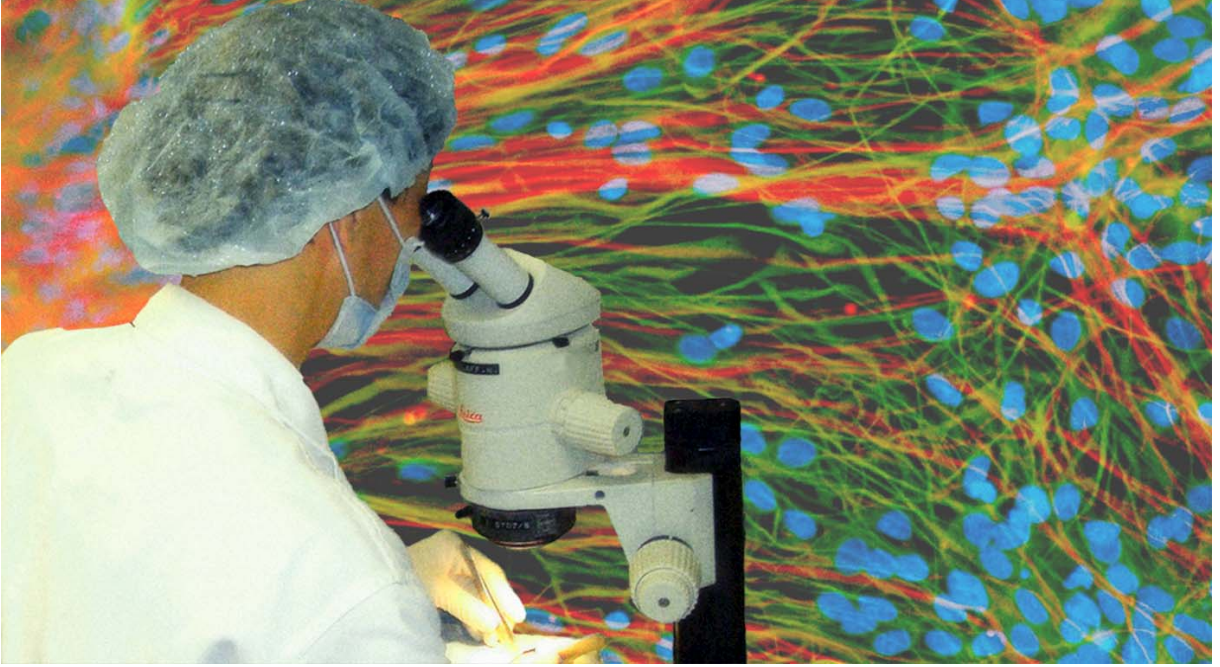


# Omurilik yaralanmasında deneysel tedaviler:



**linik araştırmalar hakkında bilmeniz gerekenler.**

Omurilik yaralanması sonrası, aileleri, arkadaşları ve bakıcıları için bir rehber.

ICCP tarafından hazırlanmıştır.

*Kapak resmi: omurilik dokusunun üç renkli mikrografına  
bakan bir bilim adamının foto montajı.*

## Yazarlar

John D Steeves<sup>a</sup>  
James W Fawcett<sup>b</sup>  
Mark H Tuszynski<sup>c</sup>  
Daniel Lammertse<sup>d</sup>  
Armin EP Curt<sup>a</sup>  
John F Ditunno<sup>e</sup>  
Peter H Ellaway<sup>f</sup>  
Michael G Fehlings<sup>g</sup>  
Naomi Kleitman<sup>i</sup>  
James D Guest<sup>h</sup>  
Perry F Bartlett<sup>j</sup>  
Andrew R Blight<sup>k</sup>  
Volker Dietz<sup>l</sup>  
Bruce H Dobkin<sup>m</sup>  
Leif A Havton<sup>m</sup>  
Robert Grossman<sup>n</sup>  
Deborah J Short<sup>o</sup>  
Masaya Nakamura<sup>p</sup>  
Hiroyuki Katoh<sup>p</sup>  
William P Coleman<sup>q</sup>  
Manuel Gaviria<sup>r</sup>  
Alain Privat<sup>r</sup>  
Michael W Kalichman<sup>s</sup>  
Cynthia Rask<sup>t</sup>

- a. ICORD, University of British Columbia & Vancouver Coastal Health Research Inst., 2469-6270 University Blvd. Vancouver, BC, V6T1Z4, Canada
- b. Cambridge University Centre for Brain Repair, Robinson Way, Cambridge CB2 2PY, UK
- c. Center for Neural Repair, University of California at San Diego, La Jolla, CA 92093, USA
- d. Craig Hospital, 3425 South Clarkson Street, Englewood, CO 80113-2811, USA
- e. Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, 132 South 10th Street, Philadelphia, PA 19107 USA
- f. Department of Movement & Balance, Div. of Neuroscience & Mental Health, Imperial College London, Charing Cross Campus, St Dunstan's Road, London W6 8RP, UK
- g. University of Toronto, Krembil Neuroscience Center, Head Spine and Spinal Cord Injury Program, Toronto Western Hospital, 399 Bathurst St. Toronto Ontario M5T 2S8, Canada
- h. Department of Neurological Surgery and the Miami Project to Cure Paralysis, Lois Pope LIFE Center, 1095 NW 14th, Miami, FL, 33136, USA
- i. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, 6001 Executive Blvd, Bethesda MD 20892-9525, USA.
- j. Queensland Brain Institute, Ritchie Bldg 64A, Univ of Queensland, St Lucia QLD 4072, Australia
- k. Acorda Therapeutics, 15 Skyline Drive, Hawthorne, NY 10532, USA
- l. Spinal Cord Injury Center, Balgrist University Hospital, Forchstrasse 340, CH-8008 Zurich, Switzerland
- m. Department of Neurology, University of California Los Angeles, Geffen School of Medicine, Neurologic Rehabilitation and Research Program, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90095-1769, USA
- n. Baylor College of Medicine, Department of Neurosurgery, One Baylor Plaza, Houston TX 77030, USA
- o. Midlands Centre for Spinal Injuries, Robert Jones & Agnes Hunt Orthopaedic and District Hospital NHS Trust, Oswestry, Shropshire SY10 7AG, UK
- p. Keio University, School of Medicine, Dept Orthopaedic Surgery, 35 Shinanomachi Shinjuku-Ku, Tokyo 160-8582, Japan
- q. WPCMath 703 West Ferry St., C-20, Buffalo, NY, 14222, USA
- r. Institut des Neurosciences - CHU St Eloi, INSERM U-583, 80 rue Augustin Fliche, 4295 Montpellier cedex 05, France
- s. Research Ethics Program and Dept. of Pathology, University of California - San Diego, La Jolla, California, USA
- t. Institute for OneWorld Health, San Francisco, California, USA

## Yazışma Adresi:

Dr. John Steeves, ICORD at UBC and VCH, 818 West 10th Ave, Vancouver, BC, V6T 1Z4, Canada

**ICCP şü üye organizasyonlardan oluşmaktadır:**

Christopher Reeve Foundation (ABD) • Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale (Fransa) • International Spinal Research Trust (İngiltere) • Fondation internationale pour la recherche en paraplégie (İsviçre) • Japan Spinal Cord Foundation • Miami Project to Cure Paralysis (ABD) • Neil Sachse Foundation (Avustralya) • Paralyzed Veterans of America (ABD) • Rick Hansen Foundation (Kanada) • Neil Sachse Foundation (Avustralya) • Wings for Life (Avusturya)



Christopher and  
Dana Reeve Foundation



FONDATION INTERNATIONALE POUR  
LA RECHERCHE EN PARAPLÉGIE • IRP



THE MIAMI PROJECT  
TO CURE PARALYSIS



JSCF



*curing spinal cord injury*



PVA  
PARALYZED VETERANS  
OF AMERICA



Rick Hansen  
Foundation



SPINAL CORD RESEARCH FOUNDATION  
WINGSFORLIFE.COM

# İçerik

Bölüm i	Özet	Sayfa 7
Bölüm 1	Giriş: Bu kitapçığı neden yazdık?	10
Bölüm 2	İlaç tedavisi veya hücre nakli olmaksızın omurilik yaralanması sonrasında fonksiyonlarınızda bir iyileşme görme olasılığınız nedir?	11
	• ASIA ölçütü	11
Bölüm 3	Geçerli bir klinik araştırma programını tamamlamamış veya uygun bir düzenleme kuruluşu tarafından onaylanmamış bir tedaviye başlamanın riskleri nelerdir?	13
Bölüm 4	Klinik araştırma nedir, omurilik yaralanmasında deneysel tedavi için klinik öncesi süreç nedir?	13
	• Klinik araştırma safhaları	13
	• Araştırmanın tasarımı	15
	• Klinik öncesi süreç	16
Bölüm 5	Klinik araştırma sırasında etik olan ve olmayan durumlar nedir? Aydınlatılmış onam formu nedir?	18
	• Aydınlatılmış onam formu	19
	• Riskler	19
Bölüm 6	Klinik araştırma sonuçlarının yorumlanmasını tehlikeye sokabilecek durumlar nelerdir ve bunlar nasıl engellenebilir?	20
	• Önyargılar, eğilimler	20
	• Kontrol Hastalar	20
	• Kör değerlendirme	20
Bölüm 7	Omurilik yaralanmasında deneysel tedavinin sağladığı iyileşmeler nasıl ölçülür?	22
	• Fonksiyonel değişimlerin ölçümünde ASIA ölçütü kullanılması	22
	• Nörolojik fonksiyon değişimlerinin ölçülmesinde kullanılan diğer araçlar	23
	• Fonksiyonel araştırmalar	24

Bölüm 8	Klinik araştırmaya katılmanız, gelecekteki omurilik yaralanması klinik araştırmalara katılımlarınızı nasıl etkiler?	25
Bölüm 9	Omurilik yaralanması için önerilen kimi deneysel tedavi şekilleri nelerdir ve bunların yarar anlamında geçerliliği hangi aşamadır?	25
	• Omurilik yaralanmasının tedavisi için seçilen deneysel yaklaşımlar	27
Bölüm 10	Klinik araştırmada yer almayı kabul etmeden önce bilmeniz gerekenler nelerdir? Katılım kontrol listeniz.	31
	• Cevaplar ne olmalı?	32
Bölüm 11	Seçilmiş terimler sözlüğü	34
Bölüm 12	Referanslar	38

**Not: Bu rehber yayımlanmış bilimsel belgelere ve yazarların profesyonel fikirlerine dayanmaktadır. Bilgiler düzenli olarak gözden geçirilecektir. Yeni bilgiler ortaya çıktıkça, öneriler de değişebilecektir. Bu belge, içeriğinin sizin için ek bir kaynak olması amacıyla yazılmıştır ve mevcut klinik tedavilerin yerini almak gibi bir amaç taşımaz. Bu rehberi kullananlar, omurilik yaralanması sonrası hâlihazırda kendilerine uygulanan klinik tedaviyle uyumu ve fonksiyonel iyileşmeyi sağlayacağı bildirilen tedavi protokollerinin sonuçları açısından periyodik olarak metni gözden geçirmelidirler.**

# i. Özet. Omurilik yaralanmasında deneysel tedaviler: Klinik araştırmada yer almayı planlıyorsanız bilmeniz gerekenler.

Omurilik yaralanmasının ardından, genellikle hastalara hiçbir mevcut tedavinin hasarı düzeltemeyeceği söylenir. Bu hala doğrudur ve hastaların mucize bir iyileşme beklemektense, tedavi süreçlerine konsantre olmalarını sağlamayı amaçlamaktadır. Buna rağmen omurilik tedavisinde tam bir iyileşmeden söz edilemese de büyük bilimsel gelişmeler olmuştur ve omurilik yaralanmasına maruz kalmış hastaların iyileşmesine yardımcı olacak teknikler ortaya çıkmaktadır (bu konudaki potansiyel yaklaşımların listesi bu kitapçıkta mevcuttur).

Bu yeni tedaviler laboratuvar çalışmaları aşamasından uygulama alanına geçerken, klinik deneysel çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Bu kitapçık size bu tür bir deneysel çalışmaya katılmanız gerekip gerekmediği konusunda bilgi vermektedir.

Klinik araştırmalar (deneysel çalışmaları) neden gereklidir?

Bir tedavinin gerçekten de güvenilir ve işe yarar olduğunu anlamak gerçekten güçtür. Hastalar genelde kendilerine uygulanan yeni tedavi sonrasında iyileştiklerine inanırlar, ama iyileşme aslında bu tedaviden kaynaklanmıyor olabilir. İki ana sorun vardır:

**Kendiliğinden iyileşme.** Bir omurilik yaralanmasının ardından hastalar erken dönemde bir anda paralize (felç) olurlar. Bu grup hastaların çoğu tedavi olmaksızın bir dereceye kadar iyileşir, şanslı olan kimileri için ise iyileşme daha büyük bir oranda görülür ve hastalar neredeyse eski hallerine dönerler. İyileşmenin büyük bölümünün ilk üç ay içinde gerçekleşmesi beklense de, bu süreç bir yıl, hatta daha bile uzun sürebilir. Bir insanın iyileşmesinin kendiliğinden mi yoksa bir tedavi sonucunda mı olduğunu kestirmek bu nedenle çok zordur, özellikle de bu tedavi yaralanmanın hemen arkasından başladiysa. [bkz. Bölüm 2]

**Plasebo (yalancı) etkisi.** Omurilik yaralanmasına maruz kalmış insanlar iyileşmeyi çok yoğun şekilde istemektedirler. Uygulanan bir tedavi sonrasında inanç ve umutları, onları belirgin bir iyileşme yaşadıklarını belirtmeye iter. Klinik araştırmalarda, sahte veya plasebo bir tedavi uygulanan hastalar genelde durumlarında gözle görülür bir gelişme olduğunu söylerler ve bu da deneysel tedavi (kimi zaman *aktif tedavi* olarak da adlandırılır) gören hastalar tarafından iletilen gelişme düzeyinden büyük bir gelişme de olabilir. [bkz Bölüm 5, 6]

*Gerçekte işe yaramayan, hatta aslında zarar veren tedavilerin standart tıbbi yaklaşım haline gelmeleri büyük bir tehlike doğurur, çünkü bunlar gerektiği şekilde klinik araştırmalarda araştırılmamışlardır. [bkz. Bölüm 6]*

## **Bir klinik araştırmaya başvurmadan önce neden dikkatlice düşünmelisiniz?**

Omurilik yaralanmasına maruz kalan kişiler, doğal olarak bir şekilde mutlaka iyileşmek istemektedirler. Bilim insanları da yeni tedavi şekilleri geliştirmek için yoğun şekilde çalışmakta ve tedavi yöntemlerinin de bu hastalara olabildiğince çabuk yardım etmesini istemektedirler. Bu nedenle iki taraf da karşılıklı acele içindedirler. Klinik araştırmaların büyük kısmı gerektiği gibi planlanır ve uygulanır. Ancak kaçınılması gereken kimi durumlar da olabilir. Bu broşür ve daha kapsamlı ICCP dokümanları, klinik araştırma aşamalarını daha iyi anlamanıza yardımcı olabilir. [bkz. Bölüm 5]

*Doğru bir klinik araştırma*, öncelikle hayvanlar üzerinde araştırılmalı ve gerçekten işe yarayacağına dair güçlü ve tekrarlanabilir etkisi görülmelidir. Klinik araştırmalar, tedavi alanlar ile tedavi almayanlar veya plasebo tedavi uygulananlar arasındaki karşılaştırmayı esas almalıdır.

*Araştırma tamamlamadan uygulanan deneysel tedaviler.* Doktorlar, işe yarayacağını düşündükleri birtakım tedavi yöntemlerini hastalara önerebilirler. Tedavi sonuçlarının plasebo tedavi gören (kontrol) hasta grupları üzerinde karşılaştırmasının yapıldığı bir klinik araştırma olmaksızın, tedavinin gerçekten de etkili olup olmadığını anlamak neredeyse imkânsızdır.

*Maddi kazanç amacıyla önerilen tedaviler.* Ne yazık ki, hastaların çaresizliğinden yararlanmak isteyen ve bu amaçla, para ödeyebilecek durumu olanlara, işe yararlığı kanıtlanmamış tedaviler sunan kötü niyetli oluşumlar da mevcuttur. Bir klinik araştırma programı dahilinde hiçbir izlek için ödeme yapmanız gerekmez, ama siz ya da sağlık sigortanız şu an geçerli olan sağlık hizmeti için ödeme yapmak durumunda kalabilir.

Omurilik yaralanmasına maruz kalanlar için yeni tedavi yöntemleri yaratmak, muhtemelen tıbbın bugüne dek uğraştığı en zor konudur. Tam olarak klinik araştırmaları tamamlamamış bir tedavi şeklinin işe yarama şansı çok azdır, böylesi bir girişim daha büyük olasılıkla etkisiz, hatta zararlı olacaktır. Biz ısrarla, sadece hayvanlar üzerinde araştırma yapılmış ve işe yararlığı kanıtlanmış klinik araştırmalara müdahil olmanızı öneriyoruz.

### **Klinik araştırmalar nasıl hazırlanır?**

Bir klinik araştırmanın insanlara uygulanabilirliğini anlamanın üç basamağı, ya da *safhası* vardır. [bkz. Bölüm 4]

1. *Safha* tedavinin güvenilirliğinin bulunmasıdır. Sayıları 20 ile 80 arasında değişen az sayıdaki hastaya az dozlar kullanılarak tedavi uygulanır ve herhangi bir yan etki olup olmadığı araştırılır.

2. *Safha* bir kontrol grubuyla tedavi uygulanan hastaları karşılaştırarak tedavinin olumlu etkilerinin bulunup bulunmadığının tespitidir.

2. *Safhada* olumlu bir sonuç gözlenirse, 3. *Safhaya* geçilir. Burada birkaç klinikteki daha fazla sayıdaki hastaya aktif tedavi ya da kontrol tedavisi uygulanır. 3. *Safhada* bu tedavi hastalarda belirgin bir iyileşme gösterir ve hiçbir yan etki gözlenmezse ki genelde bu iki konu için de ayrı testler uygulanır, ulusal sağlık hizmetlerini düzenleyici kurullar tarafından klinik kullanım için onay alır.

Klinik araştırmaların tasarlanması: Klinik araştırmaların çoğundaki kilit nokta, daha önce de belirtildiği gibi, aktif (deneysel) tedavi gören bir hasta grubu ile ya tedavi görmemiş, ya da plasebo bir tedavi görmüş diğer bir hasta grubunun karşılaştırılmasıdır. Bu şekilde kurulmayan tek klinik araştırma durumu, kendi kendilerinin kontrol grupları gibi davranan ve yalnızca eski becerilerine bakarak ve karşılaştırarak bir tedavi uygulanan, durumu gayet stabil durumdaki (omurilik yaralanmasının ardından 1 yıl ya da daha fazla zaman geçen hastalar) hastaların olduğu araştırmalardır. Deneysel bir grubun sonuçları kontrol grubunkilerle karşılaştırılırken, değerlendirmeyi yapan kişilerin, hastaların aktif tedavi mi, sahte tedavi mi gördüklerinden haberdar olmamaları için birtakım önlemler alınmalıdır (buna körleme denir). Çoğu araştırmada hastalar da atandıkları gruptan bihaberdirlere, gerçi ameliyat gerektiren omurilik tedavilerinde bunu sağlamak biraz zordur. [bkz. Bölüm 4]

Bir klinik araştırmaya katılmak sizi nasıl etkiler? Araştırmaya katılmadan önce detaylı bir onam (aydınlatılmış onam) formu doldurulmalıdır. Eğer bir tedavinin, omurilik yaralanmasının hemen ardından uygulanması gerekiyorsa, bazı hastalar tam anlamıyla karar verecek durumda olmayabilirler, bu durumda hastanın ailesi tarafından bir onam formu verilir. Her hasta araştırmaya katılma hakkı kazanamaz, zira çoğu araştırma belli bölgedeki bir yaralanması bulunan belli hasta gruplarını seçer. Tüm araştırmalar bazı kriterler üzerine kurulur; çünkü hastaların birbirinden çok farklı olduğu durumlarda tedavinin işe yarayıp yaramadığını anlamak imkânsız hale gelebilir. Seçilen hastalar karışık olarak aktif tedavi ya da kontrol gruplarına atanırlar. Tedavi sırasında ya da sonrasında da sık muayene yapılır ki bu da kliniklerde bulunmayı gerektirir. Bu muayeneler fiziksel muayene, kan testleri ve günlük faaliyetlerin gerektiği gibi yerine getirilip getirilemediğini araştıran testlerden oluşur. Bu muayeneler için para ödemeniz gerekmez.

### **Bir kontrol grubuna dâhil olursanız ne olur?**

Çoğu hasta doğal olarak aktif tedaviyi tercih eder. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi, karşılaştırma yapacak başka hastalar olmadıkça bir tedavinin işe yarayıp yaramadığını anlamak imkânsızdır. Tedavinin istenmeyen bir yan etkiye neden olduğu durumlarda, kontrol grubunda yer alıyormak bir avantajdır. Araştırmaya katılan hastaların tümü, o anda mevcut olan en iyi tedaviden yararlanmalıdırlar. Araştırma gözlemcilerinin, araştırma sonunda kontrol hastalarına ne tavsiye edecekleri konusunda bir fikirleri olacaktır. Tıpkı onaylanmış bir tedavi görmek gibi, ilkinin hemen ardından ikinci bir araştırmaya dahil olmak da olasıdır. Eğer bu kısım yeterince anlaşılammışsa, daha fazla incelenmelidir. [bkz. bölüm 4]

Klinik araştırmanın ardından neler beklemelisiniz? Araştırmanın ardından tümüyle iyileşmiş olmanız pek mümkün değildir. O zaman ilkinin ardından bir başka araştırmaya daha başvurulabilir mi? Araştırmaların bazıları, önceden deneysel tedavi görmüş hastaları kapsam dışında tutmaktadır. Araştırmayı idare eden kişi, araştırma sonunda duruma göre hastalara farklı şeyler önerebilir. Bu konuda yazının ilerleyen bölümlerinde de bilgiler bulunmaktadır ve bu konuyu klinik araştırmayı idareleriyle de görüşebilirsiniz. [bkz. bölüm 8]



## **Klinik araştırmaya katılmak için davet aldınız. Nasıl karar verebilirsiniz?**

Bir araştırmaya başlamadan önce, sizin veya yakınlarınızın aydınlatılmış onam formu doldurması gerekir. [bkz. bölüm 5] Başlamadan önce garantisini almanız gereken unsurlar şunlardır:

*Tedavinin işe yararlığına dair deneysel kanıt.* Klinik araştırmaya konu olan her tedavi, omurilik yaralanması olan hayvanlar üzerinde denenmiş ve toksik bir yan etkisi olmaksızın başarılı sonuçlar alınmış olmalıdır. Bu olumlu sonuçlar yayımlanmış ve diğer doktorlar tarafından da gözden geçirilmiş olmalı ve farklı laboratuvarlarda yapılan başka türde omurilik yaralanması deneylerinde de aynı sonuçların tekrar edilmiş olması gereklidir. Talep ettiğiniz takdirde bu çalışmanın detaylı bir raporunun size iletilmesi gerekir. [bkz. bölüm 4]

*Tedavinin güvenli olduğuna dair kanıt.* Her tedavi, insanlara uygulanmasının öncesinde birtakım güvenlik testlerinden geçmelidir. Bu testler 1. ya da 2. safhada yapılmış olabilir.

