

Klinik onkoloji araştırmalarının bilimsel kalitesinin yargılanmasında kullanılacak ölçüt listesinin tasarlanması

Identification of the criteria list for evaluation of the scientific quality of clinical oncology research

Hilal KÖKSALAN,¹ Mustafa ŞENOCAK²

¹*Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü;* ²*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı*

AMAÇ

Randomize kontrollü klinik araştırmaların kalite değerlendirmesi için genel kabul görmüş ve birçok uluslararası dergide kullanımı zorunlu hale getirilmiş ölçek ve skalalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, söz konusu ölçek ve skalalardan eleyerek ortaya çıkardığımız yöntembilimsel maddelerin anketlerle irdelenmesi ve sonuçta onkolojiye özgü yeni bir ölçüt listesinin tasarlanması hedeflendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

İlk olarak çalışmada onkoloji alt branşları da dikkate alınarak, Jadad, Delphi, PEDro, CONSORT gibi ölçek ve skalaların tüm maddelerinin dökümü yapıldı, hedefe yönelik olarak “Yayın” ve “Tasarım” adı altında iki ayrı anket formu oluşturuldu. Anket formları onkoloji alanında çalışan araştırmacı hekimlerce dolduruldu.

BULGULAR

Onkoloji alt alan uzmanlıklarının (cerrahi, radyoterapi, kemo-terapi) gerek “Tasarım” gerekse “Yayın” anketindeki ölçütlere farklı yaklaştıkları, sonuçta onkoloji adına tek bir ölçüt listesi oluşturmanın mümkün olmadığı gözlemlendi.

SONUÇ

Her bir alt alan uzmanlığı için çalışma yaklaşımlarına göre farklı modüler gruplar içeren ölçekler oluşturulabilir. Bu modüller ilgili alanın özellik ve koşullarına uygun olarak birleştirilerek daha gerçeğe ve verimli olunabilir.

Anahtar sözcükler: Klinik araştırma; onkoloji; ölçekleme; rassallık; yöntembilim.

OBJECTIVES

Checklists and scales are the obligatory terms in international journals for quality control of randomized controlled clinical trials. The aim of this study was to determine the acceptability, applicability and importance of methodological criteria selected from generally accepted scales.

METHODS

In this study, all selected methodological items of well-known checklists and scales (Jadad, Delphi, PEDro and CONSORT) were documented considering oncology subfields, and two different questionnaire forms “Methodology” and “Publication” were established. Questionnaires were completed by the physicians working as researchers in surgical, radiation and medical oncology.

RESULTS

Our findings revealed that research in the different subfields of oncology (surgical, radiation and medical oncology) approaches difference from one other therefore it is not possible to determine oncology spesific scale.

CONCLUSION

It is obvious that there seems to be a great difficulty in establishing only one scale due to the various applications. Therefore, instead of general scaling, setting an interrogation scaling that is specific to a basic field may be more realistic and efficient.

Key words: Clinical research; methodology; oncology; randomization; scaling.

Klinik kararlar alınırken başvurulan kanıta dayalı tıp kaynaklarının içerisinde, güçlü deliller içermesi ve yüksek bilimsel kaliteye sahip olması nedeni ile randomize kontrollü klinik araştırmalar (RKA) ilk sırada yer alırlar,^[1] ancak bu kadar etkili bir kaynağın geçerli ve güvenilir sonuçlar çıkarabilmesi için doğru kurgulanması oldukça önemlidir.^[2]

Randomize kontrollü araştırmalar çok büyük emek ve maliyetle ortaya çıkan çalışmalardır. Ortaya konan bu büyük emek ve maliyetin boşa gitmemesi, en kötüsü de yanlış sonuçlara neden olmaması için uygulama kadar elde edilen her verinin yorumu ve okuyucuya aktarımının da eksiksiz olması gerekir. Son 30 yılda araştırmalardaki sistematik hataları (bias)^[3] önleyebilmek, çalışmalara standardizasyon ve kalite^[4] kazandırabilmek amacıyla bir takım yöntembilimsel ilkeler içeren skala ve ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçek ve skalaların amacı RKA'ların bilimsel kalite düzeyini yükseltmek, değerlendirmek ve denetlemektir.^[5]

Klinik çalışmalarda bilimsel kalite konusu özellikle 1980 yılından sonra^[4] ciddi bir ivme kazanmıştır. Özellik olarak bu kalite değerlendirmeleri farklı iki yöntemle uygulanmaktadır. Birincisi çalışmaların niteliksel gerekliliklerinin madde, alt-madde özelliklerinin uygunluğuna göre belirli puanlar almasıyla ortaya çıkan ölçeksel değerlendirmeler (skala), ikincisi öngörülmesi olan niteliksel özelliklerin varlığının denetlenmesiyle yapılan gözden geçirmelerdir (onay listesi). Bu skala ve onay listeleri zaman içerisinde kullanım gerekleri ve alanlarına göre çeşitlenmiş ve sayıca artmıştır. 1995'de yapılan bir araştırmaya göre 25 skala ve 9 onay listesinin (*checklist*) varlığı bildirilmiştir.^[6]

