

ARAŞTIRMA VERİLERİNİN ANALİZE HAZIRLANMASI

Bir araştırmanın aşamaları denilince genel olarak şu dört aşama anlaşılır: (1) planlama, (2) yürütme, (3) analiz ve (4) sunum. Bu dört aşamanın dördü de eşdeğer önemdedir. İyi planlanmış ve yürütülmüş, verilerin analizi iyi yapılmış bir araştırmanın sunumu uygun şekilde yapılmazsa, araştırma sonuçları hak ettiği ilgiyi görmez ve bir anlamda emekler boşa gitmiş olur. Öte yandan planlama, yürütme ve analiz aşamalarında hatalar olan bir araştırma ne kadar allanıp pullansa da ancak hak ettiği (!) yeri alabilir.

Derginin bu sayfalarında araştırmanın bu aşamaları ile ilgili konulara değinilecek ve çeşitli sorunlar ve çözümleri ele alınacaktır.

VERİLERİN ANALİZİ, YALNIZCA İSTATİSTİK ANALİZ DEĞİLDİR

Araştırmacılar tarafında n çok sık yapılan hatalardan en başta geleni araştırmanın veri toplama aşaması biter bitmez, hemen "akla en yakın gelen" istatistik analiz yöntemiyle "meşhur" p değerlerinin hesaplanmasıdır. Oysa veri analizi, yalnızca istatistik analiz değildir. İstatistik analiz, veri analizi başlığı altındaki aşamalardan yalnızca biri ve hızlı ve güçlü bilgisayarlar sayesinde belki de en kolaydır.

Veri analizinin ilk aşaması, verilerin istatistik analize hazırlanmasıdır. Bunu istatistik analiz izler ve son olarak da istatistik analiz yöntemleri ile elde edilen sonuçların yorumlanması gelir. Tüm olarak veri analizini yemek hazırlamaya benzetirsek, veriler önce mutfakta hazırlanır, daha sonra tadına bakılır

Araştırmacılar tarafında n çok sık yapılan hatalardan en başta geleni araştırmanın veri toplama aşaması biter bitmez,

ve son olarak da tadı, kokusu vb. özellikleriyle ilgili özeleştirme yapılır. Tüm bu işlemleri araştırmacı yalnız başına yapar.

Ancak bu işlemlerden geçen veriler, artık kalabalık konuklar topluluğuna sunulacak bir ziyafet olmaya adaydır.

Veri analizi sırasında dikkat edilecek noktalar Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu yazıda verilerin analize hazırlanması ile ilgili yaklaşımlar anlatılacaktır.

VERİLERİN KODLANMASI VE BİLGİSAYAR ORTAMINA AKTARILMASI

Veri analizine hazırlık, verilerin bilgisayar ortamına aktarılması ile başlar. Günümüzde araştırmalarda elde edilen verilerin istatistik analizinin bilgisayar aracılığıyla yapılması çok yaygınlaşmıştır. Bu nedenle öncelikle

Tablo 1. Veri analizi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar

1. HAZIRLIK
Verileri kodlayın ve bilgisayar ortamına aktarın Verilerde hata kontrolünü yapın Eksik verilere ne yapılacağına karar verin
2. VERİLERİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ
Tanımlayıcı istatistikleri yapın Aşırı değerlere ne yapılacağına karar verin Küçük kategorilere ne yapılacağına karar verin Yeni kategoriler türetecek misiniz? Yeni kategorileri kategorik verilerden mi türeteceksiniz? Yeni kategorileri sayısal verilerden mi türeteceksiniz?
3. İSTATİSTİK ANALİZ VARSAYIMLARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ VE UYGUN ANALİZ YÖNTEMLERİNİN SEÇİLMESİ
Çalışmanın asıl amacını tekrar hatırlayın Çalışmanın başlangıcında kurduğunuz hipotezlerinizi tekrar hatırlayın: Gruplar arasındaki farklarla mı ilgileniyorsunuz, yoksa kestirim mi yapmak istiyorsunuz? Sayısal verilerin dağılımını inceleyin Gerekirse veri dönüşümü yapın Parametrik test mi, nonparametrik test mi gerektiğine karar verin Alternatif istatistik analiz yöntemleri olup olmadığını araştırın
4. İSTATİSTİK ANALİZ
"Meşhur" p değeri ile yetinmeyin, güven sınırlarını da hesaplayın Çoklu karşılaştırmalardan mümkün olduğunca kaçının, mutlaka gerekliyse, nasıl yapacağınızı bir bilene danışın
5. YORUM
$p < 0.05$ ise Bulgularınız istatistiksel olarak önemli. Peki klinik olarak da önemli mi? $p > 0.05$ ise Bulgularınız istatistiksel olarak önemsiz Acaba çalışmanızın gücü (power) yeterli mi?
6. İSTATİSTİK VERİLERİN SUNULMASI
Hangi verileri sunmalısınız? p değerini nasıl belirtmelisiniz? $p > 0.05$ mi, $p = 0.68$ mi? p değerini mi, güven sınırlarını mı, ikisini de mi belirtmelisiniz? Tablo mu, grafik mi, hiçbiri mi?

ÖRNEK 1.

Neonatal sepsiste iki farklı tedavi yönteminin araştırıldığı bir çalışmada hastaların doğum haftaları, doğum ağırlıkları ve annelerin son trimesterde aldıkları ilaçlarla ilgili bilgiler bilgisayara aktarılmak üzere hazırlanacak. Yukarıdaki öneriler ışığında verileri hazırlayın.