*Araştırmanın yapısı.* 1. Safhaya mı, 2. Safhaya mı, yoksa 3. Safhaya mı katıldığınızı önceden bilmelisiniz. Araştırma uygun bir devlet düzenleme birliğine kayıtlı olması gerekir. İyi kurulmuş bir 2. ya da 3. safha araştırmada bir tedavi ve bir de kontrol grubu vardır ve hastalar karışık ve rasgele olarak birbirleriyle eşleştirilirler. Bu adımlar, hastaların tedavi grubunda mı yoksa kontrol grubunda mı olduklarını, değerlendirmecilerden gizlemek için yapılır. Tedavi sonrasında, genelde bir yılın ardından, uygun bir klinik tarafından birtakım kontrol testleri yapılır. Bu testler için para ödemeniz gerekmez. Testin sonunda, hem aktif tedavi, hem de kontrol grubundaki hastalara ne tür tavsiyelerde bulunulacağı, önceden net bir şekilde belirlenmiş olmalıdır.

## **Nereden bilgi alabilirsiniz?**

Çeşitli seçenekleriniz var:

- ICCP üyesi çeşitli omurilik yaralanması organizasyonlarına ait yararlı internet siteleri vardır. (bkz. Sayfa 39). Bu kuruluşlarla bağlantı kurup destek alabilirsiniz. Bunların çoğu, kendileri de omurilik yaralanmasına uğramış kişilerce yürütülür. Bazı devlet araştırma kurumlarının internet sitelerinde de yararlı bilgiler vardır. (örneğin A.B.D.'deki National Institutes for Health).
- Omurilik yaralanması araştırmacıları genelde sorduğunuz konularda size yardım etmekten memnun olurlar; bunu e-mail yoluyla yapmak en iyisidir. Araştırmacıların isimlerini, bu kuruluşlardan alabilirsiniz.
- Çoğu hastanın bilgi verecek ya da hastayı en uygun kişiye yönlendirecek bir doktoru olacaktır.
- Okumaya devam edin: bu kitapçığın geri kalan kısmında, şu anki özetle geçen konulara dair detaylı bilgiler bulunmaktadır. ASIA ölçütünün gözden geçirilmesi ve kendiliğinden gerçekteşen iyileşme ile başlıyoruz ve onaylanmamış tedavilerin riskleriyle devam ediyoruz. 1. Safhadan 4. Safhaya dek klinik araştırmanın anatomisini derinlemesine inceliyor ve araştırma tasarımı ile klinik öncesi çalışmaları irdeliyoruz. Klinik araştırma, ayırım ve kontrol etiğini inceliyor, aydınlatılmış onamın öneminden bahsediyoruz. Fonksiyonel kazanımlara dair kimi ölçüleri gözden geçiriyor ve bir araştırmanın ardından başka bir araştırmaya başlamanın yaratacağı muhtemel olumsuzluklardan söz ediyoruz. Günümüzde uygulanmakta olan deneysel omurilik yaralanması yaklaşımları konusundan bahsediyoruz. Son olarak da sizi insanlı bir araştırmaya davet edecek bir araştırmacıya sorabileceğiniz soruların bir listesini veriyoruz. Bu liste, böyle bir araştırmaya katılıp katılmama konusunda size ışık tutabilir.

# 1. Bu kitapçığı neden yazdık?

Bu kitapçık özellikle omurilik yaralanması (Spinal Cord Injury: SCI) sonrası hastalar, onların aileleri ve arkadaşları için yazılmıştır. Ayrıca omurilik yaralanmalarında deneysel tedavilerle uğraşan tıbbi personel ve bilim adamları için de bir kaynak olarak hazırlanmıştır.

Burada, deneysel tedavi ve omurilik yaralanmasındaki klirik araştırma prosedürleri hakkında sorularınızı cevaplamayı amaçladık; ancak asıl amacımız deneysel bir tedaviye ya da bir klinik araştırma programına katılmayı kabul etmeden önce memnuniyetiniz açısından sormanız gereken soruları belirlemektir (bkz. Bölüm 10).

Bu doküman, yayımlanmış, saygın bilimsel ve tıp dergilerinden onay almış, aynı zamanda dünyanın farklı yerlerinden gelen uzmanlar grubunca da gözden geçirilmiştir. Bu uzmanlar grubu, omurilik yaralanması konusunda geniş bilimsel ve klinik deneyimi olan, çoğu omurilik yaralanması klinik araştırması yürütmüş ve klinik düzenleme çalışmaları ve etiğiyle ilgilenmiş doktor ve profesörlerden oluşmaktadır. Bu Omurilik Yaralanmasında Klinik Kurallar Paneli, omurilik yaralanması klinik araştırmasının doğru şekilde uygulanabilmesi için gereken kurallar bütünü ortaya koymuştur. Bu kurallar uzmanlarca denetlenmiş ve *Spinal Cord*.<sup>1 2 3 4</sup> dergisinde yayımlanmıştır.

Dünya genelinde yıllık omurilik yaralanma vaka sayısı (parapleji ve tetrapleji) milyonda 20 ila 50 arasında değişebilmektedir.<sup>5</sup> Tıp alanındaki hızla devam eden gelişmeler omurilik yaralanmalı insanların yaşam sürelerinin uzamasını sağlamıştır. Bu nedenle dünya genelinde yaşayan omurilik yaralanmalı hasta sayısı 2 milyonu geçmiştir.

Dünya genelinde bilim adamları ve doktorlar omurilik yaralanmasını iyileştirmek, fonksiyonel iyileşmeyi ve yaşam kalitesini arttırmak için çalışmaktadırlar. Klinik öncesi hayvan deneylerinde denenmiş olan müdahalelerin, tedavi yöntemlerinin ve destek cihazlarının listesi kabarıktır. Daha da önemlisi eğer bu tedavilerin omurilik yaralanmasını tedavi potansiyeline sahip oldukları kabul edilirse, bu çalışmaların yakın gelecekte klinik araştırmalarda kullanılması gerekecektir. Daha önceden başlatılan bazı erken dönem omurilik yaralanması klinik araştırmaları şu an çalışılmaktadır ve bir kısım çalışmalar da klinik öncesi hayvan denemesi aşamasındadır.

Ancak ortada bir sorun vardır, bu da yaralı omuriliğe hücre nakli gibi birtakım deneysel tedavilerin, geçerli klinik öncesi araştırma programını tamamlamadan klinik kullanıma geçmiş olmasıdır. Bu dokümanın bir diğer amacı da tam olarak denenmemiş ve klinik araştırma yapılmamış kullanımlarla, olması gereken türdeki klinik araştırmaların farkını ortaya koymaktır.

Omurilik yaralanması kaynaklı kuvvetsizlik tedavisi için yapılan uluslararası kampanya (ICCP) "kar amacı gütmeyen" organizasyonlardandır ve hayvan deneyi çalışmalarından, en iyi sonuca ulaşmayı sağlayacak klinik araştırmalara kadar değişik omurilik yaralanması tedavilerini uygulamaya sokmayı amaçlamaktadır. Bu kitapçığın 4. sayfasında, bu üye kuruluşların bir listesini bulabilirsiniz.

ICCP klinik yol gösterici panelinde akut ya da kronik omurilik yaralanmalarında omuriliği korumak ya da iyileştirmek için kullanılacak, çok sayıda hücre bazlı deneysel çalışmalar ve farmakolojik ilaç tedavileri için oluşturulacak klinik araştırmaların şekli belirlenmekte ve kuralları konmaktadır. Gösterilmiş olan ilginin sebebi, bu tür tedavilerdeki mevcut riskler ve potansiyel kazançlar ile bu tedavilerin bazılarının henüz bir klinik deneme olmadan uygulanmaya başlanması veya klinik çalışmaların yeni başlayacak olmasıdır. Adları yazarlar listesinde de görülebilecek olan bu panel üyeleri, iki yıl boyunca (2004–06) zaman ve emeklerini bu projeye ayırmışlardır. Panelin ulaşım ve konaklama giderleri ICCP tarafından, tüm lojistik koordinasyonu ise Vancouver merkezli ICORD tarafından karşılanmıştır.

Bu kitapçık, omurilik yaralanmalarında klinik araştırmalar planlanırken düşünülmesi gereken faktörleri tartışmıştır; ek olarak, klinik bir araştırmaya dahil olmayı hastaların neden kabul etmeleri gerektiği, çalışmalara katılım ile onaylanmamış bir tedavi yöntemiyle tedavi arasındaki farkı göstermeyi amaçlamaktadır. Mantıksal klinik araştırma kurallarına uyulduğu takdirde, omurilik yaralanması olanların hayat fonksiyonlarını ve kalitesini arttıracak etkili tedavilerin onaylanması mümkün hale gelecektir.

\* sözlükte tanımlanan terimler, yazıda ilk kez karşımıza çıktıklarında altları kırmızı çizgi ile çizilmiştir.

## 2. Bir ilaç tedavisi veya hücre nakli *olmaksızın* omurilik yaralanması sonrasında fonksiyonel gelişim gösterme ihtimali nedir?

ASIA IMPAIRMENT SCALE	
<input type="checkbox"/>	<b>A = Complete:</b> No motor or sensory function is preserved in the sacral segments S4-S5.
<input type="checkbox"/>	<b>B = Incomplete:</b> Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-S5.
<input type="checkbox"/>	<b>C = Incomplete:</b> Motor function is preserved below the neurological level, and more than half of key muscles below the neurological level have a muscle grade less than 3.
<input type="checkbox"/>	<b>D = Incomplete:</b> Motor function is preserved below the neurological level, and at least half of key muscles below the neurological level have a muscle grade of 3 or more.
<input type="checkbox"/>	<b>E = Normal:</b> motor and sensory function are normal

CLINICAL SYNDROMES	
<input type="checkbox"/>	Central Cord
<input type="checkbox"/>	Brown-Sequard
<input type="checkbox"/>	Anterior Cord
<input type="checkbox"/>	Conus Medullaris
<input type="checkbox"/>	Cauda Equina

Omurilik yaralanması sonrasında kendiliğinden iyileşme görülme ihtimali omurilik yaralanmasının şiddeti ve ciddiyetine bağlıdır. Doktorların omurilik yaralanmasının düzeyini belirlemede kullandıkları en bilindik ölçü ilk olarak Amerikan Omurilik Yaralanması Kurumu (American Spinal Injury Association: ASIA) tarafından geliştirilen ASIA değerlendirme ölçütüdür (Şekil 1). ASIA ölçeğinin birimleri, bugüne dek tamamlanan az sayıdaki klinik araştırmanın “sonuç” ve “kazançlarını” ölçmek amacıyla kullanılmıştır.

ASIA ölçeği, omurilik yaralanmasının<sup>6</sup> şiddetini ve nörolojik durumu sınıflandırmak için korumuş olan duylar ile kas ve “motor” fonksiyonları dikkatlice değerlendirilerek geliştirilmiştir (Şekil 2). Uluslararası bir panel tarafından sürekli olarak gözden geçirilmekte ve sağlaştırılmaktadır. ASIA ölçeğinin artlarından biri tamamlanabilmesi için neredeyse hiçbir araca ihtiyaç duyulmasıdır.

Şekil 1. Omurilik Yaralanmasının en sık kullanılan ölçeği (ASIA Ölçekleri A – E)

**ASIA**

### STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY

**MOTOR**

KEY MUSCLES

	R	L
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

Elbow flexors  
Wrist extensors  
Elbow extensors  
Finger flexors (distal phalanx of middle finger)  
Finger abductors (little finger)

Hip flexors  
Knee extensors  
Ankle dorsiflexors  
Long toe extensors  
Ankle plantar flexors

Voluntary anal contraction (Yes/No)

LIGHT TOUCH

PIN PRICK

	R	L
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

Any anal sensation (Yes/No)

**SENSORY**

KEY SENSORY POINTS

0 = absent  
1 = impaired  
2 = normal  
NT = not testable

Any anal sensation (Yes/No)

TOTALS  $\square + \square = \square$  **MOTOR SCORE** (MAXIMUM) (50) (50) (100)

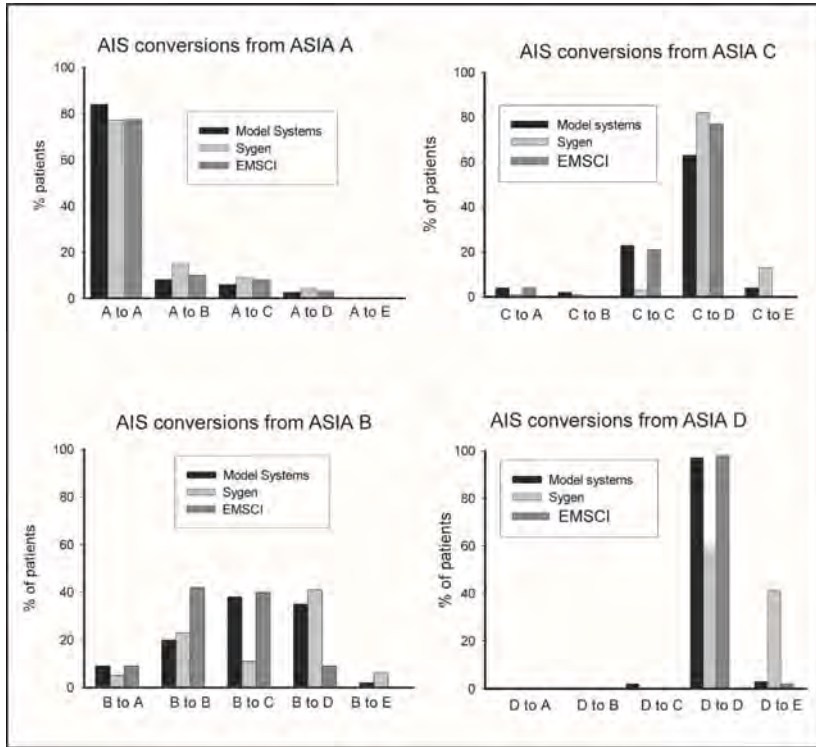
TOTALS  $\left\{ \begin{array}{l} \square + \square \\ \square + \square \end{array} \right. = \square$  **PIN PRICK SCORE** (max: 112)

$\square + \square = \square$  **LIGHT TOUCH SCORE** (max: 112)

<b>NEUROLOGICAL LEVEL</b> <small>The most caudal segment with normal function</small>	SENSORY <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	MOTOR <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	COMPLETE OR INCOMPLETE? <input type="checkbox"/>	<small>Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5</small>	ZONE OF PARTIAL PRESERVATION <input type="checkbox"/>	SENSORY <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	MOTOR <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
			<b>ASIA IMPAIRMENT SCALE</b> <input type="checkbox"/>				
						<small>Caudal extent of partially innervated segments</small>	

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. 2000 Rev.

Şekil 2. Omurilik boyunca tüm kas grupları ve duylar gözlemlenir. Her temsilci kas, kasılma düzeyine göre 0 ile 5 arasında değerler alırken, hafif dokunuşlar ve iğne batma duyusuna verilen tepkiler 0 ile 2 arasında değerlendirilirler. Not: Üst servikal omurilikteki (boyunda) ve torakal omurilikteki (göğüste) motor fonksiyonları güvenilir şekilde ölçen bir test yöntemi yoktur.



Şekil 3. Şekil 3. Omurilik yaralanması olan hastaların oranları AIS (ya da ASIA çizelgesi) ile derecelendirilir ve bazen ASIA ölçütü olarak adlandırılır. İlk değerlendirme genelde yaralanma sonrasındaki ilk üç gün ile dört hafta arasındaki sürede yapılır. Bu şekilde, ASIA ölçütü omurilik yaralanmasının birinci yılında tekrar değerlendirilmiştir ve ilk yapılan değerlendirme ile olan oransal farkları ortaya konulmuştur. Örneğin, omurilik yaralanmasının ardından ilk olarak ASIA A olarak sınıflanan kişilerin yaklaşık %80'i geçen bir yıllık sürenin ardından da ASIA A olarak kalmaktadırlar. Bu bilginin kaynakları U.S. Model Systems (Amerika Birleşik Devletleri model sistemi) veritabanı, Sygen klinik araştırması veritabanı ve EMSCI (Avrupa çok merkezli omurilik hasarı) veritabanıdır. U.S. Model

Systems ve EMSCI veritabanlarındaki bazı bilgilerin alınma zamanları arasında yirmi yıldan fazla bir fark olsa da, her iki grupta gözlemlenen omurilik yaralanmasında kendiliğinden iyileşme oranlarında benzerlik söz konusudur. Acil servislerdeki gelişmeler, akut tedavi ve rehabilitasyon sayesinde bu veri tabanlarındaki iyileşme oranları artış gösterecektir.

Yine de, ASIA ölçüsünün sonuçları ile yardımcı duyu ve motor sonuçları hala subjektif olabilirler. Gerçek bir değerlendirme ve bu sonuçların doğru şekilde değerlendirilebilmesi için yoğun çalışmalar gerekmektedir. Nispeten basit oluşu ve dünya çapında kabul görülmesi nedeniyle, ASIA sonuçları omurilik yaralanması sonrasındaki nörolojik fonksiyon iyileşmeleri kendiliğinden veya tedavi sonucunda olsa bile hasta takibinde bir araç olarak kullanılmaktadır. Şekil 1 ve 2, ASIA A'dan ASIA E'ye uzanan farklı ASIA sınıflandırma değerleri arasındaki fonksiyonel değişimleri göstermektedir.

Hastalardan tam omurilik hasarı olanlar yaralanma seviyesinin altında duyu ve motor fonksiyonlarını kaybetmişlerdir ve ASIA A olarak sınıflandırılırlar (Şekil 1 & 2). Bu hastalar omurilik yaralanması sonrasında fonksiyonların kazanılması açısından kötü sonuç göstergelerine sahiptirler. Pek çok çalışma, bu bireylerin yaklaşık olarak %80'inin ASIA A sınıflandırmasında kalacaklarını göstermektedir (Şekil 3). Anal sfinkter seviyesine kadar duyu fonksiyonu bulunan ama omurilik yaralanması seviyesinin altında motor fonksiyon belirtisi göstermeyen bireyler ASIA B olarak sınıflandırılırlar. Başlangıçta ASIA B olarak sınıflanan bu hastaların %40'lara varan bir kısmı sonradan ASIA C sınıfına geçebilmektedirler; buna rağmen bu hastalarda motor iyileşme bulguları tam olarak fonksiyon göstermez (Şekil 3). Daha olumlu bir not olarak, başlangıçta ASIA B olarak sınıflandırılan hastaların %40 kadarı sonradan kasların çoğunun fonksiyonel olarak kullanılabilir hale geldiği ASIA D sınıfına geçebilmektedirler. Son olarak, başta ASIA C olarak sınıflanan bireylerin büyük çoğunluğu (60%-80% arası) sonradan ASIA D statüsüne yükseleceklerdir (Şekil 1 & 3). ASIA D sınıfındaki çoğu kişi başkasına ihtiyaç duymadan yürüyebilmektedir.

Bu nedenle korunan tek fonksiyon belirtisi duyu olmuş olsa bile (ASIA B sınıflandırması) fonksiyonel gelişime dair güçlü bir ihtimal var demektir. Genelde minimal motor fonksiyonu korunan hastalar ilerli işlevsel gelişimler göstermektedirler (ASIA C). Mevcut bulgular tam olamayan omurilik yaralanmalı (ASIA B-D) hastaların, omurilik yaralanmasının ardından yapacakları yoğun ve aktif fizik rehabilitasyon çalışmalarıyla fonksiyonel becerilerini iyileştirmeye devam edeceklerini göstermiştir.<sup>7</sup>

Bu durum tam olmayan omurilik yaralanması olan kişileri omuriliğe doğrudan hücre nakli veya vücuda ilaç uygulanması gibi büyük çaplı bir deneysel tedavinin kazanımlar veya risklerini kıyaslama konusunda zor bir karar vermek zorunda bırakmaktadır. Fonksiyon kazanımları artacak mı yoksa iyileşen fonksiyonlarını da kaybedecekler mi? Bu gibi zor kararlar tüm risk ve kazanımların mevcut preklinik ve klinik bulgulara dayanarak tarafsız ve objektif şekilde değerlendirilmesini gerektirir.

### 3. Uygun bir komisyon tarafından onaylanmamış bir tedaviye başlamanın riskleri nelerdir?

Amerika Birleşik Devletler'indeki Yiyecek ve İlaç İdaresi (FDA) gibi geçerli bir ulusal düzenleme kurulu tarafından onaylanmayan bir tedaviye dahil olmanın potansiyel riskleri vardır. Sağlık düzenleme komisyonlarının görevi belli bir tedavi şeklinin belirlenen klinik araştırma programı içinde güvenli ve efektif olarak onaylanması öncesinde risk ve yararlarının gereken minimum standartlara geldiğini kontrol etmektir. Onaylanmamış bir tedavi protokolüne katılan hastaların fonksiyonel kazanımları tümüyle bu tedaviye bağlanacaktır, buna karşın bu tedavi yönteminin riskleri bilinmemektedir ve zarar verme ihtimali bulunabilir.

Genel klinik araştırma kuralları çoğu ülkeler tarafından kabul edilmiş ve onaylanmıştır. Bu kurallar, halkı onaylanmamış ve kabul görmemiş bir tedavi şeklinin muhtemel zararlarından korumayı amaçlamaktadırlar. Omurilik yaralanmaları için oluşabilecek zararlar şunlardır:

1. artmakta olan ve uzun süren ağrılar,
2. fonksiyon kaybında artış,
3. artan sakatlıklar,
4. diğer tıbbi işlev bozuklukları ve/ya da
5. ölüm

Dahası onaylanmamış bir tedaviden doğan tıbbi komplikasyonlarda mevcut sağlık hizmeti ve/veya sakatlık yardımları da kaybedilebilir. Uygulanan tedavi şekline göre, gelecekte uygulanmaya başlanabilecek bir omurilik yaralanması klinik araştırmalarına katılmanız sınırlanabilir veya tümüyle ortadan kalkabilir (bkz. Bölüm 8).

Omurilik yaralanması bulunan pek çok hasta ve bu kişilerin aileleri gelişmiş ülkelerdeki sağlık hizmeti sağlayıcılarının yeni tedavilere uyum sağlamada gelişmekte olan ülkelere göre daha yavaş kaldıklarına inanmaktadırlar. Aslında gelişmiş ülkelerdeki omurilik yaralanması araştırmacıları, klinikçileri ve kurumları her tür yeni tedaviyi uygulama konusunda gayet isteklidirler, ancak bu, ayırım gözetmeyen objektif bir değerlendirme sonucunda güvenli ve yararlı olarak onaylanan tedaviler için geçerlidir.

### 4. Klinik araştırma nedir, omurilik yaralanmasının tedavisinin geliştirilmesi için klinik öncesi dönem nedir?

Klinik araştırma yeni bir tedavi veya ilacın etkinliğine karar vermek için insan üzerinde yapılan deneysel araştırmadır. Klinik araştırmanın dört safhası (veya seviyesi) vardır. Bir klinik araştırma programının tüm safhaları, tedavinin klinik kullanımının uygulanabilir kabul edilmesi için gereklidir ve her safha yardımcı veya destekleyici araştırmalar içerebilir.

