

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

16.11.2017-İzmir, DEÜTF

Klinik Araştırma Projesi Yazma ve Proje Desteklerine
Bařvuru Eęitimi Programı

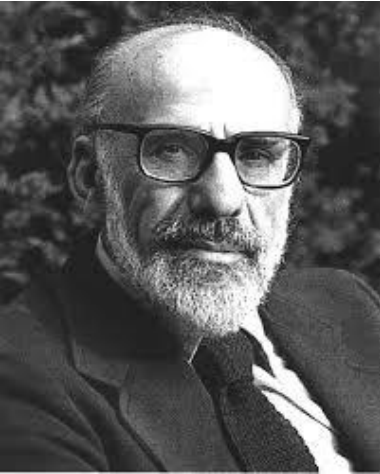
Bilgimiz sınırlı, cehaletimiz sınırsızdır

Karl Popper

- Tıpta, bir müdahalenin sonuçlarından hiçbir zaman emin olamayız

(özellikle ilaç araştırmalarında...)

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



Oksijen → Prematüre retinopatisi

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
- Variyabilite
 - Değişebilirlik
- Bağımsız değişkenler
 - “Tedavi”, muamele
- Bağımlı değişkenler
 - Ölçülecek parametreler

Araştırıcının “*check list*”i (2)

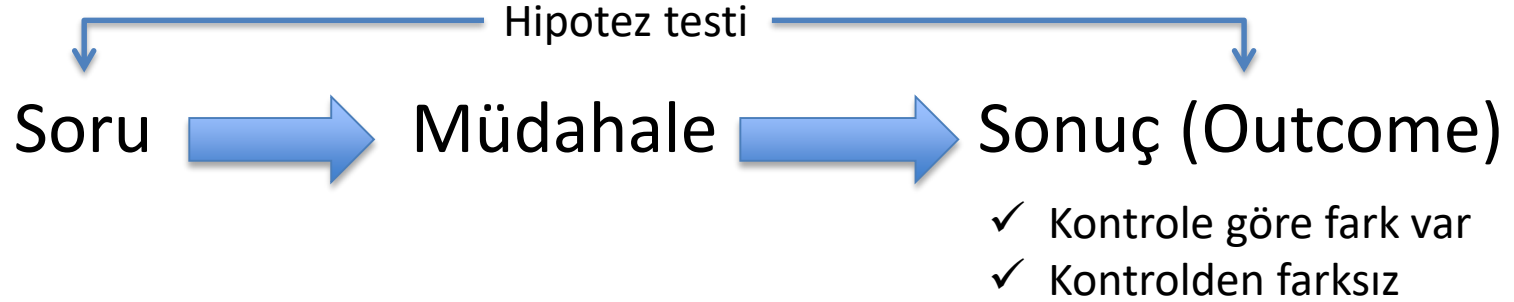
- Deney tasarımı
- Örneklem büyüklüğü
- İstatistik analiz planlama
- Pilot çalışma
 - “Preliminary data”
- Protokoller ve standart işlemler
- İstatistik analiz
- Yorum
- Sunum



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



- Yeni tedavi etkin mi
- Evde bakımla, hastanede bakım arasında fark var mı

- Araştıracının 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 gönüllünün katılımı sona erer
 - Ama genellikle buna başka olaylar da eşlik eder → yorumları değiştirebilir!
 - Primer yanıt olmadan sekonder yanıtlar gerçekleşirse gönüllü devam eder
- Yan tutmadan, objektiviteden sapmadan ölçülmelidir
 - Randomizasyon, körleme..
- Tüm değişkenler primer ve sekonder kapsamlı olarak bir arada ele alınmalıdır
 - Tasarım!
 - Veri değerlendirme 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 iliřkili 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

