



# Çalışma Tasarımı Neden Önemlidir?

*Dr. Serap Şimşek-Yavuz*

*İstanbul Tıp Fakültesi*

*İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*



# Çalışma Tasarımı Neden Önemlidir?

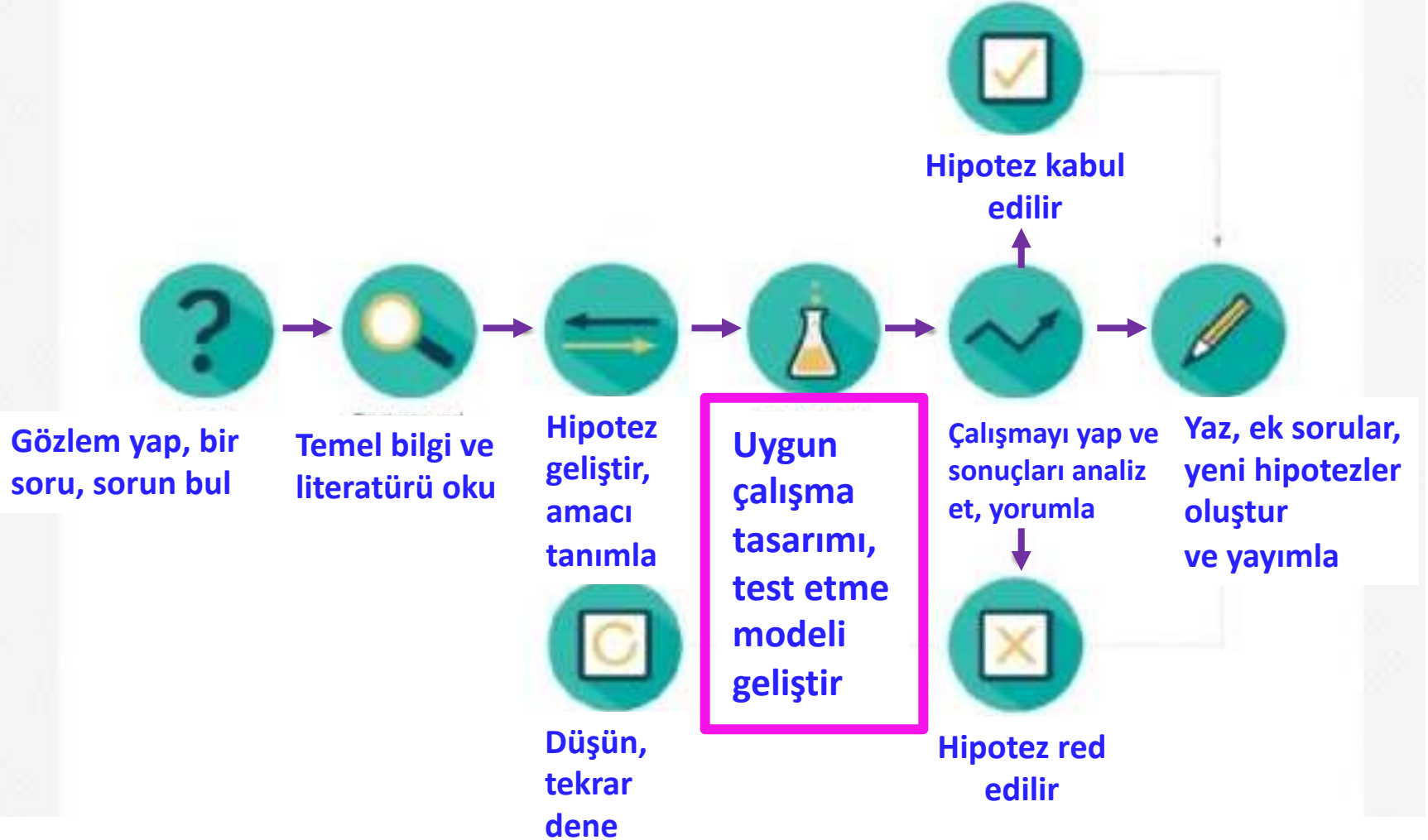
## Sunum planı

- Çalışma tasarımının bileşenleri
- Tıbbi araştırma türleri
- Tıbbi araştırma örnekleri

# Bilimsel Araştırma (Çalışma)

- **Bir sorunun yanıtını bulmak için yapılan sistematik-organize bir bilimsel süreç**
  - Veri toplama, analiz ve yorumlama
- **Tasarım**
  - Yol haritası
  - Çalışma amacını gerçekleştirmek için gerekenleri belirler
  - Çalışma başlamadan önce hazırlanmalı, başladıktan sonra hataları düzeltmek çok zor
  - Bir çalışma uygun şekilde planlanırsa, sonucu bozan veya karıştıran faktörler en aza indirilebilir