1. Safha- Güvenlik aşaması: 1. Safha (veya "pilot") araştırmalar tedavinin insana uygulanmasıyla başlar (deneysel ilaçlar, hücre nakli, rehabilitasyon stratejisi veya yardımcı araçlar) ve tedavi ile hasta arasındaki güvenlik ve etkileşimi inceler. Genellikle za sayıda hastada yapılır. 1. Safha çalışması (bkz. Sayfa 15) genelde hayvan deneyleri ve daha eski insan tedavi protokollerinde yüksek tedavi dozu ve uzun tedavi süreleri gibi geniş güvenilir aralıkları araştırmak üzere tasarlanan klinik öncesi araştırmalardır. Güvenlik değerlendirilmesi klinik çalışmanın tüm safhalarının önemli bir parçasıdır, ama en çok sonuç 1. Safha araştırmalarında elde edilir, bu safhadaki araştırmalarda herhangi bir müdahalenin en sık rastlanan komplikasyonları (yan etki veya problemler) tespit edilirler.

1. Safha ilaç çalışmalarının diğer bir önemli yanı da tedavinin farmakokinetik ve potansiyel olarak farmakodinamiklerinin ölçülmesidir. Farmakokinetik bir ilacın emilimi için gereken süre, ilacın vücut içindeki dağılımı, metabolizma durumu ve vücuttan atılma şeklinin yani vücudun ilaca ne yaptığını incelenildiği çalışmadır. Farmakodinamik ise bir ilacın vücuda yapabileceklerini inceler; yani, ilacın biyokimyasal ve psikolojik etkilerini, ilaç aktivitesinin mekanizmasını ve ilaç konsantrasyonu ile etkisi arasındaki ilişkiyi çalışır.

Hücresel tedavilerle ilgili olarak, nakledilen hücrelerin veya doku gruplarının gidişatlarına ilişkin yapılan benzer çalışmaların takibi de önem kazanacaktır, ama bunu değerlendirmek çok daha zor olacaktır.

1. Safha araştırmalarda genelde kontrol grubu hastaları bulunmaz, çalışmaya katılanların ve araştırmacıların hangi ilaçların hangi dozlarda kullanıldığını bildikleri (körlemesine olmayan) açık yöntem şeklinde gerçekleştirilir. Cerrahi girişim gerektirmeyen ya da küçük bir operasyon şeklinde olan1. Safha alışmaları genelde sağlıklı gönüllüler üzerinde uygulanmaktadır. Buna karşın, çalışılacak olan omurilik yaralanması tedavilerinin çoğu müdahale gerektirmektedir bu nedenle çoğu 1. Safha araştırma yalnızca omurilik yaralanması olanlar üzerinde gerçekleştirilir. Bunun sonucunda insan üzerinde ilk kez denenmiş olan bir deneysel tedaviye bağlı olası faydaların birinci elden değerlendirilme fırsatı vardır. Bu durumun ortaya çıktığı çalışmalara 1/2a Safhası araştırması denir. Bilinmelidir ki bir 1/2a Safhası araştırmasından çıkarılan her faydalı sonuç (klinik kazanım) bu tedavinin geçerli olduğu anlamı taşımaz; bunun sebebi de denek sayısının az olması ve körlemesine değerlendirme yapılmamış olmasıdır.

2. Safha – Deneysel Araştırma: 2. Safha araştırmasında asıl amaç muhtemel tedavi etkisi ile tedavi uygulanmayan ya da plasebo tedavi uygulanan kontrol gruplarının kıyaslanmasıdır. Bu klinik safhada aynı zamanda potansiyel tedavinin faydalarını araştırmak için tedaviden elde edilen kazanç sonuçları belirlenmektedir. Bu nedenle 2. Safha araştırması bir tedavinin “işe yaradığını” göstermeye yarar; yani tedavinin ilgili olduğu pozitif sonuç değişkenlerinin 3. Safha araştırmalarından daha az mutlak istatistiksel ölçüt kullanılarak ortaya konabilmesi mümkündür. 2. Safha araştırmaları için farklı protokoller vardır, ama bu düzeydeki tüm araştırmalarda kontrol grubu hastaları bulunmalı, sonuçları belirleyen ve değerlendiren kişiler hastanın tedavi mi yoksa kontrol grubunda mı olduğunu bilmedikleri körlemesine bir değerlendirme yapmalıdırlar. Tercih edilmesi gereken 2. Safha tasarımı her katılımcının prospektif olarak ve rast gele seçilerek çalışma grubuna ya da kontrol grubuna atandığı, araştırmacılar ve mümkünse de tüm katılımcıların atandıkları grubu bilmedikleri körlemesine bir yöntemle seçildiği Rasgele Kontrollü Araştırma (Randomized Control Trial:RCT) olmalıdır.

2. Safha araştırmaların diğer bir karakteristik özelliği ise daha tek tip bir çalışma sağlamak ve bu sayede sonuçlardaki rastlantısal sonuçları azaltmak amacıyla nispeten daha kısıtlayıcı bir kapsama ölçütünün kullanılmasıdır. Örneğin, tam motor fonksiyon kaybı olan (ASIA A ve B) ve tam olmayan

**I. Safha klinik araştırmaları yeni bir biyomedikal tedavinin güvenliğini ölçmek amacıyla kk (20-80) bir grup üzerinde denenmesidir (güvenli doz aralığını ve olası yan etkileri belirlemek için).**

**II. Safha klinik araştırmaları biyomedikal veya davranışsal bir tedaviyi daha geniş bir grup (birkaç yüz kişi) zerinde deneyerek tedavinin etkinliğini ve güvenlik durumunu test eder.**

**III. Safha alışmaları tedavinin işe yaradığını daha geniş insan kitleleri (birkaç yüz ila birkaç bin kişi arası) zerinde araştırır, müdahaleyi diğer standart ya da deneysel müdahalelerle kıyaslar ve olumsuz etkileri değerlendirir.**

**IV. Safha alışmaları tedavi kabul edilip uygulanır hale geldikten sonra gerçekleştirilir. Bu alışmalar onay almış bir tedavinin nüfus üzerindeki etkinliğini araştırır ve geniş çaplı kullanım ile ortaya çıkabilecek yan etkiler hakkında bilgi toplar.**

motor fonksiyon kusuru olan (ASIA C ve D) kişilerden gelen verilerin bir 2. Safha araştırmasında eşzamanlı olarak kıyaslanması uygun olmayabilir. Elmalarla portakalları karşılaştırmaktan kaçınmak için çoğu 2. Safha araştırmalarda diğer gruplardan ayrı tutulan ve değerlendirilen farklı çalışma grupları vardır (bazen bunlara araştırma “kolu” veya çalışma “topluluğu” denir).

2. safha araştırmaları klinik sonuçlar ve muhtemel faydaları bildirir, ayrıca bu çalışmalar bir grup farklı klinik sonucu değerlendirmeli ve ileride yapılacak 3. safha araştırmalarında kullanılmak üzere seçilecek en muhtemel klinik sonucun seçimine yol göstermelidir. Deneysel yöntemden yarar sağlayacak diğer hedef toplulukların tespiti için birden fazla 2. Safha araştırma yapmak çok nadir değildir.

3. Safha – Tedavi Etkinliği: 3. Safha klinik araştırmalar genelde açıklayıcı veya “Esas” klinik araştırma safhasıdır ve rasgele kontrol grubu bulunur. Amaç 2. Safha klinik araştırmalarda elde edilen deneysel tedavinin istatistiksel olarak anlamlı klinik sonuçlarını çok sayıda merkezde bulunan geniş çalışma gruplarında doğrulamaktır. Bu araştırmalar aynı zamanda en bilgilendirici güvenlik verilerini de sunarlar, çünkü genelde en az birkaç yüz kişiden toplanan verilerdir ve hem tedavi görmüş, hem de plasebo-kontrol grubundaki hastalardan gelen bilgileri

barındırırlar. Ek olarak, her tip yan etkinin görülme sıklığının karşılaştırılmasını, geniş çaplı diğer klinik ölçütlerin değerlendirilmesini ve kıyaslanmasını, her çeşit olumsuz ve istenmeyen etkilerin değerlendirilmesini sağlar.

2. Safha araştırmalarının iyi seçilmiş omurilik yaralanması hastaları üzerinde uygulandığını düşünürsek, bir 3. Safha çalışmasında daha geniş sayıda kapsama leği kullanmak mümkün olabilir. Yine de, sonucun daha tahmin edilebilir hale gelmesi için, 3. Safha çalışmalarının tasarımıncı nceki 2.

Safha araştırmaların standartlarına yakın tutmak daha iyi olacaktır. Aynı Şekilde, istatistiksel olarak 3. Safha araştırması yapabilmek için kaç hasta gerektiğini düzgün Şekilde anlamak için, benzer hastaların kullanıldığı benzer araştırmalardan toplanmış veriler olmalıdır.

Eğer 3. Safha araştırma, tedavi sonucu elde edilen istatistiksel olarak anlamlı klinik faydayla ve kabul edilebilir bir güvenlik profili ile sonuçlanıyorsa tedavinin pazarlanabilme onayı için uygun düzenleme kuruluna bir başvuru yapılır. Bazı yönetimler, rneğin Amerika Birleşik Devletleri, tedavinin onayı öncesinde ikinci kez onaylama amaçlı bir 3. Safha araştırmasının daha tamamlanmasını tercih etmektedirler, ancak bu gereksinimi etkileyecek çok sayıda faktör vardır; mevcut tedavilerin faydaları bunlardan biridir. Uygunluk tasdik başvurusu için, klinik öncesi ve klinik sırasında yapılan tüm çalışmaların belgelenmesini de içeren çok büyük boyutlarda dokümantasyon gerekmektedir. Bu sayede düzenleyici kurul, yeni müdahale tekniğinin yararlılığı ve güvenliğine ilişkin kapsamlı bir değerlendirme ve kendi bağımsız analizini yapabilir.

4. Safha - Tedavi için Kullanım: 4. Safha, satış onayı, markalama ve deneysel tedavinin özel bir hastalık için klinik kullanıma sunulması ile başlar. Tedavinin güvenliği, muhtemel ilaç etkileşimleri ve kontrendikasyonları, devam eden kullanım dozunun ve kullanım biçimini iyileştirme çabaları, bununla birlikte tedavinin riskleri, yararları ve en iyi kullanımına dair bilgi edinme amaçlı çalışmaları içerir.

Klinik araştırma protokolü biçimleri ve çalışma düzeni: Araştırmaları düzenlemek için pek çok yöntem vardır ve her yöntemin kendine özgü avantaj ve sınırlamaları vardır. Tüm klinik araştırmalarda gündeme gelen bir önyargı vardır, buna karşın her ne kadar kasıtlı olmasa da, klinik sonuçları etkileyebilecek türdeki etkiler olabilir. Çalışmaya dâhil hastaların ne tür bir tedavi gördüğünü bilenleri kontrol etmek ve sınırlamak için yapılan krleştirme çalışmasının çeşitli düzeyleri vardır. İlk klinik araştırma, çoğunlukla alınan tedavinin türünün hem gözlemciler, hem de katılımcılar tarafından bilindiği açık bir sistemdir. Bu sistem normalde güvenlik durumunu inceleyen 1. Safha alışmaları için geçerlidir. Açık sistem protokolleri, 1. Safha çalışmalarında ilaçlı ve ameliyatlı omurilik yaralanması müdahalelerinde kullanılmıştır.<sup>8 9 10 11 12</sup>

Sonraki seviye, ya klinik gözlemcinin, ya da hastanın habersiz bırakıldığı tek taraflı kr çalışmasıdır. Ameliyatlı müdahalenin deneysel protokolün bir parçası olduğu omurilik yaralanması araştırmaları için cerrahın o hasta için kabul edilen durumu bilmesi gerekebilir. Hem deney hem de kontrol grubundaki hastaların uygulanan tedaviden habersiz bırakılmaları tercih edilmesine karşın bu her zaman mümkün olmaz. Ancak sonuçları denetleyecek araştırmacıların uygulanan tedaviden habersiz olmalarını sağlamak önemlidir. Bu noktada hastanın araştırmacıya hangi tedavi grubuna dâhil edildiğine dair bilgi vermesinin engellenmesi gerekir.

Kr araştırma yönteminde sham (bos) ameliyat prosedürü bulunduğunda etik ve yasal birtakım sıkıntılar ile karşılaşılabilir. Buna rağmen ameliyatlı araştırmalar geçtiğimiz yıllarda nörolojik bozukluk durumunda uygulanmışlardır ve sonuçların anlaşılması ve yorumlanmasında ciddi rol oynadıkları kanıtlanmıştır<sup>13,14</sup> bu yüzden de omurilik araştırmaları için de dşnlmelidir. Bir kez daha belirtilmeli ki, karar verme aşamasındaki sonuç denetlerinin, pansumanların bağımsız gözlemciler tarafından tıpatıp aynı bantlarla bantlanması gibi tekniklerle krleştirilmeleri gerekmektedir. Omurilik yaralanması tedavilerinde hastanın kendi akyuvar hücrelerinin (otolog makrofaj olarak bilinir) kullanıldığı rasgele kontrollü 2. Safha araştırmalarında tek taraflı kr çalışma yöntemi kullanılmıştır.<sup>12</sup>

Son olarak, yapılmakta olan bir çalışma süresince ne tür bir tedavi uygulandığını ne katılımcının, ne araştırmacının, ne kurumsal personelin, ne de destekleyici Őirketin bildiği çift kör çalışma kullanımı daha da iyidir. İdeal kr çalışmada, tedavi kişisel deneyime, görünüme, zamanlama ya da uygulama yönteminin hiçbir hasta, araştırmacı, araştırma ekibi veya klinik personel tarafından anlaşılabilir olması sağlamalıdır. Bu, araştırmanın başlangıcından sonuçların değerlendirilmesine kadar geçen tüm aşamalarda sürdürülmelidir. Çift kör çalışma yöntemi, akut omurilik yaralanmasında metilprednizolon ve GM-1 gangliozid araştırması,<sup>15 16 17 18 19</sup> kronik omurilik yaralanmasında 4-aminopiridine<sup>20 21</sup> gibi farmakolojik çalışmalarda ve Parkinson hastalığındaki ameliyatlı araştırmaları<sup>10</sup> da içeren pek çok omurilik yaralanması araştırmasında kullanılmıştır.

Paralel Grup Yöntemi asıl 3. Safha araştırmaları için en çok kullanılan klinik araştırma yöntemidir. Rasgele bir ya da daha çok tedavi koluna atanan hastaların her biri (genelde eşit sayılarda olmak üzere) farklı bir tedaviyi ya da tedavi birleşimlerini test ederler. Tedavi alışmaları denetlenen ürünün bir ya da daha çok dozunu içermeli, aktif olmayan plasebo<sup>16,22</sup> veya kıyaslanabilecek diğer bir ilaç<sup>15,23</sup>

gibi kontrol gruplarını içermelidir. Güncel bir tedavi çalışmasında tedaviler metilprednizolonun çok merkezli GM-1 araştırmasında kullanıldığı gibi çalışmanın hem aktif, hem de kontrol tarafına uygulanmıştır.<sup>19</sup> Paralel grup yönteminin altında yatan varsayımlar, diğer yöntemlerdekinden daha az karışık ve daha güçlüdür.

Çaprazlama çalışmalarda hastaların alacakları iki ya da daha çok tedavi yöntemi rasgele sıralanır (örn. Plesobo kontrol ve deneysel grup). Dolayısıyla da hastalar tedavi ve plaseboyu farklı zamanlarda alırlar ve kendi kendilerinin kontrol grubu olurlar. Bu yaklaşım kronik yaralanmada 4-aminopridin'in geliştirilmesinde kullanılmıştır.<sup>20</sup> Hastalar kendi kontrol karşılıkları gibi davrandığında, hastaların fonksiyonel kapasitesi deneysel tedavinin uygulanması öncesi stabil (değişmez) olacaktır. Akut ya da subakut omurilik yaralanması olan bir insanın fonksiyonel kapasitesi kısa bir zaman diliminde büyük ölçüde değişebileceğinden, bu yöntem belirlenen fonksiyonel kapasitenin nispeten stabil olmasının umulduğu kronik omurilik yaralanması çalışmalarıyla sınırlı kalacaktır.

Tedavinin etkileri tedavi süresince tam olarak görülebilir hale gelmeli ve tedavi kesildiğinde geri dönmelidir. Çaprazlama yöntemine ait diğer önemli bir sorun, deneysel ya da plasebo kontrol tedavileri sonucunda oluşacak artık etkinin (devir etkisi) ve hasta zıt koldaki tedaviye geçtiğinde ortaya çıkacak sonuçlara etki etme ihtimalidir. Tedavi kolları arasındaki "arınma" süresi, sonlanan tedavinin olası etkilerinin ortadan kalkması için yeterince uzun olmalıdır. Çaprazlama yöntemin bir artısı, belirli bir istatistiksel güce ulaşma konusunda gerekecek hasta ve veri sayısının azaltma olanağıdır.

Omurilik Yaralanmasında deneysel tedaviler geliştirilmesinde klinik öncesi süreç: Omurilik yaralanmasıyla yaşayan çoğu insan bilimsel bir buluşun nasıl geçerli bir tedavi haline geldiğini anlamak ister. Aşağıda bu sürece dair temel evreler yer almaktadır. Hayvanların kullanıldığı klinik öncesi çalışmaların yazarlarınca yapılan yorumlar üzerinde, devlet tarafından getirilen herhangi bir kısıtlama olmadığını da ekleyelim. Bunun yerine, bilim adamları geçerli bilimsel ve tıbbi yayın organlarınca yürütülen sağlıklı ve şüpheli gözlemlerin sınırları içerisinde çalışmaktadırlar. Bilim adamları bir tedavi yönteminin insan üzerinde kullanılması öncesinde genelde pek çok sebepten dolayı bilim dünyasının büyük kısmı tarafından her açıdan tamamlanmış olması istenen deney aşamalarını başarıyla tamamlayamazlar. Neyse ki çoğu gelişmiş ülkede araştırılmakta olan bir tedavi yönteminin insana uygulanması öncesinde mevcut kontrol birimini tatmin edecek türde aşılması gereken çeşitli güvenlik engelleri vardır.

Burada klinik öncesi bir buluşun geçerli hale gelmesi öncesindeki onay süreci yer almaktadır. En önemli nokta başlangıç bulgularının, bağımsız çalışmalarla bilim adamı grup ya da gruplarınca onaylanmasıdır. Orijinal sonuçların bu onayı, önceden bildirilen deneyin tam bir tekrarını gerektirebilir, ayrıca şunlar da söz konusu olabilir:

- 1 omurilik yaralanmasındaki deneysel tedavinin biraz da olsa farklı tür ve türevleri kullanılarak, bulguların *sağlamlığı gösterilebilir*. Kısaca, deneysel hedef tanımlandıktan sonra, bunu göstermek adına birtakım farklı bilimsel teknikler uygulanabilir. Bu destekleyici ama farklı yaklaşımların hepsinin ya da bazılarının, benzer sonuçlar vermesi gerekir.
- 2 deneysel hedefin ve/veya müdahalenin *temel yapısını ortaya koyması adına* farklı türler kullanılır. Primatlara (maymun gibi) uygulanan deneylerin klinik araştırma öncesinde bitirilmiş olması gerektiğine dair farklı görüşler vardır. Buna rağmen, çoğu bilim adamı, omurilik yaralanmasına sahip birden fazla hayvan (farklı hayvan türleri) deneyinin klinik araştırma öncesinde tamamlanmış olması gerektiği görüşünü savunurlar. Genelde yeni bir tedavinin geçerlilik kazanması için iki farklı hayvan türünde araştırma yapılması gerekmektedir.
- 3 buluşun muhtemel insan uygulamalarına *uygunluğunu kanıtlamak* için, insan doğasına klinik olarak en uygun şekilde taklit edebilmeye olanak veren omurilik yaralanması tipini uygulanabilir. Araştırmacılar, klinik öncesi uygunluğun insan doğasına uygun modeller kullanılarak sağlanmasının gerektiği konusunda hemfikirdirler. İnsanlarda, en çok rastlanan omurilik yaralanmaları kontüzyon ya da kompresyon ile ortaya çıkan yaralanmalardır. Yani, sonuçlar yırtılma tipi bir omurilik yaralanması (örneğin kesik bir omurilik veya omuriliğinde ufak bir lezyonu olan bir hayvan) kullanılarak elde edildiyse, kontüzyon tipi omurilik yaralanmasındaki deneysel tedavinin sonuçlarını da inceleyen bir deneyler serisi de istenecektir.

Klinik öncesi araştırmalara dair diğer önemli bir görüşte, insanlı bir klinik araştırmada kullanılacak türde "fonksiyonel" bir sonucun mevcut olmasıdır. Diğer bir deyişle, nöronal tamire dair anatomik kanıtlar baştan çıkarıcı olsalar da yeterli değildirler. Bir klinik araştırma, klinik fayda ortaya koyamıyorsa, bunun klinik araştırmada oluşan bir fonksiyon değişimi saptayamayan bir değerlendirme



çizelgesi kullanıldığı için mi, yoksa tedavinin insanlar için uygun olmamasından mı kaynaklandığının bilinmesi gerekir. Hem klinik öncesi, hem de klinik safhalarda kıyaslanabilir ve geçerli çizelgelerin kullanılması deneysel tedavinin tarafsız olarak değerlendirildiğini gösterir, buna rağmen yararlı etki hayvanlarda gösterilsede, insanlarda etkili olduğu gösterilmemiştir.

Tabii ki, mantıken şu sorulabilir: “Klinik öncesi araştırmalar neden her zaman klinik araştırma öncesinde bağımsız bir biçimde tekrarlanmaz ve onaylanmaz?” Bunun pek çok açıklaması vardır; bazıları şunlardır:

- 1 Bir başkasının bulgularını bire bir tekrarlamak çok da çekici bir şey değildir, çünkü:
  - “ikinci” olan bir araştırmacı, çok da takdir görmez
  - asıl bulgunun tekrarlanmasında oluşacak başarısızlık, bulgunun asıl sahibince yöntem farklılıkları olarak nitelendirilir.
- 2 Hiçbir devlet düzenleme kurulu klinik öncesi dönemde buluşları onaylama veya bunlarla ilgili düzenleme yapma taraftarı değildir (örneğin FDA’nın amacı insanları korumaktır, bilimi onaylamak değil). Yani, klinik öncesi buluşların kullanımının özendirilmesi gibi bir durum söz konusu değildir ve bu çalışmaların dünya çapında koordine edilmesi gibi bir durum da muhtemelen asla gerçekleşmeyecektir.
- 3 Ticari sponsorlukla yürütülen araştırmalarda, yürütülen tedavi çalışmaları diğer bilimcilere bedava olarak sunulmayabilir. Başarısız olan klinik geliştirme çalışmalarının yüksek masraflarından dolayı, ticari girişimciler çalışmaya devam etmeden önce elde ettikleri sonuçları tekrarlatma konusunda çok dikkatlidirler. Buna rağmen özellikle patent gibi eldeki özelliklerini kaybetme ihtimalinden dolayı araştırmanın kendi kontrolleri dışında yürütülmesi konusunda gönülsüzdürler.
- 4 Patent koruması olmaksızın çok az tedavinin klinik geliştirme safhasına ulaşma şansı vardır. Bir ilacın geliştirilmesi ve klinik kullanım için onaylanması için gereken miktar, 500 milyon doları geçebilir!
- 5 Gerekli şekilde düzenlenmeyen diğer yaklaşımlar --özellikle de ameliyatlı müdahaleler -- “hevesliler”in sabırsızlıkları yüzünden çok daha fazla hayvanlı deney yapılmaksızın klinik çalışmaya dönüştürülebilirler.

