

Klinik Araştırma Proje Yazma Aşamaları-2

İçerik: Projenin hipotezi ve gerekçesi, primer amaç, sekonder amaçlar, özgün değer, yaygın etki

Prof. Dr. Hakan S. Orer

Koç Üniversitesi Tıp Fakóltesi

30.03.2017-İzmir, DEÜTF

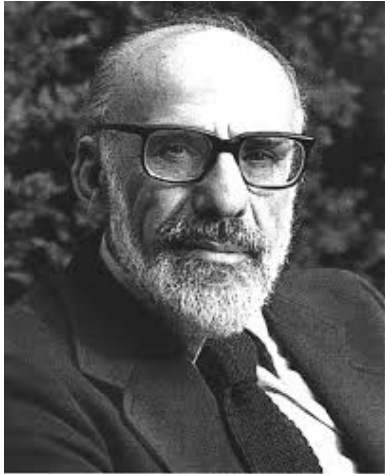
Klinik Araştırma Projesi Yazma ve Proje Desteklerine
Bařvuru Eęitimi Programı



Bilgimiz sınırlı, cehaletimiz sınırsızdır

Karl Popper

- Tıpta, bir müdahalenin sonuçlarından hiçbir zaman emin olamayız



Oksijen → Prematüre retinopatisi

(özellikle ilaç araştırmalarında...)

- “Kanıt” genellikle zamanla birikir
 - *Working truths*

William A. Silverman (1917-2004). Where’s the evidence
Oxford: Oxford University Press, 1998, p165

Biyomedikal araştırma

- Doğrudan gözlenemeyen olay ve süreçlerin deneysel modeller ile gözlenmesi
- Tüm bilimsel araştırma raporları eleştirel bir bakışla anlaşılmaya çalışılmalıdır! Bu işin doğası gereğidir.
- *Critical appraisal*



Araştıracının “*check list*”i (1)

- Doğru hipotez (araştırmanın hedefi) kurmak
- Deney birimi (n) nedir
 - Bağımsız tekrarlanabilir en küçük deney birimi
- Varyabilite
 - Değişebilirlik
- Bağımsız değişkenler
 - “Tedavi”, muamele
- Bağımlı değişkenler
 - Ölçülecek parametreler

Araştırıcının “*check list*”i (2)

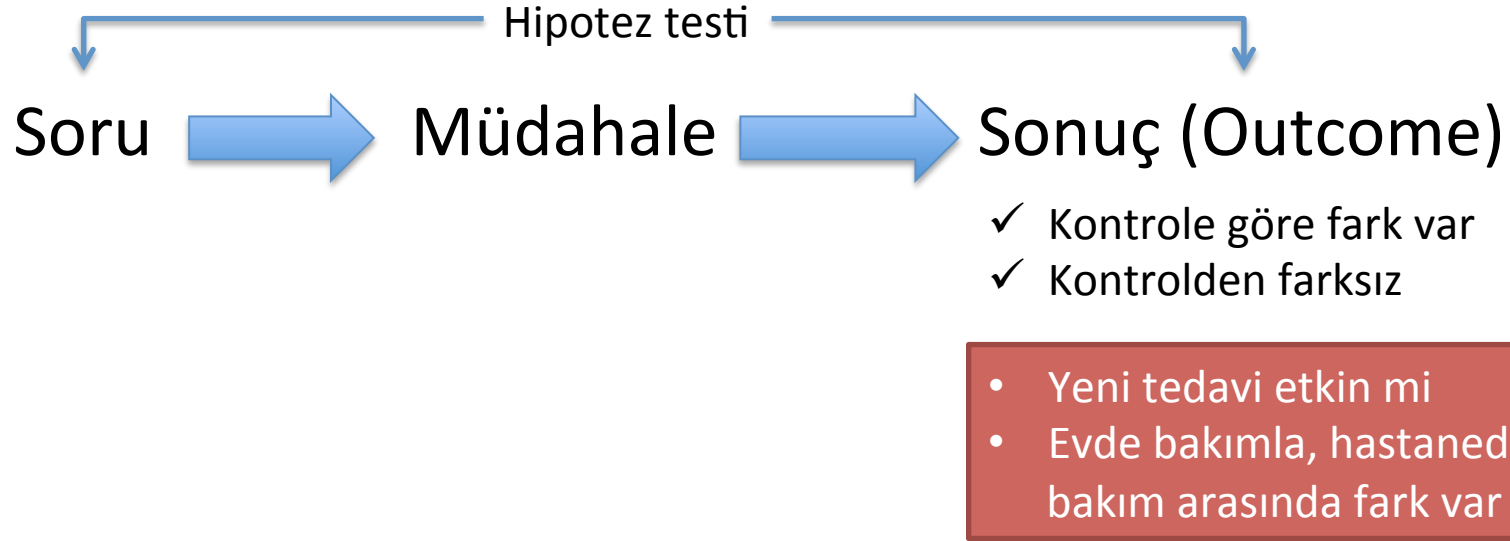
- Deneş tasarımı
- Örneklem büyüklüğü
- İstatistik analiz planlama
- Pilot çalışma
 - “Preliminary data”
- Protokoller ve standart işlemler
- İstatistik analiz
- Yorum
- Sunum