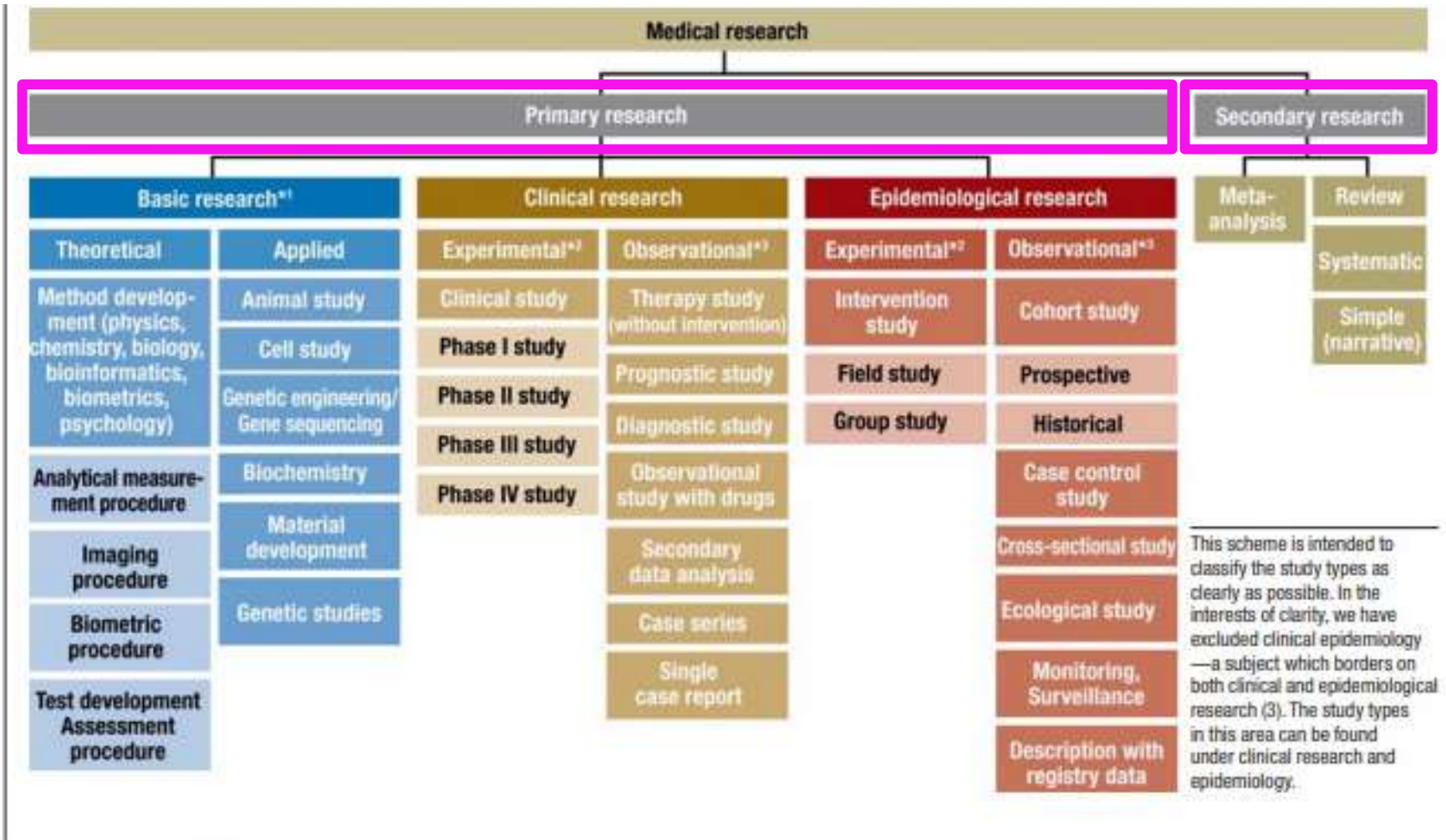
# Bilimsel Araştırma Süreci



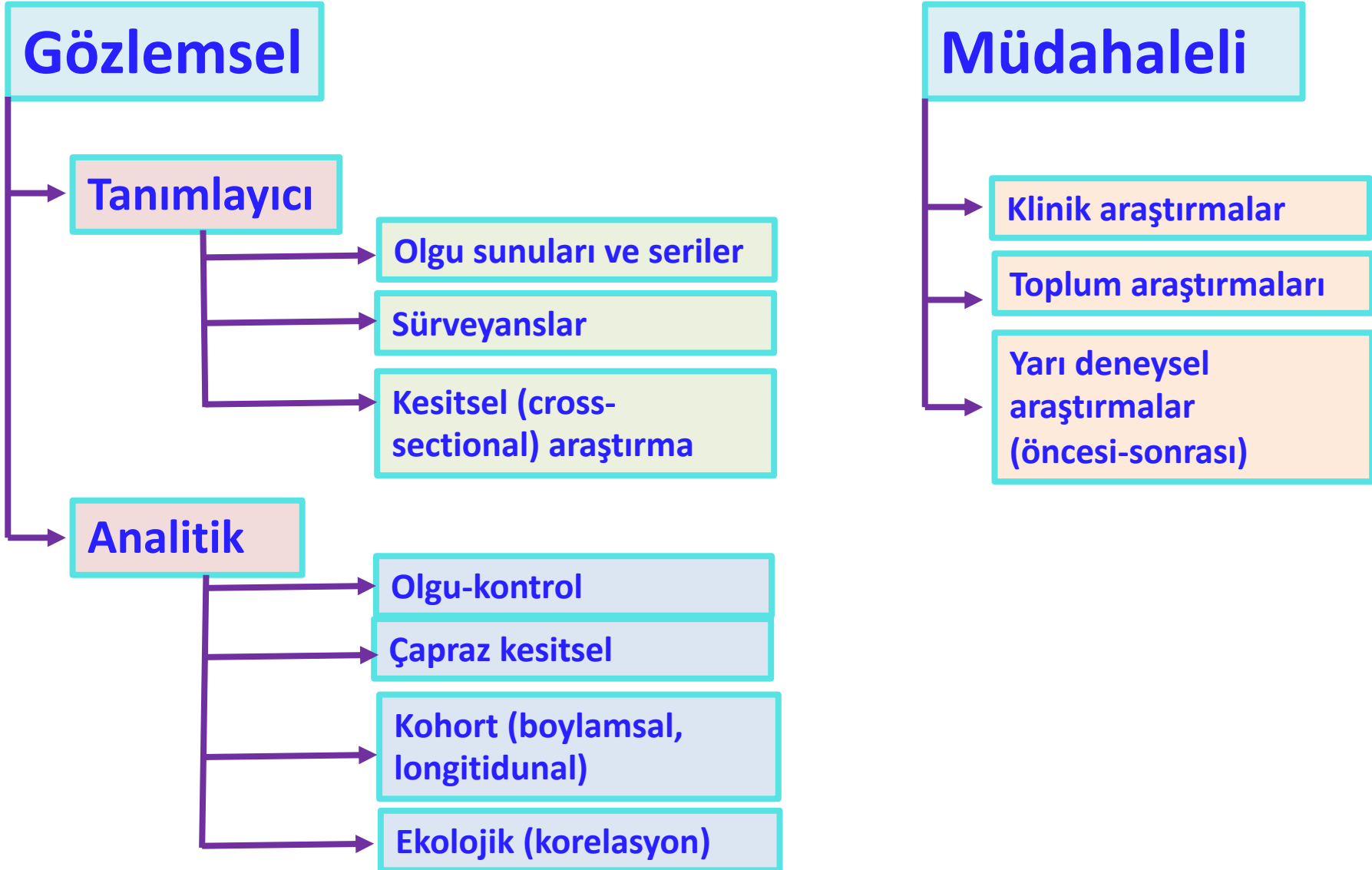
# Bilimsel Araştırma Tasarımı

- Yanıtlanacak soru
  - Yöntemi de belirler : Gözlemsel, müdahaleli
- Çalışma popülasyonu
  - Temsil edebilmeli
- Çalışmanın türü
- Analiz birimi
- Ölçüm tekniği
- Örneklem büyüklüğünün hesaplanması

# Tıbbi Bilimsel Araştırma Türleri



# Tıbbi Bilimsel Araştırma Türleri





# Gözlemsel/Tanımlayıcı Araştırmalar Olgu Sunumları-Olgu Serileri

- Olguyu/ları yazıp, şimdiye kadar bildirilenlerle karşılaştırmak, durumu anlamak, daha iyi çalışmalar için yol gösterici

## **Akut Respiratuar Distres Sendromuyla Seyreden, Mortal Sonlanan Bir Miliyer Tüberküloz Olgusu**

Serap ŞİMŞEK\*, Nurgül YURTSEVEN\*\*, Abdurrahman EKŞİK\*\*\*, Levent ÇELİK\*\*\*\*

\* Dr. Sıyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,  
\*\* Dr. Sıyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
\*\*\* Dr. Sıyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,  
\*\*\*\* Dr. Sıyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İSTANBUL

Flora 2000;5(4):264-269

The first case of chronic Q fever  
endocarditis and aortitis from Turkey:  
A 5-year infection before diagnosis with  
drain in sternum

Serap Şimşek Yavuz, Ezgi Özbek, Seniha Başaran, Bekir Çelebi<sup>1</sup>,  
Ebru Yılmaz\*, Murat Başaran\*\*, Berrin Umman\*\*\*, Haluk Eraksoy  
Departments of Infectious Diseases and Clinical Microbiology,  
\*Nuclear Medicine, \*\*Cardiovascular Surgery, \*\*\*Cardiology,  
Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University; Istanbul-Turkey  
<sup>1</sup>Department of Reference Microbiology Laboratories, Turkish Public  
Health Institute; Ankara-Turki

Anatol J Cardiol 2016; 16: 813-6

## **İnfektif Endokardit: 58 Olgunun Değerlendirilmesi**

Serap Şimşek Yavuz<sup>1</sup>, Mehmet Eren<sup>2</sup>, Atilla Yavuz<sup>3</sup>, Yeşim Biçer<sup>4</sup>, Funda Koçak<sup>1</sup>,  
Fuat Bilgen<sup>5</sup>, Azmi Özler<sup>5</sup>



# Gözlemsel/Tanımlayıcı Araştırmalar Surveyanslar

- Durumu anlamak

*Journal of Hospital Infection* (2001) 47: 321–324

doi:10.1053/jhin.2000.0932, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL<sup>®</sup>



## SHORT REPORT

### **Ventilator-associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit\***

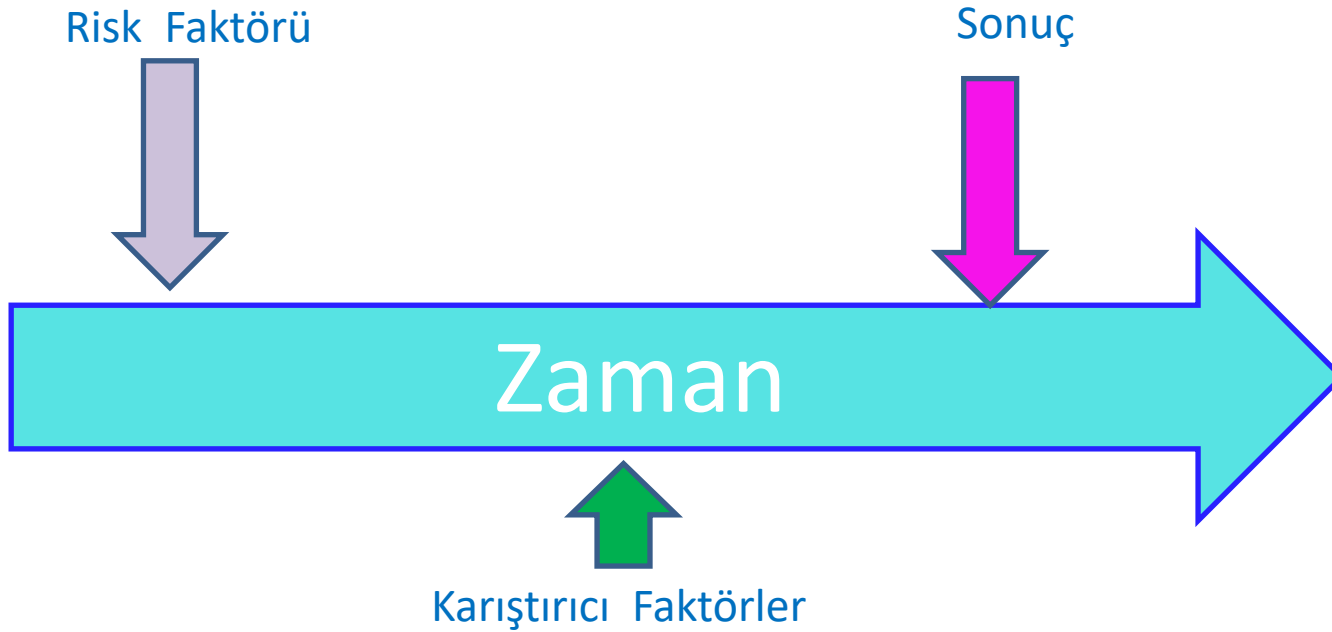
S. Şimşek, N. Yurtseven, H. Gerçekoğlu, F. İzgi, Ü. Sohtorik, S. Canik and A. Özler

*Dr. Siyami Ersek Cardiovascular and Thoracic Surgery Hospital, Üsküdar, İstanbul, Turkey*

Forty-six cases of VAP occurred in 36 of 1716 patients who had undergone cardiothoracic operations (2.09%, 1.3 episodes of pneumonia per patient). The ventilator utilization rate at our institution was 0.10. There were 16.4 VAPs per 1000 ventilation days. Thirty-eight percent of VAP were caused by Gram-negative enteric rods, 34% by *Pseudomonas aeruginosa*, and 17% by *Staphylococcus aureus*.

