

### HAFTA 3

#### **Odds oranı için güven aralığı:**

Odds oranı  $\theta$  için büyük örnek çaplı güven aralığı bulunabilir. Büyük örneklem özelliği sağlandığında odds oranı  $\hat{\theta}$  yerine  $\log(\hat{\theta})$  dağılımda normale daha çabuk yakınsandığından  $\log(\hat{\theta})$ 'nın dağılımıyla çalışmak daha uygundur. Hücre sıklıkları yeterince büyük ise  $\hat{\eta} = \log(\hat{\theta})$  istatistiği  $\eta = \log(\theta)$  ortalama ve asimptotik varyansın tutarlı tahmin edicisi

$$\hat{v} = \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}$$

ile asimptotik normal dağılıma sahiptir. Yani;

$$\hat{\eta} = \log(\hat{\theta}) \underset{n \rightarrow \infty}{\sim} N(\eta; v)$$

bu sonuçla  $\eta$  için  $\%(1 - \alpha)$  100 güven aralığı;

$$\hat{\eta} \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}}^* \sqrt{\hat{v}}$$

ile bulunur.  $z_{1-\frac{\alpha}{2}}^*$  standart normal dağılım tablosunda  $(1 - \alpha)$  güven düzeyindeki kritik değerdir.

$$\eta \text{ için } \begin{cases} \text{alt sınır} = \hat{\eta} - z_{1-\frac{\alpha}{2}}^* \sqrt{\hat{v}} = \text{AS} \\ \text{üst sınır} = \hat{\eta} + z_{1-\frac{\alpha}{2}}^* \sqrt{\hat{v}} = \text{ÜS} \end{cases}$$

ile tanımlanmak üzere odds oranı  $\theta$  için güven aralığı

$$e^{\text{AS}} \leq \theta \leq e^{\text{ÜS}}$$

dir.

#### **Bir durum-kontrol çalışmasının artı ve eksileri:**

##### **Pros: Artıları = avantajları**

- Durum - kontrol çalışmaları prospective (geleceğe yönelik) çalışmalarına göre yerine getirmek daha kolaydır. Çünkü zaman içerisinde koşulların gelişmesini beklemek zorunda değildir.
- Nadir bir hastalıkta, durum-kontrol çalışması bir prospective (geleceğe yönelik) çalışmadaki aynı hasta sayısı ile göreceli risk için daha kesin bir tahmin edici verir.

## Cons: Negatifleri= dezavantajları

- Durum ve kontrol durumlarında maruz kalma hakkında kesin bilgi edinmek zor olabilir. Örneğin, tıbbi uygulamalarda maruz kalma (yani sigara içme alışkanlığı, alkol tüketimi, spor yapma alışkanlığı gibi) hakkında doğru bilgi edinmek zor olabilir. Aynı zamanda durum-kontrol çalışmalarında yasal riskleri de gerektirebilir. Örneğin, bir çalışma yasal olmayan bir ilacın kullanımını ortaya çıkarabilir veya bir çocuğun kaybı gibi travmatik deneyimlerin gözden geçirildiği araştırmaların olduğu psikolojik riskleri de ortaya çıkarabilir.

## 1.2. Klinik denemeler:

Klinik denemelerin farklı kitap ve makalelerdeki bulunan tanımları:

- Bir klinik deneme, tedavi değerlendirmesi için kişilere özellikle hangi tedavinin başlatacağı bir çalışmadır.
- Bir prospective (geleceğe yönelik) çalışma insanlar üzerine bir kontrol grubuna karşın müdahalenin değeri ve etkisinin karşılaştırılmasıdır.
- Bir klinik deneme, hastalar üzerine yapılan bir deneme ve gelecek hastaların en uygun tedaviyi almasının tasarlamasını yapar.
- Bir klinik deneme, insanlar üzerine uygulanan tıbbi tedavileri deneme testidir.

**Terminoloji:** *Kontrol grubu:* tedavi olan hastalara verilen tüm ilgiye benzer tedaviyi almayan hastaların bir grubudur. Böylece tedavinin etkisini bulabilmek için bu iki gruptan alınan sonuçlar karşılaştırılır. Belirli bir hastalık için yeni bir tedavi yöntemi düşünülürse, kontrol grubunda hastalar bilinen tedavi yöntemini alan hastalar olacaktır. Eğer bilinen bir tedavi yöntemi yoksa kontrol grubu herhangi bir tedavi olmayan grup olacaktır.