Hipotez

- Araştırmanın sorusu
- Daima tektir
- Soruyu doğru sormak önemlidir. Yoksa yanıt da yanlış olur
- Her klinik araştırmada esas soruya ek olarak alt ve yan sorular bulunur. Bunların dikkatli biçimde seçilmesi, tanımlanması ve önceden bildirilmesi gereklidir

Araştırma sorusu



- Araştırmacının yanıtını en merak ettiği ve en iyi ölçümü yapabileceği şey olmalıdır.

Primer Amaç

- Hipotezi test etmek için ölçülen parametre çıktı ile örtüşüyor mu?

Primer yanıt değişkeni, primer amacı ölçüyor mu?

Primer yanıt değişkeni:

- Ölüm
- İnme, MI...

- ✓ Tüm katılımcılarda “aynı” şekilde mi ölçülüyor?
- ✓ Tüm katılımcılarda aynı mı?
- ✓ Tek başına mı gerçekleşiyor, başka olaylar da eşlik ediyor mu?
- ✓ Çoğu kez *surrogate marker*'lar üzerinden karar verildiğini hatırlayalım...

Klinik araştırmalarda genellikle ehven-i şer değişkenler ölçülmek durumunda kalınır

Primer yanıt değişkeni

(Primary response variable)

- Bu gerçekleştiğinde gonllnn katılımı sona erer
 - Ama genellikle buna başka olaylar da eşlik eder → yorumları deęiřtirebilir!
 - Primer yanıt olmadan sekonder yanıtlar gerçekleşirse gonll devam eder
- Yan tutmadan, objektiviteden sapmadan ölçülmelidir
 - Randomizasyon, krleme..
- Tüm değişkenler primer ve sekonder kapsamlı olarak bir arada ele alınmalıdır
 - Tasarım!
 - Veri deęerlendirme komiteleri, audit...

Soruyu sorarken bunları da unutmayalım:

- Yapılmamış, yapılmalı mı?
 - Gerekli/gereksiz mi?
- Yeni, ama daha iyi mi?
- Daha “çok”, daha iyi mi?
- “İlk olmak” daha iyi mi?
- ...

**BIYOETİK İLKELERİ DİKKATE
ALMAK ZORUNLUDUR**

Özgün değer = Bilimsel kalite

- Farklılık ve yenilik unsuru nedir?
- Hangi eksikliği giderecek? Nasıl?
- Hangi soruna bir çözüm getirecek? Nasıl?
- Alanına katkılarda bulunacak mı?

- İyi soru
- Kaliteli veri

Sekonder (ikincil) amaçlar

- Primer amacın elde edilmesi ile ilişkili yan ya da alt sorular
- Önceden tasarlanarak belirlenebilir
- Primer amaç için toplanan veriler ikincil amaçlar ortaya çıkartabilir
 - İkincil amaçlar için ölçülen yanıt primer amaçtan farklı değişkenler içerebilir