Bu çalışmada, Jadad, Delphi, PEDro, *Consolidated Standarts for Reporting Trials* (CONSORT) gibi birçok uluslararası dergide genel kabul gören kullanımı zorunlu hale getirilmiş ölçek ve skalalardan eleyerek ortaya çıkardığımız yöntembilimsel maddeleri, onkoloji alanında klinik araştırma yapan hekimlere anketlerle sorgulayarak, tüm alt uzmanlık branşlar için olmazsa olmaz ortak yöntembilimsel ilkeleri vurgulamayı ve aradaki farkları irdelemeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Onkoloji alanında geçmişten günümüze yüzlerce RKA sonucu yayınlanmıştır. Soren'in 1998'deki bir çalışmasına göre,^[7] bu sayı sadece onkolojinin bir alt grubu olan radyasyon onkolojisinde bile 250'yi bulmaktadır. Aradan geçen süreç içerisinde bu sayının çok daha artmış olması doğaldır. Her ne kadar onkoloji alanında yayınlanan RKA sonuçları yüzlerle ifade edilse de tüm çalışmalarda sabit olarak vurgulanan konu "randomize kontrollü klinik araştırma kalitesinin; tasarım, yürütme, analiz ve rapor edilmesinin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu"dur.

Anlaşılabileceği üzere tasarımı belirleyen ölçütler ve bunların bir yayın oluştururken sunumunu belirleyen-kısıtlayan ölçütler farklı özellikler içerebilmektedir. Bu nedenle iki ayrı alana ilişkin sorgulamayı da farklı gerçekleştirmeyi uygun bulduk.

Çalışmanın ilk adımında; CONSORT, Jadad, Delphi, PEDro gibi ölçek ve skalalardaki temel yöntembilimsel ilkeler taranarak dökümü yapıldı, bu ilkelerden maddeler oluşturularak kullanım hedefine yönelik olarak "Tasarım" ve "Yayın" adı altında iki adet anket oluşturuldu.

Oluşturulan "Randomize Kontrollü Klinik Araştırma Tasarım" anketinde 16, "Randomize Kontrollü Klinik Araştırma Yayın" anketinde 22 soru yer aldı.

Sorular "Mutlaka Gerekir (MG)", "Zorunlu Değil (ZD)" ve "Gereksiz (G)" şeklinde üç seçeneğe sahipti. Bu anketlerin her biri (43: RKA yayın - 47: RKA tasarım) 29 Mart-10 Mayıs 2006 tarihleri arasında ilgili hekimlerle (cerrah, radyasyon onkoloğu, tıbbi onkolog) yüz yüze görüşülerek dolduruldu.

29 Mart 2006'da Antalya'da gerçekleştirilen Tıbbi Onkoloji Kongresi'nde elde edilen 69 anket formuna ek olarak, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde ve Cerrahi Monoblokta daha önce formu doldurmamış ve en az bir klinik araştırmada yardımcı araştırmacı olarak bulunmuş hekimlerin de katılımı ile toplam 80 anket değerlendirilerek alındı.

İstatistiksel analiz: Anket maddeleri, farklı branş çalışanlarının yanıtlarının dağılımı açısından irdelendi. Dağılımlar ikili olarak Fisher kesin olasılık testi ile değerlendirildi. Bonferroni düzeltmesine göre anlamlılık sınırı $p=0,017$ alındı. Tanımlayıcı dökümlerde yüzde değerler verildi.

BULGULAR

Tasarım anketi 14 cerrah, 9 radyasyon onkoloğu, 20 tıbbi onkolog olmak üzere 43 kişi tarafından dolduruldu.

Yayın anketi ise 14 cerrah, 12 radyasyon onkoloğu, 19 tıbbi onkolog olmak üzere 45 kişi tarafından dolduruldu.

Onkoloji tıpsal bir alt branş olmasına karşılık kendi içerisinde cerrahi, tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi, psikososyal onkoloji gibi alt birimleri olan multidisipliner bir alandır. Dolayısıyla onkoloji alanında yapılan bir klinik araştırmanın kalite değerlendirmesinde farklı branşlardan aynı soruya cevapların mutlak olarak farklı geleceği^[8] çalışmamızda bir öngörü olarak kabul edildi. Tablo 1 ve

Tablo 1
RKA Tasarım anketine verilen cevapların onkoloji alt branşları arasındaki dağılımları