Tartışma amacıyla belirtmeliyiz ki, klinik öncesi bilimsel bulgular bağımsız olarak tekrarlanırlar. Peki, sonra ne olmalı? Yapılması gereken bazı önemli şeyler vardır. Örneğin, bazı daha ön plandaki konular şunlardır:

- 1 İnsanlı deneye başlanabilmesi için elzem olan konuların iyice anlaşılması için uygun düzenleyici kurul (Amerika Birleşik Devletler’indeki FDA gibi) ile irtibata geçilmesi gereklidir.
- 2 Tedavinin hastaya ulaştırılma yolunun belirlenmiş olması gerekir (ilaç veya hücrelerin uygulanabilmesi için etkin klinik metotlar). Örneğin tedavi yöntemi hücrelerin direk olarak omurilik dokusuna, omuriliğin üstüne, ya da kana naklini içerecek mi? Deneysel ilaç omuriliğe, omuriliğin üstüne ya da damar içine aşılanacak mı, yoksa ağızdan mı alınacak? Hastalara uygulanan tedavi invazif hale geldikçe hasta için oluşabilecek riskler de artacaktır (enfeksiyon riski gibi).
- 3 Deneysel tedavi zamanının belirlenmesi gerekir (etki sağlayacak “fırsat aralığı”). Tedavi herhangi bir zamanda uygulanabilir mi yoksa omurilik yaralanması sonrasındaki belli bir zaman aralığında mı uygulanmalıdır?
- 4 Deneysel ilacın, cihazın veya hücrenin tam istenildiği gibi güvenli ve tutarlı şekilde sağlanabilmesi için uygun bir ortam sağlanmalıdır. İyi İmalat Pratiği (Good Manufacturing Practices:GMP) de denen bu tür uygun bir ortam sağlanmasına dair, denetleme mercilerince kesin olarak belirtilen yönetmelikler mevcuttur. Bu yönetmeliklerin temel özelliği, araştırma dahilinde kullanılan her türlü bileşke, süreç ve teknik aksamın kesin olarak değerinin bilinmesi, belgelenmesi ve aynı düzeyde değer biçmeye, teste ve belgelemeye tabi olmaksızın değiştirilmemesidir.
- 5 Devam eden hayvan araştırmalarına dayanarak, ilacın veya hücrenin farmakodinamiklerinin ve farmakokinetiklerinin bilinmesi gerekir ki buna doz-tepki ilişkileri ve tahmin edilen efektif dozun insanda kullanımını için gerekli artırımları da dahildir.
- 6 Tedavinin kemirgen olmayan hayvan türleri üzerindeki klinik öncesi güvenliği (ve mümkünse daha fazla olumlu etkiyle) bağımsız bir biçimde sağlanmalıdır. Bu da İyi Laboratuvar Pratikleri (Good Laboratory Practices: GLP) olarak bilinen ve metotların geçerliliğini ve dokümantasyonunun kesin çizgilerini belirleyen kurallar çerçevesinde faaliyet gösteren anlaşmalı araştırma kurumları (Contract Research Organization: CRO) aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu çalışmalar, deneysel tedavinin amaçlanan doz ve tedavi sürelerinde olumsuz yan etkiler yaratmaması adına yapılan kimi taramaları içerir ve genelde tedavinin toleransını denemek amacıyla çok daha yüksek dozlar ve uzun tedavi zamanları ile araştırmalar yapılır.

Şimdiye dek, bunun çok katmanlı ve zahmetli bir süreç olduğunu düşünmüş olabilirsiniz. Zaten öyle de olmalı. Üzerinde yoğunlaşılacak tedaviler, çok sıkı düzenlemelerle tamamlanmadıkları takdirde, insanlar için korkunç sonuçlar yaratabilirler.

## 5. Bir klinik araştırmanın etik ve etik olmayan uygulanma şekilleri nelerdir, Aydınlatılmış Onam belgesi nedir?

Etik zorunluluklar: Omurilik yaralanması araştırmaları da dahil olmak üzere bir araştırmanın değeri, araştırmanın etik yöntemine ve araştırma amacıyla yapılan çalışmalarının yürütülüş şekline bağlıdır. İnsan deneklere karşı risk barındıran bir çalışma bilimsel olarak savunulamıyorsa, etik olarak da savunulamaz. Hepimizin araştırmaların etik durumlarına karşı bir ilgisi vardır: bireyin haklarını koruma, zararları azaltma ve faydayı en üst düzeye çıkarma. Bunun yanı sıra, bir klinik araştırmanın bulgularını sorgulama gereği yaratacak şekilde etik durumunun bozulmasından herkes kaçınmalıdır. Etik olmayan ve iyi yapılandırılmayan araştırmalar büyük oranlarda zaman ve para kaybına neden olabilir, en önemlisi de çalışma konusu olan hastalar için fırsatların kaybedilmesi veya hastaların yaralanması gibi sonuçlar doğurabilirler. Bu sebeplerden dolayı, dünyadaki çoğu araştırmacı insan araştırmalarında etik yapının iyi ayarlanması gerektiği kuralına sadık kalır.

Her insan üzerinde yapılan klinik araştırma, en azından [Helsinki Bildirisi'nin](#)<sup>24</sup> uluslararası kurallarına ve ev sahibi ülkenin standartlarına sadık kalmalıdır; örneğin Birleşik Devletler'deki [Belmont raporu](#) gibi<sup>25</sup>. Standartlar tartışma konusu olduğunda, araştırmacıların sorumlulukları gözlem komiteleri ve ayarlama birlikleri ile birlikte çalışmanın en iyi şekilde nasıl devam edebileceğine dair çalışmaktır. Çalışmalar bunda problemler çıkmazsa devam edebilirler.

Bazen görmezden gelinen bir etik nokta, hem klinik araştırmayı sürdüren ana denetimcilerin tedavi süreçleri için herhangi bir ödeme kabul etmemeleri gerektiği, hem de araştırmaya katılan hastalardan herhangi bir ücret talep edilmemesi gerektiğidir. Bu kural, denetimcilerin henüz hiçbir faydası bulunmamış bir tedavinin klinik araştırma sonuçlarında ayırım yapmasını önlemek içindir. Eğer bir doktor ya da cerrah, henüz klinik kullanım için onay almamış ve geçerliliği kabul edilmemiş deneysel bir tedavi için bir hastadan ücret alırsa, bu klinik araştırma bilim komitesi tarafından etik bir araştırma olarak görülmez. Tanım olarak, klinik araştırmaların doğası, deneysel bir tedavinin etkili ve güvenli olup olmadığının bilinmemesidir. Bu tür bir insanlı çalışmaya katılmanın olası riskleri olduğunu bilen ve araştırmaya istekli olan birinden para talep etmek etik değildir.

Doğru biçimde kurgulanmış araştırmalar tedavi sonuçlarını belirsiz hale getirecek farklı faktörlerin doğuracağı muhtemel karmaşıklıkları minimize eder ya da tümüyle engellerler. Bir klinik araştırma yeni bir tedavinin güvenli ve efektif olup olmadığına dair anlaşılabilir ve yararlı bir bilgi ortaya koyabilecek şekilde oluşturulmalıdır. Yararlı sonuçlara ulaşmayan araştırmaların omurilik yaralanması konusunda çıkardığı masraf büyüktür.

Klinik araştırmalara kaydolun deneklerin yararı bilinmeyen, hatta nörolojik fonksiyonlarını kötüye götürebilecek, hatta ölümlü sonuçlanabilecek, tümüyle deneysel bir prosedüre rıza gösterdiklerini tam olarak biliyor olmaları gerekmektedir.

Bir klinik araştırmanın potansiyel faydaları abartılmamalıdır. Bir klinik araştırmanın tüm katılımcıları, mevcut standart sağlık hizmetini göreceklerdir, ancak ileri seviye araştırmalarda sadece küçük bir katılımcı grubu test edilen deneysel tedaviyi göreceklerdir. Çok küçük bir olumlu gelişmenin dahi anlaşılabilirliği adına, çoğu klinik araştırma mevcut tedaviyi alanlar ile mevcut tedavi ve deneysel tedaviyi birlikte alanlar arasındaki farklar kıyaslanmalıdır. Deneysel tedavinin alternatifi, plasebo tedavidir. Plasebo tedavi gören hasta grubuna "kontrol" grubu denir ve bu grup herhangi bir tedaviden direkt fayda sağlamıyor olduğu gibi, deneysel yaklaşımla doğabilecek beklenmedik sorunlarla karşılaşma riski de yoktur.

Unutulmamalıdır ki, deneysel tedavi uygulanan ve bundan bir yarar bekleyen bir kitleden olumlu tepkiler almak oldukça kolaydır. Bu, "plasebo etkisine" bir örnektir.

Denetleyicilerin bile önyargıları olabilir ve hata riski altındadırlar, çünkü onlar da fayda yaratacak bir şey bulmayı çok istemektedirler. Bir araştırma sonucunda oluşabilecek bir ayırımı aza indirmek için, etik ve geçerli klinik araştırmalar hastaları deney ve kontrol gruplarına rasgele bir biçimde dağıtırlar. İdeal olanı, çalışma tamamlanana kadar ne hastanın, ne de denetçinin hastanın mensup olduğu ve analiz edildiği grubu bilmemesidir.

Kısacası, hangi tedavinin hangi hastaya uygulandığına dair kimsenin haberi olmamalıdır.

Hastanın nörolojik bulgularındaki değişimlerin değerlendirilmesi de, deneyimli bir klinik değerlendirici (genelde bu kişi ana denetçi olmaz) tarafından körleme yöntemiyle yapılır. Bu kişi katılımcının deney tedavisi mi, plasebo kontrol tedavisi mi gördüğünü bilmez ve bu konuda soru sormaz. Bunlar, güvenilir bir klinik araştırmanın anahtar kurallarıdır ve katılımcı ve denetleyici önyargılarını ortadan kaldırmak için gereklidirler. Örneğin, bir deneysel tedavinin fonksiyonel faydası olup olmadığını anlamak amacıyla kullanılan bir geç safha (2. ya da 3. Safha) araştırması olan RCT (Randomize Kontrol Testi) bu tarz bir araştırmadır.

Ameliyatlı bir deneysel tedaviyi test etme amaçlı bir klinik araştırma yapıldığında, sonuçların plasebo ya da kontrol grubu ameliyatlara sokulan hastaların sonuçlarıyla karşılaştırılması istenir. Bunun amacı sadece ameliyat tarafından sağlanan faydayı elemektir. Kontrol ameliyatları yapma konusunda tıbbi, etik veya kanuni engeller varsa, uygun kontrol hastaları, denetçinin hastanın deney grubundan mı, kontrol grubundan mı olduğunu anlayamayacağı şekilde bir değerlendirmeye alınır; bu da, örneğin hastaların tıpatıp aynı ameliyat bantlarıyla bantlanması gibi teknikler kullanılarak yapılabilir. Kontrol grubu hastaları deneysel tedavi grubuna dahil olmadıklarını elbet bilirler, ama bunu denetçilere belli etmemelidirler; aksi takdirde deneysel tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde önyargılar oluşabilir.

Araştırma çalışmaları, ancak deneysel tedavinin objektif yararlılığı ya da etkisizliğine dair anlaşılabilir bilgi elde edilebilecek şekilde oluşturulurlarsa devam ettirilmelidirler. Bu yüzden de bir araştırma, uygun kontrol grupları, geçerli ve duyarlı sonuç değer ölçütleri, objektif bilgi depolaması ve analizi, körlemesine analiz (mümkün olduğunda), ve net sonuçlar alınmasına yetecek kadar geniş bir zaman diliminde yapılacak ek değerlendirmeler içermelidir.

Tüm klinik araştırmaların nasıl oluşturulması gerektiğine dair çok sayıda kurallar bütünü geliştirilmiştir ve okuyucuların bu öğretileri iyi özümsemeleri beklenmektedir; özellikle de Farmasötiklerin İnsanlarda Kullanılabilirlikleri için Teknik Gereklilikler Uluslararası Kurallar Konferansı (International Conference of Harmonization: ICH)'ında geliştirilmiştir.<sup>26</sup> Amerika Birleşik Devletlerindeki FDA'nın internet sitesi de kendi yönergesini ve ICH'nin yönergesini bulundurmaktadır.<sup>27</sup>

Aydınlatılmış Onam Belgesi: omurilik yaralanması sonucunda sakat kalan bazı insanlar, küçük bir fayda ihtimali karşısındaki büyük potansiyel riskleri kabul ettikleri için değil, herhangi bir fayda sağlama konusundaki en ufak bir belirtiye dahi muhtaç oldukları için deneysel tedavi görmeyi veya bir klinik araştırmaya katılmayı isteyebilirler. Bu durum, potansiyel araştırma deneklerine oluşabilecek her türlü sonucu önceden açıklama konusunda, klinik denetçiler üzerinde büyük bir etik yaptırım oluşturmaktadır.

Bir klinik araştırmaya katılıp katılmama konusunda karar vermek için yeterli bilgiye sahip olmanız gerekir. Hastaların araştırmacılarında yararları konusunda emin olmadıkları bir tedavinin uygulandığı çalışmada kontrol grubuna katılabilecekleri gibi (ki bu yeni tedaviden mahrum kalmanız anlamına gelir) deneysel tedavi grubuna da katılabileceklerini biliyor olması gerekir. Bu bir araştırma çalışması için asgari beklentidir, ancak Merkezi Sinir Sistemine (MSS) yönelik sham (boş) ameliyatı içeren bir projeye dair aydınlatılmış onam belgesinin standartları, normalden daha yüksek olmalıdır.

Klinik araştırmaya katılmayı düşünen birinin haberdar olması gereken pek çok nokta vardır. Tüm potansiyel katılımcıların tam olarak bilmesi gereken bu noktalardan bazıları şunlardır:

- 1 deneysel müdahale bir araştırmadır, tedavi değildir; yapılma amacı da güvenli ve yararlı olup olmadığının anlaşılmasıdır.
- 2 omurilik yaralanması tedavisinin mevcut standardı, hastanın araştırma çalışmasına katılma kararından bağımsız olarak sağlanır ve
- 3 katılım her zaman gönüllüdür ve katılımcı istediği an, herhangi bir nedenden ötürü araştırmadan çekilebilir.

Bu sürecin önemli bir bölümü, araştırma konusu olmayı kabul eden kişiye olası zararların açıklanmasıdır. Aşağıdakiler, omurilik klinik araştırmalarındaki aydınlatılmış onam belgelerinde açıklanması gereken risklerden bazılarıdır:

- Ağrı riski: omurilikteki zarar görmüş liflerin büyümesini arttırmayı amaçlayan tedaviler zarar görmüş ağrı liflerinin büyümesine neden olabileceği gibi bunların zarar görmemiş bölgelere yayılmasına yol açabilirler, bu da kalıcı hale gelen veya tedaviye cevap vermeyen ağrılar yaratabilir.

- Spastisite ve disrefleksi riski: omurilikteki yaralı liflerin büyümesini arttırmayı amaçlayan tedaviler, omurilikteki her hangi bir tipteki liflerin büyümesine yol açabilir ve kötüleşen spastisite veya artan otonom disrefleksi (kan basıncının tehlikeli, hatta tedavi edilmezse ölümcül düzeyde yükseldiği bir hastalık tablosu) gibi umulmadık yan etkiler doğurabilirler.
- Fonksiyon kaybı riski: deneysel tedavinin fonksiyonu geliştirme, fonksiyona etki etmeme ya da fonksiyonda büyük ya da küçük ölçekli kayba neden olma ihtimali vardır ki bu durumlar omurliliğinizin yaralanmadan etkilenmeyen bölümlerinde dahi meydana gelebilirler.
- Yan etkilerin belirsizliği: bu prosedür deneysel olduğundan, önceden kestirilemeyen riskler olması da normaldir. Bu araştırmadaki olası ters etkilere karşı tüm yeni bulgulardan haberdar edileceksiniz.
- Enfeksiyon riski: müdahale içeren tüm prosedürler enfeksiyon riski taşırlar, özellikle de nakil öncesinde gerektiği gibi sterilize edilmeyen hücre nakilleri bu anlamda sorunludur. Hücresel tedaviler, hastanın zatürre ile idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlara daha az dayanıklı hale gelmesine yol açan ve bağışıklık sisteminin doğal tepkilerini baskılayan immünsupresan tedaviyi de gerektirebilir.
- Katılımcıların sorumluluğu: sağlığınıza yönelik doğrudan bir risk olmasa da, araştırmanın gerektirdiği çeşitli sorumlulukları da düşünmelisiniz. Araştırma süresince gereken her şeyi yapmanın oldukça uzun bir zaman alacağını bilmek, bunlardan biridir. Araştırmanın sonuna kadar bir katılımcı olarak kalıp kalamayacağınıza bu gibi zorlukları hesaplayarak karar vermelisiniz.

## 6. Klinik araştırma sonuçlarının gerektiği gibi değerlendirmesini engelleyebilecek durumlar nelerdir ve bunlar nasıl önlenabilir?

Bu sorunun kısa cevabı şudur: önyargı ve ayırımın, bir klinik araştırmayı etkilemesi için sonsuz sebep vardır. Uzun cevap ise şöyledir: önyargı ve ayırımın, bir klinik araştırmayı etkilemesi için sonsuz sebep vardır ve şu ihtimaller öncelikli olarak sayılabilir:

- 1 Katılımcının ne tür bir tedavi gördüğünü bilen bir denetçi özellikle de çalışmada uygun kontrol hastaları yoksa sonucun iyiliği adına bilerek ya da bilmeyerek bir ayırma gidebilir. Klinik denetçileri de insandır ve hayatımızı adadığımız bir şey söz konusu olduğunda hepimiz önyargılı ve taraflı davranabiliriz!
- 2 Benzer şekilde, omurilik yaralanması bulunan bir insan para veya fiziksel ya da duygusal yönden tedaviye bir bedel ödemişse bu çalışmadan bir fayda çıkmasını bekleyecek bu tür bir iddiayı destekleyecek hiçbir objektif ve ölçülebilir bilgi olmasa dahi (plasebo etkisi) ve bu yönde bir rapor vermek isteyecektir. Bazı durumlarda, deneysel tedavi on binlerce dolar tutarsa veya tüm bilim çevresi prosedürün ödenmesine katkıda bulduysa, herkesin desteğinin bir işe yaradığını düşünmesini sağlamak adına olumlu bir fayda görüldüğünü iddia etmek gibi bir eğilim söz konusudur.
- 3 Yalnızca deneysel bir tedaviden medet ummak, mevcut tedavinin bir etkisi olmaksızın, olumlu bir sonucun doğacağı algısına vardırabilir; bu, yanlış olumlu sonuç olarak adlandırılır.

Tüm bu durumlar birer önyargı örneğidir ve klinik araştırmaların bu tür yapısal etkilenmelerden sakınmasının nedenlerinden bazılarıdır. (bkz. Bölüm 4).

Omurilik yaralanması bulunan bazı kişiler herhangi bir tedavi olmaksızın iyileşme gösterecekleri ya da kötüleşecekleri için (resim 3.), çalışma halindeki deneysel tedavilerin, klinik bir araştırma içinde uygun kontrol hastaları olmaksızın hastalar için yararlı mı zararlı mı olduğuna asla tam olarak karar veremeyiz. Geçmişteki kontrol verilerine güvenmek yeterli değildir, çünkü şartlar zaman içinde değişir ve geçmiş araştırmadaki kontrol hastalarına farklı tanı konmuş, davranılmış veya değerlendirilmiş olabilir. Uygun kontroller olmaksızın az şey öğrenebiliriz; tedavinin etkinliğini gösteremeyiz, hem de tedavi devlet kontrol mercileri tarafından geçerli bir klinik tedavi olarak onaylanmaz.

Kontrol hastaları deneysel hastalarla mümkün olduğunca çok alanda eşleştirilmelidirler. Kontrol ve deney grupları arasında rasgele ve eşit olarak dağıtılması gereken ana faktörlerden bazıları şunlardır: yaş, cinsiyet, başka tedaviler veya diğer organlar hasarları, omurilik yaralanmasının ciddiyeti, omurilik hasarının seviyesi, ameliyat geçmişi ve rehabilitasyon geçmişi.

Yani, potansiyel bir tedavinin gerçek değerine dair en açık ve güvenilir bilginin edinilmesi için bir tür kontrol grubunun analizi gerekmektedir. Bu analiz sırasında hastaların tedavi gruplarını bilmemeleri ve dahil olan gruplardan habersiz bir uzman tarafından yapılacak değerlendirme, sonuçlardaki en ufak bir değişimin bile önemli bir değişim olduğunu anlayabilmek için uygun uzun sürede bir iyileşme süreci (akut omurilik yaralanması tedavisinde bu genelde bir yıldan daha uzun bir süre demektir) gerekmektedir. Örneğin, enjekte edilen herhangi bir test maddesi ya da nakledilen hücreler olmadan gerçekleştirilen basit bir ameliyatın omurilik yaralanması sonrasındaki sonuçları iyileştirme ihtimali vardır. Bu, omurilik üzerindeki baskıyı azaltıp kan veya beyin-omurilik sıvısının dolaşımını iyileştiren ameliyat sonucunun ihtimallerinden biri olabileceği gibi hasta ve denetçinin çıkacak yaralı sonuçlara dair duydukları ümidin potansiyel açıdan güçlü etkileri de olabilir.

Omurilik yaralanması çalışmalarında uygun şekilde eşleştirilmiş kontrol grubu bulunması ve çift kör analizi tekniğini uygulanması her zaman kolay bir konu değildir. Örneğin, araştırılan madde ağızdan alınan ve nispeten güvenli yan etkileri olan bir ilaç olduğunda bir kontrol grubu kullanmak hiç de zor değildir. Bu durumda, çalışmaya bir plasebo kontrol kolu katmak yararlıdır ve çift kör yöntemi de düşünülebilir.

Çalışma açık ameliyat gerektirdiğinde, sham (boş) ameliyat grubu kullanımı hastayı bu prosedür yüzünden doğabilecek yan etkilere maruz kalma riskiyle karşı karşıya bırakabilir. Omurilik yaralanması hastaları tıbben istikrarlı olmayabilirler, aynı anda enfeksiyon geçirmiş olabilirler, zatürree veya başka tür enfeksiyonlar gibi ameliyat sonrası komplikasyonlarla karşılaşma riskleri vardır. Sham (boş) ameliyat prosedürleri otonomik disrefleksi'ye de sebep olabilirler. Bu riskler önemlidir ve akut omurilik yaralanmasının ardından özellikle beklenirler.

Buna rağmen, bir klinik araştırmanın bilime ve tıba kazandıracığı değer düşünülduğünde belirgin ve istatistik olarak anlamlı bir sonuç elde edilecekse bu riskler daha kabul edilebilir. <sup>19</sup> Bu şartlar altında, çalışmadaki hastalar doğrudan bir kazanım elde edemeseler bile, deneysel bir omurilik yaralanması araştırması toplumun yararına olabilir. Şu da unutulmamalıdır ki deneysel tedavi

**Klinik araştırmada önyargı ve ayırım ihtimalini azaltmak için araştırma bir kontrol grubu içermeli, hastalar hangi gruba dahil edildiklerini bilmemeli ve sonuçlar uygun bir zaman periyodunda, şartlardan bihaber bırakılan denetçiler tarafından değerlendirilmelidir.**

uygulanan hastaların hiçbir fonksiyonel kazanım elde edememeleri gibi daha da büyük bir riskleri de mevcuttur. Tıp literatüründeki tartışmalar kontrol prosedürleri hastaların sağlıklarını riske atsa bile klinik araştırmalarda kontrol grubu kullanılması yöntemini genelde desteklerler. <sup>29</sup>

Gerçekten de, gerekli kontrol grubu çalışması olmaksızın yapılan ameliyatlı müdahalelere izin vermenin insanlık üzerindeki etkileri, diğer tıbbi durumlarda pek çok gereksiz ameliyata ve bunlara ilişkin risklere neden olmuştur. <sup>2</sup> Etkisiz ameliyat prosedürlerine örnek olarak iskemik kalp hastalığında mamiler arter bypassı ve beyin iskemisi durumunda ekstrakraniyel-intrakraniyel arter bypassı gibi

yöntemler bulunmaktadır. <sup>31 32</sup> Açık şekilde yorumlanabilir bir klinik araştırmanın olmaması nedeniyle omurilik yaralanmasına gerçek bir fayda sağlamayan ameliyatlı müdahalenin geniş bir kesim tarafından kabul görmesi gibi gerçek bir risk de vardır. Böylesi bir durum, yüz binlerce omurilik yaralanması hastasının gereksiz ameliyatlı müdahaleye maruz kalmasına neden olabilir ve hastalardan bir kısmı tıbbi komplikasyonlarla karşılaşabilir; durumu kötüleşebilir; hatta bu tedavi hastanın ölümüne yol açabilir.