### 1.2.1. Tarihsel bakış açısı:

Tarihte klinik akıl yürütmenin, kuantum biriminde vaka tarihine dayanmakta ve klinik sonuç çıkarımındaki birincil odağın bireysel hasta olduğudur. Kitle için bireysel hastadan sonuç çıkarım resmi değildi. Resmi deneysel metotlar ve istatistiksel akıl yürütmenin gelişi bu süreci titiz ve dikkatli yaptı.

**Erken tarih - Doğu Hindistan Şirketi:** 1600 yılında dört geminin ilk yolculuğunda sadece bir gemide limon suyu tüketildi. İskorbüt hastalığından (scurvy) kurtulan tek gemiydi.

**Not:** *İskorbüt hastalığı:* C vitamini eksikliği nedeniyle ortaya çıkan bir hastalık. (askorbik asit eksikliği)

**James Lind:** 1753 yılında, aşağıdaki deneyin detayları verilmiştir.

“ Salisburi (yurtdışında bir yer) de denizde iskorbüt hastalığına yakalanmış 12 hasta aldım. Durumları daha önce karşılaştığım durumla aynı idi.... Bir yerde hep birlikte yatıyorlardı.... ve hepsine ortak diyet uygulandı... iki tanesine günde bir litre şarap, iki tanesine günde bir sülfürik asit (vitriol) iksiri, iki tanesine sirke, iki tanesine portakallar ve limonlar, iki tanesine deniz suyu ve geri kalanına ise büyükçe hindistan cevizi verildi. En hızlı ve görünür etkileri

portakal ve limon kullananlarda görüldü. Bunlardan biri altı günün sonunda görevinin başına döndü.....diğeri ise hasta olanlara hemşire olarak verildi”

Denemenin inandırıcı olmasına rağmen, Lind ilk tercihin meyve ve sebze olmasına karşın ikinci önerinin “temiz hava” olduğunu önermeye devam etmiştir. Üstelik İngiliz Donanmasının gemilerinde limon suyu sağlamalarından önce hemen hemen 50 yıl geçti.

**Tablo 1.4:** Zatüree hastalığında kan almanın etkisi

| Başlangıçtan sonra kanadığı günler | Öldü | Yaşadı | Hayatta kalanların % si |
|------------------------------------|------|--------|-------------------------|
| 1 – 3                              | 12   | 12     | % 50                    |
| 4 – 6                              | 12   | 22     | % 65                    |
| 7 – 9                              | 3    | 16     | % 84                    |

**Kan Alma (bloodletting):** 20. yüzyılın başlarında tıbbi araştırmacılar bilimsel yöntemin çok az değerini bilirdi. 1800’den önce bilinen tıbbi bir tedavi “kan alma” idi. Hasta kişilerden emilerek kan alma yoluyla enfeksiyon veya bir hastalıktan kurtarılacağına inanılıyordu. Genellikle, kan alma işi sülükler kullanılarak yapıldı. Böyle bir tedavinin birçok hastalığa çok sayıda etkileri vardı. Ancak bu sorunun çalışılmasında sistematik olarak toplanan veri kavramı duyulmamıştır.

**Klinik talimatlar üzerine denemeler:** 1834’de, P. Louis klinik talimatlar üzerine deneme çalışmasında sayısal yöntemleri tanıtmıştır.

“Farklı tedavi metotları gibi güçsüzlük ve dayanıklılık, cinsiyet ve karakter, yaşın farklı durumlarının herhangi hastalıkta bir veya diğerleri arasında üstünlük sağladığı bizim için mümkünse bu koşullar altında çok sayıda kişinin iyileştiği anlamındaki gerekliliğiyle yapılan tedavi sonucu ikiye katlanır. Sonuçların sayılması gereklidir ve bu en azından büyük bir parçasında vardır. Çünkü şimdiye kadar bu yöntem hiç denenmemiştir veya nadiren kullanılmıştır ki terapi bilimi hala oldukça belirsiz, uygulamadaki anlamı kullanışlı olsa bile yararlarının sınırlarını bilmiyoruz.”