# Gözlemsel/Tanımlayıcı Araştırmalar

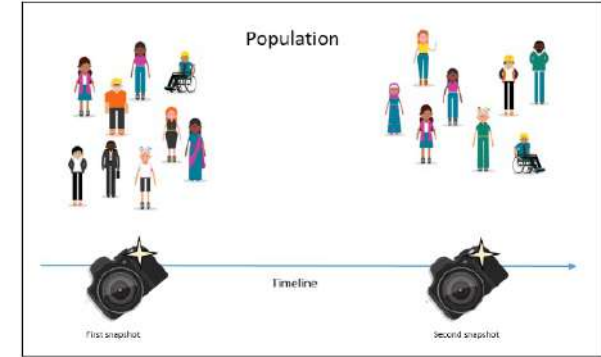
## Kesitsel Çalışmalar



- Sorunla ve olası nedenleriyle ilgili çok az bilginiz var veya hiç yok
- Araştırma soruları
  - Sorunun doğası ve boyutu ne?
  - Kimler etkileniyor?
  - Etkilenenlerde ne oluyor?
- Risk faktörleri ve sonuçları aynı anda ölçülür, tanımlayıcı ve analitik olabilir
- Prevalans çalışmaları

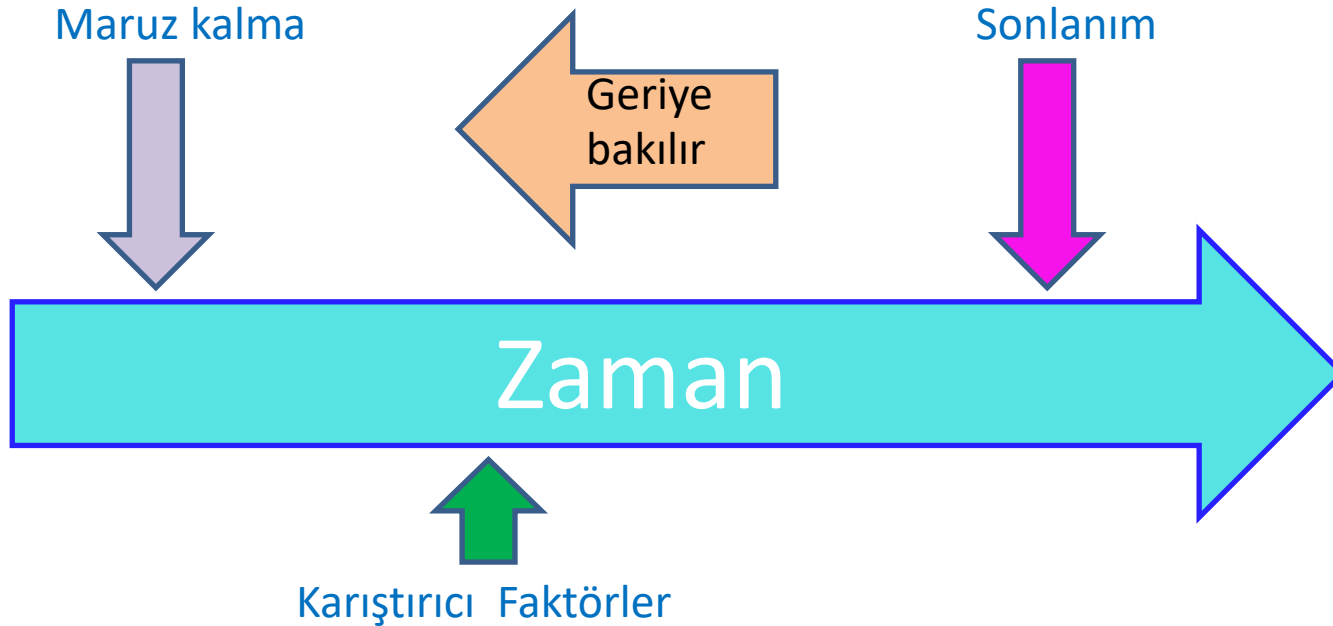
# Kesitsel Çalışmalar

- Tekrarlanarak değişiklik görülebilir
- Karşılaştırmalı olabilir
  - KOAH'lı olan olmayanda hastalığın sıklığı
  - Nipah olan olmayanlarda domuzla temas
- Ucuz, kolay, hızlı, bağlantılar bulunabilir, kohort çalışması için temel oluşturur
- Kesin nedensellik gösteremez, sadece yaşayanlarda yapılabilir, yanlılık olabilir (seçim)



# Gözlemsel/Analitik Araştırmalar

## Olgu-Kontrol Çalışmaları



- Hastalıklı bireyleri hastaliksız kontrollerle geriye dönük karşılaştırma
- Sonlanımla başlar, retrospektif, olgu tanımı
  - YBÜ, KRE bakteriyemisi gelişen hastalar
- Kontroller, aynı popülasyondan olmalı, araştırılan sonlanımı bulundurmamalı
- Karıştırıcılar açısından eşleştirme yapılabilir

# Gözlemsel/Analitik Araştırmalar

## Eşleştirilmemiş/Eşleştirilmiş Çiftler Olgu Kontrol Çalışması

### Eşleştirilmemiş Olgu Kontrol

| Risk Faktörü   | Olgu | Kontrol |
|----------------|------|---------|
| Maruz kalan    | A    | B       |
| Maruz kalmayan | C    | D       |

Ki kare veya OR ( $AD/BC$ ) ile karşılaştırılır

### Eşleştirilmiş Çiftler Olgu Kontrol

| Kontrol        | Olgular     |                |
|----------------|-------------|----------------|
|                | Maruz kalan | Maruz kalmayan |
| Maruz kalan    | A           | B              |
| Maruz kalmayan | C           | D              |

Güvenilirlik artar, McNemar veya OR ( $C/B$ ) ile karşılaştırılır

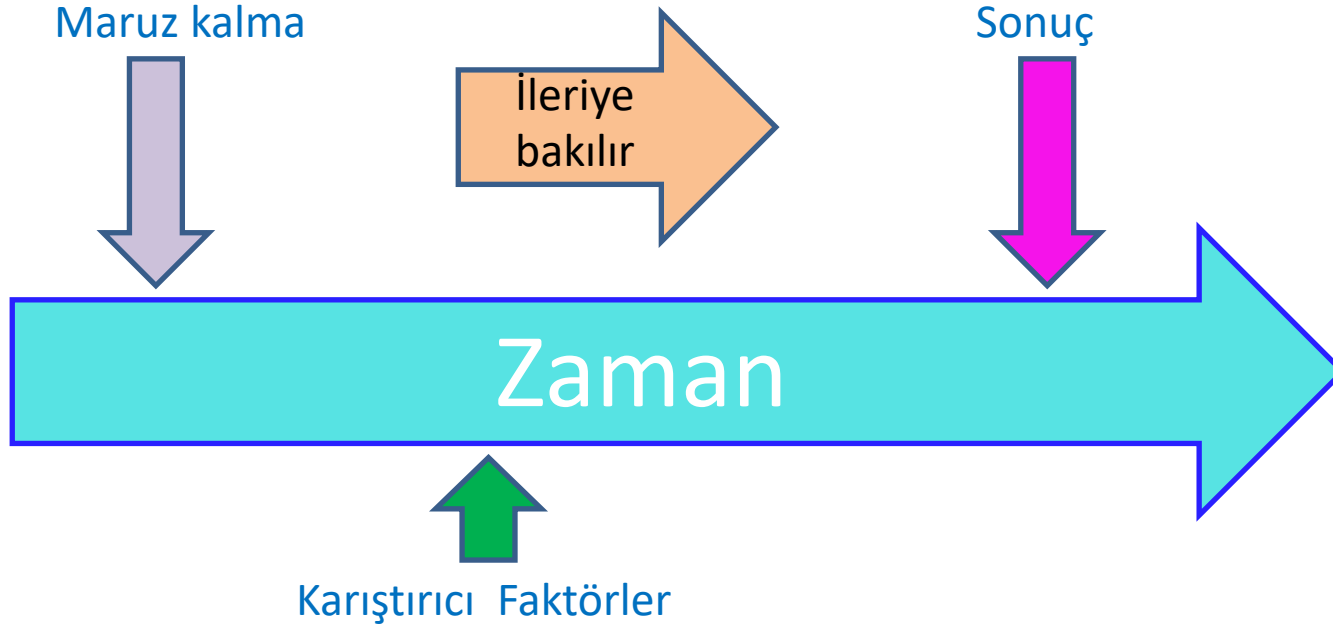
# Gözlemsel/Analitik Araştırmalar

## Eşleştirilmemiş/Eşleştirilmiş Çiftler Olgu Kontrol Çalışması

- Ucuz
- Nadir hastalıklara uygun
- Çok sayıda maruz kalmayı araştırabilir
- OR hesaplanabilir
- Nedenselliği destekler
- Seçim, enformasyon, hatırlama yanlılık riskleri
- Temporal ilişki açık olmayabilir
- Prevalans, insidens belirleyemez

