelenmiş değil. Orada bir problem var, yani hastalar insidans olguları değil prevalans olguları. Kontroller Lund bölgesinden rastgele seçilmiş, bu güzel. Demek ki bölgeyi, bir bölge nüfusunu takip edebiliyorlar. Fakat veriler nasıl toplanmış? Anket tarzında toplanmış, yani hasta kayıtlarına bakılarak toplanmamış. Hastaya sorularak toplanmış. “Sigara içiyor muydun?”, “Alkol kullanıyor muydun?” ve daha bir sürü risk faktörünü sormuşlar. Ve lupus için alkol kullanımının koruyucu olduğunu bulmuşlar. Yani lupuslu hastalar az içiyormuş. *Odds* oranı 0.4, 0.2 daha çok içenlerde. Bir de *dose response* gibi yapmışlar. Olabildiğince düşük bulmuşlar. Sonradan bunun gibi birkaç tane daha çalışma var, yani olgu-kontrol çalışmalarında alkol kullanımını sormuşlar, buna benzer çıkmış. Sonra, bu toplantının hazırlık süreci başladığında *Annals of Rheumatic Disease*’in yeni sayısında Wang ve ark.’nın, protopatik yanlılıktan bahseden yayını gördüm [2]. Konuyla ilgili bir makale olduğu için buraya aldım. Bu diğeri ile kıyaslandığında daha da kötü bir çalışma; bayağı kötü bir çalışma aslında. Bu çalışmanın yöntemlerinin başında bir çalışma evreni tanımı var; çok enteresan: Amerika; sanki neredeyse bütün Amerika nüfusu. Çünkü

olguları İnternet’ten buluyorlar. İnternet’te bir site açıyorlar. Olgular için bir Google ilanı da veriyorlar. Ondan sonra hastalar, yeni bir lupus hastası, doktor önerisiyle “bu nedir, ne değildir” diye araştırırken Google’daki link aracılığıyla çalışmaya katılıyor. Yani olguları bulma tarzı iyice karışık; hasta İnternet kullanacak, Google’a girecek ve oradan da onların çalışma sayfasına gidecek...

Bir Katılımcı: Ama bu bir yönden, önceden ayrıntılı bir şekilde böyle bir başvuru referansı gösteriyor orada.

H. Maradit Kremers: Belki lupuslu hastalar romatoid artrite nazaran daha erken yaştaki insanlar ve dolayısıyla İnternet kullanımı daha yaygın bir grup. Amaç o evrendeki bütün olgulara olabildiğince ulaşabilmek. Ama İnternette Amerika’daki bütün lupus olgularını bulmak diye bir şey söz konusu değil. Google araştırması yapan lupuslu olgular, Google’a girme şansı olmayan ve araştırmayan olgulardan çok daha farklı.

Bir Katılımcı: Burada daha en başta seçme yanlılığı yapılmış olmuyor mu?

H. Maradit Kremers: Evet, en başta seçme yanlılığı var zaten kesinlikle. Bu çalışmada hepsi var aslında, seçme yanlılığı da var, ölçme yanlılığı da. Ama bu yayını özellikle de protopatik yanlılıkla ilgili diye seçtik. Olgu toplamak için Google ilanı veriyorlar, “olgular insidans olgular” diyorlar. Zaten “ben lupuslu-yum” diyen 1,727 kişi buluyorlar. Başvuran 1,727 kişiyi 432’ye indiriyorlar, 124’ye indiriyorlar. Güya doktor kayıtlarına ulaşmış doğrulamaya çalışıyorlar ve diyorlar ki “bunlar 2 yıllık hastalar”. Sonuç olarak, Bengtson ve ark.’nın çalışmasındaki olgular daha eski, 9 yıllık hastalar; bu çalışmanın olguları daha yeni, yani 2 yıl önce teşhisi konmuş hastalar. Kontrolleri de yine böyle kuşkulu bir şekilde Google aracılığıyla buluyorlar. Sanırım Google’da başka hastalıkları tarayan kişilerden buluyorlar yani o da böyle bir garip şekilde. Verileri de anketle topluyorlar. Her ne kadar çalışma çok kötü bir çalışma olsa da önemli bir noktayı dile getiriyor, o da yayın özetinin girişinde dile getirilen protopatik yanlılık. Hastaların lupus semptomlarının

başlamasından sonra alkol kullanımını değiştirdiklerini gösteriyorlar. Bu çok mantıklı bir şey. Yani hastanın bir takım sıkıntıları var ve bu sıkıntılarının dolayı yeme alışkanlığında, alkol ya da sigara kullanımında değişiklikler oluyor. Çalışma işte bu değişiklikleri gösteriyor ki romatolojik hastalıklarda bu çok önemli bir şey. Örneğin miyokard enfarktüsündeki gibi hemen anında oldu ve bitti ya da enfeksiyöz hastalıkları gibi değil. Burada çok uzun bir latent/prodromal dönem var. O dönemde hastayı olabildiğince erken yakalamalıyız. Teşhis kriterlerinin başlangıç olmadığını biliyoruz yani hastalığın başlangıcı aslında çok daha önce ama hasta bizim teşhis kriterlerimizi ancak bu noktada dolduruyor. Bu çalışmada aslında alkol kullanımının lupusla bağlantılı olmadığı, sadece bulgularından dolayı, lupus bulgularının başlamasından dolayı bu insanların alkol kullanımı alışkanlığını değiştirdiği gayet güzel gösterilmiş. Ama gerçekten dediğiniz gibi burada seçme yanlılığı da var.

H. Yazıcı: Benzer durum tabii kalp hastalığı için de var. Acaba Şimdi birinci öğrenmek istediğim şey; az miktarda, alkol içmenin miyokard enfarktüsüne engel olduğuna dair bir sürü laf var etrafta. Bu veriler benzer şekilde toplanmış veriler mi? Yani burada böyle bir yanlılık var mı? Yoksa az alkol alanlar–almayanlar arasında miyokard enfarktüsü ile ilgili veriler gerçekten var mı etrafta?

H. Maradit Kremers: Şimdi ben kesin net olarak bilmiyorum ama sanıyorum ki miyokard enfarktüsü ve alkol kullanımı bulguları daha uzun, çok büyük prospektif çalışmalardan elde edilmiş. Kardiyologların romatolojiye nazaran avantajı bu. Yani alkol kullanımıyla ilgili detaylı verileri topluyor ve o insanları zaman içerisinde takip ediyorlar.

H. Yazıcı: İnşallah öyledir, ona tekrar dönüp bakacağım.

H. Maradit Kremers: Kardiyolojide öyle bir avantaj var. Çünkü romatolojide 100,000’de 50-100 kişi hasta oluyor. Ama kardiyovasküler sonuçlara (outcomes) baktığınız zaman, herkes eninde sonunda kalp hastalığından ölüyor zaten. Ölümünün yarısı kalp hastalığından oluyor. O yüzden onların sonuçları çok daha sık

olduğu için onlar güzel kohort çalışması yapabiliyorlar.

H. Maradit Kremers: Bu oturumdaki diğer başlığımız kohort çalışması. Örneğimiz de bununla ilgili olacak. Önce kohort çalışmasının özelliklerini bir hatırlayalım. Kohort çalışması daha kolay çalışma. Veriler nasıl toplanacak? Prospektif, retrospektif, karışık olabilir. Tarihsel kohort (*historical cohort*), prospektif kohort gibi terimler de kullanılıyor. Ama genellikle prospektif demek, bir araştırmanın başlangıcından, kohortun oluşturulmasından ileriye doğru bütün hastaların takip edilmiş olması demek. Retrospektif, araştırmacının bulunduğu andan eski kayıtlara gidip verileri toplamasını ifade ediyor. Karışıkta ise araştırmacı ortada bir yerde başlıyor. Eski hastaların kayıtlarını çıkarıyor ve yeni hastaları da eski hastalara yavaş yavaş ekliyor.

Kohort çalışmasının bir başka özelliği, kohorta olguların katılmasının açık ya da kapalı olması. Açık demek, her yeni hasta geldiğinde kohorta katmanız demek. Bir yıl, 2 yıl, 3 yıl içerisinde gelen hastaları, geldikçe kohorta katıyorsunuz.