Primer amaç: Müdahale ile tüm sebepler dahil mortalite azaltılıyor mu

Sekonder amaç: Koroner arter hastalığına bağlı ölümler azalıyor mu

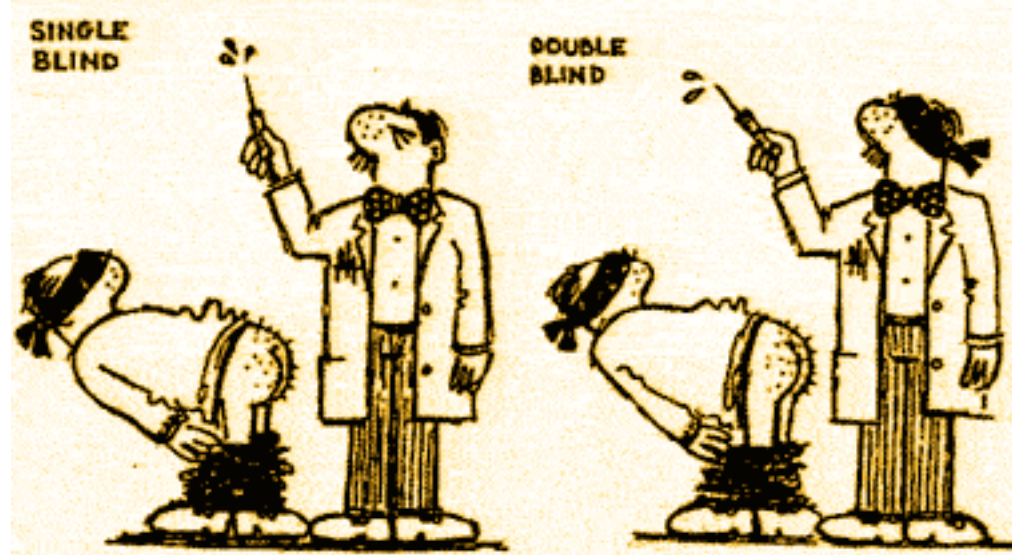
Yaşa bağlı ölümler azalıyor mu? Ölümle sonuçlanmayan MI insidansı ne?



<https://s-media-cache-ak0.pinimg.com/originals/c6/0c/a0/c60ca0816640144d3dc8fb61b5b253ca.jpg>

Yanlış soruyla başlayan proje doğru gitmez

Hipotezi test etmek için deney(ler) yapılır



<http://blog.puppcidedb.com/statistics-are-misleading-100-of-the-time-part-3/>

Deney

- Deney **mutlaka** gözlem içeren bir işlemdir.
 1. Bir **hipotezi** test eder.
 2. Bir **müdahale** içerir
 3. Bir problemi çözer, bir soruya **cevap** bulur.
 4. Bir **olay** (fenomen)'ı araştırır.
- Fiziki dünya ile ilgilidir. Ampirik düşüncenin ürünüdür.

- **Proje** (araştırma) bir deney değildir
- Türkiye'de maalesef araştırma projesi önerileri çoğunlukla sadece deneyden ibarettir

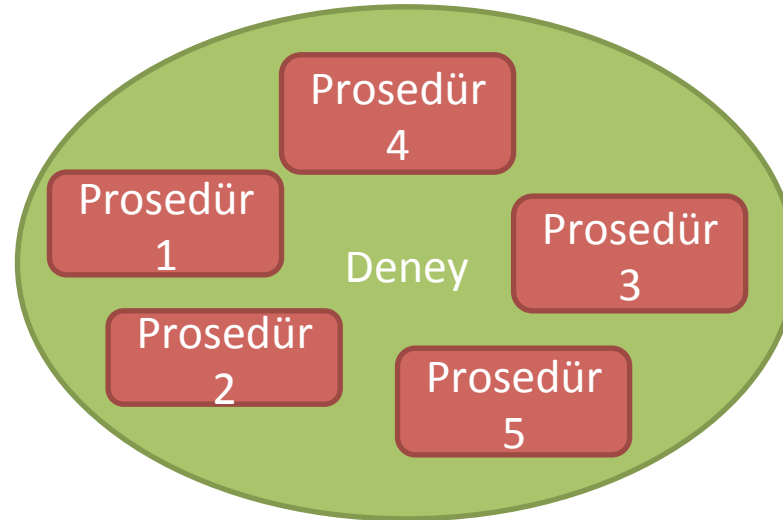
Bağımsız değişken

- Kontrollü bir deney tasarlanmalıdır.
- Kontrollü bir deneyde, sadece bağımsız değişken sistematik olarak değişmelidir.
- Deney sonuçlarını “karıştırıcı” faktörler elimine edilmiş olmalıdır.