Hangi yöntem seçilirse seçilsin, bilgisayar başına oturmadan önce kağıt-kalemle yapılacak çok iş vardır. Bunlar başlıca şu şekilde sıralanabilir:

1. Verilerin **minimum ve maksimum** değerlerinin aşağı yukarı tahmin edilmesi
2. **Kesirli sayıların** bilgisayara nasıl girileceğinin belirlenmesi
3. '**Noktanın sağında ve solunda**' en fazla kaç rakam olacağını kararlaştırılması
4. **Kategorik verilerin** kaç kategoriden oluştuğunun belirlenmesi ve bu kategorilerin kodlanması
5. **Eksik ya da kayıp veriler** varsa bunların tek bir nedene mi, yoksa birden çok nedene mi bağlı olduğunun gözden geçirilmesi ve bu verilerin nasıl kodlanacağını kararlaştırılması

Örnek 1'deki çalışmada bebeklerin doğum haftası minimum 20-22, maksimum 42-44 hafta olabilir; her iki halde de iki rakamlı bir sayı olacağı kesindir. Bu nedenle verileri bilgisayara girerken 'noktanın solunda' iki rakam için yer ayrılması yeterli olacaktır.

Peki doğum haftası '38 hafta 3 gün' olan bir bebeğe ait bu veriyi nasıl girmeli? Bu tür kesirli veriler bilgisayara iki şekilde girilebilir. Ya 'doğum haftası' adı altında 38, 'doğum günü' adı altında 3 girip, daha sonra $(38 + 3/7)$ toplamı yapılabilir ve böylece kesirli sayı,

ondalıklı sayıya dönüştürülmüş olur, ya da önceden 'hafta + gün/7' toplamı hesaplanıp bu sayı bilgisayara girilebilir. Her iki halde de 'noktanın sağında' kaç rakam duyarlılığa kadar veri girileceği önceden belirlenmelidir. Örneğin '38 hafta ve 3 gün' = 38.429 hafta = 38.43 hafta = 38.4 hafta = 269 gün' eşitliklerinin hepsi doğrudur, ancak anlamları birbirlerinden oldukça farklıdır. Bir bebeğin doğum haftasının 38.429 hafta olması, en sağdaki 9 rakamının duyarlı olarak ölçülebildiği anlamına gelir. Yani 'noktanın sağında' üç rakam olacak şekilde veri girilmesi, gebelik süresinin 0.001 hafta, yani yaklaşık 10 dakika duyarlılıkla ölçülebildiği anlamına gelir. Oysa gebelik süresini ölçtüğümüz en duyarlı birim 'bir gün'dür. Bu nedenle doğum haftası yerine birimi 'gün'e çevirip 38 hafta 3 günlük bir bebeğin doğum haftasını '269 gün' olarak girmek en doğru yol olmalıdır. Yeniden minimum ve maksimum değerlere dönersek, 20-22 haftanın da, 42-44 haftanın da gün olarak karşılığı üç rakamlı olacağı için veritabanında üç rakam için yer ayrılmasının gerekli ve yeterli olacağı anlaşılabilir.

Aynı şekilde gram biriminden doğum ağırlığının maksimum dört rakam içereceği ve ölçüm duyarlılığının yarım gramlar düzeyinde olmadığı göz önüne alınarak, doğum ağırlığı için veritabanında dört rakamlık yer ayrılması ve noktanın sağında yer ayrılmasına gerek olmadığı açıktır.

Annelerin gebeliğin son trimesterinde aldığı ilaç türü sayısı minimum '0' (sıfır) olabilir. Maksimum ilaç sayısının aşağı yukarı 7-8 olduğunu tahmin ederek, bu veriler için tek rakamlı bir yer ayırmayı düşünebilirsiniz. Ancak hemen karar vermeyin. Tek rakamlık yer ayırırsanız dokuzdan daha çok sayıda ilaç almış olan bir anneye ait veriyi giremezsiniz. Bu nedenle 'annenin aldığı ilaç sayısı' için veritabanında iki rakamlık yer ayırmak daha uygun olacaktır (Tabii maksimum ilaç sayısının 99'u geçmeyeceği varsayımı ile !).

Annelerin son trimesterde aldığı ilaçların adlarını bilgisayarın anlayacağı dile çevirmek gerekir. Çünkü bilgisayarlar için harflerden oluşan ilaç adları fazla bir şey ifade etmez, ancak kodu örneğin '4' olan bir ilaçla ilgili bilgileri bilgisayardan alabilirsiniz. Bu nedenle bunun gibi kategorik verilerin önce kodlanması, daha sonra bu kodların veritabanına girilmesi gerekir.

Son olarak eksik ya da kayıp verilerin nasıl ele alınacağına karar vermek gerekli olacaktır. Örneğin araştırma dosyasında bebeğin doğum ağırlığının yazılması unutulmuş olabilir. Bu tür eksik verilerin veritabanına nasıl girileceği, hangi veri girişi yönteminin seçildiği

VERİLERDE HATA KONTROLÜ

ile ilgilidir. Veri editörü türünde veri girişi yapılacaksa (yani veri girildikten sonra veri dosyası ASCII türü dosya olarak bir programa

aktarılacaksa), bebeğin doğum ağırlığının dört tane 0 (0000) olarak girilmesi uygun olacaktır (çünkü doğum ağırlığı için dört rakamlık yer ayrılmıştı). dBASE gibi veritabanı programlarına ya da SPSS gibi istatistik analiz programlarına veri girişi yapılacaksa, her programa özgü eksik veri kodları verilmesi gerekli olabilir. Örneğin SPSS'te bir deneğin bir verisine ait yere hiç

birşey yazılmaması, o verinin eksik olduğu anlamına gelirken, Microstat adlı istatistik analiz programında veri alanlarına nokta '.' yazılması o verinin eksik olduğu anlamına gelir.