Başka bir seçenek de özellikle kütük (*registry*) çalışmalarında gündeme gelen ilaç tedavisi kullanımı. Kimi zaman, örneğin bazı biyolojik ilaç kütüklerinde olduğu gibi sadece ilaca yeni başlayanların katılması söz konusu olabiliyor. Yeni başlayanları katmanın avantajı, yan etkilerin genellikle ilaca ilk başlandığı dönemde görülmesi. Bazıları ise bütün hastaları katıyor. Bunlar hep metodolojik çalışmayı düzenlerken, düşünerek verilen kararlar.

Karşılaştırma kohortu kaynağı ise iç veya dış olabilir. Örneğin bizim Mayo Klinik’teki çalışmalarda romatoid artritte takip ettiğimiz hastalar ve bir de kontrol kohortu var. Aslında buna kontrol dememem lazım tabii ki; karşılaştırma kohortu demek gerek. Bunlar romatoid artrit olmayan hastalar. Verileri romatoid artritli hastalarda ne kadar miyokard enfarktüsü görülmüş, romatoid artritli olmayan kohortta ne kadar hasta görülmüş diye karşılaştırıyoruz. Bazen de bu karşılaştırma grubu olmuyor ve hasta grubunda ne kadar olgu görmüşüz, toplumda ne kadar görülüyor onu karşılaştırı-

yoruz. Wegener örneğinde kontrol kohortu yok, dışarıdan ülke temelinde verilerle karşılaştırma yapıyor.

Kohort çalışmasının aşamalarına gelirsek; ilk aşama olguların tanımı ve izlem süresinin belirlenmesini kapsayan kohortun saptanmasıdır. Bunu risk faktörleri ve tedavi değişikliklerinin kaydedilmesi izler. Burada önemli olan, risk faktörlerinin değişiyor olabileceği unutulmadan, sadece sıfır noktasında değil hastanın her gelişindeki ya da hasta ile olan her iletişimdeki tedavi değişikliklerinin kaydedilmesidir. Bir diğer aşama ise tüm sonuçların (*outcomes*) ve diğeri de karıştırıcı faktörlerin kaydedilmesidir. Karıştırıcı faktörler de risk faktörler gibi benzer şekilde, çalışmanın devam ettiği süreç içinde sürekli kaydedilmelidir. Son aşama ise analizdir.

Tedavi değişiklikleri, analiz açısından çok önemli olan tedavi bilgilerinin doğru kaydedilmesiyle izlenmelidir. Tedaviler dönem dönem ya da sürekli olabildiğinden ve aynı tedaviyi alan her hastada farklı paternler gösterebildiğinden analiz de çok zor olabilmektedir.

Tedavi bilgisinin toplamada çeşitli kaynaklardan yararlanılır. Bunların başında doğrudan hastadan elde edilen bilgiler gelir. Doktor kayıtları, eczane kayıtları, SGK kayıtları ve laboratuvar kayıtları olabilir. Doğrudan hastadan elde edilen bilgiler bazen doğru olabilese de doğru bir tedavi bilgisi toplayabilmek için sanırım çoğu zaman söz konusu kaynakların hepsini kullanmak gerekir.

Sonuçlar (*outcomes*) morbidite ve mortalite, etkililik ya da iyi etkiler (*effectiveness*) veya yan etkiler olabilir. Son yıllarda romatolojik hastalıklarda sonlanım olarak en çok bakılan yan etkiler genellikle kardiyovasküler olaylar, enfeksiyonlar, kanser, ülser ve kanama ile hamilelik döneminde ilaç kullanımı ile ilgili etkilerdir. Olgu-kontrol çalışmasında ölçüm hatası, olguların ve kontrollerin farklı bir şekilde hatırlanması ya da sigara örneğinde olduğu gibi risk faktörünün kontroller arasındaki dağılımının farklı olmasından kaynaklanır. Kohort çalışmasında sonuçların toplanması sırasındaki ölçüm hatası ise, hasta ve karşılaştırma grubundaki sonlanımların farklı belirlenmesi yani

sensitivite ile veya sonuç olmayan olguların sonuç diye sayılması yani spesifite ile ilgili olabilir. Örneğin enfeksiyonlara bakılırken, hasta grubundaki enfeksiyonları bulma çabası kontrol grubundan farklı ise bu süregen olarak yanlış ölçüm hatasına yol açar. Ya da örneğin biyolojik ajan kullanan hastanın olasılıkla doktora daha sık gelmesi ile karşılaştırma grubundaki hastanın daha seyrek gelmesi durumunda daha sık kontrole gelen hastadan detayları toplama olasılığınız karşılaştırma grubundaki olgulara nazaran daha fazla olacağından verilerin toplanması birbirinden farklı olacaktır. Bu ölçüm hatası örnekleri sensitivite ile ilgilidir. Bunun dışında, örneğin büyük kütüklerde yapılan çalışmalarda bir enfeksiyon ya da bir teşhis kodu şeklindeki kodların geçerli olup olmasına bağlı durumlar yani sonuç olmayan olguların sonuç diye sayılması durumları da çalışmanın spesifitesini etkileyen ölçüm hatası örneği olarak verilebilir.

Karıştırıcı faktörlerin kaydedilmesi aşaması da çok önemlidir. Örneğin romatoid artrit ağır seyretmesi karıştırıcı bir faktördür. Eğer biyolojik ajanlar ve kalp krizi arasındaki ilişkiyi inceliyorsak, biyolojik ajan alan hastalar genellikle ağır seyreden hastalardır ve hastalığın ağır seyrettiği kişilerde risk daha fazladır. Bu örnekte romatoid artrit seyrinin, araştırılan ilişkideki nedensel yolda yer almaması çok önemli bir kavramdır.

Endikasyondan doğan yanlılık (*confounding by indication*) da çok önemli bir kavram olarak karşımıza çıkıyor. Örnek olarak gastro-intestinal risk açısından koksiblerle NSAİD'leri karşılaştıran bir çalışmadaki yanlılığı verebiliriz. Çünkü koksib kullanan hastalar mide kanaması riski daha yüksek olan hastalardır ve piyasaya ilk çıktıkları dönemde, zaten ilacın kullanımı önerilerinde de yazdığı gibi doktorlar ilacı daha ziyade gastrointestinal riski yüksek olan, daha önce kanaması olan hastalara veriyorlardı. Buna bağlı olarak ortaya bir endikasyondan doğan yanlılık çıkar. Fakat bu dönemde koksib kullanımı ve kalp krizi riski ilişkisini araştıran bir çalışma yapıldığında bu tür bir yanlılık problem olmayacaktır çünkü doktorun koksib yazarken hastanın kalp riskini göz önüne alması söz konusu değildir.

Bugünkü ikinci örnek çalışmamız Wegener granüloatozu ile ilgili, Danimarka’da yapılmış bir çalışma [3]. Burada veriler geriye dönük olarak toplanmış. Danimarka’da belirli bir zaman diliminde hastaneye başvuran Wegener hastalarının kayıtlarını almışlar. Danimarka küçük bir ülke olmasına karşın epey olgu (293) bulmuşlar. Kohorta olguların katılımı açık. Yani o dönem içerisindeki her yeni hastayı çalışmaya almışlar. Olguların tanımı ve izlem süresi ile ilgili olarak tanıyı doğrulamak için hasta kayıtlarını incelemişler. Fakat hasta kayıtlarında tanıyı kesinleştirmek için ne kadar bilgi olduğunu tahmin etmek zor. Örneğin romatoid artritli hastalarda ACR kriterlerine bakılıyor. Ama eğer orada kriterleri doktor kaydetmemişse kayıtlara bakıp hastanın kriterlerin ne kadarını doldurduğunu bilmek kolay değil. Romatolojide geriye dönük kayıtlara bakarak araştırma yapmak biraz zor. Örneğin romatolojik çalışmalar da da eklem sayıları genellikle kaydedilmiyor.