**Dallanmalar (ramifications):** Louis hasta sonuçlarının kesin gözlemi, tedavi görmeyen kontrol grubunun doğal sürecinin bilgisi, başlangıç tedavisi için hastalığın hassas tanımı, amaçlanan tedaviden sapmaların dikkatli gözlemlerinin gerekliliğini tartıştı. Daha sonra Louis (1835) zatüree, yılanık ve boğaz iltihabının bir tedavisi gibi kanamanın miktarını çalıştı ve kanaması olan ve olmayan hastalarda ortaya konacak farklılıklar bulamadı. Bu bulgu Fransa’daki güncel klinik uygulamalarına ters düştü ve bir standart tedavi gibi kanamanın olası düşüşünü öngördü. Fransa, İngiltere ve Amerika’daki klinik uygulamalarda derin bir etkisi

oldu. Göstermek için, 1827’de, Paris’te 33 milyon sülük ithal edilmiş, 1837’de sadece 7 milyon sülük ithal edilmişti. Louis bilimsel temel üzerinde kurulan klinik denemeler ve epidemiyoloji için bir “kurucu figür” olarak kabul edilir.

**Resmi olarak;** ilk klinik deneme 1948’de Tıbbi Araştırma Konseyi tarafından desteklenen kontrol grubunun rasgele düzgün atanmasıyla akciğer tüberkülozunun tedavisinde streptomisin çalışması yapıldı. Hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba streptomisin ve yatak istirahati, ikinci gruba ise sadece yatak istirahati verildi. Hastaların *X-ışını* filmlerinin (röntgenlerinin) incelenmesi her biri birbirinden ve hangi tedavinin hangi hastaya verildiğinden habersiz olarak iki radyolog ve bir klinik uzmanı tarafından bağımsızca yapılmıştır. Hastaların hayatta kalma ve radyolojik iyileşmesi bakımından her ikisinde de streptomisin olanları anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür.

**Çocuk felci aşısının alan denemesi:** 1954’de çocuk felcinden ölen veya felç kalanlarda Salk aşısının etkinliğini araştırmak için daha önce hiç yapılmamış en büyük alan araştırmasına 1.8 milyon çocuk katıldı. Çocuk felcinin yıllık görülme oranının 2000’de 1 olduğundan bu kadar büyük sayıda deneye gerek vardı ve tedavinin etkisinin kanıtına kısa sürede ihtiyaç vardı. Rasgele ve rasgele olmayan gibi denemenin iki bileşeni vardır.

- 1-3 sınıfta olan bir milyon çocuk katıldı. 2. sınıftakilere aşı verilirken 1 ve 3. sınıftakilere kontrol grubu olarak alındı.
- Çift körlemeli (double blind) placebo kontrollü bir denemede 800000 çocuk rasgele atandı.

**Sonuç:** Rasgele aşılanan grupta çocuk felcinin görülmesi kontrol grubundaki görülmenin yarısından daha azdır ve hatta çocuk felci düşünülünce çok büyük farklar gözlenmiştir. Rasgele olmayan grupta da bu sonuçlar desteklenmiştir, ancak aşı, önerilen ama aşılanmaya katılmayanlarda bu sonuçlara şüphe duymuş olabilir. Aşının önerilip almayan (2. sınıf) çocuklar arasında çocuk felci görülmesi kontrol grubu olarak alınan 1 ve 3. sınıflarda çocuk felci görülmesinden farklıdır. Bu sonuç 1. ve 3. sınıfların (kontrol grubu) 2. sınıflardan çocuk felci olmasına farklı bir eğilim göstermesinin mümkünlülüğü hakkında şüpheler yaratabilir. Öyleyse bu grupların sonuçlarının karşılaştırılması yanlış sonuçlara neden olabilir. Neyse ki bu çalışmanın aşılanan ve kontrol olmak üzere iki grubunda benzer ortalamayı veren tasarımıyla rasgele bir bölümü vardı.