Sorular	Mutlaka gerekir			Zorunlu değil			Gereksiz			Toplam		
	C.	T.O.	R.O.	C.	T.O.	R.O.	C.	T.O.	R.O.	C.	T.O.	R.O.
1. Tanı ve tedavide yarar beklenen bir amacın (varsayımın) objektif olarak belirlenmesi	6 (42,9)*	18 (90)	8 (88,9)	8 (57,1)	2 (10)	1 (11,1)	-	-	-	14	20	9
2. Klinik çalışmanın tasarımı, içeriği ve süreci için nesnel değişmez bir protokolün hazırlanması	7 (50)	16 (84,2)	7 (77,8)	7 (50)	3 (15,8)	2 (22,2)	-	-	-	14	19	9
3. Çalışma kollarının etik uygunluğunun ve şeklinin (plasebo/standart/yeni) açıklanması	8 (57,1)	19 (95)	8 (88,9)	6 (42,9)	1 (5)	1 (11,1)	-	-	-	14	20	9
4. Gerekli örneklemin, öncül bilgilere dayalı olarak hesaplamaya dayandırılması	3 (21,4)	16 (80)	8 (88,9)	10 (71,4)	4 (20)	1 (11,1)	1 (7,1)	-	-	14	20	9
5. Çalışmada neyin odak noktası olduğunu belirtir; "son nokta" (ölüm, remisyon, metastaz vb.) tanımının yapılması	8 (57,1)	20 (100)	9 (100)	6 (42,9)	-	-	-	-	-	14	20	9
6. Tüm klinik onkoloji araştırmalarında bir "randomizasyon" sağlanabilmesi	7 (50)	12 (63,2)	3 (33,3)	4 (28,6)	7 (36,8)	5 (55,6)	3 (21,4)	-	1 (11,1)	14	19	9
7. Randomizasyonda, tedavi seçeneğinin, sonuçlarının genişimler başlayana dek gizli tutulması	5 (35,7)	13 (68,4)	6 (66,7)	8 (57,1)	5 (26,3)	3 (33,3)	1 (7,1)	1 (5,3)	-	14	19	9
8. Randomize kontrollü klinik onkoloji araştırmalarında hastaların "kör" olmasının sağlanması	6 (42,9)	10 (50)	5 (55,6)	8 (57,1)	10 (50)	4 (44,4)	-	-	-	14	20	9
9. Klinik onkoloji araştırmalarında tedavi uygulayıcının "kör" olmasının sağlanması	6 (50)	10 (50)	7 (77,8)	6 (50)	10 (50)	1 (11,1)	-	-	1 (11,1)	12	20	9
10. Klinik onkoloji araştırmalarında verileri kaydedenlerin "kör" olmasının sağlanması	6 (42,9)	10 (50)	8 (88,9)	5 (35,7)	10 (50)	1 (11,1)	3 (21,4)	-	-	14	20	9
11. Klinik onkoloji araştırmalarında sonuçları değerlendirenlerin "kör" olmasının sağlanması	6 (42,9)	14 (70)	9 (100)	6 (42,9)	6 (30)	-	2 (14,3)	-	-	14	20	9
12. Klinik onkoloji araştırmalarında çalışmayı tamamlayan olguların değerlendirmesinin dışında, tedavi dışı veya takipsiz kalan (<i>intention to treat</i>) olgular için alt grup çözümlenmelerin yapılması	7 (50)	9 (47,4)	4 (44,4)	5 (35,7)	10 (52,6)	5 (55,6)	2 (14,3)	-	-	14	19	9
13. Kurguya göre çoklu, ikili veya izlemeye dair uygun biyoistatistiksel yöntemin belirtilmesi	8 (57,1)	18 (94,7)	8 (88,9)	6 (42,9)	1 (5,3)	1 (11,1)	-	-	-	14	19	9
14. Çalışmaya alınma (dahil olma) ve dışlama kriterlerinin belirtilmesi	7 (50)	19 (100)	9 (100)	7 (50)	-	-	-	-	-	14	19	9
15. Çalışma grubunda bir biyoistatistikçinin varlığı	5 (35,7)	16 (84,2)	7 (77,8)	9 (64,3)	3 (15,8)	2 (22,2)	-	-	-	14	19	9
16. Onkolojik araştırmalarda sadece plasebo kullanılan bir denetim kümesinin kullanılması	4 (28,6)	4 (20)	2 (25)	8 (57,1)	16 (80)	5 (62,5)	2 (14,3)	-	1 (12,5)	14	20	8

*Aynı soru için aynı branştaki yanıtlar içinde %; C: Cerrah; T.O.: Tıbbi onkolog; R.O.: Radyasyon onkoloğu.

Tablo 3'te bu döküm yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir.

Ön kabulsel olarak %70 ağırlığı özgün bir net seçimin göstergesi olarak kabul edersek; branşlar açısından %70 ve üzeri “mutlaka gerekir” yanıtının alındığı sorular ve branşlar Tablo 2 ve Tablo 4'te verilmiştir.

Diğer bir değerlendirme yönü olarak, her iki ankette de her soru için, üç uzmanlığın verdikleri yanıtların dağılımı ikili kıyaslamalarla incelendi. Sonuçlar Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.

$p<0,017$ 'ye göre yargılandığında: Yöntembilimsel RKA-tasarım anketi sorularının onkoloji alt branşlarındaki dağılımı irdelendiğinde; 16 sorudan 6'sında en az iki branş arasında cevap dağılımı açısından anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi (3. soru, 4. soru, 5. soru, 11. soru, 14. soru, 15. soru). Anlamlılığın gözlemlendiği altı sorudan birinde cerrahlar diğer iki branştan da farklı bulundu.

