

KF deki Klinik Çalışmalarda Yaşam Kalitesinin Ölçülmesi: Bilmece Bir Başka Parça



Janice Abbott, PhD
Sağlık Psikolojisi Profesörü
Sağlık Fakültesi
Central Lancashire Üniversitesi
Preston, İngiltere



Anna Hart, C Stat
Baş Tıbbi İstatikçi
Sağlık Fakültesi
Central Lancashire Üniversitesi
Preston, İngiltere

Bu makale, araştırmacıların KF li kişilerde yaşam kalitesini nasıl sorguladığını inceleyen yayınlanmış bir yazı üzerine kurulmuştur. İlk olarak, bu makale araştırma işlemini, klinik çalışmaların rolünü ve bir tedavinin kendilerini nasıl hissettirdiği konusunda KF li kişilerin kendi görüşlerini almanın neden önemli olduğunu tanımlar. İkinci olarak, makale klinik çalışmalarda araştırmacıların hasta-tarafından bildirilen yaşam kalitesini ölçme ve rapor etme yollarını özetler.

Randomize Kontrollü Çalışma Nedir?

Araştırma bilmece çözmek gibidir. Her çalışma resimdeki bir küçük parçaya denk gelir ve bütün resim birçok çalışma tamamlandıktan sonra ortaya çıkar. Araştırma çalışmaları için birkaç tasarı vardır ve farklı tasarılar farklı soruları yanıtlayabilir. Bir tedavinin *etkinliği* hakkında soru sorulurken, randomize kontrollü çalışma en iyi tasarıdır. Bunu iki önemli yönü iyi tasarı yapar: adından da anlaşılacağı gibi, *kontrol* ve *randomizasyon*.

Kontrollü çalışma içinde tedavi grubu ve kontrol grubu olan çalışmadır. Bir grup CF li kişiye yeni bir antibiyotik verseydik ve iki hafta sonra zorlu ekspiratuar volümlerine (FEV1) iyileşme olsa ve öksürük ve balgam çıkarmada azalma bildirselerdi, antibiyotiğin etkili olduğunu düşünebiliriz. Ancak, antibiyotiğin iyileşmeden sorumlu olduğu konusunda emin olmazdık. Göğüs yakınmalarının iyileşmesi için başka nedenler

olabilir. Bu nedenle, iyileşmenin tedavinin *etkisi* olduğundan emin olmak istiyorsak; kontrol grubu olması önemlidir. Bu aynı tedavi grubu gibi tedavi alan bir gruptur ama plasebo (buna plasebo kontrollü çalışma denilecektir) antibiyotik içermeyen bir tablet alırlar. Alternatif olarak, eğer araştırmanın amacı yeni antibiyotği var olan antibiyotik ile karşılaştırmak ise kontrol grubuna var olan antibiyotik de verilebilir. Kontrol grubu tedavi grubundakilere benzeyenl KF li hastalardan oluşmalıdır ki, FEV1 ya da göğüs belirtilerindeki farklılıklar antibiyotiğe bağlanabilsin – gruplar arasındaki tek farklılık bu olacağı için.

Bu randomizasyonun girdiği yerdir. Gruplar arasında fark olmadığından emin olmanın tek yolu tedavi ve kontrol gruplarına insanların rastgele ayrılmasıdır (yazı tura atmak gibi ama daha bilimsel). O zaman randomize klinik çalışmayı analiz etmek için istatistik kullanırız-tedavi ve plasebo gruplarındaki FEV1 ve göğüs belirtileri arasındaki farkın antibiyotiğin klinik olarak yararlı olabileceği kadar büyük olup olmadığını görmek için. Ya da, eğer var olan ve yeni bir antibiyotği karşılaştırıyorsak, benzer iyileşme mi oluşturduklarını ya da birinin diğerinden daha mı etkili olduğunu değerlendirebiliriz.

Randomize Kontrollü Çalışmaların Kalitesi

Ne yazık ki, araştırma literatüründe iyi ve o kadar da iyi olmayan randomize kontrollü çalışmalar vardır; ve çok iyi rapor edilen ve kötü rapor edilen randomize kontrollü çalışmalar vardır. Bu araştırma bilgisini yorumlamayı çok zor hale getirir. Yıllar önce, bir randomize kontrollü çalışmayı yayınlamak eğer sonuçlar olumlu ise (örn. Akciğer işlevlerinde iyileşme varsa) çok daha kolaydı. Ancak bu randomize kontrollü çalışmaların bazıları iyi tasarlanmamıştı ve görünürdeki olumlu sonuçlar suniydi. İlacın etkisiz olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmaların yayınlanma şansı daha düşüktü. Bu yayın ön yargısına neden oldu-tıp dergilerindeki kanıtlar tedavinin etkili olduğu izlemine uyandırabilmekteydi ancak bu tam resim değildi-bilmecenin bazı parçaları eksikti.