Karşılaştırma kohortu kaynağı burada dışarıdan. Sanırım “Danimarka’da miyokard enfarktüsü hızı nedir?” ve “Ben bu hastalarda kaç olgu buldum? sorularını soruyor. Bu Danimarka’daki hızlara bakarak kaç tane olgu beklerim?” tarzında dışarıdan karşılaştırma verilerini topluyor. Tüm sonuçların kaydedilmesi ile ilgili olarak miyokard enfarktüslü hastaları bu luyor çalışmada. Tabii eğer, romatoid artrit örneğinde olduğu gibi, bu hastalarda ani ölümler ya da sessiz miyokard enfarktüsü gibi olaylar daha fazlaysa onları kaçırmış oluyor

Miyokard enfarktüsü öyle bir şey ki genellikle ortalama miyokard enfarktüsü geçiren hastaların aşağı yukarı %50’si hastaneye ulaşıyor. Sonuç olarak kimisi yolda, kimisi evde ölüyor. Ülkedeki miyokard enfarktüsü insidansı kullandığında, bunun sadece hastaneye ulaşan hastalara bağlı insidans olduğu unutulmamalı. Bu durumda daha hastaneye ulaşamadan oluşan ani ölümlerin varlığı atlanmı oluyor. Yani çalışma sonuçların tamamını yakalayamıyor. O zaman da riski yanlış, düşük tahmin ediyor.

H. Yazıcı: Onun tam tersi de var ve seçme yanlılığına güzel örnek oluşturuyor. Çünkü bütün dünyada Wegener granüloatozuna tanım

üzerine hastaneye yatırıp bakanların iyi bir kısmı nefrologlar; Kuzey Avrupa’da da öyle. Onlar genellikle hipertansiyonla da beraber onları yatırıyorlar, tabii Wegener granüloatozunun çok hafif şekilleri de var, yatmadan romatoloji polikliniklerinde takip edilenler de var ortada. Buradaki ölümler, Wegener’in kendisinden de, hipertansiyondan da olabilir. Bu olasılık göz önüne alınmış mı? Wegener’in seyri çokça tek düze değil.

H. Maradit Kremers: İşin içine tedavi girince durum daha da zor oluyor. Bütün bu konuştuklarımızı özetlemek gerekirse, eğer bir çalışmanın sonuçları pozitif ise burada karıştırıcı faktörler var mı diye sormak gerekir. Örneğin bir ilacın etkisini bildiren, bu ilaç koruyor ya da risk faktörü gibi bir bilgi varsa, ilacı terchen iyi veya kötü prognozlu hastalara veriyor olabilirler mi? Karşılaştırılan gruplarda risk faktörleri farklı mı toplanmış? Bazen karşılaştırma grupları da apayrı oluyor. Veriler tamamen farklı toplanmışsa onun detaylarını düşünmek lazım. “Evrene genellenebilir mi ve başka çalışmalar ne gösteriyor acaba?” diye bakmak lazım. Eğer çalışmanın sonuçları negatifse, çünkü Kırım Kongo örneğindeki makalede olduğu gibi, çalışmanın gücü yeterli mi? Yani bu sonuca varmışlar ama bu sonuca varmak için gerçekten çalışmanın gücü yeterli mi? Veriler nasıl toplanmış? Karşılaştırma grupları neler? Rastgele ölçüm hataları olabilir mi? Rastgele hatalar olduğu zaman başka çalışmalar ne gösteriyor? Bütün bunlara dikkat etmek gerekir.

Bir Katılımcı: Dünkü Kongo çalışmasını söyleyince, orada endikasyondan doğan yanlılık var mı? Sanki orada bir önyargıyla bir şey göstermemek amaçlanıyor yani oradaki niyet bir şeyi göstermek değil de ya da pozitif bir şeyi göstermek değil de negatif bir şeyi göstermek ve bunun için önyargıyla başlanmış.

H. Maradit Kremers: Orada bir kere prototatik yanlılık ya da “*immortal time bias*” gibi bir yanlılık var. Çünkü hastalık çok hızlı seyreliyor. Aslında bugünkü ikinci interaktif toplantıda görüşülecek romatoid artrit makalelerinde de aynı şey söz konusu. Diyor ki, “hastalığın hangi aşamasında ilacı verdiyseniz, gözleyece-

ğiniz etkinlik farklı olacaktır.” Orada da aynı şekilde gösterildiği gibi hastalığın hangi aşamasında ilacı vermişseniz, ya etkili olacak ya da artık çok geç olmuş olacak. Örneğin DMAR’lar; erken verildiğinde başka bir sonuç elde ediliyor. Öyle bir yanlılık var. Ama bir de “*immortal time bias*” var yani miyokard enfarktüsü ve statin kullanımı örneğinde gösterdiğim gibi, ilacı alabilmek için hastanın yaşaması yani o noktaya varması lazım. Ertesi gün ölen hastanın ilacı alma şansı olmuyor.

Moderatör: Hilal Hanım’a çok teşekkür ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Bengtson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatology* 2002;41:563-71.
2. Wang J, Kay AB, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Alcohol consumption is not protective for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:345-8.
3. Faurschou M, Mellekjær L, Sørensen IJ, Svalgaard Thomsen B, Dreyer L, Baslund B. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener’s granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1187-92.

İTERAKTİF OTURUM II

B. Çakır, H. Maradit Kremers

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara
Mayo Klinik Epidemiyoloji Bölümü,
Rochester, MN, ABD*

İnteraktif Makale Tartışması: Yanlılık II

V. Hamuryudan (Moderatör): Bu oturumda yanlılık örneklerine devam ediyoruz. Banu Çakır da bize klinik çalışmaların özellikleri ve sık hata kaynakları ile birlikte iki klinik çalışma örneği sunacak. Banu Hanım, buyurun.

B. Çakır: İki tane makalemiz var. Her iki makale de, birinci interaktif oturumda tartıştıklarımızdan farklı olarak, klinik çalışma.

Birkaç yıldır bu toplantılarda hep farklı çalışma tiplerini ve hata kaynaklarını konuştuk. Hatta geçen yıl, özellikle ilaç araştırmalarında etkiyi, gerçek etkiyi bulmak için klinik çalışmalara ihtiyacımız olduğunu ama faz-4 çalışmalarının da kullanıma girmesi gerektiğini ve faz-4'lerle gözlemsel araştırmaları karşılaştırarak klinik çalışmaların da sanıldığı kadar mükemmel çalışmalar olmadığını, onların da sınırlılıkları olduğunu dile getirdik. O zaman hangisini seçeceğimize duruma ve amacımıza göre kendimiz karar vermemiz lazım.

Gözlemsel araştırmalardaki hata kaynaklarına baktığımızda önce Tip 1 hata vardır. Bu rastgele hatadır ve hiçbir şekilde önlenemez. Ama bunu p değeriyle ölçebiliriz. Bir de betayla ölçtüğümüz Tip 2 hata vardır. Onu önlemenin birtakım yönleri var. Baştan çalışmanın gücüne yani *power*'ına bakıyoruz. Bunlar gözlem çalışmalarında var, deneysel çalışmalarda da var.

Üçüncü olarak karıştırıcı faktörler var ve bunlar oldukça ayrıntılı olarak dünden beri ele alındı. Randomize klinik çalışmaların özellikleri ya da klinik çalışmaların önemi işte karıştırıcı faktörlerde ortaya çıkıyor. Olgu-kontrol tipi çalışmalarda karıştırıcı faktörü kontrol etmenin ne kadar zor olduğunu gördük. Kohortlarda biraz daha kolay, kesitsellerde ise yine zor. Karıştırıcı faktörlerle başa çıkma yöntemi olarak aslında biz özellikle randomize olmak üzere klinik çalışmaları yapıyoruz. Randomizasyon bizi, bildiğimiz ve bilmediğimiz bütün karıştırıcı faktörlere karşı güvenli kılıyor. Ama bazı sorunlar var ve bugün örnek makalelerle onu konuşacağız.

Eğer randomizasyonu en ufak bir şekilde de olsa bozarsak çalışmaya devam ederken bir

de bu randomizasyonun getirdiği bütün karıştırmacı faktörlerle ilgili kontrolümüzü yine kaybetmiş oluyoruz. O zaman bir randomize klinik çalışma yapıyorsak, randomize dediğimiz andan itibaren her şeyi sabit kılmamız lazım. Bu da her zaman çok olası değil.