Veriler bilgisayar ortamına hangi yöntemle aktarılırsa aktarılırsın, veri giriş hatası olasılığı her zaman vardır. Hatalar, ölçümlerin yapıldığı yöntemden, ölçümleri yapan kişiden, verileri laboratuvar kağıtlarına ya da veri giriş formlarına yazan kişiden ya da "veri giriş operatörü"nden kaynaklanabilir. Laboratuvar hatalarına karşı alınacak önlemlere, bu yazının konusu dışında olduğu için değinilmeyecektir. Veri hatalarının kontrolünde önerilen çeşitli yöntemler vardır, ancak hiçbiri ideal değildir. Bu nedenle hatalardan tamamen kurtulmaktan çok, olabildiğince en aza indirmek amaçlanmalıdır.

Çift veri giriş operatörü

Veri giriş hatalarına karşı en güvenilir, ancak zaman alıcı ve pahalı bir yöntem, iki veri giriş operatörü tarafından aynı verilerin girilmesidir. Bu yöntemde veri giriş formlarının birer kopyası iki veri giriş operatörüne verilir. Daha sonra iki veri dosyası bilgisayar aracılığıyla karşılaştırılır ve iki dosya arasındaki uyumsuz verilerden hangisinin doğru olduğu, veri giriş formlarından denetlenir.

Min-max ve sıralı liste kontrolü

Zaman, personel ve parasal olanakların el vermediği durumlarda uygulanabilecek çeşitli yöntemler vardır, ancak bunların hiçbiri ideal değildir. Hata kontrolü için kullanılan yöntemlerden biri minimum ve maksimum değerlerin kontrol edilmesidir (min-max kontrolü).

Örneğin bebeklerin doğum ağırlığının minimum değeri 980 gram, maksimum değeri 12200 gram olarak görülüyorsa, maksimum değerde bir hata olduğu çok açıktır. Arka arkaya aynı rakamın iki kez yazılması en sık veri giriş hatalarından biridir. Doğum ağırlığı 12200 gram olarak görülen bebeğin gerçek doğum ağırlığı ya 1200 gramdır ve bir adet '2' fazladan yazılmıştır ya da 1220 gramdır ve bir adet '0' fazladan yazılmıştır.

Min-max kontrolü ile hata olduğu anlaşılırsa verilerin küçükten büyüğe (ya da tersi) dizildiği bir listesi alınmalı ve listenin hata olan ucundaki, veriler yakından incelenmelidir. Örneğin maksimum doğum ağırlığı 12200 gram ve bundan sonra gelen değerler 12000, 11000, 8800, 4600, ... ise bu listedeki ilk dört bebeğin veri giriş formlarına bakmak gerekecektir.

'Yer değiştirme' hatası kontrolü

Sık yapılan bir veri giriş hatası 'yer değiştirme' hatasıdır (Muhasebede 'takdim-tehir' hatası olarak da bilinir).

Örneğin doğum ağırlığı 1200 gram yerine '1' ile '2'nin yer değiştirmesi sonucunda 2100 gram olarak girilebilir. Her iki değer de beklenen minimum ve maksimum değerler arasında yer aldığı için, yani makul değerler olduğu için min-max ve sıralı liste kontrolü ile bu tür hataların saptanması kolay değildir. Yine de, bu tür hataların hepsini değilse de, bir kısmını yakalayabilecek bir yöntem vardır.

Doğum ağırlığının ölçüm duyarlılığı 10 gramsa, yani örneğin 1348 gram olarak değil de, 1350 gram olarak veriler girilmişse, tüm bebeklerin doğum ağırlığının son rakamı '0' olmalıdır. Bu durumda doğum ağırlığının 10'a bölümünden kalan rakam '0'dan farklı olan bebeklerin kayıtlarında hata var demektir. Böylece örneğin 1350 yerine 1305 girilmesi (yani 0 ie 5 yer değiştirmişse) şeklindeki veri giriş hataları yakalanabilir.

Bu işlem, bilgisayar aracılığıyla tanımlanıp yapıldığında, veri giriş hataları saptanabilir. Doğum ağırlığının ölçüm duyarlılığı 1 gramsa, veri giriş hatalarını saptayabilmek için tek güvenilir

EKSİK VERİLERE NE YAPMALI?

Hemen hemen tüm çalışmalarda bazı hastalara ait bazı verilerin eksik olması kaçınılmazdır. Örneğin anket formlarındaki bazı bölümlerin doldurulması unutulmuş olabilir, anketi yanıtlayan kişi bazı sorulara yanıt vermek istemeyebilir, hastadan alınan kan örneği kaybolabilir, laboratuvar tekniği ile ilgili hatalardan dolayı bir grup veri elde edilememiş olabilir.

Eksik veri olduğu zaman, bu denekleri çalışmadan çıkarıp, verileri eksik olmayan deneklere ait verilerin

analizi ile yetinmek ilk bakışta yeterli ve doğru gibi görünmektedir.

Ancak nedeni ne olursa olsun, eksik veri olması hafife alınacak bir konu değildir ve istatistik analize geçmeden önce eksik verilerle ilgili çalışmaların yapılması kesinlikle gereklidir.

Eksik veriler neden eksik?

Örnek 2'deki hastalar dışındaki 160 hastanın analizi yapıp, sonuçlar

ÖRNEK 2.