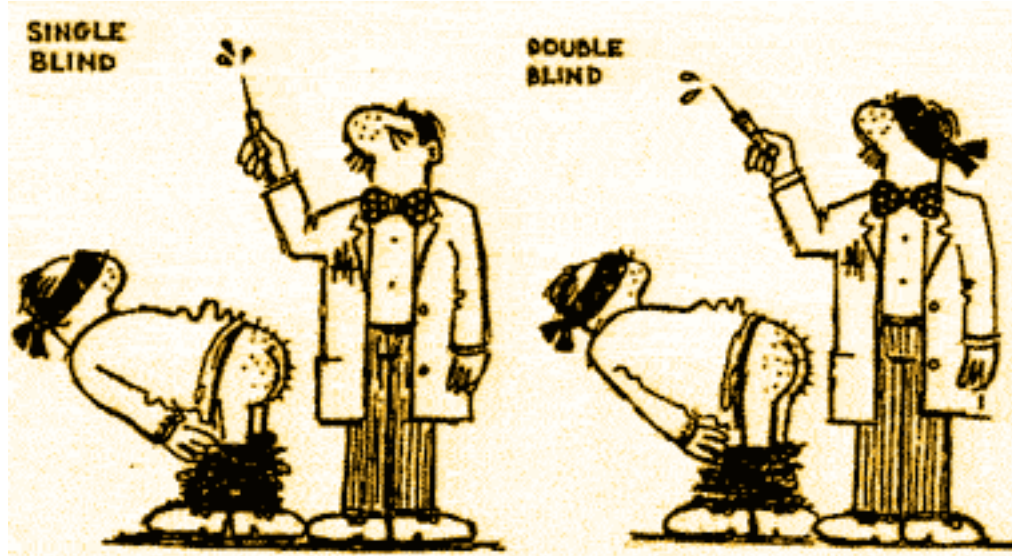
Yaşa bağlı ölümler azalıyor mu? Ölümle sonuçlanmayan MI insidansı ne?



<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

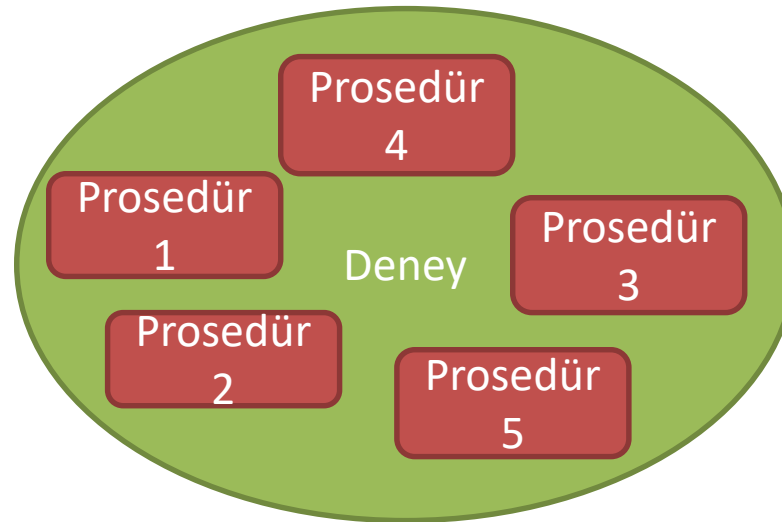
Bağımsız değişken

- 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

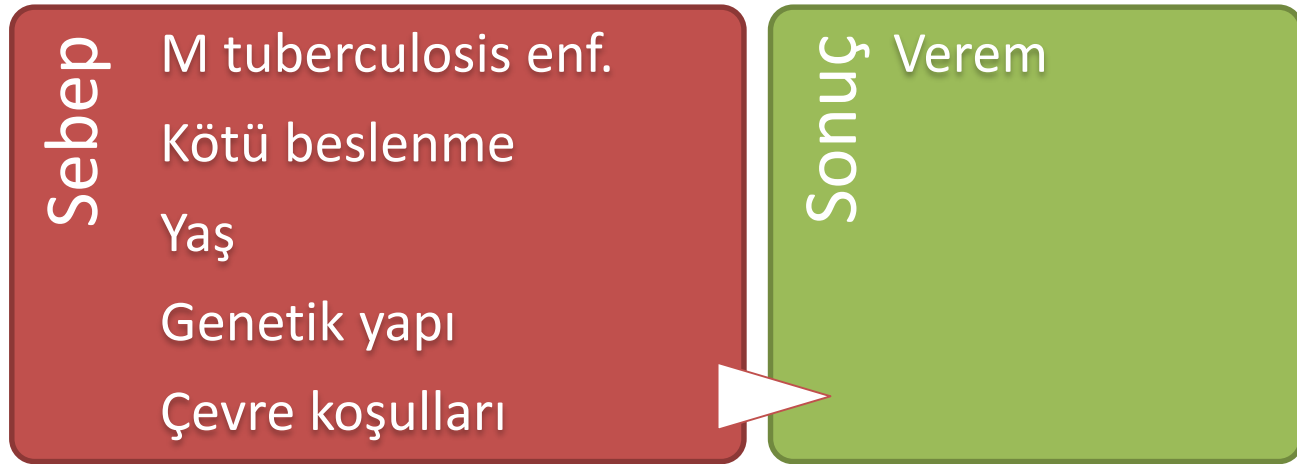
Basit sebep-sonuç ilişkileri:

- 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.