Gözlemsel çalışmalarda yanlılık deyince seçime ya da bilgi toplamaya bağlı yanlılıklardan sık bahsediyoruz. Bu yanlılıklar acaba randomize klinik çalışmalarda hiç mi yok? Asıl sıkıntı, randomize klinik çalışmalarda da önemli yanlılık olabiliyor: Bir cins seçime bağlı ya da grubu belirlemeye bağlı yanlılık. O da klinik çalışmalarda, çalışmanın genellenebilirliğini engelliyor. Klinik çalışmalar çok güzel, etkiyi olduğu gibi gösteriyor ama sonuçları kimi örnekte önemli bir sorun. Randomize klinik çalışma için her ne kadar “tamam bu bizim istediğimiz mükemmel araştırma tipi” desek de genelleme ile ilgili sıkıntımız var. Acaba biz yine gözlemsel çalışma mı yapsak? Yine çok tartıştığımız bir soru, daha öncelerinde de konuştuk, faz-4 çalışma mı, gözlemsel araştırma mı? Faz-4 çalışma neden gerekli? Özellikle faz-3 araştırmada, ruhsatlandırma öncesinde, biz her ne kadar etkililiğe baktıysak da hastanın güvenilirlik verisi için bir süre izlenmesi lazım. Faz-4 çalışma daha uzun bir çalışma ve büyük, daha heterojen bir grupta çalışmak hoş ama yine de gözlemsel araştırmalara da ihtiyaç var. Randomize faz-4 bir araştırma, klinik bir araştırma olduğu için her şey mükemmel gitse de ne yazık ki yaşam mükemmel değil. Klinik araştırmada da mutlaka hata kaynağı var. O zaman yaşamda gözlemsel araştırmalara da yer var.

Bu bağlamda, çünkü konuşmada Önder Bey’in gündeme getirdiği Kırım Kongo kanamalı ateşi makalesi ile ilgili de birkaç yorum yapmak istiyorum. Hatalı ya da değil ama makalenin geldiği nokta ribavirinin destek tedavisine göre üstün olmadığı. Burada, “çalışmanın şu hataları varsa bunları göz önünde bulundurmak lazım” denmeli. Çalışmanın hatası yoksa, gücü düşükse, yine daha güçlü daha değişik çalışmalar yapılması belirtilmeli. Bu aşamada eminsek, o zaman destekleyici tedaviye üstün olmamakla birlikte zararı olup olmadığına da

bakmak lazım. Zararı yoksa bir grup insan bunu yine isteyebilir. Fakat bir gözlemsel araştırmada hastaya zarar var dendiğinde hiçbir zaman randomize klinik çalışma önerilemez. Randomize klinik çalışma zaten etik olarak çok sorumluluk isteyen bir şeydir. Hastaya potansiyel zararı olmadığını söyleyeceksiniz ki sonra randomize klinik çalışma yapacaksınız. Sonuç olarak o yayında beni en çok rahatsız eden bu yön idi. “Gözlemsel araştırmayla sonuca karar veremiyorum, o zaman randomize klinik çalışma yapılınsın” denebilir ama randomize klinik çalışma yapılınsın kararı hiçbir zaman hastanın zarar göreceğini bile bile verilemez.

Bugün iki örnek makalemiz var. İlk çalışma romatoid artritli hastalarda anti-TNF alfa ajanlarının kullanımıyla ilgili [1]. Randomize klinik çalışmalarda romatoid artritlerde bunların çok etkili olduğu gösterilmiş. Bu gerçekten genellenebilir mi? Bunun genellenebilirliğinin ölçütü nedir? Eğer normal popülasyondaki insanlar ve romatoid artritli hastalar bu randomize klinik çalışmalara alınan insanlara benziyorsa, o zaman randomize klinik çalışmalardan (kulağımızı biraz öbür taraftan göstermek ama) geriye dönüp bakarak “bu durumda bunlar topluma genellenebilir” diyebiliriz.

Bu örnek çalışmamızda araştırmacıların ellerinde Tennessee, Nashville’den iki romatoid artrit kohortu var. Bunlardan biri erken dönemli romatoid artrit olgularını içeren bir kohort, diğeri de ortalaması 4.5, 4.9, 5 yıl gibi olan, daha geç dönemli romatoid artritli olgular. Bunları iki klinik çalışma grubuyla karşılaştırarak, bu olgular gerçekten benzer mi, yani randomize klinik çalışmalara alınan gruptaki insanlar toplumdaki diğer romatoid artritli olgularla benzerlik gösteriyor mu diye yapılmış bir karşılaştırılmalı çalışma. Çalışmanın tipini kesin olarak nitelemek biraz zor. Aslında her çalışmaya bir tip bulmak zorunda değiliz ama irdelersek burada iki tane kohort, iki tane de randomize klinik çalışma var. Onları birebir alıyolar, dolayısıyla bir kohortla bir randomize klinik çalışmanın gruplarını karşılaştırıyorlar. Bunların benzer olup olmadıkları çok önemli. Bu noktayı örneklemek gerekirse; bir çalışma yapıyoruz ve çalışmada bir grup hastayı kaybe-

diyoruz. O hastaları kaybettiğimiz zaman, dün Dr. Boers'in de söylediği gibi, bir takım analizler yapıyoruz. Yaptığımız ilk analiz kayıp verilerle elimizdeki kişilerin birbirlerine benzer olup olmadıkları. Bunun önemi elimizdeki kişilerin tüm kişileri temsil edip etmediği ile ilgili. Burada da eğer bu kohorttaki kişilerle randomize klinik çalışmadaki kişiler temel özellikler, hastalık özellikleri açısından, birbirlerine benzerlik gösteriyorsa, o zaman bu ilaç randomize klinik çalışmalarda iyi geliyorsa, bu grupta da iyi gelir ya da topluma da genellenebilir gibi bir yargıya gitmeye çalışacağız.

Burada bu iki kohortun da toplumdaki tüm romatoid artritlileri temsil edip etmediğini tartışmakta yarar var. Romatologlar tarafından daha iyi değerlendirileceği düşüncesiyle birlikte üzerinden geçelim istiyorum. Bu kohortlardan biri erken (*early*) romatoid artrit olgularının olduğu ve bu nedenle kohort E adını verdikleri, 232 romatoid artrit hastası tarafından oluşturulmuş kohort. Hastalar, Nashville'de çalışan 5 tane romatoloğun özel ofisine, Şubat-Ekim 2001 arası gelen ve semptomları 1998 yılında itibaren başlamış olan kişiler. Bunların ortak özellikleri, bu gruba girmeleri yani kohort olma sebepleri.

Bunlar, etanersept ile metotreksatın karşılaştırıldığı ERA klinik çalışmasındaki hastalarla karşılaştırılıyor. Kriterlerine baktığımızda karşılaştırılan gruptakiler de hep erken dönemli hastalar. Dolayısıyla bu erken dönem kohorttan da daha önce hiç metotreksat kullanmamış hastaları alıyorlar. Burada da, belki yanlışlıkla bağlamında tartışabileceğimiz iki şey yapıyorlar. Diyorlar ki, hastanın metotreksat kullanmamış olması gerekiyor ama iki grup hasta var: Biri, ben uzun süredir hastayım, daha önce size de geldim ama hiç metotreksat kullanmadım diyenler; ikinci grupta da ben size ilk kez geliyorum ve hiç metotreksat kullanmadım diyen hastalar. Bu iki gruba farklı farklı muamele etmişler. Belki hekim, hastalık bulguları çok ortada olmadığı için hastaya ilk aşamada metotreksat vermemiş olabilir. Belki bunlar, bu uzun süredir izlenen ama bugün itibarıyla ilaç almayan, daha hafif olgular, diğerleri ise biraz daha ağır olgular olabilir. Böyle bir hata

olmasın diye bu grupta iki subgrup analizi yapıyorlar.

İkinci kohorta da eski (*long-term*) kohortu temsilen kohort L adı verilmiş. Bu kohort bir akademisyen romatolog tarafından haftada bir muayene edilen ve aynı dönemde ardışık gelen 152 hasta tarafından oluşuyor. Bunlar, ortak özelliğinin uzun dönemli romatoid artrit hastaları olması sebebiyle de ATTRACT çalışmasıyla karşılaştırılıyorlar.