Hodgkin hastalığında iki farklı tedavi rejiminin (kemoterapi ve radyoterapi) sağkalım süresine etkisi araştırılıyor. Her iki gruptaki 100'er hastadan % 20'sinin 12 aylık izlemden sonra kontrole gelmediği, yani bu hastalara ait verilerin eksik olduğu görülüyor. Bu hastalara ait verileri ne yapmalı?

sunulabilir. Ancak kontrole gelmeyen 40 hastaya ait veriler bilinseydi, yani 200 hastanın hepsi izlenebilseydi, sonuçlar değişebilir miydi? Acaba bu 40 hasta neden kontrole gelmemiştir? Öldükleri için mi, yoksa kontrole gelmeye gerek duymayacak kadar sağlıklı oldukları için mi? Ölmüşlerse, Hodgkin hastalığına bağlı bir nedenden mi öldüler, yoksa trafik kazası, miyokard infarktüsü gibi diğer nedenlerle mi öldüler?

Eğer kontrole gelmeyen hastalardaki ölüm oranları ve ölüm nedenleri, her iki grupta da aşağı yukarı aynıysa, 200 hasta yerine 160 hastanın sonuçları analiz edilebilir. Ama kontrole gelmeyen hastalardaki ölüm oranı kontrole gelenlerden farklıysa, çalışmanın sonuçlarının geçerliliği kuşkuyla karşılanabilir. Diyelim ki, kemoterapi grubunda 12 ay ya da daha uzun süre izlenen 80 hastanın 16'sı (ölüm oranı

Kemoterapi grubunda kontrole gelmeyen hastaların hepsinin yaşadığı, radyoterapi grubunda ise hepsinin öldüğü varsayılırsa, ölüm oranları kemoterapi grubunda % 16 (16/100), radyoterapi grubunda ise % 28 (28/100) olacak ve kemoterapinin daha başarılı olduğu görülecektir.

Prospektif çalışmalarda başlıca eksik veri nedeni hastanın izlem dışı kalmasıdır. Bu durumda hastaya ait verilerin hepsi değil, ama bir kısmı eksiktir.

Çoğu kez eksik verileri sonradan tamamlamak olanaksız olduğu için kontrol dışı kalan hastaların kontrole gelen hastalarla benzer özelliklerde olduğu varsayılarak analiz yapılır. Örnek 2'deki çalışmada olduğu gibi kısa süreyle de olsa izlenmiş olan hastalara ait verileri de değerlendirmeye dahil eden analiz

ÖRNEK 3.

Denek olarak 100 doktorun katılması planlanan bir anket çalışmasında hiperlipidemisi olan hipertansiflerde "A" ve "B" adlı antihipertansiflerden hangisinin daha sık kullanıldığı araştırılıyor. "A" ilacının daha fazla kullanıldığı şeklinde bir sonuç çıkacağı tahmin ediliyor. Kırk doktor yerinde bulunamadığı için 60 doktorun ankete yanıtları değerlendiriliyor. Bu 60 doktordan 33'ü "A" ilacını, 27'si "B" ilacını kullandığını belirtiyor. Bu verilere dayanarak doktorların % 55'inin "A", % 45'inin "B" ilacını tercih ettiği öne sürülüyor.

yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında tıpta en sık kullanılanları Kaplan-Meier sağkalım analizi, yaşam tablosu analizi, log-rank testi ve Gehan testidir.

Örnek 3'teki araştırmanın sonuçlarının geçerliliğinin doğrulanması için, araştırmaya katılmayan bu 40 doktorun yerinde bulunamama nedenlerinin bilinmesi gerekir. Eğer çalışmaya katılmayan 40 doktorun tercihleri de % 55 oranında "A" ve % 45 oranında "B" ilacı ise, ancak o zaman araştırma sonuçlarının geçerli olduğu söylenebilir. Eğer bu 40 doktor, o sırada başka bir şehirde düzenlenen "Hiperlipidemi ve Kalp Hastalıkları" sempozyumuna katıldıkları için bulunamadıysa, araştırma sonuçlarının geçerliliği tartışılır. Diyelim ki, bu 40 doktora bir hafta sonra toplantı dönüşünde anket uygulandı ve 37'si "A" ilacını, 3'ü "B" ilacını tercih ettiğini belirttiler. Bu durumda 100 doktordan oluşan araştırma grubunda "A" ilacını tercih edenlerin oranı % 70, "B" ilacını tercih edenlerin oranı ise % 30 olacaktır. Bu farklılığın nedeni, sempozyuma katılan 40 doktorun, sempozyuma katılmayan 60 doktora göre hiperlipidemi ile daha fazla ilgili ve bilgili olmaları olabilir.

Kesitsel çalışmalarda başlıca eksik veri nedenleri çalışmaya alınması planlanan bazı hastaların ya da deneklerin yerinde bulunamaması, çalışmanın tümüne ya da bazı bölümlerine katılmayı reddetmesi gibi nedenlerdir. Bu durumda deneğe ait verilerin hepsi, ya da çoğu eksiktir. Çalışmaya katılmayan denekler, katılan deneklerden farklı özelliklerde ise, araştırmanın sonuçlarının güvenilirliği azalır. Eksik veriler

tamamlandığında, çalışmanın sonucu ve yorum tamamen yön değiştirebilir. Bu nedenle olanaklar ölçüsünde eksik veriler tamamlanmaya çalışılmalıdır.

Saha çalışmalarında, çalışmanın konusuna göre değişmek üzere, yaklaşık % 10 oranında eksik veri olacağı varsayılabilir. Klinik çalışmalarda bu oranın daha az olması beklenebilir. Her zaman, eksik verileri sonradan tamamlamak mümkün olmayabilir. Örneğin 5000 kişiyle yapılan bir saha çalışmasında bazı soruları yanıtlamamış olan kişilere tekrar ulaşmak çok zahmetli ve araştırma maliyetlerinin artırıcı bir işlemdir. Üstelik, biraz da zorla alınmış olacak bu yanıtların güvenilirliği tartışmalıdır. Özellikle parasal, dinsel ve cinsel konularla ilgili sorulara yanıt almakta zorluklarla karşılaşılabilir, alınan yanıtların da ne kadar gerçeği yansıttığı kuşkuludur.