Bu duruma çare bulmak için, bir grup araştırmacı randomize kontrollü çalışmaların rapor edilmesi için bazı prensipler oluşturdular. Buna CONSORT (BİRLEŞİK) rapor adı verilir. Çalışmanın bildirilmesi gereken tüm yönlerini sıralar (<http://www.consort-statement.org/revisedstatement.htm>). Birçok tıbbi dergi yazıları basıp basmamak konusunda karar vermek için değerlendirirken “CONSORT” u kullanır.

“CONSORT” kurallarına uyan bir yazı sonuçlar olumlu da olumsuzda olsa yayınlanmalıdır. Böylece, bilmedenin geçerli tüm parçaları elde olunur ve kanıtı inceleyen kişiler resmin elde olunan kısmının tümünü görebilir.

Sonuç Ölçekleri

“CONSORT”un kapsadığı alanlardan biri randomize kontrollü çalışma için kullanılan sonuç ölçekleridir. Randomize kontrollü çalışmaya başlanmadan önce, araştırmacılar, tedavinin etkili olup olmadığını nasıl değerlendireceklerine karar vermelidirler. Neleri ölçeceklerdir-FEV1? Bakteriyel enfeksiyon? Solunum sistemi alevlenmelerinin sayısı? Ya da beslenme durumu? FEV1in ne kadar iyileşmesini bekleyeceklerdir? En önemli sonuçlar nelerdir (bunlara birincil sonuçlar adı verilir) ve hangileri daha az önemlidir (bunlar ikincil sonuçlardır)? Bu kararlar çalışma için gereken kişi sayısını etkiler. Ayrıca, seçilen sonuç ölçeğinin ölçmesi gereken şeyi ölçtüğünden emin olmamız gerekir. Aynı zamanda, eğer tedavinin etkisi yok ise (iyileşme ya da kötüleşme), sonuçlar bunu saptayabilmelidir. Bazı sonuç ölçekleri seçilebilir. KF randomize kontrollü çalışmalarında en sık kullanılanlar akciğer işlevleri (FEV1, FVC), solunum sistemi alevlenmelerinin sayısı, vücut ağırlığı ya da vücut kitle indeksi (VKİ), yan etkiler ve son zamanlarda, yaşam kalitesi (YK).

Klinik çalışmalarda neden yaşam kalitesini ölçmeliyiz?

Bir kişinin tedavinin ne kadar etkili olduğu ile ilgili inancı da önemlidir. Klinik testlerin (akciğer fonksiyonları ve enfeksiyon tipi gibi) her zaman hastaların ne yapabilecekleri ya da nasıl hissettikleri konusunda bildirdikleri ile çok iyi uyum göstermediğini biliyoruz. Bu nedenle, KF li kişiler tipik olarak toplanan klini bilgiye ek olarak değerli bilgiler verebileceğini biliyoruz. Tedavilerin bazı etkileri (yan etkiler de dahil olmak üzere) sadece hasta tarafından bilinebilir çünkü onları görmek ya da ölçmek için nesnel yollar yoktur-örneğin ağrı ve acılar, yorgunluk ya da anksiyete.

KF li kişilere, tedavileri sırasında ya da sonrasında, belirtileri ya da bunları yaşamlarını nasıl etkilediği hakkında soru sormak yeni bir şey değil. Klinik pratikte, doktor sıklıkla resmi olmayan şekilde “Öksürüğün nasıl?” “Gece seni uyandırıyor mu?” “Çalışabiliyor musun?” gibi sorular sorar. Hastaların bildirdikleri, klinisyene en uygun tedavi ya da bir tedavinin ne kadar etkin olduğu konusunda karar vermede yardımcı olmak için kullanılır. Yaşam kalitesi ölçümü (anket ya da görüşme ile ölçülür), bir

tedavinin, kişinin yaşamının bazı önemli yönlerini nasıl etkilediğini değerlendirmek için daha resmi bir yoldur (örn göğüs belirtileri, okul/iş, sosyal yaşam, benlik saygısı, beden aldığı, ne kadar enerjik ya da mutlu hissettikleri). Ek olarak, bir tedavinin herhangi bir yan etkisi YK üzerine olumsuz etki ile sonuçlanabilir.