Dolayısıyla çalışmadaki kohort E'deki hastalar ERA klinik çalışma grubundaki insanlarla ve akademisyen romatologa gelen kohort L'deki hastalar da ATTRACT çalışmasındakilerle benzeşiyorsa bu sonuçlar topluma genellenebilir diye bir sonuç çıkaracaklar. Makalede 1. grubun karşılaştırılmasında, ilk kez doktora gelen, romatoid artrit yakınmaları olan ve metotreksat kullanmamış 19 hastaları var. Bunların kaçının ERA klinik çalışmasının kriterlerini karşıladığına bakıyorlar. Kriterlere göre sayı giderek azalıyor ve sonuçta 19 kişiden 8'inin, aslında eğer alınmış olsaydı o randomize klinik çalışmaya alınma kriterlerine sahip olacağı görülüyor. Bu grupta bir de daha önceden de doktora gelmiş ama metotreksat kullanmayan 36 kişi var. Onların arasından da %31'i benzer özelliğe sahip. Ama tüm gruba baktığımız zaman, bu erken dönemli romatoid artrit yakınması olan kişilerin ancak %37'si randomize klinik çalışmaya alınabilirlerdi diye görünüyor. Yani o zaman o randomize klinik çalışmanın verileri bu grup insanın en iyi olasılıkla ancak %37'sine genellenebilecek sonuçlar. Bu da baştan, o özellikteki romatoid artritlilerin kabaca %60'ına genellenemeyecek sonuçlar demektir.

Uzun dönemli semptomları olan ikinci kohorta baktığımız zaman bu açıdan daha da kötü olduğu görülüyor. Bu grupta sayı 152 kişiden iniyor ve ancak %5'i ATTRACT çalışmasının kriterlerini karşılayabilecek durumda görülüyor. Bu durumda, bizim elimizdeki romatoid artrit olgularından gittiğimiz zaman aslında randomize klinik çalışmalara giren kesim romatoid artritli kişilerin özelliklerinin farklı olduğunu görüyoruz, diyorlar. Dolayısıyla anti-TNF alfa tedavisi her ne kadar metotreksattan

daha etkili görünüyorsa da randomize klinik çalışmalarda, tüm bu hasta popülasyonunda gerçek olmayabilir deniyor. Ama öte yandan, çünkü örnekte olduğu gibi, ilaç hiç kullanılmıyorsa dememişler. Demek ki bu gruba uygun da çalışmalar yapılması lazım. Yani bu dışlanma durumunda olan bir grupta %60, diğer grupta %95 kişi kimse o kişilerde de benzer çalışmalar yapılmalı ki biz orada da anti-TNF alfa tedavisinin etkili olup olmadığını gösterebilelim diyorlar.

Şimdi bu çalışmada ne tür hatalar var, birlikte tartışalım derseniz. Bir, bu çalışmada da belli olmak üzere, klinik çalışmaya seçtiğimiz hastalar eğer toplumdaki hastaların hepsini temsil edemiyorsa ya da geneli temsil edemiyorsa, bir dış geçerlilik ya da genellenebilirlik problemi söz konusudur. Bu çalışmanın en önemli özelliği bu. Bunu göstermek için yapılmış zaten. Yani bize bunu ispat etmek için göstermiş. Bu romatoid artrit olguları da özellikle daha uzun dönemli takip hastaları olursa, bu çalışmanın uzun dönemli hastaları temsili iyice düşük. O yüzden iyice sıkıntı yaratıyor. İkincisi, randomizasyonu...

H. Yazıcı: Sizin demin dediğinizden de geçilerek ve altını çizerek, bu çalışmanın amacı kontrollü klinik çalışmaların genellenebilirliğinde sorun olduğunu göstermek bakımından vurgu yapmak ve kullandığı kontrol grubu da bunu göstermek için. Yusuf Yazıcı, Tennessee'deki romatoid artritliler, New York, Brooklyn'deki romatoid artritlilere ne kadar uyuyor?

Y. Yazıcı: Çok uymuyor. Bizim yaptığımızda da öyle idi. Hem belirli romatolojik hastalarda yapmıştık, hem de bizim kendi hastalarımızda bakmıştık. Tennessee'dekilerin %95'i beyaz. Bizim yaptığımızda %30'u beyaz, %30'u zenci, %30'u hispanik çıkmıştı. Ancak bu böyle de olsa bir şeyi daha belirteyim: Nasıl bütün anti TNF'lerin, yeni çıkanların da dahil, fiyatı hep kabaca aynı oluyorsa, yıllık 18,000 dolar dolayında, klinik çalışmalara girenlerin özellikleri de öyle. Klinik çalışmalara girenlerde de hep 30 tane ağırlı eklem ve 20 tane şiş eklem var! Bu çalışma Sırbistan'da da yapılırsa, Arjantin'de de yapılırsa, Amerika'da da yapılırsa hep aynı şey çıkıyor.

Bir Diğer Katılımcı: Ben tartışmayı biraz değiştirmek istiyorum. Bir önceki slaytınızda görüldüğü üzere bu çalışma aslında anti-TNF çalışmalarının bu ERA, ATTRACT, TEMPO neyse, genel günlük pratiğe genellenebilirliğini test etmiyor. Çünkü eğer ERA'nın, ATTRACT'ın, TEMPO'nun veya diğerlerinin sonucu, bu ilaç romatoid artritli hastalarda etkin olursa, evet genellenip genellenemeyeceğini araştırmak gerekiyor. Ama sonuçta üzerine ısrarla basılarak söylenen bir şey var. Bu ilaçlar metotreksata dirençli veya metotreksata yetersiz yanıt veren, orta veya şiddetli aktif, romatoid artritli hastalarda etkilidir deniliyor. O yüzden de açıkçası kendi içinde bakıldığında bu çalışmaların sonuçlarının bence genellenebilirliğinin sorunu yok. Ama şu var, bu klinik çalışmalar günlük pratiğimizi yansıtıyor mu? Evet, yansıtmıyor. Bu buradan da çıkıyor, daha sonra yapılan çalışmalardan da çıkıyor. Günlük pratiğimize çok uymuyor ama bu, mevcut çalışmaların genellenebilirliğinin sorunu değil bence. Bu makaleden çıkacak sonuç bu çalışmaların genellenebilirliğini test etmek değil. Bu, günlük pratiğimize yakın mı? Değil. Bizim de benzer pratiğimiz var, bizim de anti-TNF alan hastalarımız yaklaşık tüm hastalarımızın %10'u kadar; hiçbir zaman %40'ı değildir, ama netice itibarıyla bizim de anti-TNF'lerle elde ettiğimiz yanıt bu çalışmalardan elde edilene benzer yanıtları çünkü kullanma endikasyonlarımız benziyor.

B. Çakır: Burada bir şey söylemek istiyorum. Aslında çok iyi bir şey söylediniz. Aynı dili kullanmadık muhtemelen. Şimdi genellenebilirlik demek çalışmanın herkese uygulanabilmesi demek değil. Yani epidemiyolojik anlamda genellenebilirlik, Türkçe'de, dilimizde kullandığımız "herkese uygulanabilir" demek değil. Çalışma, yaptığını varsaydığı şeyi, yani çalışmanın sonuçlarını "ben bu grup insan için söylüyorum" diyor. Bu grup insan için bir şey söylüyor. Şimdi o anlamda da bunun genellenebilirliği, o grup insanı günlük pratikte bulup isterseniz bir odaya, laboratuvara sokun burada uygulayın, isterseniz günlük pratiğinizde uygulayın aynıdır anlamına gelir. Yani genellenebilirlik bu kadar zaten. Ama bu çalışma, çok güzel söylediniz, buradaki uygulanabilirliğin

günlük pratiğimizi yansıtmadığını, yani buradaki uygulanabilirliğin, bu grup insan için günlük uygulamada öyle olmadığını gösteriyor. Peki, neden olmuyor? Demek başka faktörler var. İlk olarak, aslında bir kısmını, hocamın da söylediği bir kısmını makalede kendi söylemiş; bir kısmını Yusuf Bey de söyledi. Yani, örneğin, bizim pratikte baktığımız eklem sayısı uymuyor olabilir diyor. İkincisi bu kişileri alırken, mesela bu çalışmayı başka bir yerde daha yayımlamışlar, orada yayımlarken bu kişilerin izlemi sonundaki son durumuna bakmışlar; tüm o hasta popülasyonunu tanıtmak için. Ama burada örneğin ilk yılki ilk muayenesine bakıyor; hemen başlamadı. Orada da bir hata yapılmış olabilir diyor, dozlar değişmiş olabilir diyor. Bir de tam demin Hasan Hoca'nın dediği şey şu mu acaba? Yani bu çalışmada sadece hastanın klinik bir takım şeyleri için eş kılmaya (*match* etmeye) çalışmışlar. Çalışmaya dahil edilme kriterlerinde işte eklem sayısı, sedimentasyonu vs. var ama bunun dışında hasta başka bir ilaç kullanıyor olabilir, ko-morbiditesi olabilir, sizin dediğiniz gibi, ırk olabilir vs. Onların hiçbirisi burada zaten kontrol edilmiş. Dolayısıyla o faktörler de olduğu zaman günlük pratiğe aynı toplumda bile, bu Tennessee'de de olsa yansıtmayabilir.

