

Tıp Alanında Yapılan Çalışmalarda Yaygın Olarak Kullanılan Araştırma Düzenleri

Research Designs Frequently Used in Medical Studies: Review

Dr. Ersin ÖĞÜŞ,^a
Dr. Ayşe Canan YAZICI^a

^aBiyostatistik AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 18.01.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ersin ÖĞÜŞ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyostatistik AD, Ankara
TÜRKİYE/TURKEY
eogus@baskent.edu.tr

ÖZET Bir araştırmadan doğru ve güvenilir sonuçlar elde edebilmek için, araştırmadan elde edilen verilerin amaca uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilmeleri ve yorumlanmaları gerekmektedir. Bilindiği üzere istatistiksel analiz yöntemleri ancak belli ilkelere göre planlanmış ve yürütülmüş araştırmalardan elde edilen verilere uygulanabilmektedir. Bu kurallara uyulmadan elde edilen verilerin güvenilir bir biçimde değerlendirilmesi mümkün olmaz. Araştırmalar öyle planlanıp yürütülmelidir ki, mümkün olan en kısa zamanda ve en az masrafla belirli ihtimallerle kesin ve güvenilir sonuçlara varılabilsin. Bu çalışmada, tıp alanında yaygın olarak kullanılmakta olan gözlemsel ve deneysel araştırma düzenlerinin en doğru biçimde ve istatistiksel değerlendirmeler için gereken ön şartlara uygun bir şekilde hazırlanması ve yürütülmesi için uyulması gereken kurallar ele alınmıştır ve literatürde yer alan söz konusu deneme düzenleri ile yapılan çalışmalardan küçük örnekler verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Araştırma düzeni; klinik araştırmalar

ABSTRACT To get true and significant results from any study, data obtained from the research must be analyzed and interpreted using the statistical techniques that are correctly chosen. As known, statistical analysis techniques can be applied to data provided from the studies that are well designed according to certain principles. It is impossible to evaluate the research reliably if these principles are not followed. Research must be planned and carried on so that within the minimum possible time and with minimum possible cost, exact and significant results can be obtained for certain possibilities. In this study, observational and experimental research designs that are frequently used in the medical field, rules to construct the designs correctly and providing the preconditions that are necessary for statistical analysis were discussed and some examples to research designs from the literature were given.

Key Words: Research design; clinical trials

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:500-507

Araştırmalar, bilinmeyen olay ve etmenleri ortaya çıkarabilmek, bilinenleri geliştirmek, herhangi bir konuyu aydınlatmak, bir soruna çözüm getirmek, belirli kavramlara, kuramlara ya da yasalara ulaşabilmek amacıyla yapılan planlı, programlı ve sistemli bilimsel çalışmalardır. Kısacası araştırmalar, bir problemi oluşturan etmenlerle ilgili neden, niçin, nasıl, ne zaman, nerede gibi sorulara cevap veren uğraşlar ve bilimsel bilgi üretme işlevleri bütünüdür. Yapılan araştırmaların bilimsel bilgi üretebilmesi için üzerinde çalışılan konu ile ilgili verilerin doğru olarak toplanması, özetlenmesi, konuyu tanıttacak şekilde işlenmesi, bilinen faktörlere göre analizi, gerekiyorsa başka verilerle ilişkilerinin tespiti ile sonuçların

yorumlanması ve genelleştirilmesi gerekir. Bu nitelikteki sonuçlar araştırmalardan elde edilen verilerin belirli istatistiksel yöntemlerle analiz edilmeleri ve yorumlanmaları ile mümkündür. Söz konusu yöntemler de ancak, belli ilkelere göre planlanmış ve yürütülmüş araştırmalardan elde edilmiş verilere uygulanabilmektedirler. Bu ilkelere uymayan rakamlar herhangi bir analitik istatistik işleme tabi tutulamayacağı için, yapılan çalışmanın güvenilir bir biçimde değerlendirilmesi de mümkün olmayacaktır. Bunun için de çalışmanın istatistiksel değerlendirmeye uygun bir biçimde planlanması ve yürütülmesi gerekmektedir.¹⁻⁴

Bilimsel tüm çalışmalarda olduğu gibi, tıp alanı ile ilgili çalışmalarda da, çalışmanın doğru düzenlenmesi araştırmanın en önemli bölümüdür.