Cerrahların diğer branşlardan farklı olarak örneklem sayısı belirlenmesi (4. soru) ve çalışmaya biyoistatistikçi katılımını (14. soru) zorunlu görmedikleri ilgi çekici idi. Aynı şekilde “son nokta”

tanımlaması ve “çalışmaya alınma, dışlama” ölçütleri diğer branşlarda %100 zorunlu görülürken, cerrahların %50'ye varan oranlarla bu konuları “zorunlu değil” olarak nitelemesi, araştırma yönteminin nesnel ilkelerinin tanımlanması açısından düşündürücü bulundu.

Tıbbi onkologlarla, radyasyon onkologları arasında hiçbir soruda sorulara verdikleri yanıtlar açısından anlamlı fark gözlenmedi. Sorulardan 8'inde “gereksiz” seçeneği hiçbir branş tarafından belirtilmedi. Bu seçeneğin belirtildiği sekiz sorudan ise (4. soru, 6. soru, 7. soru, 9. soru, 10. soru, 11. soru, 12. soru, 16. soru) dördünde sadece cerrahların bu seçeneği belirttiği gözlemlendi. Bir soruda (9. soru) cerrahi dışı tek bir branş “gereksiz” olarak bildirildi, beş soru açısından branşlar arasında hiçbir farklılaşım gözlenmedi (6. soru, 8. soru, 9. soru, 12. soru, 16. soru).

Bu sorulardan randomizasyonun ve körlüğün zorunlu olmadığı, belli koşullarda uygulanmasının sorunlu olabileceği anlaşılmaktadır. Aynı şekilde plasebo kullanımı da zorunlu görülmemektedir. Bu sonuçlar onkolojik araştırmaların kendilerine özgü koşullarının bir yansıması olarak dü-

Tablo 2

Tasarım anketinde yüzde ve üzeri “mutlaka gerekir” cevabı alınan branşlar

Sorular	Cerrah	Tıbbi onkolog	Radyasyon onkoloğu
1.	-	+ (90)	+ (88,9)
2.	-	+ (84,2)	+ (77,8)
3.	-	+ (95)	+ (88,9)
4.	-	+ (80)	+ (88,9)
5.	-	+ (100)	+ (100)
6.	-	-	-
7.	-	-	-
8.	-	-	-
9.	-	-	+ (77,8)
10.	-	-	+ (88,9)
11.	-	+ (70)	+ (100)
12.	-	-	-
13.	-	+ (94,7)	+ (88,9)
14.	-	+ (84,2)	+ (100)
15.	-	+ (84,2)	+ (77,8)
16.	-	-	-

Tablo 3**RKA Yayın anketine verilen cevapların onkoloji alt branşları arasındaki dağılımları**