Deney

- Deneyler prosedürlere ayrılmalıdır



İyi tasarlanmış bir deney..

- Çarpıtmasız (şaibesiz)...
 - Randomize ve kör...
- Yüksek güçte (istatistiksel olarak)
 - Yeterince büyük örneklem grubu
 - Yüksek sinyal/gürültü oranı
- Tekrarlanabilir
- Basit
- İstatistik analiz için uygun

Bütün deneyler bir sebep-sonuç ilişkisi kurabilmek amacıyla yapılır



*There is occasion and causes,
why and wherefore in all
things*

W. Shakespeare, Henry IV, 1599

SebeP-sonuç ilişkisi kurabilmenin nemi

SebeP-sonuç iliŐkisinin anlamı	
Terapi: İlaç	Hastanın durumunun iyileŐmesi
Etiyoloji: Etmen	Hastalık insidansı
Fizyoloji: Reseptör	A(nta)gonizma [yanıt]
Bakanlık: Hizmet	Toplum sağlığında iyileŐme

- SebeP sonuç ilişkisi hızlı saptanabilirse ve kesin ise (rnek: fizik kanunları, yerçekimi, Boyle'ın gaz yasası vb..) kolay anlaşılıyor

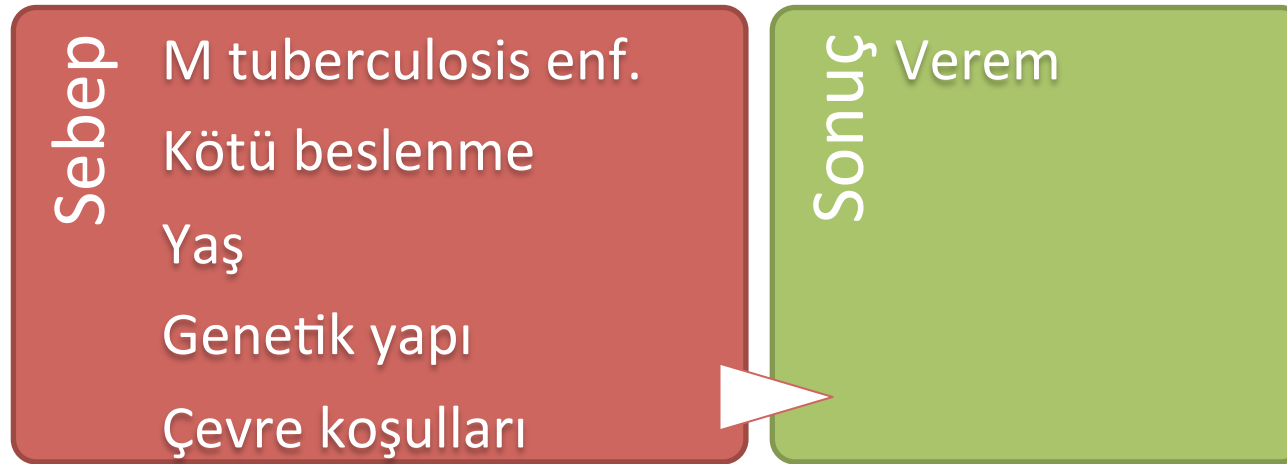
Basit sebep-sonuç ilişkileri:

- Gazın basıncını artırırsak, hacmi azalır (aynı sıcaklıkta)
- Metal ısıtılınca genişler
- M. tuberculosis enfeksiyonu klinikte verem hastalığı ile kendini gösterir.

(her enfeksiyon klinik hastalık yapar mı Tıpta işler kolay değil!)

Tıp ve biyolojik bilimlerde basit sebep sonuç ilişkileri bulmak kolay değildir

- Genellikle:
 - etki her zaman aynı sonucu vermez,
 - etkinin ortaya çıkması hemen (ya da kısa sürede) olmaz,
 - her zaman uygun deneysel model kurulamaz.



Sebeplerin Kategorileri

1. Gerekli sebep	Sonuç ancak gerekli sebep varsa elde edilebilir
2. Yeterli sebep	Bu sebep varsa her zaman sonuç elde edilir
3. Hem gerekli hem yeterli sebep	Sebeple sonuç arasında sabit bir iliŐki vardır. Biri olmadan diğeri olmaz
4. Ne gerekli ne yeterli sebep	Sebebin varliğı bazen o sonucu getirir. Sözkonusu sonuç bu sebeplerden bağımsız olarak da elde edilebilir.