Tıp alanında yapılan araştırmaların planlanmasında değişik sınıflandırmalar olmasına karşın en yaygın kullanılanı, “gözlemsel çalışmalar” ve “deneysel çalışmalar” olarak yapılan sınıflandırmadır. Bunlar da kendi aralarında, araştırmanın amacı, şekli, kullanılan istatistik yöntemler gibi kriterlere göre tekrar sınıflandırılırlar.

■ GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR

Gözlemsel çalışmalar, araştırmacının kontrolü olmadan, eldeki veriler üzerinden bilgi elde edilen çalışmalardır. Bu tür çalışmalarda sadece var olan veriler kullanılır. Bu veriler, bilgisayar kayıtlarından veya hasta dosyalarından elde edilebilirler. Denekler üzerinde diyet kısıtlaması veya ilaç uygulaması gibi hiçbir çalışma yapılmaz. Eldeki verilerden, hastalık veya incelenmek istenilen konu ile ilgili oranlar elde edilerek bunlar değerlendirilir, dolayısıyla sadece kısıtlı istatistik yöntemler kullanılabilir. Gözlemsel çalışmalar, hastalıkların toplumda görülme sıklıklarını, dağılımlarını, dağılımları etkileyen faktörleri veya hastalıkların nedenlerini incelemek gibi ayrıntılara göre dört farklı tip olarak incelenebilirler. Bu çalışma tipleri aşağıda verilmiştir;

- Tanımlayıcı çalışmalar (case- series)
- Olgu-kontrol çalışmaları (case- control)
- Kesitsel çalışmalar (cross- sectional)
- Kohort tipi çalışmalar (cohort study)

TANIMLAYICI ÇALIŞMALAR

Tanımlayıcı çalışmaların amacı kişi, zaman ve yer açısından bir sağlık olayının tanımlanmasıdır. Bu tür çalışmalarda sadece risk altındaki grup, hiçbir müdahalede bulunulmadan incelenir, dolayısıyla bir hipotez kurulması ve bunun sınanması gerekmemektedir. Karşılaştırma söz konusu olmayacağından bir kontrol grubu da gerekli değildir. Logerstedt ve Sennett tarafından yapılmış olan çalışmada, dizlerinde hareket kaybı olan 4 hastanın fizik tedavi sonrası iyileşme durumlarının incelenmesi, Tay, Levy ve Metry tarafından yapılmış olan ve trichotillomania hastası olan 10 çocukta hastalığın sonuçlarının tanımlanması gibi çalışmalar bu tür çalışmaların örnekleridir.^{5,6} Bu tür çalışmalarda hastaların teker teker incelenmesi de yapılabilir, örneğin Bushe, Taylor ve Mathew tarafından yapılmış olan bir çalışmada farklı yaş ve cinsiyetteki 7 adet, akut şizofreni ve akut mani hastaları birer örnek gibi ele alınarak Intramusculur Olanzapine etkisi incelenmiş ve sonuçlar birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmada istatistik yöntem kullanılmayıp sadece bulgular olduğu gibi verilmiştir.⁷ Nadir hastalıkların tanımlayıcı çalışmalarla incelenmesi yaygındır. Böyle bir çalışmaya örnek olarak Singh, Kothor, Dayal ve Kusuma tarafından yapılan çalışma verilebilir. Perinatal tüberküloz olan üç hasta araştırmacılar tarafından ayrıntılı olarak incelenmiş, sonuçta prenatal dönemde teşhis edilmesinin önemi vurgulanmıştır.⁸

Ancak bu tür çalışmaların sınırlarının iyi belirlenmesi gerekmektedir. Şöyle ki, tüberküloza karşı yapılan BCG aşısı rutin aşılama programında olduğundan aşılanan ve aşılınmayan ayrımı söz konusu değildir, dolayısıyla bu konuyla ilgili tanımlayıcı bir çalışma yapılabilir. Ancak sıtma aşısının yapılması zorunlu olmadığından aşı yapılan yapılmayan ayrımı devreye girecektir ve bir karşılaştırma söz konusu olacaktır. Bu durumda çalışma tanımlayıcı çalışma sınırlarını açacaktır.⁹

Tanımlayıcı çalışmaların önemine gelince, öncelikle kanıta dayalı tıp uygulamalarındaki bazı karmaşıklık ve sınırlamalara açıklık getirmekte yararlıdır. Bunun yanında hipotezlerin kurularak Kohort tipi çalışmalar yapılmasına destek olurlar.¹⁰ Ancak, kanıta dayalı tıp yaklaşımında, klinik araştırmalar her zaman tanımlayıcı araştırmaların