Araştırmacılar ve etik denetleme komiteleri bu tür bir araştırmanın kabul edilebilir olduğu sonucunu çıkarsalar da, kişisel risklerin toplum tarafından edinilecek muhtemel kazanımlar için kabul edilebilir olduğu konusu bu risklere konu olan araştırma hastalarına kalmış bir karar olmalıdır. Potansiyel hastaların bu tarz bir araştırmaya katılmadan önce, bir fayda sağlayıp sağlayamayacaklarının tümüyle belirsiz olduğunun, bu tür bir araştırma çalışmasına katılmanın muhtemel risklerinin ve araştırma içinde bir kontrol grubuna dahil edilme ihtimallerinin bulunduğu tam olarak farkında olmalarını sağlama sorumluluğu, araştırmacıların üzerindedir. Bu herhangi bir araştırma çalışması için ufak bir beklenti olsa da, merkezi sinir sistemine doğrudan bir müdahalenin konu edildiği bir projede, bilinçli rıza göstermenin standartları, normalden yüksek olmalıdır. (bkz. Bölüm 5).

## 7. Omurilik yaralanmasında deneysel klinik bir tedavinin fonksiyonel kazanımları nasıl ölçülür?

Hassas ve güvenilir sonuç ölçümleri, omurilik yaralanmasını konu alan deneysel klinik araştırmaların planlanmasında ve potansiyel olarak yararlı tedavilerin objektif olarak onaylanması ya da geçersiz sayılmasında önem taşır. Dokunma duygusu, hareket, otonom fonksiyon, kişisel kapasite, performans veya toplum ilişkileri gibi farklı klinik hedefler, normalde bir sonucu ölçme adına özellikli ve kendine has ölçüm yolları gerektirir (genelde değerlendirme araçları olarak anılırlar). Klinik araştırmaların farklı safhalarının da farklı amaçları vardır ve bu sebeple de farklı sonuç ölçüm araçları gerektirir. Kısacası, 1. Safha güvenliğe, 2. Safha fonksiyonel aktiviteye odaklanır, 3. Safha işe klinik anlamdaki fonksiyonel kazanımın kanıtlanmasını içeren tanımlayıcı ve belirleyici araştırmadır.<sup>2</sup> Bir omurilik yaralanması araştırmasının klinik verilerini değerlendirmede kullanılan değerlendirme yöntemleri (örneğin, araçları) üç ana kategoriye ayrılır.

- 1 Omurilik nöronal bağlantılarını tanımlama amacı taşıyan değerlendirmeler şüphesizdir ki hastanın bu bağlantıları günlük hayatta kullanma becerisini değerlendirmeye dayanmaktadır. ASIA ölçüsü bu tip bir değerlendirmedir. Bu aynı zamanda elektrofizyolojik kayıtlar veya görüntüleme değerlendirmeleri gibi merkezi sinir sisteminin aktivite ve anatomisini ölçen nörolojik kapasite değerlendirmelerini de içermektedir. Bu sonuç araçları deneysel müdahale kaynaklı uzun vadeli fonksiyonel kazanımlarını (veya, klinik getirileri) uygun şekilde öngörebildiğinde, bunları ikincil yararlar olarak görmek de mümkündür. Onaylandıklarında, ikincil yararlar deneysel tedavi aktivitelerinin erken belirtilerinin ölçümünü içeren 2. Safha araştırmalarında da kullanılabilirler.
- 2 Omurilik yaralanması olan bir hastanın günlük yaşam aktivitelerini uygulama becerilerini ölçen değerlendirmeler. Bunun örnekleri Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (Functional Independence Measure: FIM) ve Omurilik Bağımsızlık Ölçümü (Spinal Cord Independence Measure: SCIM)'dir. Bu tür değerlendirmeler, çalışma konusu hastanın nörolojik kapasitesindeki klinik olarak anlam taşıyan değişimlerin ölçülmesinde kullanılır, ama fonksiyonel sonuçlardaki değişimler her zaman için nörolojik omurilik aktivitesi veya bağlantısındaki kanıtlanmış değişimlerin bir sonucu olmayabilir. Bunun yerine, bir kişinin omurilik yaralanması sonrasındaki nörolojik kapasitesindeki değişim merkezi sinir sistemi (MSS) içinde ya da dışındaki, çevresel uyum ve/veya alternatif stratejileri de içeren, adapte olabilen ya da telafi edici bir değişimden de kaynaklanıyor olabilir.
- 3 Bireyin sosyal aktivite ve "Hayat Kalitesi" (Quality of Life: QoL) seviyesini ölçen değerlendirmeler. Hayat Kalitesi, kişisel kaygıları, standartları ve amaçları içinde barındıran ve kişinin, hem kişisel hem de içinde bulunduğu toplum değerleri ve kültürel yapı düşünüldüğünde hayat içindeki konumuna ve pozisyonuna dair algısıdır. Kısa form 12 ve 36 tıbbi sonuç sağlık anketleri (Short Form: SF-12, SF-36), sağlık ve Hayat Kalitesi anketlerine örnektirler. Bunlar özel bir yaş, hastalık veya tedavi grubunu hedefleyen anketlere kıyasla, daha genel bir ölçümdür.

Nörolojik fonksiyon değişimlerini ölçmede ASIA ölçümü kullanımına dair yorumlar.

ASIA değerlendirmesinin, oluşan hasarın kesin düzeyiyle ilgili yararlı bilgileri ne zaman sağlayacağı konusunda bir tartışma vardır. İlk 24 saat içinde yapılacak ASIA değerlendirmesinin anlamlı bir sonuç veremeyeceği, ancak 72 saat sonrasında yapılacak bir ölçümün, hastanın durumunun bu süre içerisinde daha istikrarlı hale gelmiş olacağı düşünüldüğünden, daha sağlıklı olacağı öne sürülmektedir. Daha geç zaman aralıklarında (omurilik yaralanmasının 12 ay ve üstü sonrasında) ASIA ölçümü herhangi bir fonksiyonel değişimin derecelerini ölçemeyebilir, zira bu ölçüt günlük yaşam aktivitelerini ölçme amacıyla tasarlanmamıştır. Fonksiyonel testler (az sonra incelenecek) kronik çalışmalar için belki de daha faydalı sonuç araçlarıdır.

Bu kaygılardan bağımsız olarak, ASIA değerlendirmesinin geçerliliğini standart hale getirmek ve optimize etme konusunda adımlar atılması zaruridir. Araştırmaya alınacak tüm hastalar için, klinik araştırma merkez(ler)i, hastaların rast gele olarak deneysel müdahale ya da ilişkin kontrol gruplarına atanmaları öncesinde, bağımsız ve körlemesine bir ASIA değerlendirmesi yapmalıdırlar. İyileşme sürecinin belirli zaman aralıklarında da (örneğin ilk birkaç hafta, birkaç ay ve sonrasında da çalışma süresi boyunca devam edecek belirli aralıklarla), yine önceki araştırma gibi körlemesine ve tercihen aynı denetçi tarafından, takip ASIA testleri uygulanmalıdır. Daha duyarlı ve güvenilir sonuç ölçme araçlarının yokluğunda, bu ASIA ölçütleri en azından uygulanmaya aday terapilerin fayda ve zararlarını takip etme imkanı tanılırlar.

Her ne kadar, mevcut ASIA Sakatlık Ölçütü, omurilik yaralanmasının ciddiyetinin ve seviyesinin tanısı için önemliyse de, her ölçütün duyarlılık ve güvenilirlik açısından sınırları vardır. ASIA ölçütünün sadece 5 seviyesi (A-E) olduğundan, küçük ya da sınırdaki bir tedavi etkisini fark edecek hassasiyette olmayabilir. Bu tür bir sonuç ölçümü veya klinik değerlendirmesi ancak büyük çaplı etkileri olan deneysel tedavileri onaylayabilir. Buna rağmen potansiyel olarak daha az etkisi olan bir müdahale ASIA motor skorlaması ile (alt kademe bir ASIA derecesi, bkz. Şekil 2) <sup>2</sup> yapılacak değerlendirmede istatistiksel anlamda önemli bir değişiklik (yüzde birlik bir değişim) sağlanabilecek türde duyarlı sonuç ölçümlerini gerektirebilir. Vücudun her iki yanından on farklı kas grubu değerlendirilir ve bunlardan her biri omuriliğin farklı seviyelerindeki motor fonksiyon durumunu temsil eder. Kişi herhangi bir kas grubunu bilinçli olarak hareket ettirdiği sırada, bu kasların kasılma güçleri 5 üzerinden puanlanır.

Genelde, deneysel bir tedavinin faydasını belgelemek amacıyla fonksiyonel açıdan anlamlı bir ASIA motor skoru eşliğinin belirlenmesi hem omurilik yaralanmasının ciddiyeti ve seviyesine hem de motor seviyede kendiliğinden şekilde oluşacak bir değişimin (araştırma süreci içerisinde) düzeyine bağlıdır. Örneğin, geçmiş çalışmalar göstermiştir ki, ASIA A yaralanmalı alt servikal bir hasta, omurilik yaralanmasını takip eden yıl içerisinde muhtemelen 10 ASIA motor puanı değerinde bir kendiliğinden iyileşme gösterir. Bu yüzden, deneysel bir müdahalenin etkinliğini ortaya koyarken ASIA motor düzeyinde fazladan bir 10 puanlık iyileşmeye (yani etkinlik eşiği 20 puana çıktığında) verilecek tepki uygun kontrol kitlesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak geçerli bir sonuç eşiği olarak kabul edilebilir. <sup>1</sup>

Omurilik yaralanması seviyeleri ve hasarları için farklı eşikler belirlenmelidir. Örneğin, ASIA B yaralanmalı servikal hastaların, servikal bir omurilik yaralanmasını takip eden yıl içerisinde 30 ASIA motor puanı (100 üzerinden) değerinde bir kendiliğinden iyileşme gösterdikleri belirtilmiştir. Yani, fonksiyonel bir kazanımdan söz edilebilmesi için, deneysel faydanın fazladan 20 puanlık bir iyileşme ortaya koyması gerekir. Belirtilmelidir ki deneysel grup ve uygun şekilde eşleştirilmiş kontrol grupları arasındaki mutlak ASIA motor puanı farkı, deneysel grup ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı fark kadar önemli değildir ve bu farkın omurilik yaralanması olan hastaya yaptığı fonksiyonel iyileşme kadar önemli değildir.

Son olarak, çok sayıda çalışma gösteriyor ki, baştan yüksek olan ASIA motor puanlarının üstüne çıkan ASIA C ve D sınıfına giren omurilik yaralanmalı hastalar, ilk yıl içinde tatmin edici (25–50) motor puanı gelişimi gösteriyorlar. Bu, çalışmanın deneysel ve kontrol gruplarındaki omurilik yaralanması hastalarının ASIA motor değerleri arasındaki istatistiksel bir farkın ayrımını yapmayı zorlaştıracak bir “tavan etkisine” neden olur. Kısaca, bu durumda herhangi bir tedavi etkisinin farkına varılamaz. Bu nedenle, ASIA C ve D katılımcıları için fonksiyonel bir test (az sonra göreceğiz) daha uygun olacaktır.

İstatistiksel olarak konuşursak, ASIA motor değerlerinin ana sonuç değerlendirmesi olarak kullanılması, belki de en çok ASIA A veya ASIA B klinik araştırmalarına katılan omurilik yaralanması hastaları için yararlıdır. Bu önermenin bariz sakıncası, ASIA A ve ASIA B hastalarının motor bulguları açısından tam omurilik yaralanmaları olması ve sonradan gelen ASIA motor değerlerinde klinik açıdan anlamlı bir iyileşme yaratmanın veya saptamanın zorlaşmasıdır. Eğer ASIA değer ölçümleri bir tedavinin belirgin bir faydası olup olmadığını anlamak için gereken duyarlılık ve güvenilirlikten yoksunsa, başka hangi sonuç değerlendirme araçları kullanılabilir?

### **Omurilik yaralanmasında deneysel klinik tedavi sonrasındaki nörolojik değişimin ölçülmesindeki diğer araçlar**

Somatosensörval uyandırılmış potansiyelleri (SSEP), elektromiyografi (EMG) ve motor uyandırılmış potansiyelleri (MEP) türü elektrikli kayıt teknikleri, korunan veya iyileşen spinal bağlantıları bulmak amacıyla sinirsel sinyallerin hızı ve gücü gibi objektif veriler sağlayabilirler. Bu niceliksel sinyaller şartlardan habersiz bir denetçi tarafından analiz edilebilirler. Dahası, elektrofizyolojik kayıtların koma veya benzer türde tepki veremeyecek hastalar üzerinde de kullanılabilme gibi bir avantajları vardır. EMG kayıtları fonksiyonun değerlendirilmesinde, bilinçli hareketlerle ve periferik sinirlerin (refleksler) elektrik ve manyetik uyarılması yardımıyla motor korteks (örneğin MEP) fonksiyonlarının saptanmasında yararlıdırlar. Bu teknolojiler nörolojik ASIA değerlendirmesini desteklemektedirler ve SSEP, MEP veya EMG ölçümlerinin bir bileşimi de başka herhangi bir klinik çalışması tarafından iyileştirilemeyecek omurilik fonksiyonu hakkında bilgi sağlar ve fonksiyonel sonuç tahminlerinde artı bir değer taşırlar. <sup>33 34</sup>

Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme gibi müdahalesiz görüntüleme, akut omurilik yaralanmasının yerini (ve bir noktaya kadar ciddiyetini) ve kronik omurilik yaralanması sırasında doğabilecek

muhtemel komplikasyonları anlama adına bir dönüm noktası olmuştur. MR, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve x-ray görüntüleme yöntemleri görüntülenen hastaların bir klinik araştırmaya dahil edilme ya da edilmemesi konusunda yararlı tanı araçlarıdır. MR, omurilik yaralanması sonrasında omurilik üzerindeki basının düzeyini saptama, kanama ve ödemleri görme konularında yararlıdır ve yakın gelecekte de omurilik traktusları üzerindeki olumlu ve olumsuz değişimlerin kontrol edilebilmesini sağlayabilir.<sup>35 36 37 38</sup>

Artan gelişmeler sayesinde, MRI teknolojileri, omurilik yaralanması sonrasındaki deneysel müdahalenin uzun vadeli fonksiyonel faydalarını erken teşhis etmemize olanak tanıyabilirler.<sup>38</sup>

### Fonksiyonel testler

Anlamli bir fonksiyon, davranış veya günlük yaşam aktivitesi (Activity of Daily Living: ADL) performansındaki ölçülebilir bir gelişme, deneysel bir müdahalenin evrensel anlamda yararlı sayılabilmesi adına mutlaka gereklidir. Geçerli ve duyarlı fonksiyonel sonuç ölçümleri, bu yüzden omurilik yaralanması klinik araştırmaları ve özellikle de her tür 3. Safha çalışması için kritik önem taşır.

Spesifik olarak omurilik yaralanmasına uyarlanmayan ve bu yüzden de omurilik yaralanması sonrasındaki fonksiyonel değişimleri ölçmede en uygun ölçüt olmayan Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçütü (FIM) çizelgesi, genel bir sakatlık ölçütü olması gerektiği önerilmiştir. Yakın zamanda geliştirilen Omurilik Bağımsızlık Ölçütü (SCIM) çizelgesi omurilik yaralanmasındaki klinik verileri saptamada daha özellikli ve güvenilir bir sonuç değerlendirme aracı olabilir.<sup>39 40 41</sup> Yürüme veya el fonksiyonu gibi daha geçerli davranışları ölçen testlerin devam eden onaylanma ve geliştirmeleri çok önemlidir; bu tür araçlar daha global ölçülerde bir sakatlıktan ziyade deneysel tedavinin daha zor fark edilen yararlarını belgelemede daha önemli rol oynayabilirler.

Kısmi motor omurilik yaralanması bulunan insanları (ASIA C ve ASIA D) kapsayan klinik araştırmalarda, denge ve yürüme performansını denetleyen, Omurilik Yaralanmasında Yürüme Endeksi (Walking Index for SCI: WISCI) ve bu tür zamana bağlı yürüme ölçümleri yapan çok sayıda onaylı test geliştirilmiştir.<sup>42 43</sup> WISCI, fiziksel destek ve kol değneklerine ihtiyaca dayanan, 0'dan (yürüyememe) başlayıp 20'ye uzanan (yardım almadan en az 10metre yürüyebilme), toplam 21 seviyelik bir yürüme ölçütüdür. Kısmi omurilik yaralanması olan insanlardaki özel fonksiyonel aktiviteyi değerlendiren duyarlı bir ölçüt örneğidir. WISCI tam olmayan omurilik yaralanması olan hastalarda yürüme yetisini arttırma amacı taşıyan stratejileri ölçmede kullanılan geçerli bir sonuç ölçütüdür.<sup>42</sup> Daha geçerli bir değerlendirme için, WISCI ile birlikte daha ölçülebilir sonuç veren zamanlı yürüme testlerinin bir birleşimi kullanılabilir.

Servikal omurilik yaralanmasından kurtulan hastaların sayısı, geçtiğimiz on ila yirmi yıl arasında gözle görülür şekilde artmıştır ve günümüzde omurilik yaralanmasıyla yaşayan insanların %50'si servikal omurilik yaralanmasına sahiptir. Bu yüzden, servikal omurilik yaralanması sonrasındaki kol ve el kapasitesini ölçen fonksiyonel sonuç değerlendirme araçlarının onaylanması, bir numaralı öncelik olarak görülmektedir. Şu anda, omurilik yaralanması sonrasında kol ve el fonksiyonunu belirlemede en yararlı testin hangisi olduğuna dair bir görüş ayrılığı bulunmaktadır. Geliştirilen ölçütlerin çoğu, ufak, ancak potansiyel olarak anlamlı fonksiyonel kazanımları saptamada yeterince duyarlı olmamakla eleştiriliyorlar. Testlerin çoğu inme ya da el ameliyatı ölçütleri çerçevesinde geliştirilmiş olsa da, omurilik yaralanması sonrasında el fonksiyonundaki iyileşmenin gidişatı ve azalmasını tanımlamada aynı düzeyde kullanılmamaktadır. Şu sıralarda Kanada, Birleşik Devletler ve Avrupa'da omurilik yaralanması klinik araştırmalar için geçerli bir ölçüm aracı olması amacıyla bütünleşmiş bir el fonksiyon testi üzerinde çalışılmaktadır.

Günlük yaşam aktivitelerinde görülen fonksiyonel beceri gelişimleri, en değerli ve anlamlı sonuçlardır. Buna rağmen, ilaç tedavileri için yapılan erken safha klinik araştırmaları (1. ve 2. Safha) "prensip kanıtı" ölçümlerini sağlamak adına, nörolojik bağlantının belirlenmesine odaklanmışlardır. Bu nörolojik ölçümler, büyük ihtimalle sonuç ölçütleri olarak kullanılmaya devam edilecektir. Ancak, fonksiyonel bir arti sağlamadıkça ve günlük yaşam ve toplum hayatına etki etmedikçe, hiçbir deneysel tedavi, omurilik yaralanmasıyla yaşayan insanlar için etkili bir çözüm olarak görülmemeyecektir. Bu tür faydaları geçerli ve duyarlı olarak ortaya koyan sonuç ölçüm araçları, daha belirleyici ve tasdik edici 3. Safha klinik araştırmalarına entegre edilmelidirler.



## 8. Bir klinik araştırmaya katılmanız, gelecekteki omurilik yaralanması klinik araştırmalarına katılımlınızı nasıl etkiler?

Bu önemli sorunun cevabı başarılı araştırmaların her birinde kullanılan deneysel tedavilerin etki mekanizmasının benzemesi ile araştırmalar arası geçen zamana bağlı olarak değişir. Basite indirgersek, eğer iki farklı araştırma benzer deneysel ilaçlar veya benzer hücresel mekanizmaları olan ilaçların denetlenmesini içeriyorsa ilk deneysel ilaç üzerinizde anlaşılır bir fonksiyonel fayda sağlamış olsun ya da olmasın ikinci araştırmaya dahil edilmeyecek olmanız olasıdır. Bunun sebebi, ilk deneysel ilacın üzerinizde sonuç tespit ölçütleri tarafından bir önceki çalışmada fark edilemeyen, ufak ama aslında önemli bir etki bırakmış olma ihtimalidir. Bu etkiler, ikinci araştırmanın sonucunu olumlu ya da olumsuz anlamda etkileyebilirler. Kısacası, ilaçlar arası etkileşim ihtimali ikinci araştırmanın sonuçlarının anlamlı şekilde yorumlanabilmesini zora sokan bir faktördür, bu yüzden de denetçiler benzer bir klinik araştırmaya katılmış bu tarz bir hastanın tekrardan bir araştırmaya girmesine müsaade etmeyebilirler.

Benzer bir mantık, yaralı omuriliğe yapılan hücre nakilleri için de geçerlidir. şu anda, nakledilen hücrelerin kaderini takip edecek geçerli bir metot yoktur. Nakledilen hücreler hayatta kalacak mı? Omurilik içindeki gerekli yerlere yerleşebilecekler mi? oğalabilecekler mi? Naklin ardından neye dönecekler? Olgunlaşmamış halde kalacaklar mı, yoksa bir sinir hücresine, bir glial hücreye, hatta bir kanser hücresine mi dönecekler? Nakledilen hücrelerin geleceğini takip etme adına kabul edilebilir bir teknolojimiz olmadığından, bir denetçinin, önceki bir naklin hücresel veya ameliyat etkilerinin, sonraki bir naklin ya da deneysel ilaç içeren ikinci bir araştırmanın sonuçlarını etkilemeyeceğinden emin olmasını zorlaştırmaktadır; yani bu tür bir hastayı ikinci araştırmaya sokmamak için yeterli nedenimiz vardır.

Gelecekte, önceki bir klinik araştırmanın ikinci bir araştırmanın sonuçlarını olumlu ya da olumsuz anlamda etkilemeyeceğinden emin olmamızı sağlayacak yollar olabilir. Buna rağmen, son karar yine de iki araştırmanın tedavi yöntemleri arasındaki benzerlikler göz önünde bulundurularak verilecektir.

Bir hastanın ikinci bir araştırmaya sokulmasını engelleme kararını vermede geçerli olan diğer bir etmen de, ilk araştırmadan bu yana geçen süredir. İki araştırma arasındaki zaman uzadıkça, kaygılar da azalacaktır. Bu, özellikle ilacın etkisinin uzun bir zaman dilimi boyunca sürmesinin beklenmediği önceki bir ilaç tedavisi için geçerlidir (bkz. Bölüm 4'teki farmokinetik tartışması).