Sebeup Kategorileri

1. Gerekli sebeup	Sonuç ancak gerekli sebeup varsa elde edilebilir
2. Yeterli sebeup	Bu sebeup varsa her zaman sonuç elde edilir
3. Hem gerekli hem yeterli sebeup	Sebeup ile sonuç arasında sabit bir ilişki vardır. Biri olmadan diğeri olmaz
4. Ne gerekli ne yeterli sebeup	Sebeupin varlığı bazen o sonucu getirir. Sözkonusu sonuç bu sebeuplerden bağımsız olarak da elde edilebilir.

Sebepe

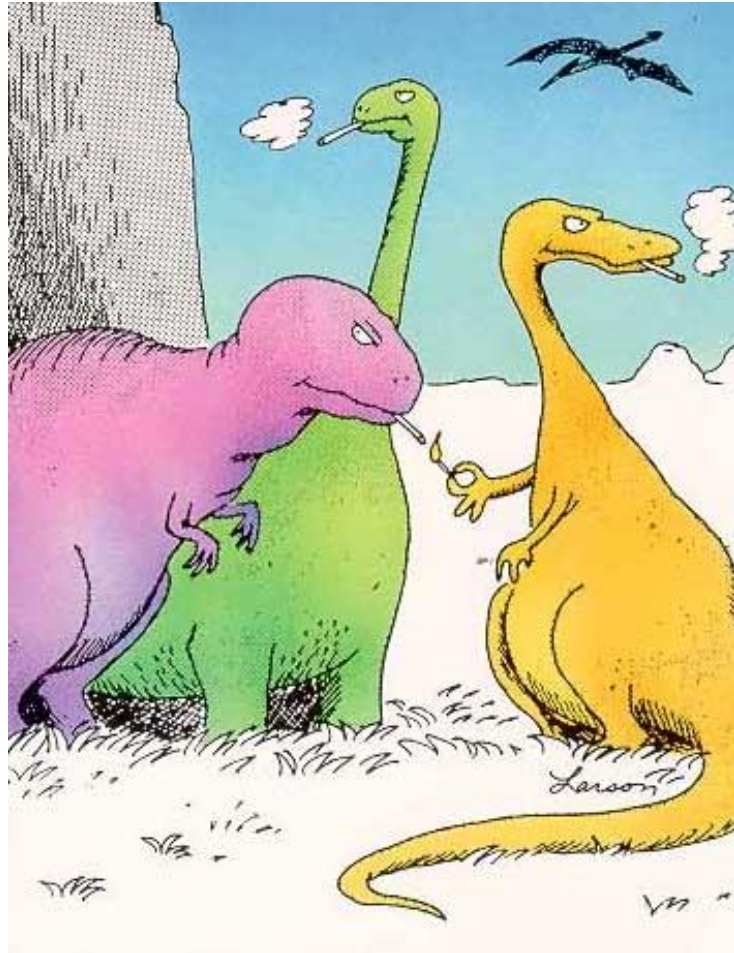
- Eęer bir etmen, bir olayın olma frekansını artırıyorrsa, sebeptir.
- Eęer “kantitatif” olarak ölçülebilirse bir sebep sonuç ilişkisi vardır denebilir.

Sebeplerin 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 çalışmalarıyla 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 | rɪ'dʌnd(ə)nsɪ |