önünde yer almaktadır, dolayısıyla bilimsel dergilerde tanımlayıcı çalışmaların yayınlanması öncelikli olmamaktadır.¹¹

OLGU-KONTROL ÇALIŞMALARI

Olgu-kontrol çalışmalarında amaç, bir hastalığın veya olgunun (hasta grubu), bu hastalığın veya olgunun olmadığı bir grupla (kontrol grubu) karşılaştırılmasıdır. Bu tür çalışmalar “ne oldu” sorusunun cevabını verirler ve bunlara geriye dönük (retrospektif) çalışmalar da denir. Bunun nedeni, sonuçtan hareket edilerek hastalıkların nedeninin bulunmaya çalışılmasıdır. Bunu yaparken, yeni bir çalışma yapılmadan, önceden toplanmış olan veriler kullanılır. İki grup karşılaştırılırken ele alınması gereken değişken, olaya veya hastalığa sebep olduğu düşünülen değişken olmalıdır.

Olgu-kontrol çalışmalarının analizi temelde, ele alınan olgu ile kontrollerde hastalığa neden olan etkenin ne oranda olduğunun bulunmasına ve bu iki oranın istatistiksel olarak karşılaştırılarak hastalık ile etken arasındaki ilişkinin araştırılmasına dayanır.¹²

Bu tür çalışmalarda veriler genellikle hasta kayıtlarından elde edilmektedir, bu yüzden daha çabuk ve ucuz olması beklenir, ancak varılacak sonuçların doğru olması da hasta kayıtlarının düzenli ve doğru olmasına bağlıdır. Tıbbi kayıtların bu tür çalışmalarda daha verimli kullanılabilmesi amacı ile veri toplanmasının standart hale getirilmesi birçok uzmanlık alanında sağlanmıştır ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir.¹³

Özellikle ilgilenilen değişken nadir olduğunda bu tür çalışmalar daha değerlidir. Ancak olgu-kontrol çalışmaları dikkatli düzenlenmezse sakıncalarının fazla olduğu göz ardı edilmemelidir.^{14,15} Çalışmaların tümünde olduğu gibi yanlılık (bias), olgu-kontrol çalışmalarında da önemle kaçınılması gereken durumlardan biridir. Sacket, bu tür çalışmalarda özellikle önlenmesi gereken 22 farklı yanlılık olabileceğini belirlemiştir.^{15,16}

Bunlardan en çok üzerinde durulması gerekeni, kontrol ve hasta gruplarının seçimidir. Öncelikle bu seçimde kontrol ile hasta gruplarının demografik özelliklerinin olabildiği kadar aynı olması gerekmektedir, bu sağlanamazsa nedeni araş-

tırılan özellik ile ilgili bilgiler doğru olarak elde edilemez.¹⁷

Olgu grubunun seçiminde iki yol izlenebilir; hastalar belli bir zaman diliminde bir veya birkaç sağlık merkezinin kayıtlarından alınabilir veya yine belli bir zaman diliminden olmak üzere bir bölge veya bir şehirden alınabilir. Olguların sağlık merkezlerinden seçimi daha kolay ve ucuz olur ancak bunun sakıncası hastaların, o merkez ile ilgili diğer tedavilerden etkilenmiş olabmesidir. Bunun yanında, örneklerin tüm demografik özelliklerinin kayıtlı olması ve bir plan dahilinde toplanmış düzenli verilere ulaşılabilmesi de yapılacak çalışmaya getiri olarak yansımaktadır. Olguların düzgün olarak gruplandırılmış olması gerekli oranların hesaplanmasında kolaylık sağlar. Geniş bir bölgeden bir örneğin, olgu grubu olarak alınması genel sonuçlara ulaşmak için daha uygundur, ancak zor ve pahalı olması kaçınılmazdır. Ayrıca olguların alındığı zaman dilimi de çok önemlidir. Çok geniş bir zaman diliminden olgu alınmasının, bu zaman dilimindeki tanıların aynı duyarlılıkla konulmaması gibi sakıncası olabilir. Bu nedenle, örnek alınırken, çok geniş olmayan belirli bir süre içinde tanı konmuş olgular alınmalıdır. Ayrıca bölge genişledikçe, düzenli toplanmış ve güvenilir verilere ulaşılması zorlaşmaktadır. Sağlık merkezlerinden alınan olgu grubunun örnek büyüklüğü yeteri kadar geniş tutulursa bu tür sakıncalar ortadan kalkacaktır.^{7,18}