# Gözlemsel/Analitik Araştırmalar

## Kohort Çalışmaları

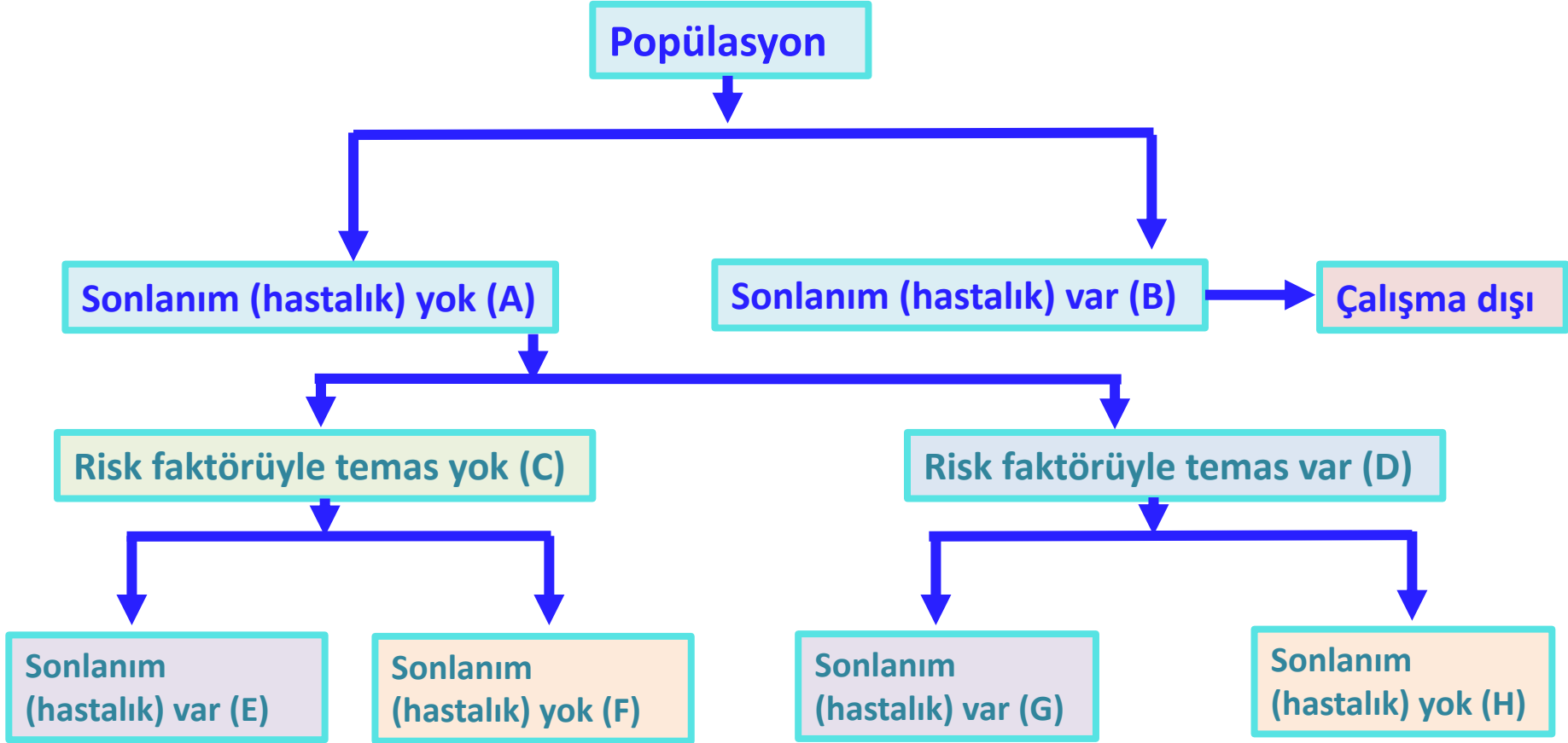


- Risk faktörleriyle başlar, gelecek sonuçlarını ölçer
- Hastalık olmayan bir grubu, hastalık gelişmesi ve risk açısından izler
- Boylamsal (longitudinal), İnsidens, prospektif çalışmalar
- Hastalık için risk ve koruyucu faktörleri belirleme
- Prognostik faktörleri belirleme
- Dahil edilenlerin >%90'ı izlenebilmeli
- Uzun süreli ve büyük çalışmalar



# Gözlemsel/Analitik Araştırmalar

## Kohort Çalışmaları



- Nedensellik gösterir
- Sonlanım belirlemede çok iyi
- İncidensi belirler
- Riski Ölçer, toplumu yansıtır

# Gözlensel/Analitik Araştırmalar

## Kohort alışmaları

| Risk Faktörü   | Sonlanım     |              |
|----------------|--------------|--------------|
|                | Hastalık var | Hastalık yok |
| Maruz kalan    | a            | b            |
| Maruz kalmayan | c            | d            |

$$\text{Relatif Risk} = (a/a+b)/(c/c+d)$$

- **Maliyeti yüksek, zaman alıcı**
- **Olgular takip edilemeyebilir**
- **Kontroller riskli gruba geçebilir**
- **Nadir hastalıklar için uygun değil**
- **Maruz kalan grup daha fazla incelenir, yanlılık**

# Gözlemsel Analitik Araştırmalar

- Kohort çalışmaları: Ameliyat olan 1000 hasta prospektif olarak izlendi, infeksiyon gelişen ve gelişmeyenler karşılaştırıldı

INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY SEPTEMBER 2006, VOL. 27, NO. 9

ORIGINAL ARTICLE

## Analysis of Risk Factors for Sternal Surgical Site Infection: Emphasizing the Appropriate Ventilation of the Operating Theaters

Serap Simsek Yavuz, MD; Yesim Bicer, MD; Nihan Yapici, MD; Sibel Kalaca, MD; Osman Ozcan Aydin, MD; Gercek Camur, MD; Funda Kocak, MD; Zuhul Aykac, MD

| Characteristic         | Patients without sternal SSI (n = 950) | Patients with sternal SSI (n = 41) |
|------------------------|--|------------------------------------|
| Preoperative           |  |                                    |
| Age, y                 | 57.0 ± 13.0                            | 56.0 ± 15.4                        |
| Female sex             | 259 (27)                               | 19 (46)*                           |
| Body mass index        | 26.0 ± 3.8                             | 26.0 ± 3.6                         |
| Body mass index of >30 | 116 (12)                               | 6 (15)                             |
| ASA score of 3 or 4    | 553 (58)                               | 28 (68)                            |
| Smoker                 | 360 (38)                               | 13 (38)                            |

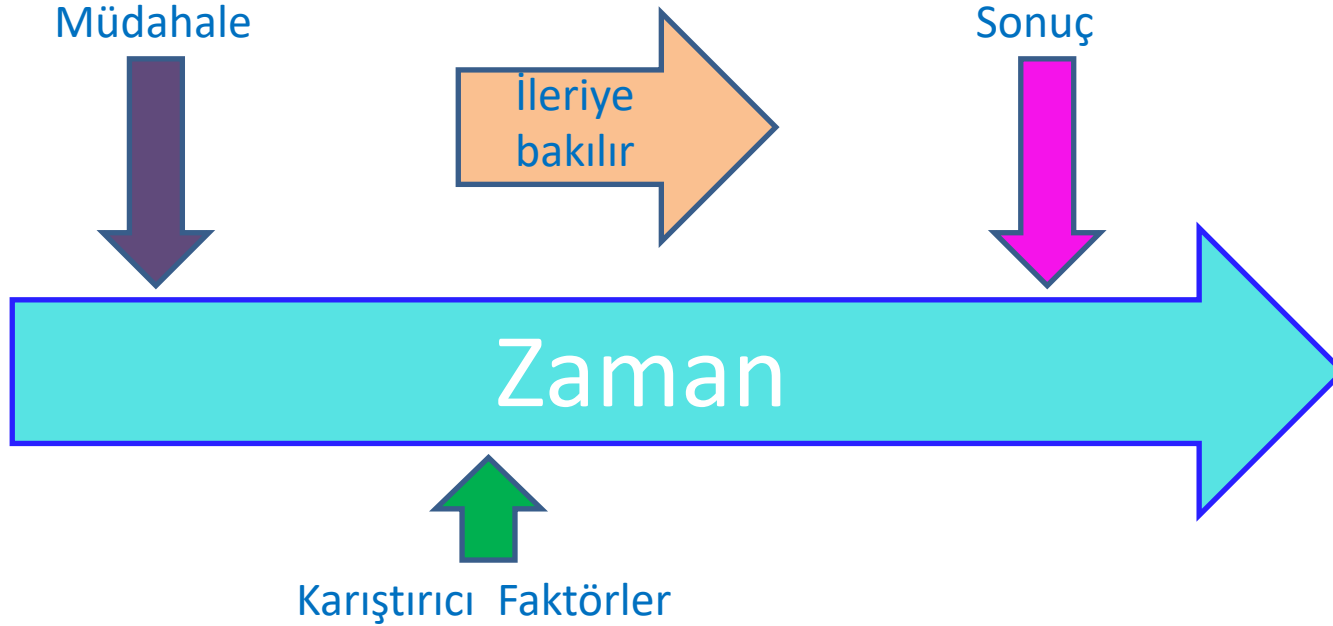
**Results:** Potential risk factor data were complete for 991 patients. There was sternal SSI in 41 patients (4.1%). Female sex, diabetes mellitus, operation performed in the older operating theaters, and duration of procedure exceeding 5 hours were identified as independent risk factors for sternal SSI.