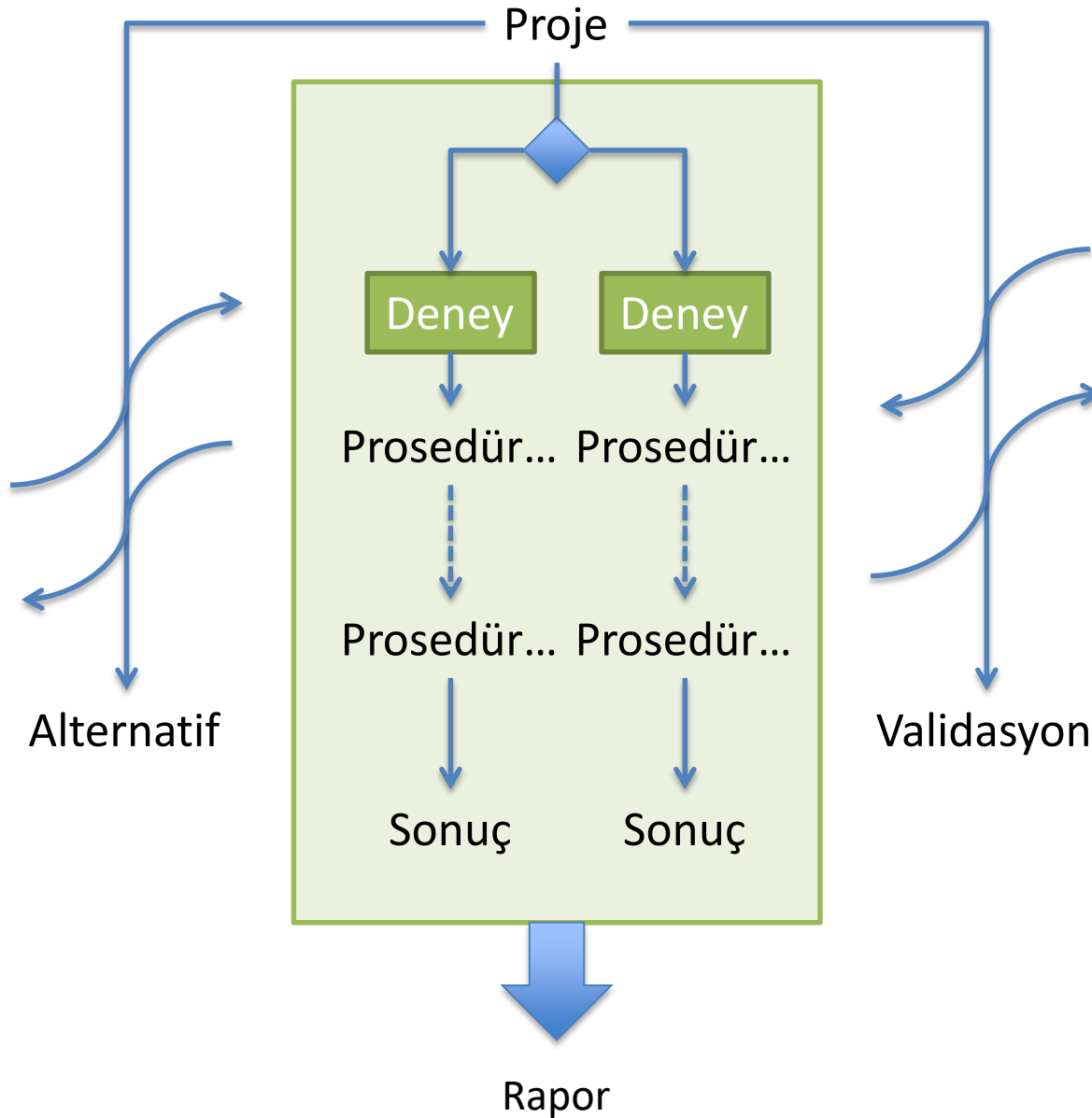
noun (pl.**redundancies**) [mass noun]

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



Yeni deneysel modeller eski modeller ile rekabet eder

- Çift kör, kontrollü klinik deney 
- Prospektif randomize tıbbi kayıt araştırması 



- *Adaptive trials*
- *Risk-based trials*
- *Small patient trials*
- *Applied real-world trials*
- *Data modeling trials*