Kontrol grubunun seçiminde istenmeden de olsa yanlış davranılması sonuçların tamamen hatalı olmasına neden olabilir. Kontrol grubunun seçilmesinde, sağlık merkezindeki veriler kullanılacaksa, doğal olarak ilgilenilen hastalığın olmadığı bireyler kullanılacaktır ancak bu bireyler tam sağlıklı bireyler olmayabilirler. Bu durumda, kontrol grubunun incelenen hastalıktan etkilenmeyen bireylerden oluşmasına özen gösterilmesi gerekmektedir.

İkinci yol kontrol grubu olarak hastaların eş ve akrabalarının kullanılmasıdır, ulaşılması kolay, etnik ve sosyal nitelikleri benzer olduğundan doğru seçim olabilir. Örneğin, Neuhaus, Scott ve Wild, ailelerin verilerini kullanarak, bir model geliştirmişler ve bu modeli beyin kanseri ile ilgili veri setine uygulamışlardır.^{19,20} Diğer bir yol, hasta grubunun

komşu ve arkadaşlarının kullanılmasıdır. Sosyal çevre aynı ancak genetik yakınlık olmadığından genetik ile ilgili çalışmalarda da kullanılabilir. Bunların dışında bir bölgedeki toplam nüfus kontrol grubu olarak kullanılabilir, en yansız ve genel sonuçlara ulaşmak için en iyi seçim olmasına karşın doğru kayıtların elde edilmesi zor ve masraflıdır.¹⁸

Olgu-kontrol çalışmaları, olgu ile kontrol arasında eşleştirme yapılıp yapılmama durumuna bağlı olarak eşleştirilmiş (matched) veya eşleştirilmemiş (unmatched) olarak ikiye ayrılabilirler. Eşleştirmeden amaç, bazı değişkenlerin karşılaştırılmasında karışıklık yaratmasını engellemektir. Her olgu bir kontrol ile veya bir grup kontrol ile eşleştirilir, örneğin her olgu aynı yaş, cinsiyet ve meslekten bir kontrol ile eşleştirilebilir, bunlar aranan risk faktörünü etkilemeyecek değişkenlerdir. Risk faktörünü etkileyecek değişkenlerin eşleştirilmesi ise sonuçları etkileyebilir, örneğin veyetaryen olup olmama bakımından, miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş hastalarla, MI geçirmemiş kontroller karşılaştırılmak istendiğinde, olgu ve kontrol grubu eşleştirilirse, MI geçirme ile et yeme arasında ilişki varsa bulunamaz. Eşleştirmeye genellikle olgu az kontrol, grubu fazla ise başvurulmaktadır.^{17,21}

Boğmaca ile aşılama arasındaki ilişkinin araştırılması amacı ile Grant, Roberts, Scragg Stewart, Lennon, Kivell ve ark. tarafından Yeni Zelanda'da eşleştirilmemiş bir olgu-kontrol çalışması yapılmış, sadece öksüren kontrol grubu çocuklar ile boğmaca olan olgu grubu aşuların dozları açısından karşılaştırılmış, aşuların gecikmesi risk faktörü olarak belirlenmiştir.²²

Heinemann, Lewis, Thorogood, Spitzer, Guenmoos-Holzmann ve Bruppacher tarafından Almanya'da yapılan başka bir çalışmada ise, 16-44 yaşları arasındaki kadınlarda doğum kontrol hapı almanın felç geçirme açısından risk faktörü olup olmadığı araştırılmak istenmiştir. Çalışma beş Avrupa ülkesinde 16 merkezde yapılmış, yaş ve bölge açısından gruplar eşleştirilerek ve eşleştirme yapılmadan risk faktörleri bulunmuştur. Sonuçta her iki durumda da en düşük doz doğum kontrol hapı almanın risk faktörü olmadığı, yüksek dozların ise risk faktörü olduğu belirlenmiştir.²³

KESİTSEL ÇALIŞMALAR

Kesitsel çalışmalar; prevalans araştırmaları, toplum saha taraması, epidemiyolojik sürveyans, durum saptama araştırmaları gibi isimler de alırlar.¹²