### **1.2.2. Hükümet destekli çalışmalar:**

1950’de Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) akut lösemi ile ilgili rasgele klinik denemeler düzenledi. Bu denemenin başarılı organizasyonu Kanser ve Lösemi Grubu B (CALGB) ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) gibi iki katılımcı grubun oluşmasına yol açtı. Bu tip gruplar dünyada birçok katılımcı hastane ve kliniklerde farklı hastalıklar üzerinde tedavileri değerlendirmek için klinik denemeler düzenlerler.

**Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health):** Hükümet destekli klinik denemeler şimdi rutinleşmiştir. NCI (Ulusal Kanser Enstitüsü) gibi bu NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü)’nün aşağıdaki organizasyonları içerir.

- National Heart Lung and Blood Institute (NHLB)  
Kişisel ve sıklıkla, oldukça büyük çaplı kalp hastalıkları çalışmalarını destekler.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)  
HIV hastalıkları ve AIDS çalışmalarını destekler.
- National Institute of Diabetes and Kidney Diseases (NIDDK)  
Diabet (şeker hastalığı) araştırmalarındaki büyük çaplı klinik denemeleri destekler.

### 1.2.3. İlaç Endüstrisi (Pharmaceutical Industry)

İlaç endüstrisi ile ilgili kısa bir tarihçe:

- II. Dünya Savaşından (WWII) önce bir ilacın piyasaya sürülmesinden önce klinik denemelerin yapılması zorunlu değildi.
- 1938’de hayvanlar üzerine yapılan araştırmalarda zehirlilik (toxicity) belgesi gerekli idi. Aksi halde insan üzerine alınan veriler çoğunlukla anekdot olacaktır.
- 1962’de yeterli ve iyi kontrol edilebilen denemeler zorunlu oldu.
- 1969’da Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanması zorunlu olan rasgele tasarlanmış klinik deneme sonuçları zorunlu oldu.

Günümüzde halen devam etmekte olan birçok klinik deneme yapılmaktadır. Klinik denemelerin büyük çoğunluğu yeni ilaç tedavilerinin değerlendirilmesi ve pazarlanması için ilaç endüstrisi tarafından desteklenmektedir. Klinik denemelerin tasarımı ve analizi büyük ölçüde güçlü istatistiksel yöntemlere bağlıdır. Şüphesiz ki bu sektörde yetenekli istatistikçilere büyük bir gereksinim duyulmasına yol açtı.

### 1.2.4. Farklı Evreler (Phases)

İlaç geliştirme süreci klinik öncesi ve klinik olarak geniş bir şekilde sınıflandırılabilir. Klinik öncesi ilacın insanlara verilmeden önce yapılan tüm denemelerine, klinik ise ilacın insanlara verilmesindeki denemelerine karşılık gelir. Bu ders sadece klinik çalışmaları içermektedir. Kimyager veya biyolog tarafından geliştirilen ilacın biyolojik aktiviteleri (in vitro) laboratuvarında test edilmiş ve ön testleri hayvanlar üzerinde yapılmış (in vivo) bu yeni ilacın veya tedavinin insanlar üzerinde yeterince denenmeye umut verici olduğu varsayılacaktır. Klinik araştırmalar içerisinde klinik denemeler dört evreye ayrılır. Dört evrenin tanımları her zaman kesin değildir. Birçok klinik denemede evreler arasındaki çizgiler bulanıktır.

- **Phase I (Evre I):** Sonraki denemeler için tolere edilebilir ilacın dozunu belirlemek ve ilaçların olası toksik etkilerini keşfeder. Ayrıca ilacın farmakolojik (yani toksikoloji ve tedavi edici etkileri) incelenmektedir.
- **Phase II (Evre II):** Tedavi edici etkileri için ilk değerlendirilmesiyle tarama ve uygulanabilirliği toksik (zehirlilik) etkilerinin daha fazla değerlendirilmesi.
- **Phase III (Evre III):** Hem zehirlilik hem de yararlılığı açısından bilinen standart tedaviye karşın yeni müdahale (ilaç veya tedavi)’nin karşılaştırılması.
- **Phase IV (Evre IV):** (Pazarlama sonrası) Hastalık ve olumsuz etkilerinin etkilerinin gözlenmesi.