H. Yazıcı: Afedersiniz, hepinizin lafınızı bal- la kestim. Benim demek istediğim başka. Benim demek istediğim çok sık kullanıldığı gibi *external validity* veya genellenebilirlik, aynen spesifite gibi tek başına kullanılması hatalı bir laf. Bu çalışmanın *external validity*'si yok. Bu *external validity*'i tanımlamamız lazım. Bu çalışmanın genel siyahlar arasındaki genellenebilirliği azdır, sarılar arasında azdır, üç tane olanda azdır gibi o lafları söylediğimiz zaman, o zaman daha iyi tanınabilir. Sadece *external validity*'si azdır demek tek başına bir anlam ifade ediyor ama çok şey ifade etmiyor. Onun nerede olduğunu daha spesifik söylememiz lazım.

B. Çakır: Makalede ERA'nın alınma kriterleri var. Dolayısıyla eğer ERA iyi bir çalışmaysa bu kime genellenecek? Yani içsel olarak internal validitesi güçlü bir çalışmaysa kime genelleyeceğiz? Daha önce hiç metotreksat kullan-

mamış; 12'den fazla hassas, 10'dan fazla şiş eklemi olan, romatoid faktörü pozitif olan ya da radyolojik olarak erozyon gösteren, sabah tutulması sertliği 45 dakikayı geçmiş, sedimentasyon hızı 28'in üstünde, C-reaktif proteini 2'nin üstünde olan kişiler söz konusu. Ama burada dediğiniz gibi hiç ırk farkı yok. Hiç kadın-erkek farkı yok. Dolayısıyla bu çalışmayı yapan kişi bu özelliklerin örneğin kadın hastalarda erkek hastalardan farklı olduğunu düşünmüyor. Benim sonuçlarım kadına da erkeğe de genellenir diyor. Eğer öyle bir şeyse bir alt grup analizi yapmak lazım. Ben şimdi bu konuşmamızdan genellenebilirliğin kime ya da hangi gruba yapılacağını da tanımının yapılması lazım geldiğini öğrendim.

H. Yazıcı: O laf da şimdi aklıma geldi benim zaten.

B. Çakır: Bu çalışmada güzel bir takım şeyler yapmışlar. Onları da vurgulamak isterim. Alınma ve dışlanma kriterlerini detaylı olarak yazmışlar. Onun dışında çalışan kohortların da özelliklerini seçmişler ama örneğin bu kohortlar da diğer romatoid artritlileri ne kadar temsil eder sorusunu tartışmamışlar. Yani bir tane si bir akademisyen ve haftada bir muayene yapıyor, öbürü de 5 tane değişik özel çalışan hekim. Bunlara kimler gidebiliyor, ne özellikte insanlar gidiyor, nasıl bir ödeme yapıyorlar, ne yapıyorlar, o konuda da belki biraz bilgi olabilir.

Yine hoş bir şey, dün Önder Bey'in konuşmasından hatırlarsak, yine Kırım Kongo'da örneğin ilk 8 gün içinde örtüşüyorlardı, hatta ribavirin daha kötü görünüyordu, ondan sonra ribavirin arayı açıyordu ama tümüne bakınca ribavirin etkili değil diyor. Oysa 8. günden bir kesim yapsa belki 2. yarı etkili olacak. Bu da benzer bir şey. Burada bir olası karıştırıcı faktör rol oynayabileceği için hastalığın şiddeti doktorun metotreksatı erken dönemde başlamasına neden oluyorsa, bu grubu yakalayamayacağı için o gün itibarıyla ilk gördüğü ve başlamayan hastaları, daha önce başlamayan hastalardan ayrı tutarak bir farklı analiz yapmış ama görmüş ki aynı sonuç çıkıyor. Demek ki burada bir karıştırıcılık yok. Bu makalede benim genel olarak söylemek istediklerim bunlar.

Hilal Hanım’a da bu makaleyi bize bulup gönderdiği için teşekkür ediyorum.

Şimdi dilerseniz bir de diğer makaleye bakalım [2]. Burada bir havuzlanarak (*pooled*) yapılmış analiz var, romatoid artritli hastalardaki klinik çalışmaların sonuçları farklı çalışmalardan toplanarak birleştirilmiş. Bu gibi durumlarda verilerin bir araya getirilmesinin ne kadar iyi yapıldığı da bir hata kaynağı olarak yine gündeme geliyor. Dilerseniz bir de ona bakalım, burada neler var ve neden böyle bir çalışmaya gerek duymuşlar?

Özetlemek gerekirse; romatoid artritli hastalarda fiziksel fonksiyon, bir kalıcı hasarlar, bir de geri dönüşlü hasarlar olmak üzere iki özellikte seyrettiğinden, yazarlar, “uzun dönemli hastalarda kalıcı hasar olması acaba romatoid artrite karşı verdiğimiz ilaçların etkinliğini birbirleriyle ya da plaseboyla karşılaştırırken sırf bu fonksiyonel aktiviteyi iyi ölçemememize bağlı olarak yeterince görünmüyor olabilir mi” hipotezinden yola çıkmışlar. Bunun için HAQ yani *Health Assessment Questionnaire Disability Index* kullanmışlar. Bu çalışmanın sonuçları, romatoid artritin hastadaki süresi arttıkça HAQ’a verilen cevabın azaldığını destekliyor. İlaçların birbirleriyle ya da plaseboyla karşılaştırılmasında HAQ’a verilen cevaplar farklı olabiliyor. Yazarlar, yöntem olarak 1980’den 2005 yılına kadar konuyla ilgili yapılan tüm randomize kontrollü çalışmaları bir araya getirmişler. Bunların kaçında HAQ kullanıldığına ve dönem önemli olduğu için kaçında başlangıçta, 6. ve 12. aylarda olmak üzere üç ölçüm yapıldığına bakmışlar. Geleneksel ilaçlar, biyolojik ajanlar ve plasebo olmak üzere üç grup ilacı birbirleriyle karşılaştırmış ve değerlendirmelerini yapmışlar. Sonuç olarak da tüm değerleri elimizde olan bu konuda yapılmış 42 randomize klinik çalışma saptamışlar ve bunlara bakarak, plasebo için de kontrol sağlandıktan sonra kişilerin HAQ skorlarının romatoid artrit geçirilen yılbaşına 0.37 düştüğünü ve ister aktif ilaçları birbirleriyle karşılaştırmakta ister plasebonun etkinliğini göstermekte uzun döneme gittikçe bu fonksiyonel göstergelerin etkisinin azaldığını bulmuşlar. Dolayısıyla, aslında ilacın etkisi olsa bile bu gösterilemiyor.

Yazarlar önce 6 aylık dönemdeki verileri analiz ederek fonksiyonun gösterilmesindeki etkilerin biyolojik ajanlarda klasik DMARD’lara göre daha belirgin olduğunu ama daha uzun vadede bu etkinin iki grupta da azaldığını ortaya koymuşlar. Bunun sebebinin de bir olasılıkla klasik ajanların etkisinin biraz geç başlaması olabileceğini düşünmüşler. Yani etki görüldükten sonra ister aktif iki ajan birbirleriyle karşılaştırılsın, ister aktif ajanla plasebo karşılaştırılsın incelenen romatoid artrit klinik çalışmalarında fonksiyonel düzelmeyi gösterme etkisinin zaman içerisinde azaldığı ve özellikle de biyolojik ajan tedavilerinin erken dönemdeki etkilerinin bu nedenle yeterince gösterilemeyebildiği sonucuna varmışlar. Klasik ajanlar arasında metotreksat tek başına da ayrıca değerlendirilmiş ve onda da benzer sonuçlar elde edilmiş. Buna göre yazarlar, fonksiyonel durumun kalıcı bir komponent olduğu düşünülürse ve değerlendirme için HAQ gibi bir skorlama sistemi kullanılacaksa, bu skorlama sisteminin etkiyi uzun dönemli romatoid artritlerde yeterince gösteremeyebileceği ve bu nedenle de özellikle bu grup hastada sadece fonksiyonel durumların değil aynı zamanda hastalık aktivitesini gösteren diğer objektif belirteçlerin de kullanılması gerektiğini vurgulamışlar. *American Collage of Rheumatology*, HAQ değerlendirmesini ya da fiziksel fonksiyon değerlendirmesini bir sonuç kriteri olarak aldığımızda, bu grup çalışmaları yaparken doğru sonuç alabilmek için örneklem büyüklüğünün yüksek ve daha uzun süreli takip yapılmasını önermiş.