Bu tip çalışmalarda herhangi bir olay ya da hastalık belirli bir zaman noktasında incelenir yani, "ne oluyor" sorusunun cevabı aranır. Risk altındaki toplumun tamamında veya bu toplumdaki seçilen bir örnekte, üzerinde durulan hastalığın ya da olayın belirli bir zaman kesitinde bulunma sıklığı belirlenir. Bu özellikleri nedeniyle kesitsel çalışmalar, tanımlayıcı araştırmalar kapsamında da yer alırlar. Kesitsel çalışmalar belli bir zaman periyodu olmadan, seçilen örnekte aynı anda toplanan verileri analiz ederek o andaki durumu araştırır. Deneklerin toplanması ve verilerin elde edilmesi kısa bir zaman içindedir. Çünkü bu tür çalışmalar belli bir zaman noktasına odaklanırlar ve o anda ne oluyorsa onu araştırırlar.^{24,25}

Bu çalışmalarda amaç, bir hastalığı, yapılan araştırmadan elde edilecek bağımsız değişkenlerle tanımlamak ya da ortaya çıkarmaktır. Araştırma grupları bağımsız değişkene göre oluşturulurlar. Genel olarak, toplumdan seçilen bir örnekte kesitsel bir tarama yapılarak, aynı anda bağımsız değişkenle karşılaşma durumu ve hastalık ya da üzerinde durulan olayın durumu incelenir. Çalışmaların yönü sonuçtan sebebe doğru olup, sebep-sonuç ilişkisini tam olarak ortaya koymamakla birlikte sebep ile sonucun birlikte bulunma durumlarına ilişkin sonuçlar elde edilir. Kısa zamanda hızlı ve kaba bir sonuç gerektiğinde bu tip çalışmalar kullanılmaktadır.^{25,26}

Prevalans, belirli bir zaman noktasında risk altındaki toplum ya da buradan seçilen bir örnekte herhangi bir hastalığın ya da olayın görülme sıklığını verir. Bu tür araştırmalarda birden fazla hastalık veya durum taraması yapılabilir. Az masraf ve personelle yürütülebilir ancak sonuçların daha güvenilir olması için araştırmaya yüksek oranda katılımın sağlanması önemlidir.

Bu tür araştırmalarda veriler, çalışmanın amacına ve mevcut duruma göre, anket, dosya taraması ile elde edilebileceği gibi, muayene ve laboratuvar testleri ile de elde edilebilir. Thorogood ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 35 yaş civarı yetişkinlerden anket ve klinik araştırmalar yoluyla

elde ettikleri kan basıncı, bel çevresi, vücut kitle indeksi gibi bağımsız değişkenlerle, vasküler risk durumunu araştırmışlardır.^{26,27}

KOHORT TİPİ ÇALIŞMALAR

Kohort, ortak özellikleri olan ve bir zaman aralığında takip edilebilen birey gruplarına verilen isimdir.²⁴

Bu tip çalışmalar “ne olacak” sorusuna cevap vermek üzere ileriye yönelik prospektif veya “ne oldu” sorusuna cevap vermek üzere geriye dönük (retrospektif) olabilirler. İleriye yönelik kohort çalışmalarında, belirlenen zaman sonunda risk etkenine sahip olan ve olmayan deneklerde, hastalığın ortaya çıkma sıklıkları karşılaştırılır ve sonuçta risk etkeninin önemli olup olmadığı hakkında karar verilir. Çalışma başladıktan sonra ortaya çıkacak hastalıklar nedeniyle de bu tür çalışmalara ileriye yönelik çalışmalar denir. Geriye dönük kohort çalışmalarında ise, kohortun oluşturulması, ölçümler, izleme ve sonuçların hepsi geçmişte oluşur. Deneklerin geçmişlerinde hastalığa neden olacak risk faktörleri araştırılır.

Geriye dönük kohort çalışmaları, önceden bazı ölçümler yapıldığından ileriye dönük kohort çalışmalarından daha az maliyetli ve daha az zaman alıcıdır.

Kohort tipi çalışmaların diğer tiplere göre bazı avantajları bulunmaktadır. Örneğin, bu tür çalışmalarda doğrudan doğruya risk etkeni ve zamana bağlı olarak oluşan hastalık oranı hesaplanabilir. Bunun yanında nadir olaylarda olgu-kontrol çalışmalarından daha iyi sonuçlar alınabilir. Aynı zamanda araştırmacı tek olaydan birçok sonuç çıkartabilir.