Sebep

- Eğer bir etmen, bir olayın olma frekansını artırıyorsa, sebeptir.
- Eğer “kantitatif” olarak ölçülebilirse bir sebep sonuç ilişkisi vardır denebilir.

Sebepler kategorilerini bulunuz

- Üçüncü kattan düşüp bacağını kıran adam
- M tuberculosis'e bağlı verem
- Trizomi 21 sonucu Down sendromu
- Kafa travması geçiren hastanın iyileştikten 3 ay sonra başının ağrması
- Hastane enfeksiyon komitesi çalışmalarlarıyla antibiyotik harcamalarında tasarruf yapılması

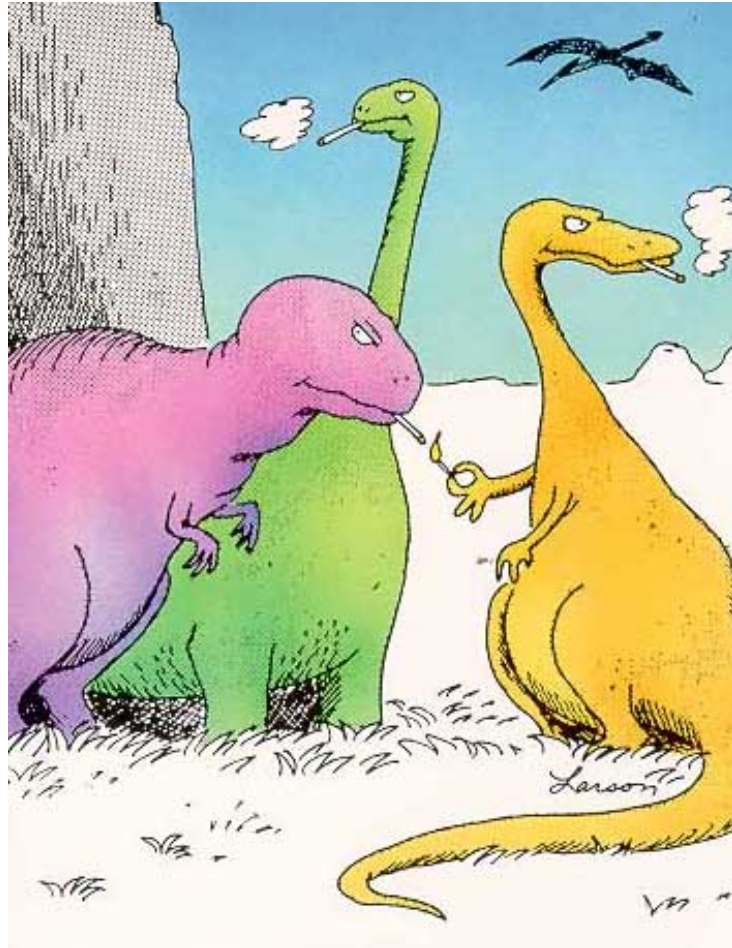
1. Gerekli sebep

2. Yeterli sebep

3. Hem gerekli hem yeterli sebep

4. Ne gerekli ne yeterli sebep

Esas dikkat edilmesi gereken bu kategoridir



İyi bir hipotezi destekleyen unsurlar bulunmalıdır

- Ön veriler (*preliminary data*)
- Payanda konular (*redundancy*)