Bir klinik araştırmaya katılan ve sonradan kontrol grubuna dahil edildiklerini öğrenen hastalar, bunun onları ikinci bir araştırmaya katılmaktan ya da onaylanmış bir tedavi almaktan alıkoyup koymadığı konusunda kaygılanabilirler. Cevap, büyük olasılıkla olumlu yöndedir. Bunu engelleyebilecek tek durum, tedavinin omurilik yaralanması sonrasında geçmemesi gereken bir zaman diliminin dışına taşması durumudur. Son olarak, hatırlanmalıdır ki, eğer bir tedavi araştırma programı içinde onaylandıysa ve kendilerinininkine benzer bir omurilik yaralanmasının klinik kullanımı için geçerli kılındıysa, bu kişiler önceki bir klinik çalışmaya katılıp katılmadıkları önemsenmeden tedavi görebileceklerdir.

## 9. Omurilik yaralanması için önerilen mevcut deneysel tedaviler nelerdir ve bu tedaviler faydalı olmak noktasında hangi safhadadırlar?

şu ana kadar tartışılanların ışığında omurilik yaralanmalarında deneysel tedavi hangi aşamadadır? Omurilik yaralanması sonrasındaki deneysel müdahaleler, bir ya da birkaç farklı kategoriye ayrılmaktadır:

- sinin dokusunun korunması (nöroproteksiyon)
- tamir / rejenerasyon (dokunun kendisini yenilemesi)
- artmış plastisite
- yer değiştirme / destek fonksiyonu

Gittikçe daha çok taraftar toplayan müdahaleler: Tarihsel olarak, omurilik yaralanması tedavisi için geçerlilik kazanmış çok az sayıda ameliyatsız ya da ilaç programı vardır. Dünya çapında, baskı görmüş veya kontüze omuriliğin erken ameliyatı ile sinir dokusu üzerindeki basının kaldırılmasının (dekompresyon) oğunlukla gerekli olduğuna dair bir ortak fikir gelişmektedir. Bu, iki şekilde gerçekleştirilebilir.

Öncelikle omurilik üzerinde basıya neden olan omurganın yapısal diziliş bozuklukları traksiyon (çekme) yöntemlerinin kullanılmasıyla daha düzgün bir biçime getirilebilir. Tedavi için spinal germe, omurgaya uzunluğu boyunca mekanik ya da el ile uygulanan bir güçle (genelde bir ağırlık kullanılarak) omuriliğin hareketlendirilmesi ve gerilmesidir.

İkincisi, çoğu klinisyen omurilik kanalındaki kırılmaların, omurgaya takılacak çubuk ve vidalar yardımıyla ya da bitişik omurların kırık omura birleştirecek kemik gelişiminin desteklenmesi yöntemiyle düzeltilmesiyle gelecekteki omurilik yaralanması riskinin azaltılacağı yönünde görüş birliğindedir.

Bu ameliyat prosedürlerinin omurilik yaralanmasının ne kadar sonrasında yapılması gerektiğine dair soru işaretleri mevcuttur ve bu sorular Kuzey Amerika'da yürütülen Akut Omurilik Yaralanmasına Cerrahi Tedavi Çalışması (Surgical Treatment of Acute SCI Study: STASCIS) adlı çalışmanın da konusudur. Bu çalışma tamamlanana kadar, omurilik yaralanması olan hastalar, ameliyat prosedürlerine tıbbi anlamda uygunlarsa ve omuriliğin veya omurilik kanalının hasar gördüğü anatomik ve nörolojik olarak ortaya konmuşsa, ameliyat edilmeleri gerekmektedir.

Omurilik yaralanması sonrasında *aktif* rehabilitasyonun aktif vücut fonksiyonlarının korunmasında ve hasar gören fonksiyonların iyileşmesinde önemli ve yararlı olduğuna dair artan bir görüş birliği vardır. *Aktif* rehabilitasyondan kasıt, hastanın iyileşme amacıyla kendi bilinçli katkısını da katması gerektiğidir. Pasif rehabilitasyon terapisiyse masajı ve bireyin belli uzuvlarının, bu uzvun normal hareket kabiliyeti dahilindeki sınırlar içerisinde oynatılmasını içerir. Pasif rehabilitasyon, her tür tedavi protokolünün esas noktalarından biridir, ancak omurilik yaralanması sonrasındaki fonksiyon kazanımı amacı adına yeterli değildir. Yine de belirtilmelidir ki günümüze kadar, herhangi bir omurilik yaralanması türü için geçerli bir fonksiyonel tedavi yöntemi olarak geçerlilik kazanan özel bir aktif rehabilitasyon tedavisi de mevcut değildir.

Bir kez daha belirtmek gerekir ki bir birey tıbben stabil durumdaysa ve fiziksel rehabilitasyon çalışmaları dahilinde yapılan hareketler nedeniyle başka birtakım zararlar görmeyecekse, omurilik yaralanmasından kısa süre sonra rehabilitasyona başlanabilir.

Çoğu omurilik yaralanması kısmi yaralanmadır ve asimetriktir, yani omurilik hasar seviyesinin altında, hasar görmemiş bazı fonksiyonlar vardır ve bu fonksiyonlar vücudun iki yanına eşit olarak dağılmamıştır. Bu ikiye bölünmüş kapasite, bazı hislerin korunması (iğne batmasını hissetme gibi) veya bir uzvun oynatılması (omzu, başparmağı oynatmak gibi) şeklinde ortaya çıkar. Omurilik yaralanması sonrasında fonksiyonel iyileşmeyi en üst düzeye çıkarma amacıyla, korunan fonksiyonların ömrünü uzatma amaçlı birtakım stratejiler geliştirilmiştir; örneğin tekrarlı bilinçli hareket çalışması, güç çalışması, kendini tutma amaçlı tedaviler (örneğin çalışan kolun, daha az çalışan kolun yapması gereken şeyleri yapmasını kısıtlamak gibi). El fonksiyonları ve diyafram çalışmaları solunumu güçlendirmek için) gibi kimi kas hareketleri, spesifik sinir ve kasların fonksiyonel elektrikli uyarımı (FES) ile arttırılmaya çalışılmaktadır.

Geliştirilmiş pek çok FES aracı vardır. Bu kitapçık, bu teknolojilerin en uygun ve yararlı olanlarını gerektiği oranda gözden geçirememektedir, zira mevcut bazı makaleler bu konuda çok daha doyurucu bilgi sağlayabilirler.<sup>47,48</sup>

Aktif rehabilitasyon (fiziksel, mesleki, sosyal) omurilik yaralanması sonrasındaki her tür terapinin bir parçası olmalıdır. Omurilik yaralanması rehabilitasyon stratejileri ve çalışmalarını üzerine detaylı bilgi için, lütfen ICORD'un internet sitesinden ([www.icord.org](http://www.icord.org)) ücretsiz olarak download edebileceğiniz Omurilik Yaralanması Rehabilitasyon Belgesi (Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence: SCIRE) raporuna başvurun.

Onay bekleyen müdahaleler

Son yirmi yılda, Metilprednizolon,<sup>16 17 44 45</sup> GM-1 (Sygen),<sup>18 19</sup> ve Gasiklidin (GK-11)<sup>46</sup>, in sinir koruyucu yararlarının araştırılmasını da kapsayan az sayıda büyük çaplı omurilik yaralanması klinik araştırması gerçekleştirildi ve tamamlandı. Bu araştırmalar uygun şartlarda, özenle gerçekleştirildi ve edinilen bilgiler de halen yürütülmekte olan ya da gelecekteki klinik araştırmalar için değer taşımakta. Ne yazık ki, bu deneysel müdahalelerin hiçbirisi, klinik araştırmalarda kullanılmak adına düzenleyicilerin onayından geçecek düzeyde bir istatistiksel yeterlilik gösteremedi ve dünya genelindeki klinik çalışmada kullanılan bir yöntem haline gelemedi.

Aşağıda, klinik öncesi veya klinik çalışmada kullanılmak adına incelenmekte olan, omurilik yaralanması tedavisi adına çalışmalar yürütülen bazı seçilmiş deneysel yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu, yıllardır bu konuya dair önerilen tüm çalışmaların tam ve kapsamlı bir listesi değildir, ama yine de okuyucuya bu konuda ne gibi çalışmalar yapıldığına dair bir fikir vermektedir. Müdahaleler, birincil aksiyonlarının ne olması gerektiğine dair kategorize edilmişlerdir. Bu tablodaki tüm bilgilerin değişmesi olasıdır (ve değişeceklerdir de).

## Omurilik yaralanması tedavisine yönelik deneysel yaklaşımlardan bir seçki

Deneyisel Müdahalenin Mekanizması	Tedavinin Adı	Çeşitli Çalışmalardan (omurilik yaralanması olan hayvan deneklerden) Klinik Öncesi Kanıtlar	Klinik Olarak Geçerlilik Kazanmış ve Satış için Onaylanmış (insan deneklerle uygun araştırma prosedürleri uygulanmış)	Klinik Araştırmanın Statüsü	Omurilik Yaralanması için Klinik Kullanım
<b>Sinir koruyucu (ayrıca bkz. tamir / rejenerasyon)</b>	Methylprednisolone sodium succinate (MPSS), yakıcı etkiyi, antienflamatuar bir kortikosteroid	omurilik yaralanması olan hayvan deneklerdeki bazı uyumsuzluklar haricinde iyi	Hayır, sebep sonuç ilişkili istatistiksel destek haricinde bir istatistiksel benzerlik yok	Tamamlandı <sup>34</sup>	Evet, her ülkede yok ama bazılarında var
	GM-1 (Sygen) nöronal hücre membranlarında bulunan bir ganglioside	Sınırlı	Hayır, istatistiksel benzerlik yok	Tamamlandı <sup>35</sup>	Seyrek
	Thyrotropin Releasing Hormone	omurilik yaralanması olan hayvan deneklerdeki bazı uyumsuzluklar haricinde iyi	Hayır	Bir küçük araştırma tamamlandı, ama bugüne dek tekrarlanmadı	
	GK-11 (Gacyclidine) bir Glutamate (uyarıcı) amino asit antagonisti	İyi, ama daha çok hücre kültürü çalışmalarında; sınırlı sayıda omurilik yaralanmalı hayvan denekte	Hayır, sebep sonuç ilişkili istatistiksel destek haricinde bir istatistiksel benzerlik yok	2. Safha tamamlandı <sup>36</sup>	Hayır
	Minocycline (Minocin) bir tetrasiklin (antibiyotik) ve antienflamatuar	omurilik yaralanması olan hayvan deneklerdeki bazı uyumsuzluklar haricinde iyi	başka alanlarda kullanım için (örneğin, akne) çok sayıda değerlendirme birliğince onaylı	2. Safha için Kanada'da çalışmalar sürüyor	Hayır
	Erythropoietin (EPO) alyuvarları arttıran ve antienflamatuar etkisi olan bir böbrek hormonu	Sınırlı, kimi hayvan deneklerde uyumsuzluk var	anemi gibi bazı kan rahatsızlıklarında kullanılması uygun	Klinik öncesi; omurilik yaralanması için (bugüne dek) yapılan bir araştırma yok	Hayır
	Büyüme faktörlerini destekleyen hücrelerin nakli	Sınırlı, nöron kaybı yaratan MSS dejenerasyonlu hastalıklarda potansiyel fayda sağlayacağına dair artan kanıtlar mevcut	Henüz değil	Alzheimer'lı hastalarda 1. Safha çalışmaları yürütülüyor	Hayır

Deneyisel Müdahalenin Mekanizması	Tedavinin Adı	Çeşitli Çalışmalardan (omurilik yaralanması olan hayvan deneklerden) Klinik Öncesi Kanıtlar	Klinik Olarak Geçerlilik Kazanmış ve Satış için Onaylanmış (insan deneklerle uygun araştırma prosedürleri uygulanmış)	Klinik Araştırmanın Statüsü	Omurilik Yaralanması için Klinik Kullanım
<b>Tamir / Rejenerasyon (neuroproteksiyon veya plastisiteyi de destekleyebilir)</b>	Otolog (hastanın kendisinden alınmış) makrophağ nakli	sınırlı, aktive edilmiş makrofajların yararlı mı zararlı mı olduklarına dair karşıt düşünceler var	Henüz değil	1. Safha tamamlandı; 2. Safha çalışması kısmen tamamlandı (bütçe azlığı nedeniyle durduruldu)	Hayır
	Stromal (kök) kemik iliği hücrelerinin nakli	Sınırlı, naklin ardından bu hücrelere ne olduğuna dair karşıt fikirler var	Henüz değil	Brezilya'da 2. Safha çalışmaları sürüyor	Hayır
	İnosin, nükleosit ve kas pürin nükleotidi	İyi	Henüz değil	Multiple Skleroz için 2. Safha araştırmalar sürüyor, ama omurilik yaralanması için (bugüne dek) yapılan araştırma yok	Hayır
	Setrin (Rho antagonisti: hücre için sinyal yolu)	omurilik yaralanması olan hayvan deneklerdeki bazı uyumsuzluklar haricinde iyi	Henüz değil	1. Safha tamamlandı (toksik bir etkiye dair rapor yok)	Hayır
	Rolipram (bir antidepresan), c-AMP hücre için sinyal yolu ile etkileşimde	İyi	Japonya ve Avrupa'nın bazı kesimlerinde depresyona karşı kullanılmak üzere onaylandı	Başka rahatsızlıklara karşı kullanılmak üzere çok sayıda 1. ve 2. Safha araştırmaları var; omurilik yaralanmasına dair (bugüne dek) bir araştırma yok	Hayır
	ATI-355 (NOGO) MSS miyelininin engelleyici faaliyetlerini engelleyen bir antikör	İyi, MSS miyelininin vücut ekseninin büyümesini engellediğine dair güçlü kanıtlar	Henüz değil	Avrupa'da 1. Safha çalışmaları yürütülüyor	Hayır
	Kondroitinaz, bakteriyal enzim, sinir sistemi destek dokusundaki <u>astroitlerdeki</u> proteoglikanları azaltır	İyi, MSS yaralanması sonrasında astroitlerin tamirinin engellendiğine dair güçlü kanıtlar	Henüz değil	Klinik öncesi; omurilik yaralanması için (şimdilik) klinik araştırma yok	Hayır
	Embriyonik koklama korteksi hücrelerinin nakli	Sınırlı, bu hücrelerin nakil sonrası kaderlerinin ne olacağı ve bunların yararlı olup olmadıkları konularında karşıt fikirler var	Henüz değil	Rasgele kontrol araştırmaları gibi bir klinik araştırma (henüz) yapılmadı	Hayır, ama hastalar Çin'de tedavi için ücret ödüyorlar.

	Nazal koklama hücrelerinin (olfactory ensheathing cells) nakli	Sınırlı, yararlı olup olmadıklarına dair karşıt fikirler var	Henüz değil	1. Safha araştırma Portekiz'de tamamlandı, Avustralya'da ise sürüyor	Hayır, ancak Portekiz'de tedavi için ödeme yapan hastalar var.
	<u>Schwann hücrelerinin</u> nakli	İyi	Henüz değil	Hayır	Hayır
	İnsan kök veya progenitor hücrelerinin nakli (göbek bağı, sinir dokusu gibi embriyonik veya ebeveyn kaynaklarından alınan) (kitapta önceden de bahsedildi).	Sınırlı, ama klinik öncesi bilimsel inceleme için son derece aktif bir alan; pek çok kritik bilimsel detay hala bilinmiyor (örneğin nakil için tercih edilmesi gereken hücre tipi, kurtulma, ayırım, hücrelerin çoğalması, hücre fonksiyonlarının kontrolü).	Henüz değil	Rasgele kontrol testleri gibi bir klinik testi (henüz) yapılmadı, basılmadı da	Hayır, ancak Rusya ve Çin'de tedavi için ödeme yapan hastalar var
	Periferik sinir köprülerinin nakli	İyi, ama bazı aksonların ufak fonksiyonel iyileşmelerini de içeren anatomik gelişmeyle sınırlı	Hayır	Uygun klinik araştırma yapılmadı. Çoğu bilim insanı, sadece omuriliğin periferik sinir köprüleriyle tekrardan birleştirilmesinin tedavisel anlamda bir fayda sağlamasının zor olduğuna inanıyor	Hayır, ancak Tayvan ve Güney Amerika'da tedavi için ödeme yapan hastalar var
<b>MSS Plastisite arttırımı (ayrıca bkz. tamir / rejenerasyon)</b>	Aktif Rehabilitasyon	aktivite ve amaca yönelik çalışmanın yeni yerel MSS bağlantılarının oluşumuna katkıda bulunduğu dair çok güçlü kanıtlar var	Müdahalesiz rehabilitasyon stratejileri düzenleyici birlikler tarafından seyrek şekilde onaylanıyor	başka nörolojik bozukluklara (mesela, inme) dair çok sayıda klinik araştırma var	Evet, özellikle tamamlanmamış omurilik yaralanmasında
	Vücut Ağırlığını Destekleyici Koşu Bandı Çalışması	bu tür bir amaca yönelik rehabilitasyonun omurilik yaralanması ardından gelişme sağladığına dair çok güçlü kanıtlar var (özellikle de tamamlanmamış omurilik yaralanması)	Henüz değil	2. Safha çok merkezli çalışması, diğer aktif rehabilitasyonlardan daha etkin bir istatistiksel fayda saptanmadı; başka çalışmalar sürdürülüyor	Evet, özellikle tamamlanmamış yaralanmasında

Deneysel Müdahalenin Mekanizması	Tedavinin Adı	Çeşitli Çalışmalardan (omurilik yaralanması olan hayvan deneklerden) Klinik Öncesi Kanıtlar	Klinik Olarak Geçerlilik Kazanmış ve Satış için Onaylanmış (insan deneklerle uygun araştırma prosedürleri uygulanmış)	Klinik Araştırmanın Statüsü	Omurilik Yaralanması İçin Klinik Kullanım
<b>Yer Değiştirme veya Destek Fonksiyonu (Not: plastisiteyi destekleyebilir)</b>	Fonksiyonel Elektrikli Stimülasyon'un (FES) farklı fonksiyonel iyileşmelere yardım amaçlı pek çok yöntemi vardır. Çeşitli özellikli cihazlar üretilmiştir ve halen üretilmektedir. Bu cihazların etkinliği, teknolojinin, bireyin özellikli ihtiyacıyla ne oranda örtüştüğüne bağlıdır.	Bu cihazların kullanımını destekleyen basılmış veriler, bu yazının boyutlarını aşmaktadır. Daha detaylı bilgi, basılı makalelerden edinilebilir <sup>47,48</sup>			
	Frenik sinirin Fonksiyonel Elektrikli Stimülasyon'u (FES) (nefes almayı kolaylaştırıcı)	İyi	Evet, ama genelde çok sınırlı çalışmalar için	Çok sayıda ufak araştırma tamamlandı	Evet, yüksek servikal yaralanması ve bozulmamış frenik sinir aktivitesi olan az sayıda hasta üzerinde
	Sakral köklerin Fonksiyonel Elektrikli Stimülasyon'u (FES) (idrar torbası ve bağırsak fonksiyonunu destekleyici)	İyi	Evet	Çok sayıda ufak araştırma tamamlandı	Evet, az sayıda hasta üzerinde
	Eklemlili organ kaslarının Fonksiyonel Elektrikli Stimülasyon'u (FES) (el ve kol fonksiyonları ile ayakta durma ve yürümenin desteklenmesi)	İyi	Evet, ama genelde oldukça sınırlayıcı çalışmalarda	Çok sayıda ufak araştırma tamamlandı	Evet, teknolojiyen fayda sağlayan çok özel durumlar için
	Fampridine (4-aminopryrideine), zarar görmüş (demyelinated) aksonal liflerin iletim hızını artırır	İyi, kronik omurilik yaralanması olan iki hayvan denekte aktivite belirtisi	Hayır	Rasgele bir kontrol grubunu (RCT) içeren çok sayıda araştırma. Farklı klinik denemelerde karışık sonuçlar vermektedir. Şu sıralarda MS için geliştirilmektedir	Onaylanmadı, ancak bireysel temelde kullanılabilir
<b>Acıyı Hafifletme</b>	Gabapentin	İyi	Spesifik olarak omurilik yaralanması ağrısı için değil	kronik tamamlanmış omurilik yaralanmasında nöropatik acıyı azaltma amaçlı Gabapentin	Onaylanmadı, ancak bireysel temelde kullanılabilir

# 10. Klinik araştırmaya katılmadan önce sormanız gerekenler nelerdir? (*katılım kontrol listesi*)

Burada, sizi insanlı bir çalışmaya davet eden bir araştırmacıya sormanız gereken bazı sorular yer alıyor. Bu liste, size katılma ya da katılmama kararı için yardım edebilir.

## 1. Güvenlik

- Bu deneysel tedaviye ilişkin güvenlik riskleri var mı?
- Bu deneysel tedavi sonrasında durumum veya sağlığım kötüleşebilir mi?
- Kötüleşebilirse, bu deneysel tedaviye ilişkin riskleri anlatabilir misiniz?

## 2. Potansiyel faydalar

- Bu deneysel tedavinin muhtemel özellikli faydalarını tarif eder misiniz?
- Bu tedavinin ardından alabileceğim maksimum iyileşme düzeyini tarif eder misiniz?
- Potansiyel faydaların nasıl ölçüldüklerini tarif eder misiniz?
- Bu sonuç ölçümleri bir değerlendirme aracı gibi geçerli ve duyarlı mı?

## 3. Klinik öncesi kanıt

- Bu deneysel tedavinin yararlı olduğunu kanıtlayan klinik öncesi belirtileri tarif eder misiniz (omurilik yaralanması olan hayvanlar gibi)?
- Bu buluşlar bağımsız olarak tekrarlandılar mı?
- Eğer tekrarlandılarsa, bilim insanları arasında bu tedavinin fonksiyonel kazanımlarım için geçerli bir tedavi olduğunu gösteren bir fikir birliği var mı?
- Konuya dair olumsuz görüşler var mı ve bu görüşlerin benim bu tedaviyi kabul etmememi sağlayacak geçerlilik payları var mı?

## 4. Klinik araştırma protokolü

- Bu insanlı çalışma, geçerli bir düzenleyici birlik (Devlet) tarafından onaylanmış bir klinik araştırma mı?
- Bu klinik araştırmanın hangi insanlı çalışma safhasına dahil olduğunu tarif eder misiniz?
- Bu çalışmada bir kontrol grubu var mı?
- Kontrol grubuna rast gele atanabilir miyim?
- Herhangi bir sonuç belirtisi için ne kadar süreliğine inceleneceğim?
- Deneysel tedaviyi mi, kontrol tedavisini mi aldığımı bilecek miyim?
- Denetçi ve incelemeciler, hangi tedaviyi aldığımdan bihaber olacaklar mı?

## 5. Diğer Araştırmalara Katılım

- Bu klinik araştırmaya katılımım, diğer omurilik yaralanması klinik araştırmalara katılmamı engelleyecek mi?
- Kontrol grubuna atanırsam ve konu edilen deneysel tedavi, sonradan bu klinik araştırma programınca, sahip olduğum türdeki omurilik yaralanmaları için geçerli bir tedavi olarak onaylanırsa, sonradan bu tedaviyi alabileceğim mi?

## 6. Ödemeler ve ücretler

- Bu tedavi için ödeme yapmam gerekiyor mu?
- Bu çalışmaya katıldığım için başka ödemeler de yapacak mıyım?
- Bu çalışmaya katılmam nedeniyle doğan harcamalarım bana geri ödenecek mi (tedaviye katılmak için yapacağım ulaşım harcamalarım gibi)?