KF araştırmalarında kullanılan YK anketlerinin üç tipi vardır. Bunlar (1) herhangi bir hastalıkta yaşam kalitesinin ölçülmesinde kullanılan jenerik anketler, (2) herhangi bir göğüs durumunda kullanılabilen solunum anketleri ve (3) şimdi özellikle KF de YK ölçümünde kullanılmak üzere geliştirilmiş olan anketler vardır. KF e öğü anketler randomize kontrollü çalışmalarda kullanılmak için en iyi olanlardır çünkü daha anlamlı bilgi verebilirler.

Yakın zamana kadar, YK, randomize klinik çalışmalarda, birincil sonuç kadar önemli olmadığını gösterir şekilde (ki sıklıkla akciğer fonksiyonlarıdır) çoğunlukla ikincil sonuç olarak ölçülürdü. Ancak, bazı çalışmalar hasta tarafından bildirilen YK sini birincil sonuç olarak ölçmektedir. İki tedavi (ya da veriliş şekli) akciğer fonksiyonlarını benzer şekilde iyileştirebilir ama KF li kişiler bir tedavinin kendilerini daha iyi hissettirdiğini ve / veya daha iyi YK sağladığını bildirebilir. Bu KF tedavisi için önemli bir bilgidir.

Sistemik Derleme Metodları

Bir sistemik derleme, belirli bir konu hakkındaki tüm yazıları sistemik olarak arar ve sonra onları özetler; bu bilmecenin parçalarını tanımlamaya benzer. Biz, KF de, araştırmacıların YK e sonuç olarak baktığı randomize kontrollü çalışmalar hakkında sistemik derleme yapmaya karar verdik. Yayınlanmış yazıları listeleyen bilgisayar temelli veri bankalarını taradık ve sadece KF li kişilerde tedavinin YK ya da iyi-hissetme üzerine etkileri hakkında sonuca varılmış olan randomize kontrollü çalışmaları bildiren İngilizce yazılmışları seçtik. Her randomize kontrollü çalışma için birkaç etmen değerlendirdik:

- Çalışmanın amacı;
- YK ölçümü için gerekçe;
- YK ölçümü için kullanılan anketin tipi;
- Çalışmaya katılanlar;
- Klinik ve YK sonuçlarının ilişkisi;

- Sonuçların geçerliliği.

Sonuçlar

Toplam 16 çalışma bulduk. Tedaviler aşağıdaki gibiydi: antibiyotikler (5 çalışma), steroidler (1 çalışma), mukolitik tedaviler (6 çalışma), egzersiz (3 çalışma) ve pankreatik enzimler (1 çalışma). Tablo 1 çalışmanın kısa bir açıklamasını ve yazarların klinik ve YK sonuçları ile ilgili yorumlarını içermektedir.

Bir çalışma yürütürken, YK nin neden ölçüldüğünün bilinmesi ve tedavi sonrasında nasıl ve neden değişebileceği hakkında düşünce sahibi olunması önemlidir. Sadece 4 yazı YK ölçülmesi için gerekçe sunmuştu ve sadece 4 yazı ölçümde kullandıkları metodları doğrulanmıştı.

Altı çalışmada çocuklar alınmıştı, 4 çalışmada erişkinler ve 6 sında hem çocuk hem de erişkinler alınmıştı. Sadece bir çalışma YK ni birincil sonuç olarak almıştı. Bu ev ve tedavide antibiyotik verilmesini karşılaştırmıştı. Hastaların intravenözleri evde vermeyi tercih edebileceği bu durumda, tedavi etkinliğinden ödün verilmediğinin gösterilmesi ve YK etkilerinin araştırılması önemlidir.

Az sayıda yazı, sonuçlar hakkında, okuyucunun, YK nin nasıl etkilendiği ya da YK ve klinik sonuçların nasıl ilişkide olduğunu anlamasına yetecek kadar bilgi vermişti. Çoğu yazarlar YK hakkında kesin ifadeler kullanmışlardı ama hiçbir randomize kontrollü çalışma, bu ifadeleri destekleyecek kadar inandırıcı veri içermiyordu.

Sonuç

İyi bir randomize kontrollü çalışma, klinisyenler için önemli bilgi verir ve bizim “kanıta-dayalı tıp” dediğimize katkıda bulunur. Kanıtın kalitesi, randomize kontrollü çalışmanın ve yayınlanan yazının kalitesine bağlıdır. Bir tedavinin YK ni etkilediğini bilmek tek başına yeterli değildir; klinisyenler bu etkilerin *doğasını* anlamalıdır. Örneğin, yazılar kişilerin randomize kontrollü çalışmanın başında (herhangi bir deneme tedavisinden önce) ve sonunda aldıkları YK puanlarını anlatmalıdır. Verinin kalitesini etkileyen diğer etmenler vardır. Randomize kontrollü çalışmaya alınan bazı kişiler, kayıp veriye neden olarak çalışmadan ayrılacaktır. Sadece az miktarda kayıp veri olduğu

durumlarda çalışmanın daha güvenilir olacağı açıktır. Tüm yazılarda bu gibi sorunların üstesinden nasıl gelindiği anlatılmalıdır.