Sorular	Mutlaka gerekir			Zorunlu değil			Gereksiz			Toplam		
	C.	T.O.	R.O.	C.	T.O.	R.O.	C.	T.O.	R.O.	C.	T.O.	R.O.
1. Çalışma amacının, yöntembilimsel bir "Varsayım" (hipotez) olarak sunulması	6 (37,5)	18 (94,7)	11 (91,7)	10 (62,5)	1 (5,3)	1 (8,3)	–	–	–	16	19	12
2. Randomize kontrollü klinik çalışmaların isimlendirilmesinde "Randomizasyon" (veya "Randomize") kelimesi kullanılması	8 (50)	16 (84,2)	10 (83,3)	1 (8,3)	7 (43,8)	3 (15,8)	1 (6,3)	–	–	16	19	12
3. (Yapıldı ise) Randomizasyon sisteminin nasıl oluşturulduğunun açıklanması	9 (56,3)	14 (70,4)	6 (50)	6 (37,5)	4 (21,1)	4 (33,3)	1 (6,3)	1 (5,3)	2 (16,7)	16	19	12
4. Randomizasyonda herhangi bir kısıtlama veya düz e nleme (bloklama, katmanlama) varsa, ayrıntısının verilmesi	7 (43,8)	15 (78,9)	8 (66,7)	8 (50)	4 (50)	3 (25)	1 (6,3)	–	1 (8,3)	16	19	12
5. (Yapıldı ise) Randomizasyonda, atama sonuçlarının girişimler başlayana dek gizli tutulması ile ilgili ayrıntıların açıklanması	6 (37,5)	14 (73,7)	7 (58,3)	9 (56,3)	4 (21,1)	5 (41,7)	1 (6,3)	1 (5,3)	–	16	19	12
6. Örneklem büyüklüğünün nasıl hesaplandığına ayrıntısının (güven düzeyi, g n kabul edilebilen hata payı, vs) verilmesi	8 (50)	15 (78,9)	10 (83,3)	8 (50)	3 (15,8)	2 (16,7)	–	1 (5,3)	–	16	19	12
7. Çalışmada "Kr" olan tarafların özellikle vurgulanarak (Hasta, tedavi uygulayıcı, veri işleyici, değerlendirici, vs) belirtilmesi	9 (56,3)	16 (84,2)	7 (58,3)	7 (43,8)	3 (15,8)	4 (33,3)	–	–	1 (8,3)	16	19	12
8. Çalışmaya alınma kriterlerinin belirtilmesi	10 (62,5)	19 (100)	12 (100)	6 (37,5)	–	–	–	–	–	16	19	12
9. Tedavi yöntemlerinin ayrıntıları ile (uygulama, yer, zaman vs) verilmesi	9 (60)	16 (84,2)	8 (66,7)	6 (40)	3 (15,8)	4 (33,3)	–	–	–	15	19	12
10. Veri toplanmasında ölçüm koşul ve özelliklerinin ayrıntıları ile verilmesi	8 (50)	15 (78,9)	7 (58,3)	8 (50)	4 (21,1)	5 (41,7)	–	–	–	16	19	12
11. Verilerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel yöntemlerinin açıklanması	9 (56,3)	19 (100)	11 (91,7)	7 (43,8)	–	1 (8,3)	–	–	–	16	19	12
12. Değerlendirilecek verilerin ayırım ve tanımlamasının bildirilmesi	8 (50)	14 (73,7)	8 (66,7)	8 (50)	5 (26,3)	4 (33,3)	–	–	–	16	19	12
13. Süre ve sayı ile belirtilen hasta takip listesinin varlığı	7 (43,8)	13 (68,4)	6 (50)	8 (50)	6 (31,6)	6 (50)	1 (6,3)	–	–	16	19	12
14. Tüm hasta verilerinin temel özelliklerinin (baseline data: demografik, klinik, öncül özellikler) karşılaştırma tablo biçiminde bildirilmesi	10 (62,5)	16 (84,2)	7 (58,3)	6 (37,5)	3 (15,8)	5 (41,7)	–	–	–	16	19	12
15. Sonuçların sunumunda özel değişkenlik ölçümleri bilgileri de (etki büyüklüğü, güven sınırları, vs) verilmeli midir?	6 (37,5)	17 (89,5)	7 (58,3)	10 (62,5)	2 (10,5)	4 (33,3)	–	–	1 (8,3)	16	19	12
16. Çalışma değerlendirilmesi "anlamsız" bile bulunsa istatistiksel bilgilerin tümünün tam ve doğru olarak verilmesi	8 (50)	16 (84,2)	12 (100)	8 (50)	3 (15,8)	–	–	–	–	16	19	12
17. Çalışma kollarının etik uygunluğunun ve Şeklinin (plasebo/standart/yeni) açıklanması	8 (50)	19 (100)	9 (75)	8 (50)	–	3 (25)	–	–	–	16	19	12
18. Çalışmada neyin odak noktası olduğunu belirtir; "son nokta" (lm, remisyon, metastaz vb) tanımının yapılması	9 (56,3)	19 (100)	12 (100)	7 (43,8)	–	–	–	–	–	16	19	12
19. İkincil etmenlerin denetimi amacı ile tüm veri kümelerinin temel özellikleri (baseline data: demografik, klinik, öncül özellikler) karşılaştırma tablo biçiminde bildirilmesi	6 (40)	15 (78,9)	6 (50)	9 (60)	4 (21,1)	6 (50)	–	–	–	15	19	12
20. Hasta onayı varlığının belirtilmesi	11 (68,8)	16 (84,2)	9 (75)	5 (31,1)	3 (15,8)	3 (25)	–	–	–	16	19	12
21. Tüm alışma gruplarındaki yan etkilerin ayrıntılı dökümünün yapılması	7 (43,8)	17 (89,5)	12 (100)	8 (50)	2 (10,5)	–	1 (6,3)	–	–	16	19	12
22. İstatistiksel olarak Tip II hata irdelemesinin yapılması ("güç" [power] değerlendirmesi)	4 (25)	14 (73,7)	7 (58,3)	11 (68,8)	5 (26,3)	5 (41,7)	1 (6,3)	–	–	16	19	12

*Aynı soru için aynı branştaki yanıtlar içinde %; C: Cerrah; T.O.: Tıbbi onkolog; R.O.: Radyasyon onkoloğu.

Tablo 4

Yayın anketinde yüzde ve üzeri "mutlaka gerekir" cevabı alınan branşlar

Sorular	Cerrah	Tıbbi onkolog	Radyasyon onkoloğu
1	-	+ (94,7)	+ (91,7)
2	-	+ (84,2)	+ (83,3)
3	-	+ (70,4)	-
4	-	+ (78,9)	-
5	-	+ (73,7)	-
6	-	+ (78,9)	+ (100)
7	-	+ (84,2)	-
8	-	+ (100)	+ (100)
9	-	+ (84,2)	-
10	-	+ (78,9)	-
11	-	+ (100)	+ (91,7)
12	-	+ (73,7)	-
13	-	-	-
14	-	+ (84,2)	-
15	-	+ (89,5)	-
16	-	+ (84,2)	+ (100)
17	-	+ (100)	+ (75)
18	-	+ (100)	+ (100)
19	-	+ (78,9)	-
20	-	+ (84,2)	+ (75)
21	-	+ (89,5)	+ (100)
22	-	+ (73,7)	-

şünülmelidir. Branşlar arasında uzlaşmanın gözlemlendiği son soru olan "intention to treat" değerlendirilmesinin ise bu konu henüz yeterince tanınmadığından zorunlu görülmediği düşüncesindeyiz.