## 7. Tedavinin ve denetçinin bağımsız değerlendirmesi

- Bu tedavi ve sizin itibarınıza dair bana bağımsız bilgi verebilecek (bu çalışmada yer almayan) bilim adamı ve hekimlerin isimleri söyleyebilir misiniz?

# Peki, cevaplar ne olmalı?

Peki, biz yazarlara göre bu soruların cevapları ne olmalı? Aşağıda yer alanlar, bizim kişisel görüşümüzden bağımsız olarak düşünülmeyle beraber, omurilik yaralanmasıyla yaşayan kişinin kendisi tarafından değerlendirilmeli ve muhtemel yararlar ile olası riskler bu bağlamda düşünülmeli, buna göre hareket edilmelidir.

## 1. Güvenlik

a. *Bu deneysel tedaviye ilişkin güvenlik riskleri var mı?*

Cevap: EVET olmalıdır; kimse tam bir güvenliği garanti edemez, ancak klinik öncesi veya erken dönem Safhalarındaki klinik çalışmalarında bu tarz bir bilgi olmalıdır.

b. *Bu deneysel tedavi sonrasında durumum veya sağlığım kötüleşebilir mi?*

Cevap: yine EVET olmalıdır; biri size çok az risk olduğunu, ya da hiç risk olmadığını söylese, işte o zaman endişelenmelisiniz.

c. *Kötüleştirebilirseniz, bu deneysel tedaviye ilişkin riskleri anlatabilir misiniz?*

Cevap: denetçi, sizle bu tarz bir insanlı çalışmanın muhtemel riskleriyle ilgili detaylı şekilde konuşmalıdır.

## 2. Potansiyel faydalar

a. *Bu deneysel tedavinin muhtemel özel faydalarını tarif eder misiniz?*

Cevap: denetçi, en ufağından en büyüğüne tüm muhtemel fonksiyonel gelişimleri size anlatmalıdır.

b. *Bu tedavinin ardından alabileceğim maksimum iyileşme düzeyini tarif eder misiniz?*

Cevap: size çok büyük oranda iyileşme göstereceğinizi, hatta neredeyse eskisiyle aynı hale geleceğinizi söyleyen birinden sakınmalısınız, zira bu tedavilerin bu derece büyük bir etkileri olacağına dair hiçbir kesin kanıt yoktur, buna klinik öncesi yapılan hayvanlı deneylerde dahi rastlanmamıştır.

c. *Potansiyel faydaların nasıl ölçüldüklerini tarif eder misiniz?*

Cevap: denetçi, tedavi sonrasındaki gelişiminizin nasıl ölçüleceğine dair size birtakım ölçüm değerlerinden bahsetmelidir.

d. *Bu sonuç ölçümleri bir değerlendirme aracı gibi geçerli ve duyarlı mı?*

Cevap: denetçi, bu ölçüm prosedürlerinin iyi ve kötü oldukları alanları size anlatmalıdır, bildiğimiz gibi, hiçbir şey mükemmel değildir.

## 3. Klinik öncesi kanıt

a. *Bu deneysel tedavinin yararlı olduğunu kanıtlayan klinik öncesi belirtileri tarif eder misiniz (omurilik yaralanması olan hayvanlar gibi)?*

Cevap: denetçi, tedavilerin güçlü ve sınırlı tarafları da dahil olmak üzere önceki bulguları anlatmalıdır.

b. *Bu buluşlar bağımsız olarak tekrarlandılar mı?*

Cevap: bu sorunun cevabı olumlu da olabilir, olumsuz da; lakin bilim insanlarının bu tedavi veya yaklaşıma dair denemeler yaptıklarına ve yakın sonuçlar elde ettiklerine dair bulgular olmalıdır.

c. *Eğer tekrarlandılarsa, bilim insanları arasında bu tedavinin fonksiyonel kazanımlarım için geçerli bir tedavi olduğunu gösteren bir fikir birliği var mı?*

Cevap: bu sorunun cevabı da olumlu ya da olumsuz olabilir, ancak düşündüğünüz tedavinin, geçerli bir hedefi, omurilik yaralanması sonrasında fonksiyonel olarak daha iyiye götürmüş olduğuna dair yayımlanmış yazılar olmalıdır.



d. *Konuya dair olumsuz görüşler var mı ve bu görüşlerin benim bu tedaviyi kabul etmememi sağlayacak geçerlilik payları var mı?*

Cevap: denetçi, size tedavinin eksi ve artılarını içeren bir rapor sunmalıdır. Böyle bir hizmet yoksa sınırlamaları olmadığı öne sürülen her tür tedaviden kuşku duyun; bilim insanları genelde birbirlerine karşı çok eleştireldir. En güncel yazıları internetten takip edin (www.pubmed.gov iyi bir başlangıç noktasıdır). Eğer anlamadığınız tıbbi ya da biyolojik terimlerle karşılaşırsanız, doktorunuza danışabilirsiniz.

#### 4. Klinik araştırma protokolü

a. *Bu insanlı çalışma, geçerli bir düzenleyici kuruluş tarafından onaylanmış bir klinik araştırma mı?*

Cevap: Evet olmalı ve denetçi de sizi bir an önce bu konuda bilgilendirmelidir. Bu durumda cevap belirsizse, endişelenmelisiniz.

b. *Bu klinik araştırmanın hangi insanlı çalışma safhasına dahil olduğunu tarif eder misiniz (2. Safha mı, 3. Safha mı)?*

Cevap: evet ve hemen olmalı, istediğiniz tüm detaylar size sağlanmalı.

c. *Bu çalışmada bir kontrol grubu var mı?*

Cevap: EVET olmalı. Olmadığı takdirde bu bir 1. Safha "Açık etiketleme" çalışmasıdır (sadece güvenlik ön planda). Eğer cevap bu şekilde değilse bu insanlı çalışma bir klinik araştırma olamaz ve endişelenmenizi gerektirir.

d. *Kontrol grubuna rast gele atanabilir miyim?*

Cevap: 3. Safha araştırmaları için EVET olmalı, Aksi bir cevapta bu klinik araştırmanın geçerli olmadığı anlaşılabilir.

e. *Herhangi bir sonuç belirtisi için ne kadar süreliğine inceleneceğim?*

Cevap: tedavinin minimum 6 ay ile 1 yıl sonrasına kadar olmalıdır. Ayrıca tedavi öncesinde birkaç haftalık bir hastanede yatış dönemi de gerekli olabilir. Sonrasında da, belirli zaman aralıklarıyla kontrol amaçlı değerlendirmeler için geri çağrılabilirsiniz. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde, tüm araştırma protokolüne uymayı da taahhüt etmiş sayılırsınız, hatta hiçbir fayda görmediğinize inansanız bile. Bir çalışmanın ortasında araştırmadan ayrılan hastalar, tüm çalışmayı engellemiş olurlar.

f. *Deneyssel tedaviyi mi, kontrol tedavisini mi aldığımı bilecek miyim?*

Cevap: Fiziksel olarak uygun şartlar varsa, cevap EVET olmalıdır. Eğer cevap bu değilse, bu bir 1. Safha araştırması olmalıdır. Eğer araştırma 1. Safha değilse, bu geçerli bir araştırma değildir ve endişelenmeniz gerekir. Bazen istemeseniz de hangi grupta olduğunuzu bilirsiniz, ancak araştırma analizi tamamlanana kadar, deney ya da kontrol grubunda olduğunuz bilgisini araştırmacılara söylememeniz istenir.

g. *Denetçi ve incelemeciler, hangi tedaviyi aldığımdan bihaber olacaklar mı?*

Cevap: bu bir 1. Safha araştırma değilse, kesinlikle EVET olmalıdır, aksi takdirde bu geçerli bir araştırma değildir ve endişe duymanız gerekir.

#### 5. Diğer Araştırmalara Katılım

a. *Bu klinik araştırmaya katılımım, diğer omurilik yaralanması klinik araştırmalarına katılmamı engelleyecek mi?*

Cevap: EVET, bu bir ihtimaldir. Denetçi, gelecekte ne tür araştırmaların dışında tutulmanız gerektiğine karar vermelidir.

b. *Kontrol grubuna atanırsam ve konu edilen deneyssel tedavi, sonradan bu klinik araştırma programınca, sahip olduğum türdeki omurilik yaralanmaları için geçerli bir tedavi olarak onaylanırsa, sonradan bu tedaviyi alabileceğim miyim?*

Cevap: omurilik yaralanması durumunuz değişmedikçe ya da omurilik yaralanması sonrasında tedavi için kısıtlı zaman varsa ve süre artık aşılmışsa, cevap EVET olmalıdır. Genelde, bir

deneysel tedavi düzenleyici birim tarafından klinik kullanım için onaylandıysa, tedavi için hak kazanmışsınızdır demektir.

#### 6. Ödemeler ve ücretler

a. *Bu tedavi için ödeme yapmam gerekiyor mu?*

Cevap: HAYIR olmalıdır. Eğer cevap evetse, bu geçerli bir klinik araştırma değildir ve endişelenmeniz gerekir.

b. *Bu çalışmaya katıldığım için başka ödemeler de yapacak mıyım?*

Cevap: klinik araştırmaya ilişkin prosedürler için bir ödeme yapmanız gerekmez, ama sizin ya da sigorta şirketinizin, mevcut tıbbi hizmet bedeli için bir ücret ödemeniz gerekebilir.

c. *Bu çalışmaya katılmam nedeniyle doğan harcamalarım bana geri ödenecek mi (tedaviye katılmak için yapacağım ulaşım harcamalarım gibi)?*

Cevap: EVET olmalıdır.

#### 7. Tedavinin ve denetçinin bağımsız değerlendirilmesi

a. *Bu tedavi ve sizin itibarınıza dair bana bağımsız bilgi verebilecek (bu çalışmada yer almayan) bilimci ve klinikçi isimleri söyleyebilir misiniz?*

Cevap: EVET olmalıdır ve siz de çalışmanın güvenilirliğini ve araştırmacıların geçerliliğini internet aracılığıyla kolayca onaylayabilmelisiniz.

## 11. Seçilmiş terimler sözlüğü

[sayfa numaraları terimin bu dökümanda hangi sayfada ilk kez kullanıldığını gösterir; sayfa numarası olmayan terimler deneysel tedavinin tartışmasında kullanılmış ve genellikle referansınız için sunulmuştur]

Günlük Yaşam Aktiviteleri (ADL): Kendi kendine yetmek ile ilgili aktiviteler, giyinmek, yemek ve diğer yardımcı yaşamını ideme ile ilişkili beceriler. [p.22]

Yürüme: Yürüteç yada kol değneği gibi aletlerin yardımı olsun yada olmaksızın yürümek.

ASIA (Amerikan Omurilik Yaralanması Topluluğu): Doktorlar ve omurilik yaralanmalarının tedavisi ile uğraşan diğer tıbbi uzmanlardan oluşan bir grup. Daha fazla bilgi için ASIA web sitesine bakınız: [www.asia-spinalinjury.org](http://www.asia-spinalinjury.org) [p.11]

ASIA Yetersizlik Skalası (AIS): Bir spinal yaralanmanın şiddetini ya da miktarını tanımlamak. AIS skalası ve klinik değerlendirme protokolünün bulunduğu bir broşür ve eğitici el kitabı mevcut ([www.asia-spinalinjury.org/publications/index.html](http://www.asia-spinalinjury.org/publications/index.html)). [p.11]

AISA A: Sakral S4-S5 seviyesinde motor ve duyu fonksiyon yok. AIS-A olarak ta bilinir.

AISA B: Sakral S4-S5'in de dahil olduğu nörolojik seviyenin altında bazı duyu fonksiyonları mevcut, fakat motor fonksiyon yok. AIS-B olarak da bilinir.

AISA C: Nörolojik seviyenin altında bazı motor fonksiyonlar mevcut, fakat tutulmuş anahtar kasların kuvvet skoru 3'ün altında, yani non-fonksiyonel (Figur 1). AIS-C olarak ta bilinir.

AISA D: Nörolojik seviyenin altında bazı motor fonksiyonlar mevcut, fakat tutulmuş anahtar kasların kuvvet skoru 3 yada üstünde, bu fonksiyonel olarak sınıflandırılır (Figur 1). AIS-D olarak da bilinir.

AISA E: Normal motor ve duyu fonksiyon mevcut. AIS-E olarak ta bilinir.

ASIA değerlendirmesi omurilik yaralanmalarının nörolojik ve fonksiyonel sınıflamasında uluslararası standartların temellerini düzenler (ASIA uluslararası standartları). Onlar vücudun tümündeki 28 dermatom da dokunma ve iğne ile duyu yanıtına nitelikli bir derecelendirme ve vücuttaki kasların kasılma gücünü temsilen, öncelikle tanımlanmış özel bir spinal seviyede, vücudun her bir yanı için üst ekstremitede (C5-T1) 5 adet ve alt ekstremitede (L2-S1) 5 adet, 10 (anahtar) kas ile nitelikli bir derecelendirme getirmektedir.

ASIA Motor Skoru: Özel bir spinal seviyede innerve edilen ve öncelikle tanımlanarak saptanan kas grupları 0 (tespit edilebilir kasılma yok) ve 5 (aktif ve maksimum dirence karşı tam hareket) arasında skorlanmıştır. C5-T1 ve L2-S1 test edilmiş, verilen 10 seviyede her vücut yarısı için mümkün olan maksimum skor 100 olmuştur. Alt Ekstremit Motor Skoru (LEMS) ayak ve bacak kaslarını temsilen ASIA motor Skoru skalasına göre maksimum 50 puandır. Üst Ekstremit Motor Skoru (UEMS) el ve kol kaslarını temsilen ASIA motor Skoru skalasına göre maksimum 50 puandır.

Motor Seviye bir üst spinal segment anahtar kas grubu normal iken (=5), anahtar kas gücünün 3 ve üzerinde olduğu gösterilen en kaudal (en alt) spinal seviyedir [p.23].

ASIA Duyu Skoru: C2 den S4-5'e kadar her spinal seviyedeki dermatomda iki nokta duyarlılığı ve iğne duyusu için bir nokta test edilerek hesaplandı. Her noktaya 0 dan (duyu yok) 1 (anormal duyu) ve 2 (normal duyu) ye kadar puan tahsis edildi. Bu iki nokta duyarlılığı ve iğne duyusu için her vücut yarısına maksimum 56 puan ve toplam maksimum 112 puan vermeyi mümkün kıldı. Duyu seviyesi: iki nokta duyarlılığı ve iğne duyusu 2/2 normal puana sahip en kaudal (alt seviye) dermatoma uyan spinal segmente göre tanımlandı. [p.11]

Yardımcı, Uyum sağlayıcı, Destekleyici, Koruyucu Aletler: donanım ve ekipmanlarının sağlanmasında ve görev yada işlerin yerine getirilmesinde yardımcı şahıslar kullanıldı. [p.10]

Astroisitler: Bakınız Glia. [p.28]

Otonomik Disrefleksi: Otonomik refleks ağrı yada rahatsızlığa cevap olarak ve genellikle paraliz seviyesinin altından köken alarak kan basıncında ani ve şiddetli bir yükselmeye neden olur. Otonomik disrefleks, sıklıkla T6 üstü spinal kord yaralanmalarında ve genellikle yaralanmadan sonraki 4-6 aydan sonra ortaya çıkan medikal bir komplikasyondur. Tetrapleji durumunda otonom sinir sistemi refleksi geri çevirecek durumda olmadığından daha sık karşımıza çıkar. Fazla dolu mesane ya da barsaklar tarafından oluşur, yaygın terleme, kızarma, ve/yada şiddetli baş ağrısı görülür. Bu tıbbi bir acildir ve tedavi edilmezse ölüme yol açabilir [p.19].

Denge: Kişinin yerçekimine karşı durağan (ör: otururken) ve hareket halinde (ör: yürürken) vücut kararlılığını sürdürme yeteneği [p.24].

Belmont Raporu: Geçmişte Birleşik devletler sağlık, eğitim ve refah departmanı (Sağlık ve insan servisleri departmanı olarak değiştirildi) tarafından yayımlanan "İnsanlığı koruma konulu araştırma için etnik prensipler ve klavuzlar" isimli bir rapor düzenlendi. Bu yayıma [www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm](http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm) adresinden ulaşılabilir (helsinki deklarasyonu nu da inceleyiniz) [p.18].

Önyargı: Bir klinik deneyin tasarımı, yapımı, analiz, ve sonuç çıkarma aşamalarının herhangi birinde tedavi etkisinin (tedavi kârı) gerçek değerinden (örneğin yasal kanıt olmadığında bir kazanç talep etmek) farklı bulma eğiliminde olunması [p.15].

Kör Değerlendirme: Bu değerlendirmede klinik araştırmadaki araştırmacı da denek te deney ya da kontrol grubunda olup olmadıklarını bilmezler ve sormazlar. Kör değerlendirmeler bir deneysel çalışmanın analizinde mevcut bir önyargıyı azaltmakta önemlidir. Farklı seviyelerde kör değerlendirme vardır:

Tek Kör Çalışmalar: Ya klinik araştırmacı yada denek , ikisi aynı anda olmamak koşulu ile, kördür [p.14].

Çift Kör Çalışmalar: Ne deneye katılan denek ne de araştırmacı kurumda çalışanlar, sponsor şirketler araştırma süresince hiçbir deneğin aldığı tedaviden haberdar değildirler. İdeal körlük denekler, araştırmacılar, araştırma görevlileri ya da klinik çalışanlarının kişisel deneyim, görünüm, zamanlama, ya da ilacın verilmiş metodları ile ayırt edilemez [p.14].

Ayrıca Bakınız: Açık Etiket

Kauda Equina Sendromu: Lomber ağrı, fekal ve üriner inkontinans ve yumuşak ve sert dokunun proliferasyonu ve sıkça lumbosakral vertebra yada disk hasarı ile beraber olan muhtemel nörolojik defisit ile karakterize ilerleyici nörolojik bir sendromdur. (ayrıca bakınız Konus Medullaris)

Santral Sinir Sistemi (CNS): Beyin ve omurilik. CNS'ye gelen yada giden ileti sinirlerle periferik sinir sistemine yönlendirilir (PNS) [p.19].

Klinik Son nokta: Bir klinik çalışmanın bir hastanın (deneğin) sağkalımı yada fonksiyon kazanımı gibi özellikli ya da hedeflenen getirisi. Klinik araştırmanın sonucu genellikle önceden kararlaştırılmış klinik son noktaya ulaşmış deneysel tedavi grubunda yer alan insanların sayıları ile kontrol grubundan aynı klinik sonuca varan insan sayıları arasındaki istatistiksel geçerli farkı değerlendirir [p.14].

Klinik Çalışma: Yeni bir tedavi ya da ilacın tesirini saptamak amacıyla insan kaynaklı bir araştırma çalışması. Bakınız bölüm 4. [p.10].

Tam ve Tam olmayan SCI: Omurilik yaralanmasının ciddiyetini tanımlamakta kullanılan terimler. Teknik olarak, sakral (en kaudal) spinal segmentlerde motor ve duysal fonksiyon korunmadı ise SCI tam olarak sınıflanır. Tam olmayan SCI alt sakral spinal seviyede (S4/5) bazı motor ya da duysal fonksiyonların bulunması halidir. Tam olmayan SCI'de korunmuş fonksiyonun derecesi çok çeşitlilik gösterebilir [p.12].

Konus Medullaris: Konus medullaris omuriliğin son uç noktasıdır. İlk lomber vertebra (L1) yakınlarındadır. Omurilik sona erdikten sonra, lomber ve sakral spinal sinirler spinal kanal içinde kauda equina olarak adlandırılan sinir sarkaçları olarak devam eder [p.11].

Kontrol: Klinik bir çalışmadaki deneysel tedaviyi almayan karşılaştırma grubudur. Kontrol grubu plasebo, başka bir tedavi yada güncel omurilik yaralanması için öngörülen tedavi dışında ilave hiçbir tedavi almayan grup olabilir. Deneysel tedavi grubu olan deneklerin sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırılır. Kontrol grubu kullanmak araştırmacıların yeni deneysel tedavinin omurilik yaralanmasının tedavisinde klinik (fonksiyonel) faydasının olup olmadığına istatistiksel olarak karar vermesini sağlar [p.14].

**Dermatom:** Spinal kordun bilinen bir segmentinden spinal kanala giren tek bir spinal sinirin duyu lifleri ile innerve ettiği deri alanına verilen isimdir. Dermatom haritası (bakınız şekil 2) insan vücudunun çeşitli duyu alanları boyunca ölçümler sonucunda çizilmiştir. [p.35].

**Tanı:** Bir kısım işaret, semptom, sendrom yada kategorilerin kuşattığı bir etikettir. Hasta muayenesi ve anamnez gibi tanısall süreçler sonunda varılan karardır [p.23].

**Disk:** Herniye diske bakınız.

**Dislokasyon:** Spinal kolondaki vertebral kemiklerin olağan düzenli komşuluğunun bozulması.

**Çekme:** Vertebral segmenti çevreleyen parçaların çekme hareketi.

**Ödem:** Sıvı birikimidir, sıklıkla travma sonrası oluşan enflamatuvar süreç sonrası ortaya çıkar [p.23].

**Elektrofizyolojik Testler:** Komşu vücut fonksiyonlarının çalışıldığı elektriksel testlerdir, SSS ve periferik sinir sisteminin elektrik uyararla çalışması, tedavi edici elektrik akımı kullanımı gibi [p.22].

**EMG (yada Elektromiyelografi):** Bir kas aktivitesi ile (kasılma gibi) ortaya çıkan elektrik sinyallerinin kaydedilmesidir [p.23].

**Uyarılmış Potansiyeller:** Beyin (skalp üzerine yerleştirilen elektrotlarla) yada bir periferik sinirin ağrısız bir elektrik aktivite yada manyetik uyararla uyarılması sonucu kaydedilen elektrik sinyalleridir. Örneğin, bir somatosensör uyarılmış potansiyel (SEP yada SSEP) skalp üzerinden verilen elektrik uyarı ile beyin korteksinden çıkan uyarının iletim yolunu kullanarak bir periferik bir sinire ulaşıncaya kadar cevabı kaydedilir ve uyarın yolu ile iletim yolu test edilir. Bir motor uyarılmış potansiyel (MEP) motor korteksin (kafa ildi üzerinden) magnetik yada ağrısız bir elektrik uyararla uyarılması ile periferik bir sinir yada kastan sinyallerin kaydedilmesi ve hareket ettirici motor yolların test edilmesidir. [p.23]

**Fonksiyonel Elektrik Stimulasyon (FES):** omurilikten çıkan periferik sinirlerde tedavi amacıyla elektrik kullanımıdır. Bir kullanımı da periferik bir sinire özgü zayıf yada paralize kasin fonksiyonel ve anlamlı hareket etmesini sağlamaktır (solunum için Phrenic sinir FES uygulaması gibi) [p.26].

**Fonksiyon Bağımsızlık Ölçütü (FIM):** İnsanlarda sakatlığa yol açan ciddi bir hastalık sonrası söz konusu ciddi kuvvetsizliğin kaydedilmesidir. İstatistiksel ve klinik açıdan farklı göstergelerden oluşan 18 FIM ögesi tanımlanmıştır. Motor fonksiyonlar için 30 sakatlık ögesi tanımlanmıştır. Kognitif fonksiyonlar için 5 sakatlık ögesi tanımlanmıştır. FIM omurilik yaralanmasında gibi tek bir güçsüzlük durumu için düzenlenmemiştir [p.22].