<http://www.rethinkingclinicaltrials.org>

Data, data, data!... I ain't make bricks without clay

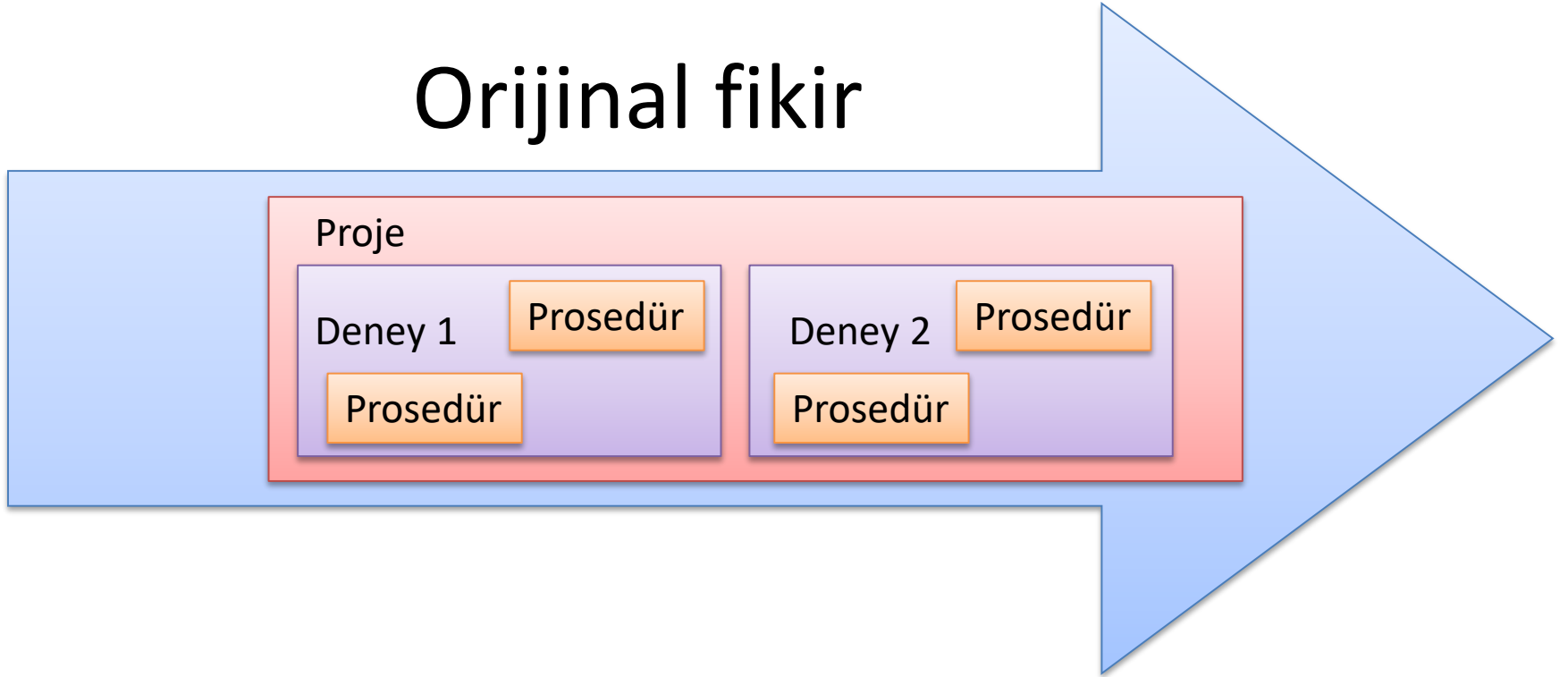
Sherlock Holmes

(Sir Arthur Conan Doyle, The Adventure of the Copper Beeches, 1892)



Proje bir süreç yönetimidir

Orijinal fikir



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

'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

Weather: Sunny and windy today; clear tonight. Milder tomorrow. Temp. range: today 42-55; Sunday 51-62. Full U.S. report on Page 93.

"All the News That's Fit to Print"

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 reported 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 removal of the donor's heart and the

implantation of the recipient's heart.

The heart started beating immediately, Dr. Louw said.

Surgeons said that the transplant almost took place last Wednesday with another donor but was canceled at the last moment because the donor died too soon.

Miss Darvall's kidneys were also removed and taken to the Karl Bremer Hospital for a successful kidney transplant to Jonathan Van Wyk, 16.

The announcement of the transplant to Mr. Washkansky came from Dr. Jacques G. Burger, medical supervisor of the Groote Schuur Hospital.

Dr. Burger said his only chance to reject the heart, the man's body would accept the alien heart.

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

Continued From Page 1, Col. 3



Louis Washkansky, who received transplanted heart.



Denise Ann Darvall, whose death made heart available.

her brain waves, alerted the cardiac surgeons the instant they had the dead, shortly before 1 A.M. The woman's mother was the consent to use her heart was obtained earlier from her father.

"The operation had to be quick," Dr. Burger said. "The woman's mother was killed instantly in the same auto accident."

Dr. Burger said the heart transplant experiments on cats and dogs had been carried out over the last 10 years at Groote Schuur, which in Africa means big barn.

Mr. Washkansky had that before the transplant, her husband had such confidence in medical men he inspired me to do it."

She said he had had heart trouble for seven years and in the last two years his condition became progressively worse. She said she and her husband had emigrated from Lithuania as children and married in Capetown in 1946.