Subgrup analizi

Verilerde eksik olduğu zaman yapılması gereken işlemlerden biri, verileri eksik olan grubun özelliklerinin, verileri eksik olmayan gruptan farklılıklar gösterip göstermediğinin saptanması, yani bu subgrupların

SONUÇ

hipertansif hastalarda ilaç kullanımı ile ilgili çalışmada ankete katılmayan 40 doktora ait verilerin tamamlanamadığını düşünelim. Bu 40 kişinin hangi ilacı seçtiğini bilmiyoruz, ama yaş, cinsiyet, uzmanlık dalları gibi bazı bilgiler elimizde olduğuna göre bunlardan yararlanarak, bazı çıkarsamalar yapabiliriz. Örneğin araştırmaya katılmayan 40 kişi içinde, araştırmaya katılan 60 kişiye göre daha yüksek oranda kardiyoloji ve

KAYNAKLAR
Fleiss JL. The Design and Analysis of Clinical Experiments. New York: John Wiley & Sons Inc., 1986.

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Issues in data analysis. Fundamentals of Clinical Trials, Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL (editörler), 2'nci baskı, St. Louis: Mosby Year Book, s. 241-265, 1985.

Heaney RP, Dougherty CJ. Common errors in health professions research. Research for Health Professionals, Heaney RP, Dougherty CJ (editörler), Iowa: Iowa State University Press, s. 188-203, 1988.

Kahn HA, Sempos CT. The primacy of data collection. Statistical Methods in Epidemiology, Kahn HA, Sempos CT (editörler), New York: Oxford University Press, s. 230-244, 1989.

Matthews DE, Farewell

Oktay Özdemir, Doç. Dr.
Omega CRO

Klinik Araştırmalarda Bütçelendirme: Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Klinik Çalışmalarda Bütçeyi Etkileyen Faktörler

Çalışmanın Gücü ile Hasta Sayısı Arasındaki İlişki
Hasta Sayısı ile Bütçe Arasındaki İlişki

Yasal Düzenlemelerde Mali Sorumluluk Tanımı

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

Bütçeleme ve Ödemeler

Personel Giderleri

Araştırmacıya Ödenecek Ücretler
Yardımcı Personele Ödenecek Ücretler
Araştırma Kurumuna Yapılacak Ödemeler

Gönüllülere Yapılacak Ödemeler

Sigortalama Giderleri

KLİNİK ÇALIŞMALARDA BÜTÇEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Klinik çalışmalar, destekleyici ilaç firmalarını, kurumlardaki araştırmacıları, yardımcı araştırmacıları, yardımcı sağlık personelinin, hasta ve sağlam gönüllüleri ve bu kişilerin yakınlarını, etik kurulları, sözleşmeli araştırma kuruluşu ve benzeri kişi, kurum ve kuruluşları, dolayısıyla kamuoyunu doğrudan ilgilendiren ve büyük bir titizlik içinde planlama gerektiren bilimsel ve etik kurallardan ödün verilmemesi gereken uygulamalardır. Bu denli çok kesimi ilgilendiren ve bu denli çok kuralı olan klinik çalışmaların gerçekleşmesi uygun bir bütçenin hazırlanması ile sağlanabilir.

Klinik çalışmalarda toplam bütçeyi etkileyen sayısız faktör arasında aşağıdaki faktörler büyük önem

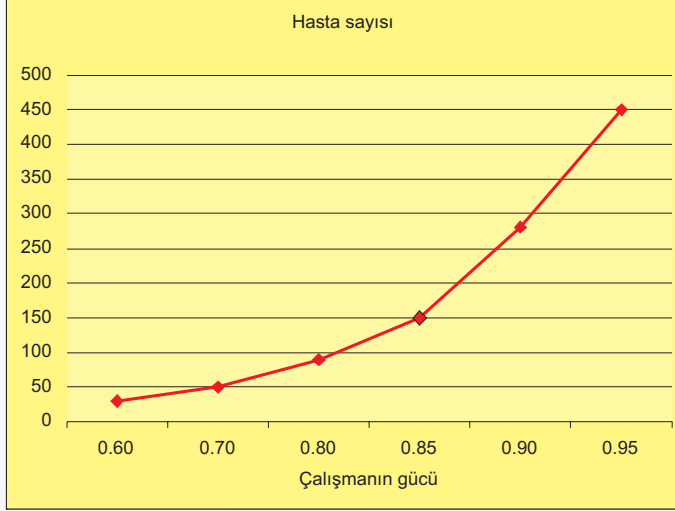
taşımaktadır:

- & Çalışmanın gücü
- & Çalışmanın tipi
- & Çalışmanın dönemi (faz I-IV)
- & Hasta izlem süresi
- & Hasta sayısı
- & Merkezlerin hasta potansiyeli
- & Merkez sayısı
- & Merkez başına hasta sayısı

Bu faktörler çalışma maliyetlerini değişik oranlarda etkiler ve bir çoğu aynı zamanda birbirleri ile de ilgilidir. Bu nedenle klinik çalışmaların bütçelendirilmesi multifaktöryel bir problemin çözümü anlamını taşır.