$p < 0,017$ 'ye göre yargılandığında RKA yayın anketi sorularının onkoloji alt branşlarındaki dağılımı incelendiğinde, 22 sorudan en az 9'unda (1. soru, 8. soru, 11. soru, 15. soru, 16. soru, 17. soru, 18. soru, 21. soru, 22. soru) iki branş arasında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi.

Anlamlılığın gözlemlendiği dokuz sorudan üçünde (1. soru, 18. soru ve 21. soru) cerrahlar diğer iki branştan farklı bulundu. Tıbbi onkologlar ile radyasyon onkologları arasında hiçbir soruda anlamlı bir fark izlenmedi.

Cerrahların çalışma amacının yöntembilimsel bir hipotez olarak sunulması (1. soru), çalışmaya alınma kriterlerinin belirlenmesi (8. soru) ve çalış-

manın odak, son nokta tanımının yapılması (18. soru) sorularını diğer branşlardan farklı olarak zorunlu görmedikleri izlendi. Tasarım anketinde de aynı konular hakkında benzer cevapların alınması anketlerimizin geçerliliğini doğrular niteliktedir.

Yayın anketindeki 22 sorudan 12'sinde "gereksiz" seçeneği hiçbir branş tarafından işaretlenmedi. "Gereksiz" şıkkının işaretlendiği 10 sorunun (2. soru, 3. soru, 4. soru, 5. soru, 6. soru, 7. soru, 13. soru, 15. soru, 21. soru ve 22. soru) dördünde sadece cerrahlar (2. soru, 13. soru, 21. soru ve 22. soru), ikisinde her üç branş tarafından (19. soru, 3. soru), ikisinde hem cerrah hem radyasyon onkologları (20. soru, 4. soru), ikisinde hem cerrah hem tıbbi onkologlar (21. soru, 5. soru), ikisinde sadece tıbbi onkologlar (22. soru, 6. soru), ikisinde sadece radyasyon onkologları (7. soru, 15. soru) "Gereksiz" olarak cevaplandırdı.

Tablo 5

RKA Tasarım anketine verilen cevapların onkoloji alt branşları arasındaki anlamlılık düzeyleri

	Tıbbi onkolog / Radyasyon onkoloğu	Cerrah / Radyasyon onkoloğu	Cerrah / Tıbbi onkolog
1. Tanı ve tedavide yarar beklenen bir amacın (varsayımın) objektif olarak belirlenmesi	p=1	p=0,040	p=0,06
2. Klinik çalışmanın tasarımı, içeriği ve süreci için nesnel değişmez bir protokolün hazırlanması	p=1	p=0,228	p=0,057
3. Çalışma kollarının etik uygunluğunun ve şeklinin (plasebo/standart/yeni) açıklanması	p=0,53	p=0,176	p=0,012
4. Gerekli örneklemin, öncül bilgilere dayalı olarak hesaplamaya dayandırılması	p=1	p=0,003	p=0,001
5. Çalışmada neyin odak noktası olduğunu belirtir; “son nokta” (ölüm, remisyon, metastaz vb.) tanımının yapılması	p=1	p=0,048	p=0,002
6. Tüm klinik onkoloji araştırmalarında bir “randomizasyon” sağlanabilmesi	p=0,22	p=0,669	p=0,497
7. Randomizasyonda, tedavi seçeneğinin, sonuçlarının girişimler başlayana dek gizli tutulması	p=1	p=0,214	p=0,085
8. Randomize kontrollü klinik onkoloji araştırmalarında hastaların “kör” olmasının sağlanması	p=1	p=0,680	p=0,738
9. Klinik onkoloji araştırmalarında tedavi uygulayıcının “kör” olmasının sağlanması	p=0,234	p=0,367	p=1
10. Klinik onkoloji araştırmalarında verileri kaydedenlerin “kör” olmasının sağlanması	p=0,096	p=0,040	p=0,738
11. Klinik onkoloji araştırmalarında sonuçları değerlendirenlerin “kör” olmasının sağlanması	p=0,137	p=0,007	p=0,163
12. Klinik onkoloji araştırmalarında çalışmayı tamamlayan olguların değerlendirmesinin dışında, tedavi dışı veya takipsiz kalan (intention to treat) olgular için alt grup çözümlenmelerin yapılması	p=1	p=1	p=1
13. Kurguya göre çoklu, ikili veya izlemeye dair uygun biyoistatistiksel yöntemin belirtilmesi	p=1	p=0,176	p=0,026
14. Çalışmaya alınma (dahil olma) ve dışlama kriterlerinin belirtilmesi	P=1	p=0,019	p=0,001
15. Çalışma grubunda bir biyoistatistikçinin varlığı	p=1	p=0,089	p=0,009
16. Onkolojik araştırmalarda sadece plasebo kullanılan bir denetim kümesinin kullanılması	p=1	p=1	p=0,689

On üç soruda ise (2. soru, 3. soru, 4. soru, 5. soru, 6. soru, 7. soru, 9. soru, 10. soru, 12. soru, 13. soru, 14. soru, 19. soru ve 20. soru) branşlar arasında anlamlı bir farklılaşma gözlenmedi.