Derlememiz KF klinik çalışmalarında YK ölçümlerindeki bir çok yanlış vurgular ve çalışma tasarımındaki YK ve YK verisinin bildirilmesi ile ilgili yapıcı bilgiler sağlar. Umarız ki, düşüncemizi şekillendirme ve bilmecenin tüm parçalarını göz önüne olduğumuzdan emin olmamıza yardımcı olur. Aslında, EuroCareCF projesinin (Klinik araştırma-çalışma paketi 3) bir parçası olarak, klinik çalışmalarda KF li kişilerin bildirdiklerinin bir sonuç ölçütü olarak en iyi nasıl kapsanabileceğine bakmak için bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Daha fazla bilgi için, bakınız: <http://www.eurocarecf.eu>.

Orijinal yazı online olarak sağlanabilir:

Abbott J, Hart A. (2005). Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: a critical review. *Health and Quality of Life Outcomes*;3;19. <http://www.hqlo.com/contents/3/1/19>

Tablo 1 YK ni ölçen randomize kontrollü çalışmalardan yazarların çıkardığı sonuçların özeti

Kısa tanım	Yazarların temel sonuçları	Yazarların YK sonucu hakkındaki sonuçları
Antibiyotikler		
Tobramisine karşı plasebo	Tobramisin akciğer fonksiyonlarını iyileştirdi	Tobramisin YK ni iyileştirdi
Azitromisine karşı plasebo	Azitromisin akciğer fonksiyonlarını iyileştirdi	İki grupta da YK benzer
Azitromisine karşı plasebo	Azitromisin akciğer fonksiyonlarını iyileştirdi	Azitromisin YK nin tüm yönlerini iyileştirdi.
Azitromisine karşı plasebo	Azitromisin akciğer fonksiyonlarını ve vücut ağırlığını iyileştirdi ama daha çok yan etkisi vardı.	Azitromisin sadece fiziksel fonksiyonu iyileştirdi
Evdeye karşı hastanede IV antibiyotikler	Ev tedavisi ile ilişkili klinik ödün yoktu	Ev IV tedavileri yorgunluk ve egemenlik için kötü ama kişisel, aile, uyku, yeme için daha iyiydi
STEROİDLER		
Kortikosteroidlere karşı plasebo	Yarar yok	İyilik hali için yarar yok
MUKOLİTİK TEDAVİLER		
DNaza karşı plasebo	DNaz FEV1 i iyileştirdi	DNaz genel iyilik halini iyileştirmede ama bazı belirtileri iyileştirdi
DNaza karşı plasebo	DNaz akciğer fonksiyonlarını iyileştirdi	DNaz nefes darlığı ve iyilik halini iyileştirdi
DNaza karşı plasebo	DNaz akciğer fonksiyonlarını iyileştirdi	DNaz iyilik halini iyileştirdi



DNaza karşı plasebo	Yarar yok	İyilik hali için yarar yok
Günlüğe karşı gün aşırı DNaza karşı tuzlu su	Günlük tedavi akciğer fonksiyonları için tuzlu sudan daha iyi	Yarar yok
Normal ya da hipertonic tuzlu su	Hipertonik tuzlu su akciğer fonksiyonlarını iyileştirdi	Bir iyileşme ama yetersiz sonuçlar
EGZERSİZ		
Aerobik antrenman ya da rezistans antrenman ya da standart bakım	Aerobik antrenman dormda olmayı iyileştirdi. Rezistans antrenmanı vücut ağırlığı, akciğer fonksiyonları ve bacak gücünü iyileştirdi	Aerobik antrenman YK ni iyileştirdi
Anaerobik antrenmana karşı normal aktivite	Antrenaman verimi iyileştirdi	Antrenman YK ni iyileştirdi
Aerobiğe karşı üst vücut güçlendirme antrenmanı	Güçlendirme ve aerobik antrenman üst vücut gücünü ve fiziksel iş kapasitesini arttırabilir	Yarar yok
PANKREATİK ENZİMLER		
Günde dörde karşı kapsül	Fark yok	İyilik hali için yarar yok

Translated by: Hasan Yüksel, Assoc Prof, MD
Website/profile: Celal Bayar Üni, Pedaitrik Alerji BD ve Solunum Birimi, Manisa, Türkiye
www.cocukalerjiklinigi.com
E-mail: hyukselefe@hotmail.com