Çalışmanın gücü ile hasta

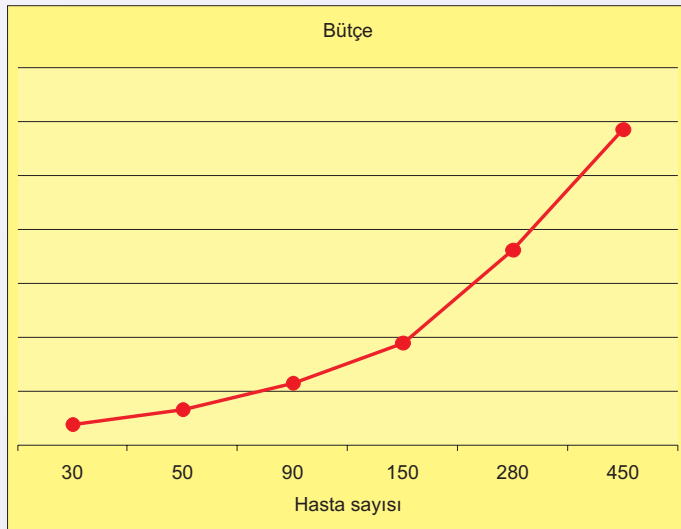
Şekil 1. Çalışmanın Gücü ile Hasta Sayısı Arasındaki İlişki



Hasta sayısı ile bütçe arasındaki ilişki

Hasta sayısının artışı da araştırma maliyetini doğrudan doğruya arttıran bir faktördür. Şekil 2'de hasta sayısı artışı ile maliyet ve bütçe ilişkisi

Şekil 2. Hasta Sayısı ile Bütçe Arasındaki İlişki



YASAL DÜZENLEMELERDE MALİ SORUMLULUK TANIMI

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

Ülkemizde klinik çalışmalarla ilgili uyulması gereken kurallar, 29 Ocak 1993 tarihinde yayınlanan 21480 sayılı "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" hükümlerine dayanmaktadır. Bu yönetmeliğin 8'inci maddesi araştırmadaki her türlü hukuki ve mali sorumluluğun araştırmayı yapan ve destekleyen kişi, kurum ve kuruluşlara ait olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

"İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" hükümlerine göre klinik çalışmaların düzenlenmesini sağlamak amacıyla 29 Aralık 1995 tarihinde "İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu" 51748 sayılı genelge ekinde yayınlanarak yürürlüğe girmiştir.

Bu kılavuzun yayınlanması ülkemizde klinik çalışmaların bütün dünya ile uyumlu bir biçimde, hem etik hem bilimsel kurallara uygun bir biçimde uygulanması için çok önemli bir adım olmuştur.

Bu kılavuzun 2'nci maddesi kılavuzda geçen ve klinik çalışmalar ile ilgili tanımları içermektedir.

Bu bölümde yer alan yukarıda görülen destekleyici başlığı altında yapılan tanımlamada aşağıdaki noktalar önem taşımaktadır:

- & Destekleyici, çalışmanın finansmanından sorumludur

Destekleyici (Sponsor): Araştırmanın başlatılması, yönetilmesi, ve/veya finansmanı için sorumluluk alan kişi veya kuruluşu (Bir araştırmacının araştırmayı bağımsız olarak başlatması ve bütün sorumluluğu üstlenmesi durumunda, araştırmacı aynı zamanda destekleyici görevini de üstlenmiş olur. Desteğin, sadece mali olması durumunda, diğer sorumlulukların da nasıl paylaşılacağı bir anlaşma ile ayrıntılı olarak belirlenir ve bu anlaşma protokole eklenir. Ancak anlaşma hükümleri, bu Kılavuzla getirilen düzenlemelere uygun olmak zorundadır)

- & Araştırmayı bir araştırmacı bağımsız olarak başlatıyor ise aynı zamanda destekleyici sorumluluklarını da taşır.
- & Destekleyici sadece mali sorumlulukları üstlenmiş ise araştırmacı ile destekleyicinin sorumluluklarının nasıl paylaşılacağı ayrıntılı olarak bir protokolle belirlenmeli ve bir sözleşme olarak imza altına alınmalıdır.

Kılavuzun aşağıda yer alan 7'nci maddesinin 7.6. bölümü destekleyicinin mali sorumluluklarını düzenlemektedir.

Burada görüldüğü gibi destekleyici, araştırma ile ilgili olmak kaydıyla ve ölüm de dahil olmak üzere hastaların göreceği her türlü zararı yasal ve mali olarak karşılamak yükümlülüğündedir. Bu yükümlülükler araştırmacı için

gerekebilecek tazminatlar da dahildir. Bu maddede ele alınan bir başka nokta da bütçe ile ilgili ayrıntıların etik kurullarca onaylanması gerektiğidir.

Kılavuzun yan sayfada tam metni görülen 14'üncü maddesi de araştırmanın bütçelendirmesini, sigortalama ve gönüllülere karşı mali sorumlulukları konu almaktadır.

Burada ayrıntılı bir bütçenin klinik çalışma protokolü ile birlikte hazırlanmasının gerektiği, masrafların dağılımının, gönüllülere, laboratuvar testlerine, cihaz alımına, araştırma ekibine dağılımı, kurumlara yapılacak ödemelerin ayrıntılı bir biçimde belirlenmesi gerektiği bildirilmektedir.

Ayrıca araştırmacı ile destekleyici arasındaki maddi ilişkilerin protokolde ve sonuç raporunda belirtilmesi gerektiği, etik kurulları bu konuda bilgi istemeye yetkili olduğu belirlenmiştir.

Gönüllülere veya sağlık bakımı güvencesi altında ise güvenceyi sağlayan kurum ve fonlara araştırmadan doğan hiçbir masrafın ödetilemeyeceği ve ortaya çıkabilecek zararların ödenmesi için

BÜTÇELEME VE ÖDEMELER

sigortal
anmalar
ının
gerektiğ
i ifade

edilmektedir.