# Gözlemsel Çalışmaların Avantaj ve Dezavantajları

|                     | Ekolojik çalışmalar | Kesitsel | Olgu Kontrol | Kohort |
|---------------------|---------------------|----------|--------------|--------|
| Seçme yanlılığı     | UD                  | 2        | 3            | 1      |
| Hatırlama yanlılığı | UD                  | 3        | 3            | 1      |
| Takipten çıkma      | UD                  | UD       | 1            | 3      |
| Karıştırıcılar      | 3                   | 2        | 2            | 1      |
| Gereken zaman       | 1                   | 2        | 2            | 3      |
| Maliyet             | 1                   | 2        | 2            | 3      |

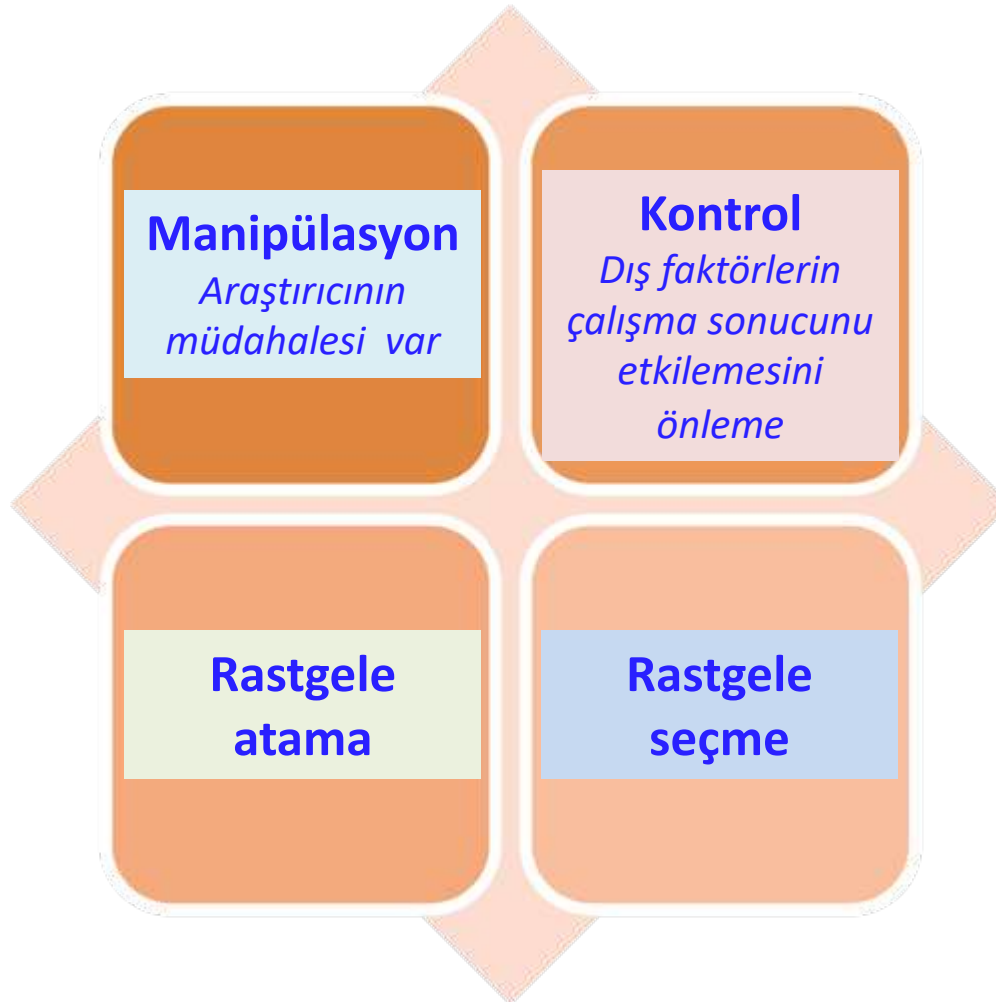
1 Hafif, 2 Orta, 3 Yüksek

# Deneysel/Müdahaleli Araştırmalar



- Müdahale ile başlanır, sonlanım ölçülür
- Yanlılık azaltıcı önlemler (körleme, randomizasyon) alınır

# Deneysel/Müdahaleli Araştırmalar



# Deneysel/Müdahaleli Araştırmalar

## Klinik Çalışmalar

- **Prospektif, kontrollü değerlendirme**
  - Tedavi
  - Tanı yöntemi
  - Önlem
- **Olgu/kontroller, belirlenmiş sonlanım (ölüm, hastalık, hastane yatışı, klinik iyileşme, hastane yatışı, vs vs) açısından belli süre izlenir**
- **Olgu-kontroller, sonuca etki edecek her faktör açısından benzer olmalı**



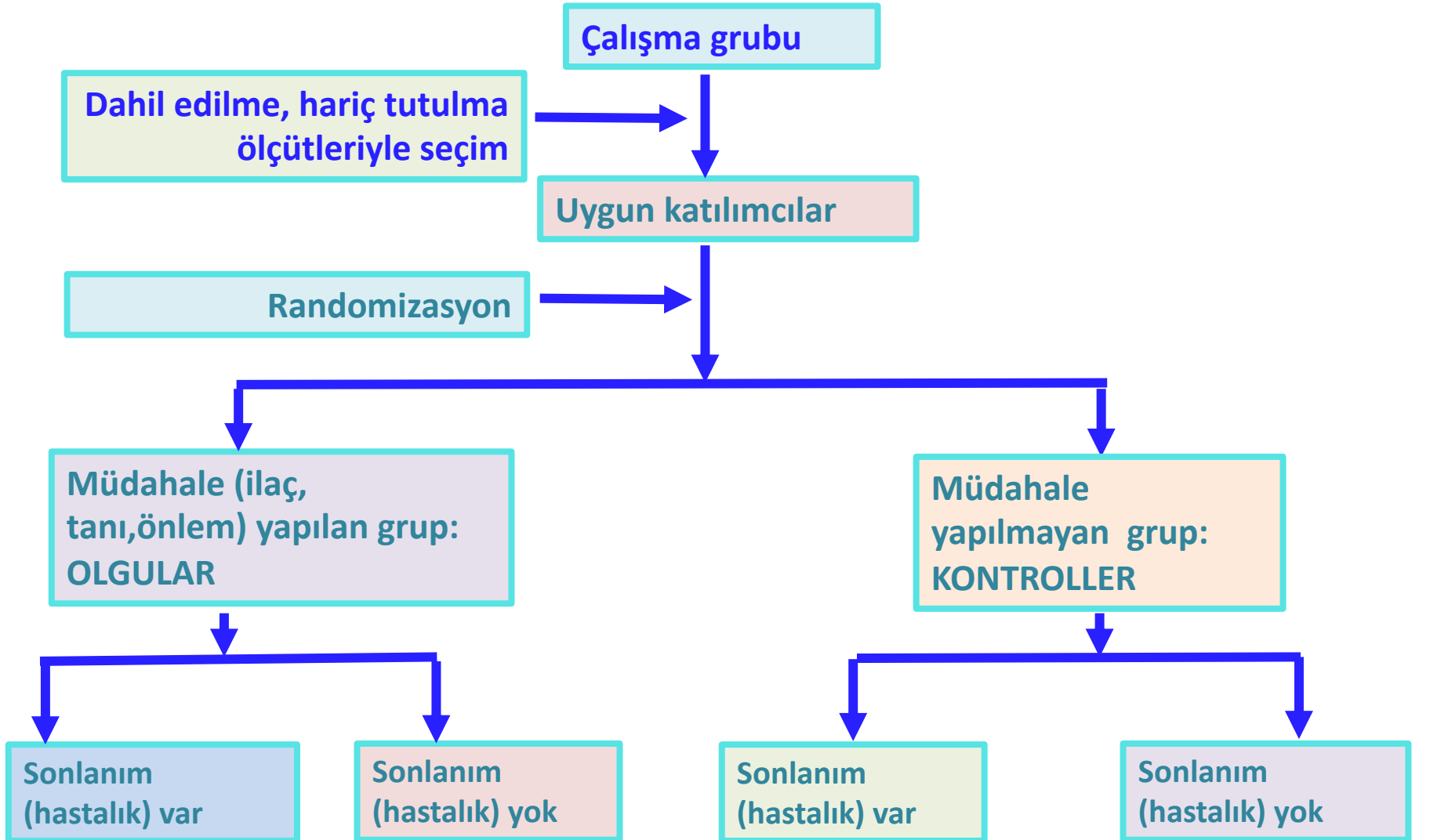
# Deneysel/Müdahaleli Araştırmalar

## Klinik alışmalar

- Etik kurul onayı
- Araştırma malzemelerinin alımı, dağıtımı, depolanması
- Görüşme, muayene
- Değerlendirme
- Bilgilendirilmiş onam
- Gönüllülerin randomizasyonu
- Tedavi şeması
- Lab alışmaları
- Çalışmadan ıkanlar için tanımlamalar
- İzlem şeması ve süresi
- İstenmeyen etki takibi
- Sonuçların bildirim