redundancy | rɪˈdʌnd(ə)nsi |

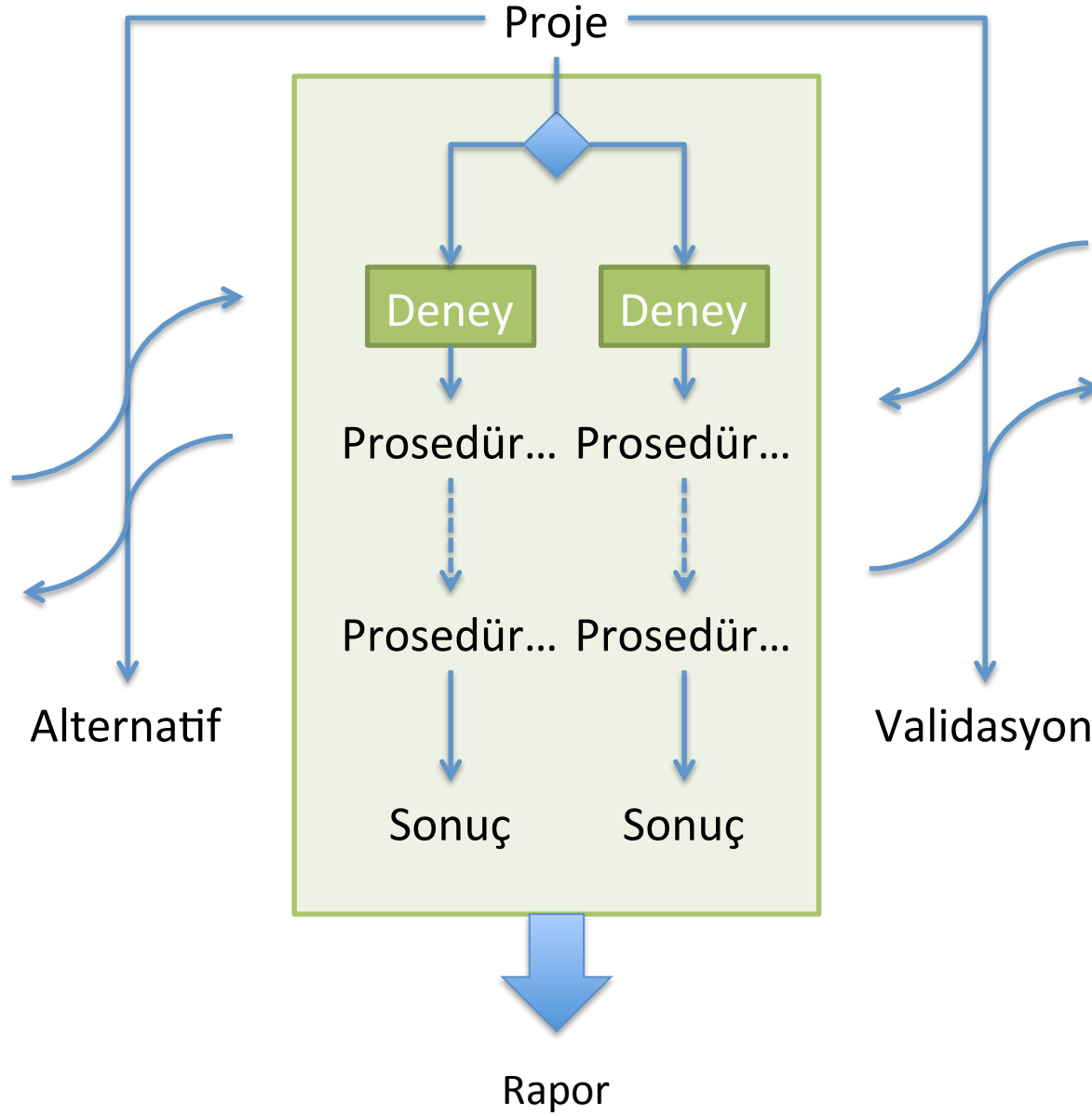
noun (pl.**redundancies**) [mass noun]

the state of being not or no longer needed or useful: *the redundancy of 19th-century heavy plant machinery.*

• Brit. the state of being no longer in employment because there is no more work available: *the factory's workers face redundancy* | [count noun] : *the car giant is expected to announce around 5,000 redundancies.*