Kılavuzun 14'üncü maddesinin gereklerinin yerine getirilmesini onaylamak ve denetlemek üzere "Araştırma Bütçesi Hakkında Açıklama" formu düzenlenmiştir. Bu form tüm etik kurul başvuru dosyalarında bulunması gereken araştırmacı ve destekleyici tarafından imzalanması gereken bir formdur. Her maddesi ayrıntılı olarak doldurulmalı ve etik kurullara sunulmalıdır.

7. Destekleyicinin Görev ve Sorumlulukları

7.6. Mali Sorumluluk

7.6.1. Destekleyici, araştırma ile ilgili zarar veya ölüm halinde, gönüllüler için yeterli ödeme veya tedavi (Madde 14.2.1'de belirtildiği gibi); Araştırmacı için, ihmal ve yanlış tedavi durumları hariç, yasal ve mali içerikli tazminat sağlar. Bu hususlar hakkında açıklama protokolde belirtilir.

7.6.2. Araştırmanın finansmanı ile ilgili ayrıntıların, destekleyici ve araştırmacının araştırma kurumunun bunlar üzerinde yaptığı anlaşma şeklinde belgelenmesi, ücret veya ödüllendirme şeklindeki ödemelerin zorlama yapabilecek nitelikte olup olmadığının ilgili etik kurullarca, incelenmesi gerekir.

14. Araştırmanın Finansmanı, Sigortalama ve Gönüllülere Karşı Mali Sorumluluklar

14.1. Bütçe

14.1.1. Klinik araştırmanın Protokol'ü ile birlikte ayrıntılı bir bütçesinin yapılması ve ileride yapılacak denetimler için hazır bulundurulması esastır. Bütçede ekonomik desteğin kaynakları hakkında bilgi bulunacaktır (örneğin vakıflar, özel veya kamu fonları, destekleyici/imalatçı gibi). Aynı şekilde masrafların nasıl dağıtıldığı açıkça belirtilir (örneğin gönüllülere yapılan ödemeler, hastaların masraflarının ödenmesi, özel testler, teknik yardım, cihaz satın alma, araştırma ekibi üyelerine ödenecek muhtemel ücretler ve onların masraflarının geri ödenmesi, üniversite, hastane veya kliniğe yapılacak ödeme gibi).

14.1.2. Araştırmacı ile destekleyici ve/veya araştırma ürününün imalatçısı veya sahibi arasındaki maddi ilişkiler protokolda ve sonuç raporunda açıkça belirtilir.

14.1.3. İlgili etik kurullar, araştırmanın yapıldığı kurumun yöneticisi ve Bakanlık, araştırmacının kendisi ile destekleyici ve/veya araştırma ürünlerinin imalatçısı/sahibi arasındaki ekonomik ve diğer ilişkiler hakkında ek bilgi isteyebilir.

14.1.4. Gönüllü, resmi veya özel bir sağlık bakımı güvencesi altında ise, araştırma sırasında gönüllüye uygulanan laboratuvar testleri, muayeneler ve diğer tıbbi işlemlerin masrafı ve araştırmanın sonucu olarak ileride ortaya çıkacak benzer masraflar, hiçbir şekilde güvenceyi sağlayan kurum ve fonlara ödetilemez. Bu masraflar, destekleyicinin sorumluluğundadır.

14.2. Sigorta ve Mali Sorumluluklar

14.2.1. Araştırmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllüler, araştırmadan kaynaklanabilecek herhangi bir zarara karşı yeterli şekilde sigortalanır. Araştırmadan önce, araştırmada yer alan tarafların (araştırmacılar, destekleyici veya imalatçı, hastane veya klinik v.b. gibi), mali sorumluluğun paylaşılması üzerinde yazılı anlaşma yapılması gerekir.

PERSONEL GİDERLERİ

taşımaktadır.

Araştırmacıya ödenecek ücretler

Sorunlar

Ülkemizde maliye mevzuatı gereğince araştırmacılara doğrudan ödeme yapılamamaktadır. Bunun nedeni araştırmacıların yasal düzenlemeler gereği tam teşekküllü bir sağlık kurumunda görev yapıyor olmaları ve devlet memuru statüsünde bulunmalarındadır.

Günlük uygulamalarda doğrudan doğruya araştırmacıya ödeme yapılagelmiş ve yapılmakta olmakla birlikte bunun yasal bir uygulama olmadığı ortadadır.

Klinik çalışmalarda bütçeleme ve ödemeler ile ilgili olarak çeşitli sorunlar yaşanmaktadır. Özellikle araştırmacıya, yardımcı sağlık personeline, kuruma, gönüllülere yapılacak ödemeler ve sigortalama ile ilgili sorunlar önemli boyutlardadır.

Araştırma yerinde ve dışarıdan satın alınan hizmetler, seyahat, şerefiye, telif ve sözleşmeli araştırma kuruluşlarına yapılacak ödemeler ve bunların bütçelendirilmesi ile ilgili sorunlar ise daha az önem

Bu nedenle araştırmacıya ödemelerin, kurumun döner sermayesi aracılığı ile yapılması uygulaması yaygınlaşmaktadır. Bu ödemeden araştırmacının eline ya hiç para geçmemekte, ya da araştırmacının eline geçen yapılan toplam ödemenin % 30-35'i kadar olmaktadır. Bu pay "Katkı Primi" olarak adlandırılmaktadır. Döner sermayeden araştırmacının hakkı olan payın aktarılmasında önemli gecikmeler de yaşanmaktadır.