Burada tüm çalışmalarda hastalar klasik ajan kullananlar, biyolojik ajan kullananlar ve plasebo grupları olmak üzere 3 grup inceleniyor. Makalede, “Her çalışma içerisinde bu gruplar arasında da romatoid artritlilerin hastalık süreçleri farklı ve bu süreçler hiçbir şekilde bu çalışmaya yansımamış oluyor”, deniyor. Diğer bir nokta, bizim üst üste ölçümlerde karşılaştığımız bir sorun olan *regression to the mean* ya da popülasyon ortalamasına doğru regresyon yanlılığı var. Burada bir başlangıç HAQ ölçümü, bir 6. ay ölçümü ve bir de 12. ay ölçümü var. Kişilerin kendi ölçüm değerleri de zaman içerisinde değişiklik gösterebiliyor. Dolayısıyla ölçümler, ilk ölçüm kişinin ortalama-

sından farklı olabileceği için tekrarlayan ölçümlerde de kişilerin ortalamasının kendi ölçümlerine yaklaşacağı varsayılarak zaman içerisinde popülasyona yaklaştığı için aslında biraz azalıyor gibi görünebilir. Ancak yazarlar “ama eğer bu söz konusu olsaydı 6. ayda da, 12. ayda da olurdu” yorumunu yapıyorlar.

Ayrıca değişik modeller uygulanıyor. Bu modellerden bir tanesinde, biyolojik ajanlar, klasik ajanlar ve plasebo tedavisinde 6. ayda ve 12. ayda ayrı göstermedeki farklılıklar incelenip karşılaştırılabilir olup olmadıkları çok güzel bir şekilde gösterilmiş. Bir de, çalışma tipini yani bölüştürmek suretiyle çalışmanın kollarını tamamen bozarak ve orijinal randomizasyonu bozmadan plaseboya göre üstünlüğünü almak suretiyle yeni analizler yaparak benzer sonuçlar çıktığını bulmuşlar.

Son olarak da sensitivite analizi yapmışlar. Çalışma tiplerinin kalitesine göre, yani randomize klinik çalışmaların kalitesine ve özelliklerine göre baktıklarında da hep benzer sonuçlar bulmuşlar.

Şimdi dilerseniz buradaki olası yanlışlık kaynaklarını irdeleyelim. Uygunluk açısından seçime bağlı taraf tutma olabilir. Randomizasyonda hata olabilir ya da randomizasyon doğru yapılsa da grupların atamasında hata olabilir, gruplar uygun şekilde atanamayabilir, eşit bölünmeyebilir. Bazı çalışmalarda da randomizasyondan sonra kişinin bir anda uygunluğu bozulabilir. Hasta çalışmaya gelemem, yapamam diyebilir. Ya da siz “bu hastanın tanısından emin değildik ama artık çalışmaya aldık, fakat daha ileri bir tanı yaptığımızda aslında bunun uygun olmadığını gördük” deyip hastayı gönderebilirsiniz. Bu tür şeyler de hata yapabilir.

Diğer bir nokta, randomize klinik çalışmalarında izlem süresindeki kayıpların çok ciddi sıkıntılara yol açabilmesi. Uzunlamasına incelemelerde, yıllar içerisinde, aylar içinde bile olsa, özellikle de romatoid artritli bir hastanın size tekrar tekrar gelmesi, bedensel olarak da zor.

Ayrıca analizlerde de bir sıkıntı olabilir. Dr. Boers dünkü konuşmasında, kaybolan verilerin (*missing data*’nın) nasıl değerlendirmesi gerektiğini anlattı. Çoğu klinisyenin de artık daha

çok kabul ettiği, kişinin kaybolursa bile baştan hangi gruba bölündüyse o grupta analiz edildiği *intention to treat* analizi var; geçen yılki toplantımızda da Türkçesi için “niyet ettim tedaviye” terimi önerilmişti. Şimdi burada da bu yanlışlık ne tür sorun oluşturabilir diye düşünmüşler. Diyorlar ki; biz kişilerin eğer tüm verileri varsa onları kullandık, ama bazı durumlarda tüm verileri yoktu. O zaman *intention to treat* yaptık.

Makalenin olumlu yönlerinden biri alınma ve dışlanma kriterlerinin güzel tanımlanmış olması. Verileri nasıl aldıklarını ve kayıp verileri olduğunda ne yaptıklarını söylemişler.

Buradaki bir diğer soru romatoid artrit süresi, gerçekten kişinin romatoid artrite bağlı vücut hasarını bir *surrogate measure* yani ikame (yerine) ölçüm olarak kullanabilir miyiz sorunu. Yani herkes aynı sürede aynı hasarı mı gösteriyor? Bu çok önemli bir sorun. Eğer değilse, romatoid artritte geçen süre, hastalığın ciddiyetini ve hasarını göstermiyorsa, baştan itibaren birçok şeyimiz yanlış olacaktır. İkinci, yine bu çalışmada hastalara ilaç alıp almadığı, nasıl aldığı ya da diğer bilgiler soruluyor. Burada Hilal Hanım’ın daha önce söylediği unutma ya da hatırlama yanlışlığı önemli olabilir. Hasta zaten semptomlarından sonra çok geç gelmiş ve semptomlarının tam olarak ne zaman başladığını size söyleyemiyor olabilir. Ayrıca kişi bilgisinin ne kadar objektif olduğu ya da HAQ’ın ne kadar objektif olduğu önemli.

İki tane model yaptıklarını söylemiştim, onları güzelce anlatmışlar. Sensitivite analizi yani benim size söylenen cevabın gerçekten doğru olup olmadığını nasıl test edebilirim? Bir takım alt-grup analizleri yapıyorsam ve aynı sonucu buluyorsam doğrudur. Burada da 6. ay için geliştirdikleri model 12. ayda da yine geçerli. Bütün klinik çalışmaları bir arada analiz ediyorlar. Sonra kaliteli klinik çalışmaları bir alt-grup analizine tabi tutuyorlar ve aynı sonuç çıkıyor. Bunlar olumlu yönler.

Bir de son olarak, yine randomize klinik çalışmalarda da ama belki gözlemsel araştırmalarda daha doğru olmak üzere, kişilerin sonuçları nasıl değerlendirdiği çok önemli. Sonuçlar tartışmaya paralel olmalı ve tartışma sonuçlara

doğru yazılmalı. Yani bizim kafamızda bir tartışma varsa ve onu yazıyorsak ve bizim sonuçlarımız bunu söylemiyorsa bu çok yanlış bir sonuca götürebilir. Yani sonuçların değerlendirilmesinde dikkat etmemiz lazım, çok özenli davranmamız lazım, konuyla ilgili çok sektörden kişiyi bir araya getirip birlikte çalışmamız lazım.

Hata kaynakları ile ilgili bir özet yapmak gerekirse, rastgele hata, gözlemsel çalışmalar da da, klinik çalışmalarda da var; farklı değil. Tip 2 hata da, yani örnek büyüklüğünün yeterince iyi olmaması, gözlemsel çalışmalarda da, klinik çalışmalarda da var. Önleme yöntemleri aynı. Yanlılık da gözlemsel çalışmalarda da, klinik çalışmalarda da var ve hatta randomize çalışmalarda biraz genellenebilirliği kısıtlar tarzda bir seçme yanlılığı var ama öte yandan olgu-kontrol çalışmalarında unutma faktörü vb çok önemli. Karıştırıcı faktörler açısından baktığımızda, randomize çalışmalar kalite açısından biraz daha değerli ve bu nedenle kanıt olarak en iyisi. Ama yorumlamaya baktığımızda aslında bir çalışma öbürüne üstün değil. Her ikisinde de hata kaynağı var ama hatalar farklı; dolayısıyla biz çalışmaları seçerken ve yorumlarken aslında bu hataların istediğimiz sonucu ne kadar yanlış yönlendirdiğine bakmak gerek.