**Fonksiyonel İyileşme:** Fiziksel hareket, aktivite yada görevin yerine getirilmesinde tipik bir düzelme gelişmesi durumudur [p.26].

**Yürüme Şekli:** Bir kişni yürüme davranışının karakteristik ritmi, temposu, adımları, uzun adımları ve hızıdır.

**Glia:** SSS'nin genellikle ileti taşımayan hücreleridir. Glia hücrelerinin asıl görevi nöronlar için fiziksel destek görevi görmektir. Diğerleri ise beyin çevre dokusunda düzenleyici rol, özellikle de nöronal sıvı dolaşımı ve nöronlar arasındaki bağlantılarda rol almaktır. Glia mental gelişimde önemli role sahiptir. Bazı fonksiyonları SSS ve periferik sinir sistemi travmaları sonrası tamir sürecinde çok önemlidir. SSS'de 3 ana tip glia hücresi vardır. Astrositler, mikroglia ve oligodentrositler. Astrositler de spinal travma sonrası, muhtemelen hasarı sınırlamak için, enflamatuvar değişiklikler (reaktif) olabilir , fakat bu reaktif astroglisis onarımı da bloke ediyor olabilir. SSS'nde mikroglia makrofajlarla benzer fonksiyona sahiptir, onlar beyni ve spinal kordu yabancı madde ve hücrelerden korur ve ölmüş yada hasarlanmış hücreleri SSS'den uzaklaştırır. Oligodentrositler aksonların etrafındaki myelin kılıfları düzenler. Myelin bir akson boyunca uyarılarn iletimini hızlandırır, fakat büyüme sürecinde spontan akson büyümesini de sınırlandırabilir (genellikle bu iyi bir durumdur). Spinal bir yaralanmadan sonra, myelinin hasarlı sahayı doldurarak fonksiyonel onarım görevi üstlenir. Schwann hücreleri tarafından düzenlenen, myelin ile çevrilmiş periferik motor yada duyu sinir aksonalarında travma sonrası tamir olabilir [p.25].

**İyi İmalatlı Ürünler (Good manufacturing product: GMP):** Regülasyonu düzenlemek, kurallar ve ilaç maddelerinin üretimi için ilkeler belirlemek, medikal cihazlar, teşhis yöntemleri belirlemek ve beslenmenin düzenlenmesi. Birleşik Devletler GMP'si, farmakolojik ürünlerin kontrol ve dağıtımı ve kalite kontrol testlerini ihtiva eden 'cGMP' yada 'geçerli İyi İmalatlı Ürünler' GMP'sini onaylandı [p.17].

**Helsinki Deklerasyonu:** Helsinki deklasyonu dünya sağlık kuruluşu ve insan deneyimlerini göz önüne alan medikal komitesi tarafından etik prensiplerin düzenlendiği bir toplantıdır. Orijinal yazılımı 1964 Haziran ayıdır ve bugüne dek üzerinde bir çok kez düzenleme yapılmıştır. Tıp doktorlarının ve araştırmacıların kapsayan tavsiyelerine dair rehber [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm) (Belmont Raporu olarakta bilinir) adresinde bulunabilir [p.18].

**Herniye Disk:** Vertebralar arasındaki bir spinal diskin prodrüde olması, spinal korda yada sinir köküne bası uygulaması ve ağrı, kuvvet kaybı gibi bulgular oluşturmasıdır.

**ICH:** İnsanlık kullanımı için Uluslararası farmakolojik teknik ihtiyaçların tescili konferansı. ICH Avrupa, Japonya ve Kuzey Amerika'daki farmakoloji endüstrisindeki kural koyucu uzmanları bilimsel tartışma ve ürün kayıtlarının düzenlenmesi için biraraya getirdi. Amaç yorumlarda ve teknik rehberlerin kullanımında ve farmakolojik ürün kayıtları için şartnameler oluşturmakta kurallar oluşturmayı tavsiye etmekte. Bu tarz objektif kurallar daha ekonomiktir ve insan, hayvan ve materyal araştırmalarının etik kullanımını sağlar, ve global gelişmede gereksiz

gecikmelere engel olur, ve geçerli yeni ilaçların kalitesi, güvenliği ve etkinliğinin korunmasını sürdürmeyi sağlar, ve toplum sağlığını koruma zorunluluğunu düzenlerler. www.ich.org. [p.19]

Tam Olmayan Spinal Kord Yaralanması: Bakınız Tam ve Tam Olmayan Spinal Kord Yaralanması [p.12]

Kinematik: İnsan vücudunun tamamı yada bir kısmının hareketli olmasıdır. Hareketin kinematik analizi ileri teknik değerlendirme gerektirir. Bilgisayar ortamında oluşturulan görüntülerle daha kolay ve daha hızlı bir hale gelmiştir.

Mikroglia: Bakınız Glia. [p.25]

Mikrovolt, Milivolt: Bir mikrovolt voltun milyonda biridir; bir milivolt voltun binde biridir.

Motor-Uyarılmış Potansiyeller: Bakınız Uyarılmış Potansiyeller [p.23]

Myelin: Bakınız Glia [p.25]

Spinal Yaralanmanın Nörolojik Seviyesi: Genel olarak vücudun her iki yanında normal duysal ve motor fonksiyona sahip spinal kordun en alt segmentini ifade eder. Halbuki, normal fonksiyonlu spinal seviye vücudun her yanında genellikle farklı bulunur. Bu nedenle dört farklı segmentin üstünde kararlaştırılan nörolojik seviye belirlenmeli ve bu segmentlerin her biri ayrı ayrı kaydedilmelidir ve tek bir seviye tanımlaması kullanılmamalıdır. Not: spinal kolon (omurga) yaralanmasının seviyesi omurilik yaralanmasının nörolojik seviyesi ile uyumlu olmayabilir.

Nöron: Beyni, spinal kordu ve periferik sinirleri oluşturan uyarı-ileten hücrelerin her biri (sinir hücresi olarak adlandırılır). Duyusal nöronlar SSS duyu organlarından (deri, kas gibi) bilgi alır, motor nöronlar SSS'den kaslara ve bezlere uyarı taşır, ve internöronlar SSS'deki (beyin ve omurilik) duyu ve motor nöronlar arasında nöronlar arası ileti uyarıları taşır. Tipik bir nöronu dentritler (uyarı alımı ve aralarındaki iletim lifleri), bir hücre gövdesi (dentritlerden ileti alan bir çekirdek), ve bir akson (akson terminalinden hücre dışına sinir uyarılarını ileten bir lif) oluşturur. Akson ve dentritler birlikte sinir lifleri olarak belirtilir. Uyarılar akson terminal kavşaklarından (nöronlar arası yada bir nöronla bir hedef hücre arası kavşaklar) salınan kimyasal nörotransmitterler ile taşınır. Büyük aksonların yalıtımı glia hücrelerinden oluşan myelin kılıfları ile olur (bakınız Glia). [p.25]

Nöropatik Ağrı: Genellikle kalıcı yanma ve/veya 'batma ve içnelenme' ve/veya 'elektriklenme' hisleri olarak algılanır. Fark, 'alışılmış' ağrı ağrı sinirlerinin uyarılarından dolayıdır, nöropatik ağrı sırasında ise aynı bölgedeki ağrı ve ağrı dışındaki omurilik ve beyin için beklenmeyen normal duyu sinirlerinin (dokunma, sıcak, soğuk gibi) uyarıların sık bir sonucudur. Spinal kord yaralanması sonrası, nöropatik ağrı yaralanma seviyesi üstündeki korunmuş bölgenin 'üst seviyesinde', yaralanma ile 'aynı seviyede' veya yaralanmadan daha 'alt seviyede' ortaya çıkabilir. Bu beyin yada omurilikte ortaya çıkan ağrıya santral ağrı da denir. Nöropatik ağrının karakteristiği normal bir uyarı ile (ışık gibi zararsız bir uyarı) ağrının algılanmasıdır; bu allodinia olarak isimlendirilir. [p.30]

Nutrasötik: İlaç olmayan, artırılmış yada salınmış formda geliştirilmiş ve sağlığı geliştirmek ve daha iyi yapmak niyetiyle karıştırılmış ağız yoluyla verilen maddeler. Bu maddeler daima kontrol edilmiş yada satıştan önce devletin sağlığı düzenleyen kurumları tarafından denenmiş değıllerdir. Bir nutrasötik bir besinin özel bir komponenti olabilir, somon ve diğere soğuk su balıklarından elde edilen balık yağındaki Omega-3 gibi.

Ödem: Bakınız Ödem.

Oligodentrosit: Bakınız Glia [p.25]

Açık etiket: Hem araştırmacı hem de araştırmaya katılan denek verilen tedaviyi bilir. Bakınız Kör değerlendirme [p.14]

Ağrı: Nöropatik ağrıya bakınız [p.30]

Parapleji: Bu terim üst ekstremitelerde seviye altında motor ve/yada duysal kayıp yada alt ekstremitelerde motor ve/yada duysal kayıp ifadesi için kullanılır. Bu durum spinal kordta C8 altı hasarlarda ve konus medullaris yada kauda equina hasarlarında oluşur.

Denetlemek: Okunan ve uzmanlar tarafından bilimsel ölçüm ve standartlar ışığında değerlendirilen bir bilimsel ön çalışma yada ana çalışma [p.10]

Farmakodinamik: İlaçların biokimyasal ve fizyolojik etkileri ve ilaçların etki mekanizmaları ve birbirleriyle etkileşim mekanizmaları ile ilaç konsantrasyonu ile etki arasındaki ilişkiyi değerlendiren bilim. [p.13]

Farmakokinetik: Vücuttaki ilaçların eliminasyon yolları, absorpsiyon süreleri, vücut dokularında dağılımları, yıkım süreleri, atım yollarını inceleyen bilim. [p.13]

Preklinik: İnsan çalışması öncesi çalışılacak konu hakkında mevcut deneyim ve bilgileri arttırmak için hayvanlar yada hedef hücreler üzerinde in vitro kültür ortamlarında yapılan çalışmalar. [p.10]

Plasebo: İnaktif ve deneyi yapılan maddeyle görünüm olarak benzeyen fakat hastalık için fizyolojik bir iyileşme sağlamayan bir madde. Plasebo etkisi fiziksel yada psikolojik bir etkidir. Maddenin tedaviye fizyolojik etki sağlamadığını göstermek için kullanılır. Bir plasebo ilacı yada sahte cerrahi müdahale fizyolojik ve psikolojik etkiyi ayırt etmekte yardımcıdır.

Plastisite: SSS organizasyonundaki değışiklikleri tanımlar; örneğin, SSS hasarı sonrası nöron yada glia hücreleri üzerinde ve ileti yollarında yada SSS deki öğrenmeyi etkileyecek spesifik fonksiyonların kontrolü üzerinde

değişiklikler oluşur. SSS plastisitesinin en sık ve süpriz verici sonucu belirli bir fonksiyon lokalizasyonunun deneme ve çalıştırma sonucu beyin içindeki başka bir lokalizasyona kaymasıdır. Plastisite konsepti moleküler ve fonksiyonel olaylara uygulanabilir. Bu fenomen komplekstir ve organizasyonun birçok seviyesini, oluşan yeni durumları ve yeni gelişen nöronal yolları içine alacak şekilde geniş kapsamlıdır. Asıl önemli şey erişkin SSSnin değişmez nöral bağlantılarının olmadığıdır. Biz yaralanmış yada normal omurilik ve beyindeki nöral plastisiteyi etkileyen durumların tamamını bilmemekteyiz. Erişkin beyin yada omuriliğinde nörogenesis 'yeni nöron oluşması' için kanıtlar vardır. [p.29]

Prospektif (ileriye dönük): Klinik bir çalışmada bunun anlamı, deneysel çalışmanın ileriye dönük olmasıdır. Buna karşın geriye dönük bir çalışma verileri bulunan bir hasta grubunun geçmiş hikayesine bakılarak yapılır. İleriye dönük bir çalışmada veri toplama ve analiz yöntemleri çalışma başlamadan önce belirlenir. Daha sonra hastalar rastgele seçilerek deneysel tedavi yada kontrol tedavisi gruplarına ayrılırlar, sonuçlar prospektif (ileriye dönük) olarak toplanır. Bakınız kontrol denekler, plasebo, RCT. [p.14]

Quadripleji: Bakınız tetrapleji

Hareket Alanı (ROM): Uzayda mesafe ve açı ilişkisi ile bir kişinin bir eklemi hareket ettirebilmesini tarif eder. [p.26]

Rastgele Kontrollü Deney: Rastgele seçilmiş deneysel tedavi yada kontrol (plasebo) tedavisi verilen grupları içeren klinik araştırmadır. Önemli klinik araştırmalarda en önemli basamaklardan birisidir (Faz 3 araştırma). [p.14]

Schwann Hücresi: Bakınız Glia. [p.25]

Omurilik Bağımsızlık Ölçütü (SCIM): Fonksiyonları ve daha hassas görünen günlük aktiviteleri değerlendirerek omurilik hasarını fonksiyonel bağımsızlık ölçütünden daha kesin belirlemek için kullanılan bir skaladır. Omurilik bağımsızlık ölçütü çok ülkeli katılımlar ile yeni düzenlemelere gitmektedir. SCIM 100 puan ve 18 aktivite üzerinden spinal kord hasarı için özel olarak geliştirilmiş bir sakatlık skalasıdır.

- 1 Kendi kendine bakım (yemek, banyo, giyinme, kişisel bakım) maksimum 20 puan
- 2 Solunum ve sfinkter kontrolü (solunma, mesane, bağırsak, tuvalet kullanımı) maksimum 40 puan (klinik olarak değerlendirilir)
- 3 Hareketlilik (banyoda, yer değiştirirken, içerde ve dışarıda, tekerlekli sandalye, yürüme) maksimum 40 puan [p.22]

Sahte Operasyon Yöntemi: Deneğe cerrahi uygulanır ancak tedavi verilmez. [p.15]

Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyeller: Bakınız uyarılmış potansiyeller [p.21]

Spastisite: Beyin yada spinal kord hasarı sonrası kas hareketlerine engel olacak ölçüde istem dışı tonus artışı olması durumudur. Karakteristikleri derin tendon reflekslerinde artış, pasif gerim direnci, sustalı bıçak fenomeni ve klonus bulunmasıdır (Kol ve bacak kaslarında kas tonusunda ani artış ve azalmalar görülür). Omurilik yaralanmasından sonra spastisitesi olanlarda klonus sık görülür. Spastisitenin daha spesifik tanımı hız bağımlıdır ve pasif kas gerilmesine karşı gelişen artmış dirençtir. Diğer bir deyimle, spastik bir kas gerildiğinde normale göre kası hareket ettirmek çok zordur. Kası ne kadar hızlı gererseniz, kasın hareket ettirilmesi de o kadar zor olur. [p.19]

Vekil (Yerine Geçme) Etkisi: İlaçların biyolojik aktiviteleri hastanın ileride beklenen klinik durumunu taklit edebilir. Uzun süreli klinik sonuç alınmadan ilacın etkili olup olmadığını gösterebilir. Uygun vekil kullanılması ile klinik araştırma için gereken zaman kısaltılabilir ve muhtemel etkinlik gösterilebilir. Uygun vekil faz 2 çalışmalarda kullanılır. [p.22]

Tetrapleji (Quadripleji olarak da bilinir): Bu terim omurilik hasarı sonucu üst ekstremiteler, bacaklar ve pelvik organlardaki motor ve/veya duyu fonksiyon kaybını ifade etmek için kullanılır. Burada kastedilen kord hasarı C8 seviyesi ve üzerindedir. [p.10]

Kısmi Korunmuş Alan: Bu terim yalnızca omurilik hasarının tam olduğu durumlarda ve nörolojik hasar seviyesinin birkaç seviye altında motor ve duyu fonksiyonunun kısmen korunmuş olduğu durumlarda kullanılır.

## Referanslar

- 1 Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102007
- 2 Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial outcome measures. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102008
- 3 Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102009

- 4 Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial design. *Spinal Cord* advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102010
- 5 for examples, see [www.campaignforcure.org/globalsum.htm](http://www.campaignforcure.org/globalsum.htm)
- 6 Marino R, Barros T, Bioering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (6th ed). *Journal of Spinal Cord Medicine* 2003 26 (Suppl 1): S49-S56.
- 7 Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, Ditunno J, Dudley G, Elashoff R, Fugate L, Harkema S, Saulino M, Scott M. Spinal Cord Injury Locomotor Trial Group. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):484-93.
- 8 Segal JL, Hayes KC, Brunnemann SR, Hsieh JT, Potter PJ, Pathak MS, Tierney DS, Mason D. Absorption characteristics of sustained-release 4-aminopyridine (fampridine SR) in patients with chronic spinal cord injury. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 40:402-9.
- 9 Halter JA, Blight AR, Donovan WH, Calvillo O. Intrathecal administration of 4-aminopyridine in chronic spinal injured patients. *Spinal Cord* 2000; 38:728-32.
- 10 Shapiro S, Borgens R, Pascuzzi R, Roos K, et al. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a Phase 1 trial. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2005; 2:3-10.
- 11 Clifton GL, Donovan WH, Dimitrijevic MM, Allen SJ, et al. Omental transposition in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 1996; 34:193-203.
- 12 Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Zelig G, et al. Clinical experience using incubated macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: Phase I study results. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2005; 3:173-181.
- 13 Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2001; 344:710-719.
- 14 Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2003; 54:403-414.
- 15 Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *Journal of the American Medical Association* 1984; 251:45-52.
- 16 Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the second national acute spinal cord injury study. *New England Journal of Medicine* 1990; 322:1405-1411.
- 17 Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal injury randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277:1597-1604.
- 18 Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury: a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *New England Journal of Medicine* 1991; 324:1829-1838.
- 19 Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, Poonian D. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine* 2001; 26: S87-S98.
- 20 Potter, P.J., K.C. Hayes, J.L. Segal, et al., Randomized double-blind crossover trial of Fampridine-SR (sustained release 4-aminopyridine) in patients with incomplete spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma* 1998. 10: 837-849.
- 21 Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, Jackson AB, Lammertse D, Potter P, Sipski M, Cohen R, Blight A. Phase 2 trial of sustained-release Fampridine in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2006 in press.
- 22 for example, the NASCIS 2 trial (see 16, above)
- 23 for example, the comparison of high and low dose methylprednisolone in the first NASCIS trial (see 15, above)
- 24 [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)
- 25 [www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm](http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm)
- 26 [www.ich.org](http://www.ich.org)
- 27 [www.fda.gov/cder/guidance/index.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm)
- 28 Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE, Godbold JH, Hauser RA, Goetz CG, Olanow CW. Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 1999. 341: 988-992.
- 29 Rascol, O., Assessing the risk of a necessary harm: placebo surgery in Parkinson disease. *Neurology* 2005. 65: 982-983.
- 30 The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *New England Journal of Medicine* 1985. 313: 1191-200.
- 31 Blaustein DM, Zafonte RD, Thomas D, Herbison GJ, Ditunno JF, Jr. 1991. Predicting recovery of motor complete quadriplegic patients: twenty-four-hour versus 72-hour motor index scores. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 72: 786.
- 32 Burns AS, Lee BS, Ditunno JF Jr, Tessler A. Patient Selection for Clinical Trials: The reliability of the early spinal cord injury examination. *Journal of Neurotrauma* 2003 20: 477-482
- 33 Curt A, and Dietz V. Electrophysiological recordings in patients with spinal cord injury: significance for predicting outcome. *Spinal Cord* 1999 37: 157-165.
- 34 Metz GA, Curt A, van de Meent H, Klusman I, Schwab ME, Dietz V. Validation of the weight-drop contusion model in rats: a comparative study of human spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma* 2000 17: 1-17.

- 35 Fehlings MG, Rao SC, Tator CH, Skaf G, Arnold P, Benzel E, Dickman C, Cuddy B, Green B, Hitchon P, Northrup B, Sonntag V, Wagner F, Wilberger J. The optimal radiologic method for assessing spinal canal compromise and cord compression in patients with cervical spinal cord injury. Part II: Results of a multicenter study. *Spine* 1999 24: 605-613
- 36 Bono CM, Vaccaro AR, Fehlings M, Fisher C, Dvorak M, Ludwig S, Harrop J. Measurement techniques for lower cervical spine injuries: consensus statement of the Spine Trauma Study Group. *Spine* 2006 31: 603-9.
- 37 Miyajima F, Furlan JC, Aarabi B, Arnold PM, Fehlings MG. Correlation of MRI findings with neurological outcome in patients with acute cervical traumatic spinal cord injury: A prospective study in 100 consecutive patients. *Radiology* 2006 (in press).
- 38 Schwartz ED, Duda J, Shumsky JS, Cooper ET, Gee J. Spinal cord diffusion tensor imaging and fiber tracking can identify white matter tract disruption and glial scar orientation following lateral funiculotomy. *Journal of Neurotrauma* 2005 22:1388-1398.
- 39 Catz A, Itzkovich M, Agranov E, Ring H, Tamir A. SCIM—spinal cord injury independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions. *Spinal Cord* 1997;35:850-856.
- 40 Catz A, Itzkovich M, Tesio L, Biering-Sorensen F, Weeks C, et al. A multi-center international study on the spinal cord independence measure, version III: Rasch psychometric validation. *Spinal Cord* 2006 44
- 41 Itzkovich M, Tamir A, Philo O, Steinberg F, Ronen J, Spasser R, Gepstein R, Ring H, Catz A. 2003. Reliability of the Catz-Itzkovich Spinal Cord Independence Measure assessment by interview and comparison with observation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2003 82: 267-272.
- 42 Morganti B, Scivoletto G, Ditunno P, Ditunno JF, and Molinari M. Walking Index for spinal cord injury (WISCI): criterion validation. *Spinal Cord* 2005 43: 43-71.
- 43 van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2005 86: 190-196.
- 44 Bracken MB et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second national acute spinal cord injury study. *Journal of Neurosurgery* 1992; 76: 23–31.
- 45 Bracken MB et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow-up. Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. *Journal of Neurosurgery* 1998; 89: 699–706.
- 46 Tadié M et al. Early care and treatment with a neuroprotective drug, gacyclidine, in patients with acute spinal cord injury. *Rachis* 2003; 15: 363–376.
- 47 Kirshblum, S. New rehabilitation interventions in spinal cord injury. 2004. *J Spinal Cord Med.* 27:342-50
- 48 Gaunt RA, Prochazka A. 2006. Control of urinary bladder function with devices: successes and failures. *Prog Brain Res.* 152:163-94

## ICCP'ye Üye Organizasyonların İnternet Siteleri:

Christopher Reeve Foundation: [www.christopherreeve.org](http://www.christopherreeve.org)

Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale: [www.irme.org](http://www.irme.org)

International Spinal Research Trust: [www.spinal-research.org](http://www.spinal-research.org)

Fondation internationale pour la recherche en paraplégie: [www.irp.ch](http://www.irp.ch)

Japan Spinal Cord Foundation: [www.jsfc.org](http://www.jsfc.org)

Miami Project to Cure Paralysis: [www.themiamiproject.org](http://www.themiamiproject.org)

Neil Sachse Foundation: [www.nsf.org.au](http://www.nsf.org.au)

Paralyzed Veterans of America: [www.pva.org](http://www.pva.org)

Rick Hansen Foundation: [www.rickhansen.com](http://www.rickhansen.com)

Spinal Cure Australia: [www.spinalcure.org.au](http://www.spinalcure.org.au)

Wings for Life: [www.wingsforlife.com](http://www.wingsforlife.com)