# Deneysel/Müdahaleli Araştırmalar

## Klinik alışmalar



# Deneysel/Müdahaleli Araştırmalar

## Klinik Çalışmalar

- **Körleme**
  - Tek: Gönüllü veya hekim biliyor
  - Çift: Her ikisi de bilmiyor
  - Üçlü: İstatistikçi de bilmiyor

# Deneysel/Müdahaleli Araştırmalar

- Nedenselliği ve program performansını göstermek için en iyi yöntem
- Yine de yanlılık olabilir
  - Seçim, uyum, kontaminasyon vb
- Etik konular

# Randomize, Plasebo Kontrollü Çift-Kör Çalışmalar

Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey



*Mine Durusu Tanriover\*, Hamdi Levent Doğanay\*, Murat Akova\*, Hatice Rahmet Güner, Alpay Azap, Sıla Akhan, Şükran Köse, Fatma Şebnem Erdiñç, Emin Halis Akalın, Ömer Fehmi Tabak, Hüsnü Pullukçu, Özgür Batum, Serap Şimşek Yavuz, Özge Turhan, Mustafa Taner Yıldırım, İftihar Köksal, Yeşim Taşova, Volkan Korten, Gürdal Yılmaz, Mustafa Kemal Çelen, Sedat Altın, İlhami Çelik, Yaşar Bayındır, İlkay Karaođlan, Aydın Yılmaz, Aykut Özkul, Hazal Gür, Serhat Unal\*, and the CoronaVac Study Group†*

## Summary

**Background** CoronaVac, an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine, has been shown to be well tolerated with a good safety profile in individuals aged 18 years and older in phase 1/2 trials, and provided a good humoral response against SARS-CoV-2. We present the interim efficacy and safety results of a phase 3 clinical trial of CoronaVac in Turkey.

*Lancet* 2021; 398: 213-22

Published Online

July 8, 2021

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01429-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X)

S0140-6736(21)01429-X

# Araştırma Türlerinin Özellikleri

| Çalışma Tasarımı          | Müdahale | Zamanlama                                      | Örneklem      |
|---------------------------|----------|--|---------------|
| Kesitsel                  | Yok      | Risk faktörleri ve sonlanım aynı anda          | Evet          |
| Olgu-Kontrol              | Yok      | Önce sonlanım, sonra retrospektif risk faktörü | Eşleştirme    |
| Kohort                    | Yok      | Önce risk faktörü, sonra sonlanım              | Olabilir      |
| Klinik/Toplum Çalışmaları | Var      | Müdahale , sonra sonlanım                      | Randomizasyon |

# Amaca Göre Seçilecek Çalışma Tipleri

| Çalışmanın Amacı   | Yapılması Gereken Çalışma Tipi      |
|--|-------------------------------------|
| Nadir hastalıkların araştırılması                          | Olgu-kontrol çalışması              |
| Nadiren maruz kalınan ajanlarla ilgili çalışma             | Maruz kalan grupta kohort çalışması |
| Sıklıkla maruz kalınan ajanlarla ilgili çalışma            | Olgu-kontrol çalışmaları            |
| Maruz kalan grupta hastalık insidens oranının belirlenmesi | Sadece kohort çalışması             |
| Eşlik eden değişkenlerin zamanla değişimi                  | Tercihen kohort çalışması           |
| Müdahalelerin etkinliğinin belirlenmesi                    | Müdahale çalışmaları                |



# Soruya Göre Çalışma Tasarımı

- Nozokomiyal pnömoni olgularının klinik özellikleri? Olgu serisi
- TR'de nozokomiyal pnömoni prevalansı? Kesitsel
- Nozokomiyal pnömoni gelişen ve gelişmeyen hastalarda PPI kullanımı?  
Vaka-kontrol
- Nosokomiyal pnömoninin insidensi ve risk faktörleri? Kohort
- Selektif digestif dekontaminasyon nosokomiyal pnömoniyi önleyebilir mi? Müdahaleli, RCT
- Hidroksiklorokin COVID-19'da etkili mi? Müdahaleli, RCT



Contents lists available at ScienceDirect

# International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



<https://www.youtube.com/watch?v=ydcR0JFEU0>

alamalar ★ Bookmarks 🌐 Bağlantıları Özelle... 📺 COVID-19 Vaccine... 🗨 Windows Media 🌐 Windows 🔄 Kullanıcılar ve gizli... 🌐 Ü

## Hydroxychloroquine and azithromy results of an open-label non-rando

Philippe Gautret<sup>a,b,§</sup>, Jean-Christophe Lagier<sup>a</sup>,  
Line Meddeb<sup>a</sup>, Morgane Mailhe<sup>a</sup>, Barbara Do  
Valérie Giordanengo<sup>h</sup>, Vera Esteves Vieira<sup>a</sup>, I  
Philippe Colson<sup>a,c</sup>, Eric Chabrière<sup>a,c</sup>, Bernard  
Philippe Brouqui<sup>a,c</sup>, Didier Raoult<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France

<sup>b</sup> Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, Marseille, France

<sup>c</sup> Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, Marseille, France

<sup>d</sup> Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, Thai Binh, Viet Nam

<sup>e</sup> Infectiologie, Hôpital de l'Archet, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, N

<sup>f</sup> Université Côte d'Azur, Nice, France

<sup>g</sup> U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, C3M, Virulence Mic

<sup>h</sup> Department of Virology, Biological and Pathological Center, Centre Hospitali

<sup>i</sup> Service Pharmacie, Hôpital Timone, AP-HM, Marseille, France

<sup>j</sup> Laboratoire de Pharmacie Clinique, Aix Marseille Université, Marseille, Franc



Ara



**Sonuçların ilk bildirimi: 16 Mart 2020, Youtube  
4 gün sonra preprint platformda**

# COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin ve Azitromisin : Açık Etiketli, Non-Randomize Bir Klinik Çalışmanın Sonuçları

- Açık etiketli, non-randomize, kontrollü bir çalışma
- Vaka Grubu: Fransa'da, bir merkezde 1-16 Mart 2020 arasında, doğrulanmış, >12 yaş COVID-19 olguları
  - 600 mg/gün, 10 gün hidroksiklorokin
  - Günlük NF SARS-CoV-2 RNA viral yük
  - Bazılarına azitromisin de ekleniyor
- Kontrol Grubu: HCQ kullanmayan başka bir merkezdeki hastalar, bu merkezde protokolü kabul etmeyenler veya hariç kalma ölçütü olanlar
- Primer sonlanım: 6.günde PCR pozitifliği

# COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin ve Azitromisin : Açık Etiketli, Non-Randomize Bir Klinik Çalışmanın Sonuçları

- 36 hasta dahil edilmiş (6 asmp, 22 ÜSYE, 8 pnömoni)
- 6.günde viral pozitiflik oranı
  - Tedavi alan 20 olguda belirgin olarak daha az
  - Azitromisin-hidroksiklorokin alanlarda çok daha az

|  | Day3 post inclusion                                  |      |         | Day4 post inclusion                                  |      |         | Day5 post inclusion                                  |      |         | Day6 post inclusion                                  |      |         |
|--|--|------|---------|--|------|---------|--|------|---------|--|------|---------|
|  | Number of negative patients/total number of patients | %    | p-value | Number of negative patients/total number of patients | %    | p-value | Number of negative patients/total number of patients | %    | p-value | Number of negative patients/total number of patients | %    | p-value |
| Control patients                                       | 1/16   | 6,3  | 0,002   | 4/16   | 25,0 | 0,05    | 3/16   | 18,8 | 0,002   | 2/16   | 12,5 | <0,001  |
| Hydroxychloroquine treatment only                      | 5/14   | 35,7 |         | 7/14   | 50,0 |         | 7/14   | 50,0 |         | 8/14   | 57,1 |         |
| Hydroxychloroquine and azithromycin combined treatment | 5/6  | 83,3 |         | 5/6  | 83,3 |         | 6/6  | 100  |         | 6/6  | 100  |         |

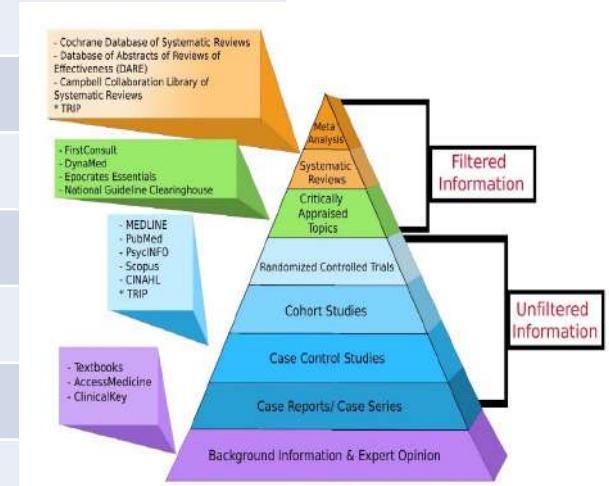
# COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin ve Azitromisin : Açık Etiketli, Non-Randomize Bir Klinik Çalışmanın Sonuçları