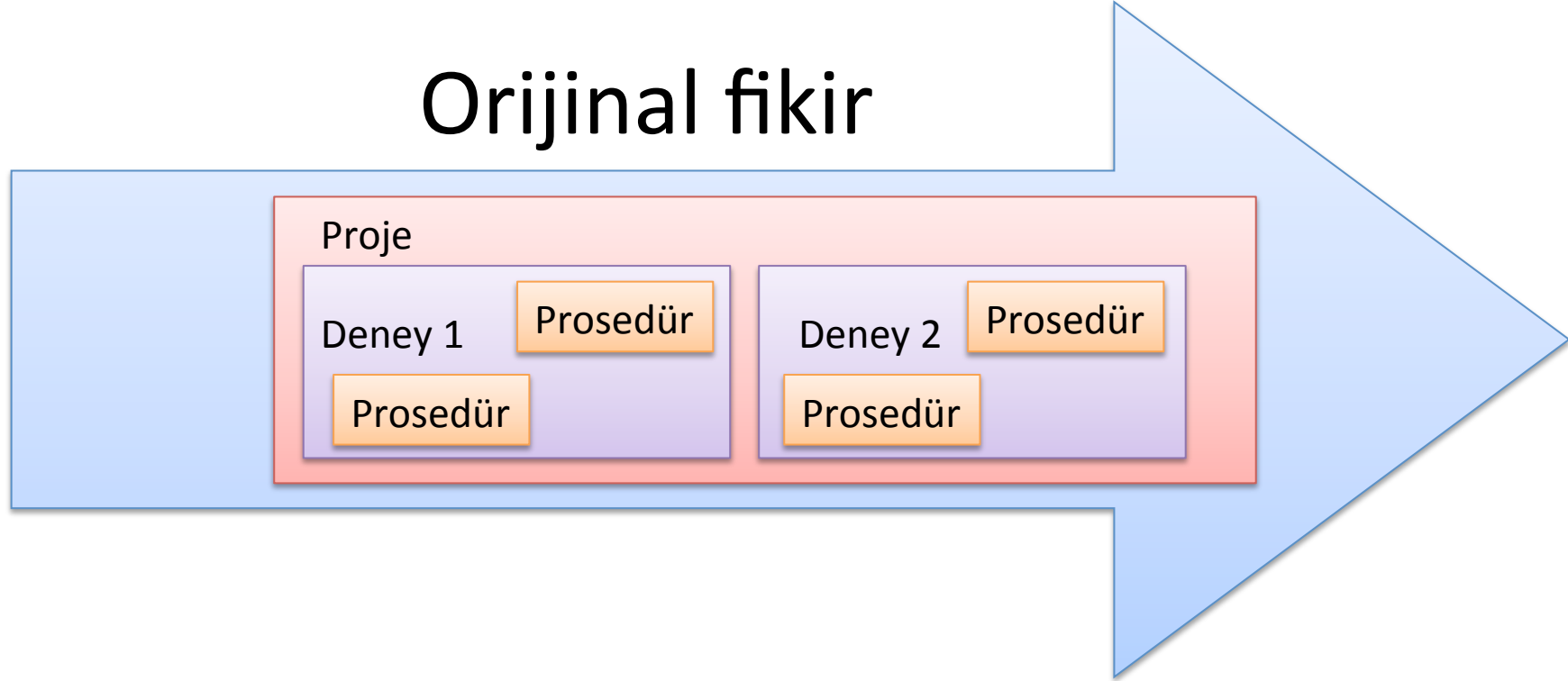
• Engineering the inclusion of extra components which are not strictly necessary to functioning, in case of failure in other components. *a high degree of redundancy is built into the machinery installation.*

Redundancy'nin önemi



Proje bir süreç yönetimidir

Orijinal fikir



- Araştırma sadece deney yapmak değildir.
- Projeyi yönetme becerisi olduğunu da göstermek gerek

Kafa nakli yapılabilir mi?

'I'll do the first human head transplant'

Italian surgeon Sergio Canavero says he will change medical history as soon as 2017 - he even has a volunteer. Can it be done?



- Çılgın proje
- İnovasyon

Yapılabilir mi

Kalp nakli

The New York Times

"All the News That's Fit to Print"

LATE CITY EDITION

Weather: Sunny and windy today; clear tonight. Milder tomorrow. Temp. range: today 42-55; Sunday 51-62. Full U.S. report on Page 9.

VOL. CXVII...No. 40,126

© 1967 The New York Times Company

NEW YORK, MONDAY, DECEMBER 4, 1967

10 CENTS

Heart Transplant Keeps Man Alive in South Africa

By The Associated Press

CAPETOWN, Dec. 3 — The world's first successful human heart transplant was announced today.

In a five-hour operation that began at 1 A.M., surgeons at the Groote Schuur Hospital removed the heart of a young woman who died after an automobile crash and placed it in the chest of a 55-year-old man dying because his own heart was damaged, the announcement said.

When the transplanted heart was in place, it was started beating by an electric shock.