TARTIşMA

Ülkemizde 60 tıbbi dergiden 1250 klinik araştırma makalesinin değerlendirildiği 1992 yılında yayınlanan bir çalışmada, makalelerin %88’inde araştırma tasarımının belirtilmediği, %87’sinde hipotezin olmadığı, %98’inde örneklem büyüklüğü hesabının olmadığı, %56’sında ise istatistiksel analizin yetersiz olduğu bildirilmiştir.^[9] Bizim bulgularımızda da oranlar biraz daha yüksek olmasına rağmen, özellikle cerrahların, araştırma yöntem biliminin nesnel zorunluluklarına gereken önemi pek atfetmedikleri gözlenmektedir.

Uluslararası düzeyi incelediğimizde, en kaliteli ve impakt değerleri yüksek tıp dergilerindeki RKA’larda bile (NEJM, Lancet, BJM), CONSORT öncesi dönemde (1980), önemli yöntem bilimsel özellik olarak düşünölen koşullara bile

uyumun çok düşük olabileği saptanmıştır; örneğin yayınların %19’unda randomizasyon yönteminin açıklanmasına, %12’sinde örneklem hesabı ile ilgili olarak “güç” irdelenmesine, %37’sinde çalışmaya alınma koşullarının açıklanmasına rastlandığı bildirilmektedir.^[10] Günümüzde bilimsel kalitenin çok yükselmesine karşılık, RKA’ların tümünde, CONSORT’a uymayı öngörsün veya öngörmesinin tüm maddelere uygunluk gözlenmemektedir.^[11] Anlaşıldığı üzere hem maddeler boyutunda farklılıklar söz konusudur hem de kesin bir uygunluğa her durumda rastlanmamaktadır. Bunun nedenlerinden biri bilimsel kalite yetersizliği olsa da bir diğeri çalışmanın özelliklerinin tüm maddelerin gerçekteşmesine doğası gereği uygun olmamasıdır. Daha önce onkoloji alanındaki kanser dergileri ile yaptığımız çalışmamızda,^[5] randomizasyonu gerçekteşirenlerin açıklanması sadece bir yayında (%3) tam olarak bulunmaktadır ve bu madde en düşük puana sahiptir. Obstetrik alanında gerçekteşirilmiş RKA’ların irdelendiği bir araştırmada aynı maddenin uygunluğu %10 ile yine çok düşük olarak saptanmıştır. “Körlük” gibi RKA için çok yaşamsal olarak düşünölebilecek bir

Tablo 6

RKA Yayın anketine verilen cevapların onkoloji alt branşları arasındaki anlamlılık düzeyleri

	Tıbbi onkolog / Radyasyon onkoloğu	Cerrah / Radyasyon onkoloğu	Cerrah / Tıbbi onkolog
1. Çalışma amacının, yöntembilimsel bir "Varsayım" (hipotez) olarak sunulması	p=1	p=0,006	p=0,001
2. Randomize kontrollü klinik çalışmaların isimlendirilmesinde "Randomizasyon" (veya "Randomize") kelimesi kullanılması	p=1	p=0,114	p=0,065
3. (Yapıldı ise) Randomizasyon sisteminin nasıl oluşturulduğunun açıklanması	p=0,255	p=1	p=0,311
4. Randomizasyonda herhangi bir kısıtlama veya düzenleme (bloklayma, katmanlama) varsa, ayrıntısının verilmesi	p=0,676	p=0,276	p=0,043
5. (Yapıldı ise) Randomizasyonda, atama sonuçlarının girişimler başlayana dek gizli tutulması ile ilgili ayrıntıların açıklanması	p=0,447	p=0,445	p=0,044
6. Örneklem büyüklüğünün nasıl hesaplandığının ayrıntısının (güven düzeyi, güç, ön kabul edilebilir hata payı, vs) verilmesi	p=1	p=0,114	p=0,090
7. Çalışmada "Kör" olan tarafların özelliklerle-vurgulanarak (Hasta, Tedavi uygulayıcı, veri işleyici, değerlendirici, vs) belirtilmesi	p=0,206	p=1	p=0,132
8. Çalışmaya alınma (dahil olma) kriterlerinin belirtilmesi	p=1	p=0,024	p=0,005
9. Tedavi yöntemlerinin ayrıntıları ile (uygulama, yer, zaman, vs) verilmesi	p=0,384	p=1	p=0,139
10. Veri toplanmasında ölçüm koşulları ve özelliklerinin ayrıntıları ile verilmesi	p=0,253	p=0,718	p=0,090
11. Verilerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel yöntemlerinin açıklanması	p=0,387	p=0,088	p=0,002
12. Değerlendirilecek verilerin ayrım ve tanımlanmasının bildirilmesi	p=0,704	p=0,459	p=0,179
13. Süre ve sayı ile belirtilen hasta takip listesinin varlığı	p=0,452	p=1	p=0,182
14. Tüm hasta verilerinin temel özelliklerinin (baseline data: demografik, klinik, öncül özellikler) karşılaştırmalı tablo biçiminde bildirilmesi	p=0,206	p=1	p=0,245
15. Sonuçların sunumunda özel değişkenlik ölçümleri-bilgileri de (etki büyüklüğü, güven sınırları, vs) verilmeli midir?	p=0,078	p=0,445	p=0,003
16. Çalışma değerlendirilmesi "anlamsız" bile bulursa istatistiksel bilgilerin tümünün tam ve doğru olarak verilmesi	p=0,265	p=0,008	p=0,065
17. Çalışma kollarının etik uygunluğunun ve şeklinin (plasebo/standart/yeni) açıklanması	p=0,049	p=0,253	p=0,001
18. Çalışmada neyin odak noktası olduğunu belirtir; "son nokta" (ölüm, remisyon, metastaz vb.) tanımının yapılması	p=1	p=0,010	p=0,002
19. İkincil etmenlerin denetimi amacı ile tüm veri kümelerinin temel özellikleri (baseline data: demografik, klinik, öncül özellikler) karşılaştırmalı tablo biçiminde bildirilmesi	p=0,127	p=0,707	p=0,034
20. Hasta onayı varlığının belirtilmesi	p=0,653	p=1	p=0,424
21. Tüm çalışma gruplarındaki yan etkilerin ayrıntılı dökümünün yapılması	p=0,510	p=0,003	p=0,009
22. İstatistiksel olarak Tip II hata irdelemesinin yapılması ("güç" [power] değerlendirmesi)	p=0,447	p=0,121	p=0,007