## Sonuç

- Örneklem büyüklüğü düşük olmasına rağmen, çalışmamız HCQ tedavisinin COVID-19 hastalarında viral yükü belirgin olarak azalttığını/ortadan kaldırdığını, bu etkinin azitromisinle daha da arttığını göstermekte

# Klinik Araştırmaların Sunduğu Kanıtların Kalitesi

| Grade | Çalışma Tasarımı  |
|-------|---|
| AA    | Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi   |
| A     | Randomize kontrollü çalışmalar<br>Randomize olmayan kontrollü çalışmaların meta-analizi   |
| B     | Kontrollü çalışmaların meta-analizi<br>RKÇ olmayan kontrollü çalışmalar<br>Kontrollü öncesi-sonrası çalışmaları<br>Kohort çalışmaları<br>İnterrupted zaman serileri |
| C     | Kesitsel çalışmaların meta-analizi<br>Kontrollü olmayan öncesi-sonrası araştırmalar   |
| D     | Kesitsel çalışmalar   |
| E     | Olgu serileri, olgu bildirimleri  |



# Bir Çalışmanın Sunduğu Kanıtların Kalitesini Azaltan Faktörler

**Çalışma tasarımı veya yürütülmesindeki sınırlamalar (yanlılık riski):**  
Randomizasyon yok, kontrol grubu uygun değil, körleştirme yok, plasebo kontrol yok, .....

**Sonuçların tutarsızlığı**

Hasta grupları çok farklı, bazal riskleri bilinmiyor

**Kanıtların dolaylı olması**

Sonlanım viral klirens, iyileşmeyi göstermez

**Belirsizlik**

Vaka-Kontrol sayıları çok az

**Yayımlanma yanlılığı**

Bu tür yayınlar o sırada çok ilgi çektiği için hızla yayınlanmıştı



# COVID-19 Pandemisinde Klinik Araştırmalar

- Normal bir zamanda bu çalışmanın sonuçları, en iyi olasılıkla hipotez oluşturmaya yarayabilirdi



HCQ ve azitromisin kombinasyonunun, tıp tarihinde en büyük oyun değiştiricilerden biri olabilme konusunda gerçek bir şansı var.....

**Eczanelerde 24 saat sonra HCQ tükendi...**

# COVID-19 Pandemisinde Klinik Araştırmalar

- Anormal bir korku fırtınası
- Klinisyenlerin çaresizliği
- Var olan verilerin aşırı umut verici şekilde yayılması



- Bir çok ülke HCQ'ne AKO verdi
- Dünyada milyarlarca doz HCQ kullanıldı
- Bilim çevreleri HCQ'nin klinik araştırmalar dışında kullanımını önermedi

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 11, 2021 VOL. 384 NO. 6

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity 1  
WHO Solidarity

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

The RECOVERY Collaborative Group\*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hydroxychloroquine and Azithromycin in Covid-19

A.B. Cavalcanti, F.G. Zampieri, L.P. Damiani, A. Marcadenti, I. Azeiteiro-Moreira, C. A. de Souza, et al.

A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine

O. Mitjà, M. Corbacho-Monné, M. Ubals, A. Alemany, C. Suñer, C. Tebé, A. Tobias, J. Peñafiel, E. Ballana, C.A. Pérez, P. Admella, N. Riera-Martí, P. Laporte, J. Mitjà, M. Clua, L. Bertran, M. Sarquella, S. Gavilán, J. Ara,

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

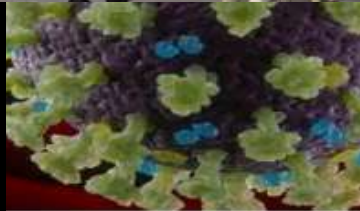
ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 6, 2020 VOL. 383 NO. 6

A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19

D.R. Boulware, M.F. Pullen, A.S. Bangdiwala, K.A. Pastick, S.M. Lofgren, E.C. Okafor, C.P. Skipper, A.A. Nascenc, M.R. Nicol, M. Abassi, N.W. Engen, M.P. Cheng, D. LaBar, S.A. Lothier, I.J. MacKenzie, G. Drobot, N. Marten, R. Zarychanski, L.E. Kelly, I.S. Schwartz, E.G. McDonald, R. Rajasingham, T.C. Lee, and K.H. Hullsiek

# Pandemide HCQ Faciasından Ne Öğrendik?

- Sadece güçlü tasarımı olan klinik araştırmalar gerçek anlamda yararlı sonuçlar üretebilir
- Hırsla, güç isteğiyle, iktidar hedefleyerek çalışmak doğru değil, bulma ve öğrenme isteği önemli
- Klinik araştırmalarda mucizelerin yeri yoktur



23.01.2021 15:14 - GÜNCELLEME 2

**KOVID-19 NASTASINA TÜRK IŞIN TEDAVİSİ YÖNTEMİ UYGULANDI**  
Türk Işın Tedavisi Yöntemi (TurkishBeam) ilk kez Diyarbakır'da yeni tip koronavirüs (Kovid-19) tanısıyla yatan hastaya uygulandı.  
Sıkırtı Görmüştür, Abdülrah Çelik | 26.06.2020



# COVID-19 Klinik Araştırmalar

- COVID-19 için tedavi araştıran >2000'den fazla klinik çalışmanın çoğu çok az veya hiç yararlı veri sağlayamadı
- COVID-19'da esas olarak 2 büyük randomize kontrollü çalışma ağı yol gösterdi
  - İngiliz RECOVERY
  - DSÖ SOLIDARITY



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 25, 2021

VOL. 384 NO. 8

## Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19

The RECOVERY Collaborative Group\*

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is associated with diffuse lung damage. Glucocorticoids may modulate inflammation-mediated lung injury and thereby reduce progression to respiratory failure and death.

#### METHODS

In this controlled, open-label trial comparing a range of possible treatments in patients who were hospitalized with Covid-19, we randomly assigned patients to receive oral or intravenous dexamethasone (at a dose of 6 mg once daily) for up to 10 days or to receive usual care alone. The primary outcome was 28-day mortality. Here, we report the final results of this assessment.

#### RESULTS

A total of 2104 patients were assigned to receive dexamethasone and 4321 to receive usual care. Overall, 482 patients (22.9%) in the dexamethasone group and 1110 patients (25.7%) in the usual care group died within 28 days after randomization (age-adjusted rate ratio, 0.83; 95% confidence interval [CI], 0.75 to 0.93;

The members of the writing committee (Peter Horby, F.R.C.P., Wei Shen Lim, F.R.C.P., Jonathan R. Emberson, Ph.D., Marion Mafham, M.D., Jennifer L. Bell, M.Sc., Louise Linsell, D.Phil., Natalie Staplin, Ph.D., Christopher Brightling, F.Med.Sci., Andrew Ustianowski, Ph.D., Einas Elmahi, M.Phil., Benjamin Prudon, F.R.C.P., Christopher Green, D.Phil., Timothy Felton, Ph.D., David Chadwick, Ph.D., Kanchan Rege, F.R.C.Path., Christopher Fegan, M.D., Lucy C. Chappell, Ph.D., Saul N. Faust, F.R.C.P.C.H., Thomas Jaki, Ph.D., Katie Jeffery, Ph.D., Alan Montgomery, Ph.D., Kathryn Rowan, Ph.D., Edmund Juszczak, M.Sc., J. Kenneth Baillie, M.D., Ph.D., Richard Haynes, D.M., and Martin J. Landray, F.R.C.P.) assume responsibility for the overall content and integrity of this article.