Kohort çalışmalarının sakıncalarına gelince, genellikle büyük örnek gerektiğinden nadir görülen olaylarda örnek büyüklüğünün iyice artması, gerek para gerekse zaman açısından sıkıntılara neden olmaktadır. Bunun yanında çalışma süresince örnekten ayrılan bireyler de çalışmanın düzenini bozduğundan yanlılık olabilmektedir.²⁸

Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 2006 yılında yapılan kohort tipi bir çalışmada, 46026 kadın üzerinde 1979-1998 yıllarını kapsayan bir araştırmada yumurtalık kanseri ile kilo, boy ve

vücut kitle indeksi arasındaki ilişki araştırılmış, sonuçta söz konusu yıllar arasında incelenen kadınlarda böyle bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışma, geriye dönük kohort çalışmaları için örnek olarak incelenebilir.²⁹

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Deneysel çalışmalar, genel olarak tanı ve tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin denendiği çalışmalardır. Bağımsız değişkenler üzerinde değişiklikler yapılarak bağımlı değişken üzerindeki etkinin gözlemlenmesi esasına dayanır. Kontrol grubu içeren ve içermeyen denemeler olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Kontrol grubu içermeyen denemelerde, uygulanan yöntem ile başka bir yöntem arasında karşılaştırma yapılmaz. Örnekteki bütün deney üniteleri aynı muameleye tabi tutulur ve elde edilen sonuçlar değerlendirilir. Araştırmacının söz konusu yöntem ya da ilaç ile ilgili deneyimleri yorumlanır. Kontrol grubu içeren denemeler ise, uygulanan yöntemin ya da ilacın sonucunun yöntem ya da ilaçtan mı yoksa başka faktörlerden mi kaynaklandığını daha iyi belirlediklerinden kontrolsüz araştırmalara tercih edilirler.^{2,3,24,30,31}

Deneysel çalışmaların en çok kullanılan tipleri aşağıda verilmiştir;

- Kendi kontrollü denemeler (trials with self-control)
- Dış kontrollü denemeler (historical control trials)
- Bağımsız eşzamanlı kontrollü denemeler (concurrent control trials)
- Çapraz denemeler (cross-over trials)
- Faktöriyel denemeler (factorial trials)

KENDİ KONTROLLÜ DENEMELER

Bazı durumlarda kontrol ve deney gruplarında farklı bireyler bulunduğu zaman, rastgeleliğe rağmen gruplar arasında homojenlik sağlanamayabilir ya da bilinmeyen bazı etkenler nedeniyle rastgelelik gerçekleştirilememiş olabilir. Kendi kontrollü denemeler bu tip sorunların ortadan kaldırılması amacıyla kullanılır. Bu tip denemelerde bir deney ünitesi grubu hem kontrol hem de deney grubu olarak kullanılır yani her denek kendisinin kontro-

lülüdür. Örneği oluşturan deneklerden üzerinde çalışılan özelliğe ilişkin ölçümler alındıktan sonra uygulanan muamelenin ardından, tekrar söz konusu özelliğe ilişkin ölçümler almak ya da örneğe uygulanan muamelenin sonuçlarını belirli bir dönem takip ederek farklı zaman periyotlarında ölçümler yapmak ve bu ölçümleri birbiriyle karşılaştırmak gerekebilir. Örneğin, bir grup yüksek tansiyon hastasının tansiyonları ölçüldükten sonra uygulanan belirli bir tedavi yönteminin ardından ikinci kez tansiyona ilişkin ölçümlerin alınıp önceki değerlerle karşılaştırılması bu tip bir deneme düzenini gerektirir.^{21,26,28}

Kendi kontrollü denemelerle, yaş, cinsiyet, genetik faktörler gibi bir takım bireysel özellikler nedeniyle heterojenliğin neden olabileceği hatalar ortadan kaldırılmış olur. Örneğin, Angelucci ve ark. erkek yetişkin Wistar ratları ile yaptıkları çalışmada farklı zaman periyotlarında, farklı dozlarda kafein vererek, kafeinin ratlarda öğrenme ve hafıza üzerine etkisini araştırmışlardır.³²