Ülkemizde yardımcı araştırmacılara çeşitli nedenlerle ödeme yapılmaması da önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu, asıl araştırmacıların muhalefetine yanısıra yardımcı araştırmacılar adına döner sermayeye ödeme yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Yasal olarak sorun olmasa bile ödemelerde bazen araştırmacıların çekinceleri olduğu görülmektedir. Bunun nedeni çevrelerinde bulunan klinik araştırmalar konusunda bilgi sahibi olmayan veya araştırmaya katılmayan diğer öğretim üyelerinin rahatsızlığıdır.

Sonuç olarak, burada sözü edilen noktalar çalışmaya katılan araştırmacıların motivasyonlarının ve verimlerinin düşüklüğü ile sonuçlanmakta ve çoğu zaman çalışmanın başarısını etkilemektedir.

Çözüm Önerileri

Kısa vadede yasal temellere dayalı köklü bir çözüm ortaya çıkması olasılığı çok yüksek görünmemektedir. Bu konuda çeşitli kurum ve kuruluşlarda çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu "Katkı primi" uygulamasının yaygınlaştırılması temeline dayanmaktadır. Bu tür uygulamalar Ege Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi gibi kurumlarda başlatılmış ve giderek daha çok kabul görmektedir. Ancak İstanbul

Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp fakültesinde bu yaklaşım şu an itibariyle kabul görmemektedir.

Bu konuda tutarlı bir yaklaşım için "Katkı primi" ifadesinin bütçe anlaşmalarına eklenmesinin standart bir yaklaşım haline getirilmesi orta vadede yararlı bir uygulama olacak gibi görünmektedir.

Araştırmaların üniversitelere bağlı vakıflar aracılığı ile yürütülmesi (Örneğin, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi) alternatif ve araştırmacının eline geçen miktarın daha yüksek olması nedeniyle motivasyon yönünden yararlı bir uygulama olarak ortaya çıkmaktadır.

Döner sermayelere yapılacak ödemelerin kurum ve araştırmacı katkılarının tanımlı olduğu ve bu kişilere ödenmek üzere yapıldığı belirtilmiş bir biçimde şartlı olarak yapılması ise yatırılan paranın araştırmacıya ulaşmasını garanti altına almak yönünden yararlı olabilir.

Yardımcı personele ödenecek ücretler

Sorunlar

Klinik çalışmalar gelişmiş ülkelerde eğitilmiş yardımcı personelin önemli katkıları ile yürütülmektedir.

"Araştırma hemşiresi" uygulaması bunun en güzel örneğini teşkil etmektedir. Araştırma hemşireleri çalışmada doktorların ilgi göstermediği bazı ayrıntılar konusunda daha titiz ve duyarlı olmaları, asıl işlerinin bu olması nedeniyle kalitenin yükselmesini sağlamaktadır. Bizim ülkemizde bu tür personel sayılı birkaç merkez dışında bulunmamakta, bulunan yerlerde ise bu kişilere yasal bir ödeme yapılamaması sorun olmaktadır.

Çözüm Önerileri

Bu durumu çözmek için firmalar

GÖNÜLLÜLERE YAPILACAK ÖDEMELER

tarafından araştırma

SİGORTALAMA GİDERLERİ

a hemşiresinin veya bu görevi yerine getirebilecek pratisyen hekimlerin istihdam edilmesi ve araştırma yerinde görevlendirilmesi son zamanlarda sınırlı sayıda olmak kaydıyla uygulama alanı bulmaktadır. Bu uygulamanın zorlukları olması firmaları bu çözümden uzak tutmaktadır.

Araştırıcıdan eline geçen miktardan bir bölümünü yardımcı personele aktarmasını istemek diğer bir yol olmakla birlikte bu da hem kabul görmesi yönünden hem de ödemenin belgelenememesi yönünden sakıncalı olmaktadır.

Araştırma kurumuna yapılacak ödemeler

Sorunlar

Bu konudaki sorunlar araştırıcıya yapılacak ödemelerle ilgili sorunlarla içiçedir. Asıl sorun araştırıcıya yapılacak ödeme ile kuruma yapılacak ödemeler arasında açık bir tanımlamanın mümkün olmamasından kaynaklanmaktadır. Birçok araştırma merkezinde bu nedenle önemli bir zaman kaybı ortaya çıkmakta ve araştırıcı motivasyonunun sağlanması zor olmaktadır.

Çözüm Önerileri

Kuruma ve araştırıcıya yapılacak ödemelerin o kuruma ait özel muayene ücretleri, TTB fiyat listelerine uygun ve standart bir biçimde yapılması kısa ve orta vadeli

Faz II, III, IV klinik çalışmalar kapsamında gönüllülere doğrudan ödeme yapılması araştırmanın güvenilirliği yönünden sakıncalı bulunduğu için dünyanın hemen hemen hiç bir yerinde uygulanmamaktadır. Buna karşılık sağlıklı gönüllülerde yapılan faz I çalışmalar için doğrudan bir ödeme yapılabilmektedir. Ülkemizde bunun örneği olarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Ünitesinde faz I ve biyoyararlanım/ biyoeşdeğerlilik çalışmaları için yapılan ödeme verilebilir. Bu ödeme döner sermaye aracılığı ile gerçekteşmektedir.

Faz II-IV klinik çalışmalarda gönüllülere araştırma kapsamında yapacakları masraflar ödenebilmektedir.

Sorunlar

Gönüllülerin masraflarının ödenmesinde çeşitli uygulama güçlükleri ile karşılaşmaktadır. Bunlar, araştırıcıların isteksizliği, hastaların bu durumu kötüye kullanabilmeleri ve bazen medyada bu duruma bakışın olumsuz bir etkisi olması gibi sorunlardır.

Hastalara masraflarının geri ödenememesi çalışmaya alınmış hastaların çalışmayı tamamlamaması gibi hiç istenmeyen bir durumu ortaya çıkarmaktadır.

Çözüm Önerileri