Moderatör: Burada bitiriyoruz. 20 kişiyle başladık ve hiç fire vermeden 20 kişiyle bitirdik. 9 kişi konuştu, interaktivite düzeyimiz %45'te kaldı. Başta Banu Hanım olmak üzere hepinize katılımınız için çok teşekkür ediyorum.

KAYNAKLAR

1. Sokka T, Pincus T. Eligibility of patients in routine care for major clinical trials of anti-tumor necrosis factor alpha agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:313-8.
2. Aletaha D, Strand V, Smolen JS, Ward MM. Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Ann Rheum Dis* 2008;67:238-43.

A

Açıklayıcı çalışmalar	43
ADVANTAGE çalışması	9
AIMS	39
<i>Allocation</i> bkz. Gruplara atama	
Analitik çalışmalar	43
Anemi	1,2
<i>Arthritis Impact Measurement Scales</i> bkz. AIMS	
Avrupa Yaşam Kalitesi Ölçümü bkz. EuroQoL	
Aydınlatılmış onam bkz. Bilgilendirilmiş olur	

B

Behçet hastalığı	1-6, 53,67
Besleme çalışmaları	8,9
<i>Bias</i> bkz. Yanlılık	
Bilgilendirilmiş olur	7-13

C

Cenevre Deklarasyonu	7
<i>Confidence interval</i> bkz. Güvenirlik aralığı	
<i>Confounder</i> bkz. Karıştırıcı faktör	
<i>Confounding by indication</i> bkz. Endikasyondan doğan yanlılık	

Ç

Çalışma protokolü	7,8
- sorunları	9
- süresi	9

Çalışmanın erken bitirilmesi	9
Çalışmaya katılmama hakkı	11
Çevresel faktörler	5, 15

D

Deneysel çalışmalar	43
---------------------	----

E

<i>Effect modification</i> bkz. Etki değişimi	
Ekipoz	9
Eksik veri	49,50,73
- MAR	50
- MCAR	49,50
- MNAR	50
- LOCF	50
- Yaklaşım	50
Endikasyondan doğan yanlılık	18,46,64
<i>Error</i> bkz. Hata	
Etik kurul	8
- izni	13
Etki değişimi	47
EuroQoL	39,40

G

Geçerlilik	23,25,36,38
- Dış	23,70,71
- İç	23,49
- Yapısal	38,40
Genellenebilirlik	24,25,68,69
Gruplara atama	30
Güç	4,11,65, 67,68
- hesabı	4,19-21
Güvenirlik aralığı	23-25

H

HAQ	39,72
Hata	23,67
- Rastgele	23,63,65,67,74
- Sistematiik	23,63
<i>Hazard ratio</i> bkz. Tehlike oranı	
<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> bkz. HAQ	
Helsinki Deklarasyonu	7

İ

İkame (yerine) ölçüm	72
<i>Immortal time bias</i>	27,65,66
<i>Information bias</i> bkz. Yanlılık, Bilgi toplama	
<i>Informed consent</i> bkz. Bilgilendirilmiş olur	
<i>Instrumental variable analysis</i>	32,33
- Prognoz çalışmaları	44
<i>Intention to treat</i>	73

K

Kanıtı dayalı tıp	6
Kardiyovasküler hastalık	51
- riski	52-56
Karıştırıcı faktör	18,23-25,31-33,44-46,57
- Kontrol altına alınması	48,49
Keskinlik	23
Kırım Kongo kanamalı ateşi	15-21, 65, 68, 71
Kohort çalışmaları	43-50,67-74
- Etiyolojik çalışmalar	44
-- Analiz	47
--- Belirleyici	43,44,47
---- Tek belirleyici	47
---- Çoklu belirleyici	47,48
---- Eşleşme	48
---- Kısıtlama	32,48
---- Tabakalama	32,49
- Prognoz çalışmaları	44,49
-- Analiz	49
- Veri toplama	63
-- Karışık	63
-- Prospektif	12,26,43,63
-- Retrospektif	63
-- Tarihsel	63
Koksib	28
Kontrol grupları	5
Küme yaratma	4,5
Kümelemeyi sevenler	4
Kütük (kohort) çalışmaları	31,63

L

<i>Last observation carried forward</i> bkz. LOCF	
Lojistik regresyon	32,48

M

Maastricht küpü	39,40
<i>Measurement bias</i> bkz. Yanlılık, Ölçme	
<i>Mendelian randomization</i> bkz. <i>Instrumental variable analysis</i>	
<i>Missing data</i> bkz. Eksik veri	
<i>Missing at random</i> bkz. MAR	
<i>Missing completely at random</i> bkz. MCAR	
<i>Missing not at random</i> bkz. MNAR	
<i>Multiple determinants</i> bkz. Etiyolojik çalışmalar, Analiz, Belirleyici, Çoklu	

N

<i>Nested-case control study</i> bkz. Olgu-kontrol çalışmaları, Yuvalanmış	
--	--

O

Odds oranı	29,44,47,58,59,62
OMERACT	35-41

Olgu-kontrol çalışmaları	57-6
- Yuvalanmış	51,59
<i>Opt-in</i>	11
<i>Opt-out</i>	11

<i>Outcome</i> bkz. Sonuç	
- <i>Continuous</i> bkz. Sonuç, Süregen	
- <i>Categorical</i> bkz. Sonuç, Kategorik	
<i>Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials</i> bkz. OMERACT	

Ö

Örneklem büyüklüğü	19,23-25,72
- seçimi	23-27,44

P

Popülasyon ortalamasına doğru regresyon	72
<i>Precision</i> bkz. Keskinlik	
<i>Prescription bias</i> bkz. Yanlılık, Seçme	
<i>Prevalence bias</i> bkz. Yanlılık, Seçme	
<i>Protopathic bias</i> bkz. Yanlılık, Protopatik	
<i>Power</i> bkz. Güç	
<i>Principal component analysis</i>	34
<i>Propensity</i> skoru	32

R

RAMSIS	39
Randomizasyon	20,44,67,73
<i>Recall bias</i> bkz. Yanlılık, Seçme, Hatırlama	
Redüksiyonizm	2
<i>Referral bias</i> bkz. Yanlılık, Seçme, Berkson bias	
<i>Registry</i> çalışmaları bkz. Kütük çalışmaları	
<i>Regression to the mean</i> bkz. Popülasyon ortalamasına doğru regresyon	
Regresyon	
- analizi	48,49
- formülleri	48
- katsayısı	48
- yanlılığı	72
<i>Representativeness</i> bkz. Temsil edilebilirlik	
<i>Restriction</i> bkz. Kısıtlama	
<i>Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring</i> bkz. RAMSIS	
Rochester Epidemiyoloji Projesi	51

S

<i>Seeding çalışmaları</i> bkz. Besleme çalışmaları	
<i>Selection bias</i> bkz. Yanlılık, Seçme	
- <i>Differential</i> bkz. Yanlılık, Seçme, Ayırt edici	
- <i>Non-differential</i> bkz. Yanlılık, Seçme, Ayırt edici olmayan	
Sensitivite	30,38,39,64,73
<i>Single determinant</i> bkz. Etiyolojik çalışmalar, Analiz, Belirleyici, Tek	

Sonuç	33,44,47,63,64
- Kategorik	47-49
- Süregen	47,49
Spesifite	30,64,71
<i>Splitters</i> bkz. Ayrımcılığı sevenler	
<i>Splitting</i> bkz. Ayrımcılık	
Stokastik olay	1,3,5
<i>Stratification</i> bkz. Tabakalama	
<i>Surrogate measure</i> bkz. İkame (yerine) ölçüm	
<i>Survival time bias</i> bkz. <i>Immortal time bias</i>	

T

Taksonomi küpü	41
Tehlike oranı	47
Tip 1 hata	19,20,67
Tip 2 hata	20,67,74
<i>Validity</i> bkz. Geçerlilik	

W

WHO/ILAR temel seti	36
---------------------	----

Y

Yanlılık	18,23-34,44,45,57-74
- Seçme	23-28,31,34,44,57
- - <i>Berkson bias</i>	26,34
- - Hatırlama	27,58,61,73
- - <i>Prescription bias</i>	27
- - <i>Prevalence bias</i>	26
- Ölçme	23-25,29,30,57
-- Ayırt edici	29,30,58
-- Ayırt edici olmayan	29
- Bilgi toplama	23,44,57
- Protopatik	23,24,28,57,58,61,65