DIŞ KONTROLLÜ DENEMELER

Dış kontrollü çalışmalarda daha önce farklı araştırmacılar tarafından yapılmış olan çalışmaların sonuçları kontrol grubu olarak kullanılır. Bu tip çalışmalarda kontrol grubu başka bir araştırma grubuna ait veya araştırmacının daha önce başka bir yöntem uyguladığı bir gruptur. Bazı durumlarda kontrol grubu oluşturulması etik olmayabilir. Özellikle onkoloji alanında çoğunlukla bu durum söz konusudur ve kanser araştırmalarında genellikle bu tip denemeler kullanılmaktadır. Etik sorunlar yaşanabileceği durumlarda dış kontrol grubu kullanmak hiçbir kontrol grubu kullanmamaktan daha iyidir. Sakıncalı tarafları ise, bazı durumlarda randomizasyonla kontrol grubunu genişletmemek, dengesiz ve yanlı gruplarla çalışmak zorunda kalınabilir.

Deschl ve ark.nın bir çalışması bu tür denemelere örnek olarak incelenebilir. Araştırmacılar, uzun dönem kanser çalışmalarında neoplastik ve preneoplastik lezyonların yoğunluğunu, RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal-data) patoloji veri tabanından elde ettikleri verileri dış kontrol tümör grubu olarak kullanarak incelemiş-

lerdir. Kontrol grubu verilerini, kemirgenlerden oluşan laboratuvar hayvanlarıyla yaptıkları deney sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır.³³

BAĞIMSIZ EŞZAMANLI KONTROLLÜ DENEMELER

En sık kullanılan deneme yöntemidir. Bu araştırmalarda bir deney ve bir kontrol grubu olmak üzere iki grup denek vardır. Deney grubunda üzerinde çalışılan ilaç ya da tedavi yöntemi denenir. Kontrol grubuna ise plasebo ya da standart yöntem uygulanır. Her iki grup için aynı zaman diliminde uygulama yapılır ve çalışma boyunca aynı koşullar sağlanır. Bunun nedeni, araştırma sonunda gruplar arasında ortaya çıkan farkın herhangi bir başka faktörden değil, deney grubuna uygulanan yöntem ya da ilaçtan kaynaklandığından emin olabilmektir.

Bu tür çalışmalarda gruplara alınan deney üniteleri her bakımdan homojen olmalıdır. Deneyin ya da araştırmacının bir deney ünitesine uygulanan yöntemin ne olduğunu bilmesi ön yargıya neden olabilir ve sonuçlar tarafsız değerlendirilemezdir. Bu sorunu ortadan kaldırmak için iki farklı uygulama yapılmaktadır. Hem denekler hem de araştırmacı hangi deney ünitesinin hangi grupta yer aldığını bilmiyorsa bu tip çalışmalara çift kör (double blind) çalışmalar denir. Araştırmacının hangi deney ünitesinin hangi gruba alındığını bildiği ancak deneyin bilmediği çalışmalara ise kör (blind) çalışmalar adı verilir.^{9,17,28,31,34}

Deney ünitelerinin gruplara ayrılma yöntemlerine göre bu tip çalışmalar rastgeleleştirilmiş (randomize) ve rastgeleleştirilmemiş (randomize olmayan) çalışmalar olmak üzere ikiye ayrılırlar

Rastgeleleştirilmiş çalışmalarda deney üniteleri, deney ve kontrol gruplarına rasgele dağıtılırlar. Araştırma sonunda elde edilen sonucun uygulanan yöntemden ya da ilaçtan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemede en güçlü yöntemdir ve bütün araştırma tasarımları için rastgeleleştirme önerilir. Bu konuda örnek olarak verilebilecek en güçlü çalışmalardan biri aspirinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltmadaki rolünü araştıran ve deneklerini doktorların oluşturduğu bir sağlık araştırmasıdır (Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group, 1989). Bu çalışmada amaç,

düşük dozlardaki aspirinin kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölüm oranını düşürüp düşürmediğini araştırmaktır. Bu klinik denemenin denekleri aspirin ve plasebo gruplarına rasgele dağıtılan 22000 sağlıklı erkek doktordan oluşmaktadır. Yaklaşık 60 ay boyunca süren araştırma sonucunda, çalışma boyunca aspirin grubundaki doktorların plasebo grubundakilerden daha az miyokardiyal infarktüs geçirdiği belirlenmiştir.²⁴