Dr. Jan H. Louw, the hospital's chief surgeon, said: "It was like turning the ignition switch of a car."

The hospital said that the man was in satisfactory condition but that the next few days would be a critical period.

The heart was removed from

the body of Denise Ann Darvall, 24, an accounting machine operator, and transferred to Louis Washkansky, a businessman, the hospital said.

Mr. Washkansky was reportedly fully conscious, with blood pressure normal.

Doctors around the world hailed the transplant achievement but said the crucial question would be whether the man's body would accept the alien heart.

In the first stage of the operation, Mr. Washkansky and the body of Miss Darvall were put on heart-lung machines, each manned by a team of technicians.

In the second stage, the donor's heart was removed and kept going by a pump.

The third stage was the re-

Continued on Page 56, Column 1

Heart Transplanted From a Dead Woman and Started by Shock Is Keeping Man Alive in South Africa

Continued From Page 1, Col. 3

cardiac surgeons the instant she died, shortly before 1 A.M. The consent to use her heart was obtained earlier from her father.



Louis Washkansky, who received transplanted heart.



Denise Ann Darvall, whose death made heart available.

her brain waves, alerted the know how long the animal died afterwards. The Stanford Medical Center in California have performed 200 heart transplants in dogs, with a 60-to-70 per cent survival rate.

Dr. Burger said the heart donor and ideal recipient ap- parented at the same time. The woman's mother was killed instantly in the same auto accident.

Dr. Burger said the heart donor and ideal recipient ap- parented at the same time. The woman's mother was killed instantly in the same auto accident.

Dr. Burger said the heart donor and ideal recipient ap- parented at the same time. The woman's mother was killed instantly in the same auto accident.

Dr. Burger said the heart donor and ideal recipient ap- parented at the same time. The woman's mother was killed instantly in the same auto accident.

Dr. Burger said the heart donor and ideal recipient ap- parented at the same time. The woman's mother was killed instantly in the same auto accident.

Dr. Burger said the heart donor and ideal recipient ap- parented at the same time. The woman's mother was killed instantly in the same auto accident.

Dr. Burger said the heart donor and ideal recipient ap- parented at the same time. The woman's mother was killed instantly in the same auto accident.

THE TRANSPLANTED HEART

TIME

THE WEEKLY NEWSMAGAZINE

DR. CHRISTIAAN BARNARD

- Çılgın proje
- inovasyon

Yapılabilir mi³¹

Çift kol-çift bacak nakli

Milliyet.com.tr » Gündem » Haber

28.02.2012 - 02:30 | Son Güncelleme: 27.02.2012-23:48

Print Email A+ A-

Çift kol ve çift bacak naklinde hüzünlü son

Aynı anda çift kol ve bacak nakledilen Şevket Çavdar durumu kötüleşince uzuvlar geri alındı ancak hasta yine de kurtarılamadı. Dünyada bir ilk olan naklin başarısız olması herkesi üzdü

Paylaş

Tweet

G+ 1

g+

Sitene Ekle

Yorum Yaz

71



- Çılgın proje
- İnovasyon

Yapılabilir mi

Çılgın proje İnovasyon

- Bir keşfin eşliğinde olup olunmadığını anlayabilmek kolay değil...
 - Teknolojinin geldiği yer
 - Yapılabilirlik
 - Meslektaşlarla rekabet
- Biyoetik sorunların ele alınması ve iyi tartışılması gerek
- Risk analizi, fayda-zarar analizi yapmak gerek

Yaygın Etki Türleri

- **Bilimsel/Akademik**
 - Makale, Bildiri, Kitap
- **Ekonomik/Ticari**
 - Ürün, Prototip Ürün, Patent, Faydalı Model, Üretim İzni, Çeşit Tescili, Spin-off/Start-up Şirket, Görsel/İşitsel Arşiv, Envanter/Veri Tabanı/Belgeleme Üretimi, Telif Konu Olan Eser
- **Sosyal**
 - Medyada Yer Alma, Fuar, Proje Pazarı, Çalıştay, Eğitim vb. Bilimsel Etkinlik
 - Proje Sonuçlarını Kullanacak Kurum/Kuruluş,
- **Araştırmacı Yetiştirilmesi ve Yeni Proje(ler) Oluşturma**
 - Yüksek Lisans/Doktora Tezi, Yeni Proje