madde, tam yanıt oranı açısından %27 düzeyindedir.^[12] İlk bakışta RKA özellikleri ile çelişkili gözükse de bu durumun, maddenin içeriği çerçevesinde tam olarak sağlanması aslında zor olabilmekte hatta konu çerçevesinde olanaksız olabilmektedir. Gerçekten de oftalmolojik RKA'ları konu eden bir çalışmada sonuçları kaydedenlerin ve değerlendirenlerin körlük oranı ancak %4,5 oranındadır.^[12] Obstetrik çalışmasında olguların körlüğü bile %66'dır.^[12] Buradan anlaşılacağı gibi körlüğü, olgu, tedavi uygulayıcı, sonuç saptayıcı üçlü boyutunda her seferinde sağlayabilmek söz konusu değildir; bu durumun gerçekliği ilk CONSORT listesinde yer alan^[13] ve körlüğün üçlü denetimini üç

ayrı madde ile yapan yaklaşımın yeni listede tek soruda toplanması ile de gözlenmektedir. Anlaşılacağı üzere, sadece araştırmamızın konu alanı olan onkolojide değil, pek çok tıpsal alanda kanıt kalitesinin sağlanması ve sunulması açısından farklılıklar hatta çelişkiler bulunmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgulara göre alt alan uzmanlıklarının da, (alanların doğası gereği) kendi aralarında ters düşebildikleri (örneğin tasarım anketimizin 13. sorusu olan istatistiksel yöntemin belirlenmesi ile ilgili madde) hatta CONSORT listesindeki bazı maddelerin uygulanamaz olduğu veya önem taşımadığı konuların bulunduğu söylenebilir.

Cerrahi branşlar ile cerrahi olmayan branşlar gerek tasarım gerekse yayın açısında birbirinden farklı olabilir. Genellersek aynı branşın altındaki farklı tedavi yaklaşımları bile gerek tasarım gerek yayında ölçütlere farklı bakmakta, bu da bütün araştırmalar için tek bir ölçüt oluşturmanın mümkün olmadığını göstermektedir. Farklı branşlar ve tedavi yaklaşımlarına göre alt modüler gruplar içeren, alanların özellik ve koşullarına uygun olarak birleştirilerek kullanılabilir olan ölçüklerin daha gerçekçi ve verimli olacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Huwiler-Müntener K, Jüni P, Junker C, Egger M. Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality. *JAMA* 2002;287(21):2801-4.
2. Sauerland S, Davis TR. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT): better presentation of surgical trials in the *Journal of Hand Surgery. J Hand Surg [Br]* 2004;29(6):621-4.
3. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273(5):408-12.
4. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981;2(1):31-49.
5. şenocak M, Uysal Ö, Süt N, Köksalan H. Seçkin kanser dergilerindeki randomize kontrollü araştırmaların "Consort" ölçütleri ile değerlendirilmesi. VII. Ulusal Biyoistatistik Kongresi Bildiri Kitabı 2005. p. 251-61.
6. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials* 1995;16(1):62-73.
7. Bentzen SM. Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998;46(1):5-18.
8. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141(10):781-8.
9. Akan H. Klinik araştırmalar kitabı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2006.
10. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Engl J Med* 1982;306(22):1332-7.
11. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist. *Control Clin Trials* 2002;23(4):380-8.
12. Sánchez-Thorin JC, Cortés MC, Montenegro M, Villate N. The quality of reporting of randomized clinical trials published in *Ophthalmology*. *Ophthalmology* 2001;108(2):410-5.
13. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276(8):637-9.