# Covid-19 Nedeniyle Hastanede Yatan Hastalarda Deksametazon

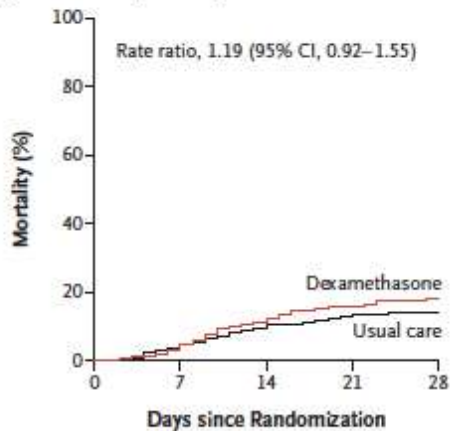
- Randomize kontrollü, açık etkili çalışma
- Hastanede doğrulanmış Covid-19'la yatan toplam 6425 hasta
  - Standard tedavi+Deksametazon 6 mg/gün, 10 gün: 2104
  - Standard tedavi: 4321
- Primer sonlanım
  - 28 günlük mortalite

# Covid-19 Nedeniyle Hastanede Yatan Hastalarda Deksmetazon

## 28 günlük mortalite

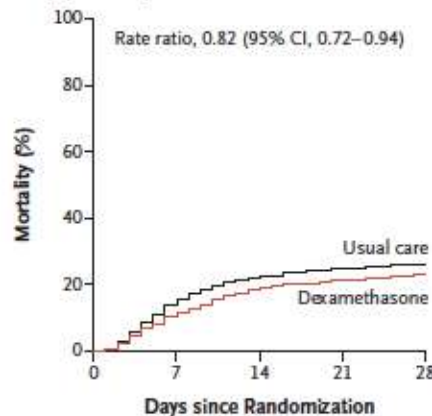
- Dksmtzn verilenlerde 482/2104 (%22.9)
- Dksmtzn verilmeyenlerde 1110/4321 (%25.7)
- RR, 0.83; %95 [CI], 0.75 to 0.93;P<0.001

**D** No Oxygen Received (N=1535)



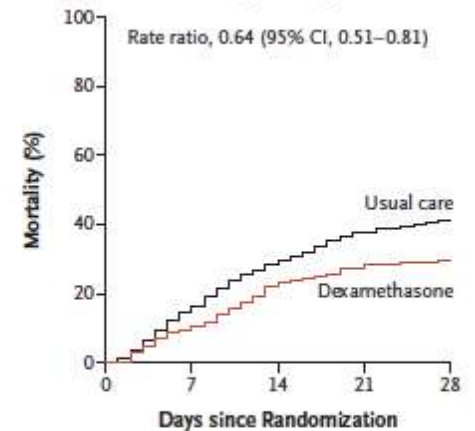
| No. at Risk   | 0    | 7   | 14  | 21  | 28  |
|---------------|------|-----|-----|-----|-----|
| Usual care    | 1034 | 987 | 928 | 897 | 889 |
| Dexamethasone | 501  | 477 | 440 | 420 | 411 |

**C** Oxygen Only (N=3883)



| No. at Risk   | 0    | 7    | 14   | 21   | 28   |
|---------------|------|------|------|------|------|
| Usual care    | 2604 | 2195 | 2018 | 1950 | 1916 |
| Dexamethasone | 1279 | 1135 | 1036 | 1006 | 981  |

**B** Invasive Mechanical Ventilation (N=1007)



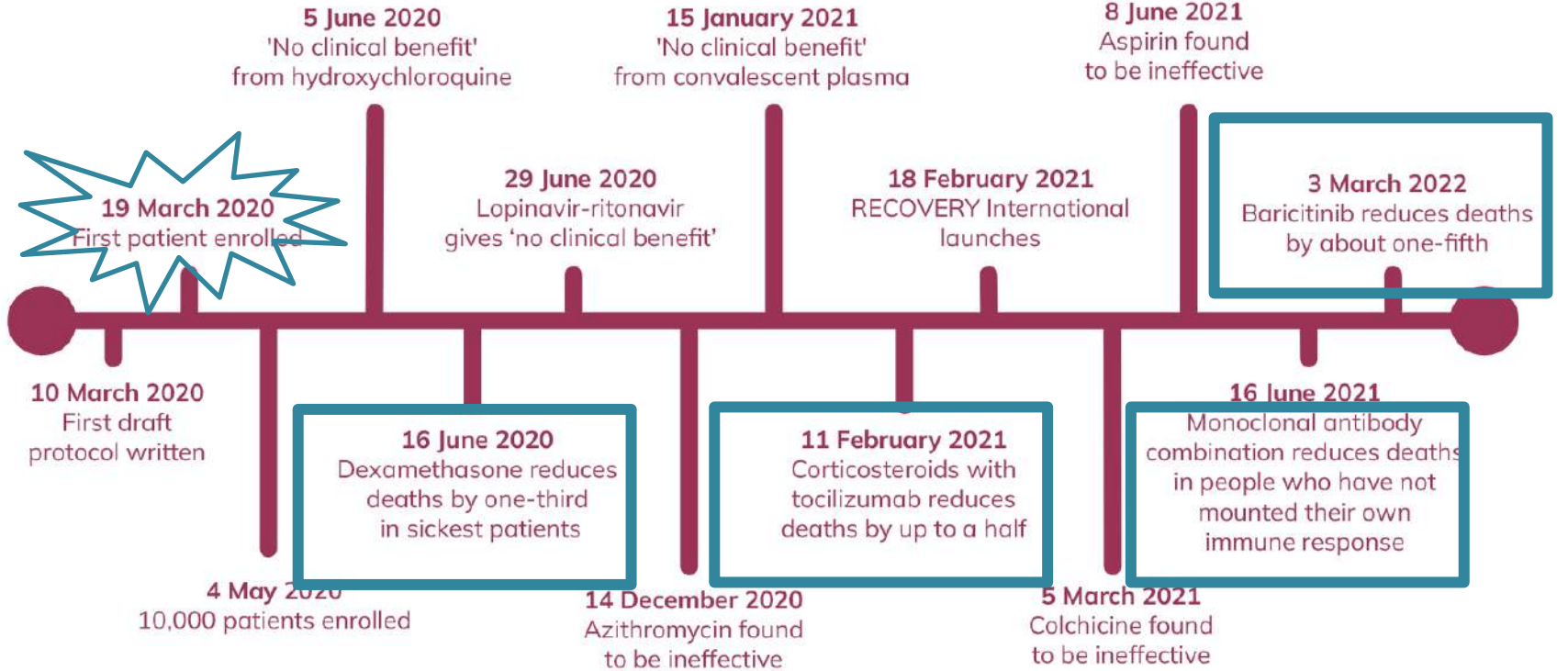
| No. at Risk   | 0   | 7   | 14  | 21  | 28  |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Usual care    | 683 | 572 | 481 | 424 | 400 |
| Dexamethasone | 324 | 290 | 248 | 232 | 228 |

# Pandemide Klinik Araştırmalar



**RECOVERY**  
Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

**2 years on**



**Bir alışma, 6 ülkedeki 200 hastaneden >47.000 katılımcı, 10 sonuç ve 4 etkili COVID-19 tedavisi: Binlerce kurtarılmış hayat**



# COVID-19 Pandemisinde RECOVERY

- Protokolü 2 günde yazılmış, büyük, pragmatik, «kullanıcıyla dost», dahil edilme ölçütleri basit, randomizasyonu merkezi, sonlanımı net (mortalite), ek iş çıkarmayan bir çalışma
- İngiliz doktorların etkinliği kanıtlanmamış tedavilerde randomizasyona gönüllü olması
  - Yerel rehberlere etkinliği kanıtlanmamış ilaçlar konulunca randomizasyon yapma şansı ortadan kaldırıldı
- BK'nın, önceden var olan güçlü klinik araştırmalar alt yapısı
- Ulusal Sağlık Otoritesi ve finansman sağlayanların tam desteği

# Birleşik Krallık Chief Medical Officer'ının salgın başında Sağlık Bakanlığı'na gönderdiği mektuptan iki bölüm

*«COVID-19 için genel destek ve altta yatan hastalıklar için tedavi dışında verilecek herhangi bir tedavi, şu anda mümkün olduğunca bir klinik araştırmanın parçası olmalıdır»*

*«Çalışmaya girme şansı varken ilaçların çalışma dışında kullanılması, herkesin faydasına olacak bilgilerin oluşturulma fırsatının heba edilmesidir»*

# Pandemide Klinik Araştırmalar Ne Öğrendik?

- RECOVERY ve SOLIDARITY çalışmalarının klinik sonuçları kadar küresel araştırmaların nasıl yapılabileceği konusunda verdiği dersler de çok önemliydi
  - Ülkeler, hem eski hem yeni ilaçları test edebilecek büyük, kolay, çok merkezli çalışmalara katılımı aktive ve adapte edebilen klinik araştırmalar ağını desteklemelidir
  - Bu tür büyük, kolay yapılabilen, çekirdek çalışmalar, sağlık otoritesinin, sağlık çalışanlarının, finans sağlayanların ve düzenleyicilerin desteğiyle ulusal öncelik haline getirilmelidir

# Tıbbi Araştırma Tasarlamak

- **Bilgi**
- **Pasteur: Gözlem alanında şans ancak hazır beyinlere güler**
  - Bir konuyu öğreniyor, inceliyor, araştırıyor, sorular soruyorsanız o konuda bir şeyler bulma şansınız yüksektir



# Tıbbi Araştırma Tasarlamak

Güçlü bilimsel araştırmalar ekip olarak yapılabilir.



Akiko Iwasaki'nin ekibi

# Çalışma Tasarımı Neden Önemlidir?

- Tasarım, araştırma sorusuna, çalışmanın amacına göre belirlenmeli
- Tasarım olmadan çalışmaya başlanmamalı
- Gözlemsel tanımlayıcı/analitik çalışmalar durumu, insidensi, prevalansı, risk faktörlerini belirleyebilir
- Müdahaleli çalışmalar ilaç, aşı, tanı testinin yararlı olup olmadığını ortaya koyar
- Örneklemi yetersiz, metodolojik sorunları olan klinik araştırmalar yarardan çok zarar verebilir, bu tür çalışmalarla klinik pratik değiştirilemez
- Örneklemi yeterli, randomize kontrollü klinik araştırmalar çok kıymetli
- İyi klinik araştırmalar, konuyu bilen kişiler tarafından ve işbirliğiyle yapılabilir