The donor's father, Edward George Darvall, said: "I gave the doctors permission to remove my daughter's heart and kidneys and donate them to other persons, if it would help them. It was a long time before I decided to do this. I was informed she was dying."

Dr. Burger said he was only fibrous tissue there. "The woman donor was being kept absolutely quiet in a special room."

Even the nurses don't speak his condition was deteriorating. Transcatheterism to measure hearts of dogs, but I don't know how long the animal would survive afterwards."

United States surgeons at the Stanford Medical Center in California have performed 200 heart transplants in dogs, with a 60-to-70 per cent survival rate.

Surgeons at the center have been reported by The Journal of the American Medical Association to be ready for the heart transplant whenever the ideal donor and ideal patients appeared at the same time.

Patient's Courage Hailed

CAPETOWN, Dec. 3 (AP)—Professor Barnard, head of the thoracic surgery department of the University, said the patient's courage was a "surprising" success.

"It was the most exciting experience I have ever had," he said. "I had been waiting for the moment of decision since last night. The doctors told me Washkansky had a heart with a fine reputation and there is some reason to suspect they could be capable of doing such an operation," the spokesman said.

Dr. Michael E. DeBakey, a pioneer in surgery, said: "We have had numerous reports since the first heart transplant was done in 1962. I have expected cardiac surgeons to be able to do this. It is a good man, a well-known name, called the operation a great achievement."

Feat Praised in U. S.

STANFORD, Calif., Dec. 3 (AP)—The Stanford Medical Center surgeon who announced Shumway explained: "It has to be an extreme case, a hernial case, because planting a human heart is so dangerous that the world's first legally one are killing the patient, at one when you take the heart out and throw it away," he said.

"The thing is it anticipated. At the moment he goes into the artificial heart by possibly the operating room, he's alive for three to five years. Say the You have to assume he would survive for three to five years. Dr. Norman E. Shumway said the operation would never have been done if the patient was not a man's courage and will to live in Chicago, a spokesman for the American Medical Association said. "The moment of decision came that surprising."

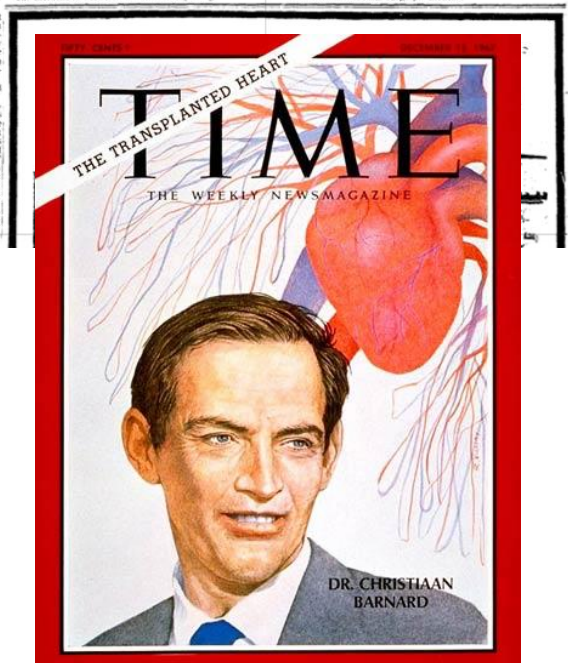
Dr. Shumway said he worked with Prof. Chris Barnard, head of the Capetown surgery team, about 10 years ago.

"We have had numerous reports since the first heart transplant was done in 1962. I have expected cardiac surgeons to be able to do this. It is a good man, a well-known name, called the operation a great achievement."

The surgical team must have the consent of the patient, Dr. Shumway explained.

"It has to be an extreme case, a hernial case, because planting a human heart is so dangerous that the world's first legally one are killing the patient, at one when you take the heart out and throw it away," he said.

"The thing is it anticipated. At the moment he goes into the artificial heart by possibly the operating room, he's alive for three to five years. Say the You have to assume he would survive for three to five years. Dr. Norman E. Shumway said the operation would never have been done if the patient was not a man's courage and will to live in Chicago, a spokesman for the American Medical Association said. "The moment of decision came that surprising."



• Çılgın proje inovasyon

Continued on Page 56, Column 1

Çift kol-çift bacak nakli

Milliyet.com.tr » Gündem » Haber

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

🖨️ ✉️ 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

👍 1

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