Ancak bazı durumlarda örneğin ciddi klinik olgularda yeni bir yöntemin uygulanması sakıncalı olabilir ya da etik sorunlar doğurabilir. Bu gibi durumlarda rastgeleleştirme yapılmayıp üzerinde çalışılan özellik bakımından daha hafif olgularda yeni yöntemin uygulanması yoluna gidilebilir. Bu durumda deney ve kontrol gruplarının belirlenmesi rastgele değildir. Deney ve kontrol gruplarına hastaların rastgele dağıtılmadığı çalışmalara randomize olmayan çalışmalar adı verilir. Bu tür çalışmalarda hastaların gruplara dağıtılmasında rastgelelik söz konusu olmadığından muhtemel bir yanlılık söz konusudur ve sonuçların güvenilirliği açısından daha zayıf çalışmalardır.^{24,21} Bu tür araştırmalara bir örnek olarak servikal neoplazi için yapılan cerrahi müdahalede kramp ve ağrıları azaltmada paraservikal blok kullanımı ile ilgili bir araştırma verilebilir. Araştırmacı, kadın deneklerden ilk 40 kişiyi anestezi blok uygulanmayacak gruba dahil etmiş, sonraki 45 kişiyi de paraservikal blok alan gruba dahil etmiştir. Böyle bir çalışma randomize bir çalışmanın kalitesine sahip değildir ancak bazı potansiyel problemleri tanıtmaya ve yorumlama amacıyla kullanılabilir.³⁵

ÇAPRAZ DENEMELER

Bu denemeler, eş zamanlı ve kendi kontrollü denemelerin uygun şekilde bir araya getirilmesiyle elde edilirler. Denemede iki grup yer alır. Başlangıçta birinci gruba etkisi araştırılan muamele, diğer gruba ise plasebo ya da standart yöntem uygulanır. Çalışmaya “arınma dönemi” olarak da adlandırılan bir periyot boyunca ara verilir. Bu periyodun sonunda birinci gruba plasebo ya da standart yöntem, ikinci gruba ise etkisi araştırılan yöntem uygulanır.^{9,12,17,21,28,31,34}

Örneğin Chisholm ve ark. tarafından yapılan bir çapraz denemede, margarin yerine tereyağı kul-

lanımının, hiperkolesterolemisi olan hastalarda lipoprotein profiline etkisi araştırılmıştır. Hastalar, çalışmanın başında 6'ar haftalık tereyağı diyeti ve margarin diyeti uygulanan gruplara rastgele dağıtılmışlar ve bu dönemin sonunda hastalardan alınan kan örnekleri incelenerek lipoprotein profiline uygulanan diyetlerin etkisi incelenmiştir. 6 haftalık ilk denemenin ardından hastaların normal beslenme düzenlerine döndükleri 5 haftalık bir arınma süresi verilmiştir. Ardından yine 6 haftalık bir dönemde bu defa margarin diyeti uygulanan gruba tereyağı diyeti verilmiş, tereyağı diyeti uygulanan gruba da margarin diyeti verilmiştir ve denemenin son haftasında deneklerden alınan kan örnekleri değerlendirilerek lipoprotein profilleri incelenmiştir.³⁶

FAKTÖRİYEL DENEMELER

Bazı durumlarda cevaplanması gereken 2 araştırma sorusu olabilir. Böyle durumlarda her 2 soru da, faktöriyel deneme düzeni kullanılarak tek bir çalışmada cevaplanabilir.²⁸ Örneğin bir 2 x 2 faktöriyel deneme düzeninde A ve B olmak üzere 2 faktör ve her faktörün de 2 seviyesi vardır. Faktör A'nın seviyelerinden biri plasebo grubunu (a) diğeri de hasta grubunu (b) gösterirken Faktör B'nin seviyeleri müdahale yapılmayanları (c) ve yapılanları (d) gösterebilir. Bu durumda (ac), (ad), (bc), (bd) olmak üzere dört araştırma grubu oluşur. Hastalar gruplara rastgele ve eşit sayıda dağıtılırlar.²⁸

Cook ve ark. kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk grubu oluşturan kadınlarda vitamin C, vitamin E ve beta-karoten etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar, öncelikle 8171 kadını vitamin C deney grubu ve plasebo vitamin C grubu olmak üzere rastgele iki gruba ayırmışlardır. Daha sonra bu grupları da rastgele 2 gruba ayırarak her bir grup altında aktif vitamin E ve plasebo vitamin E gruplarını oluşturmuşlar, sonrasında bunları da rastgele kendi içinde deney vitamin B, C ve plasebo vitamin B, C olmak üzere alt gruplara ayırarak, 2 x 2 x 2 düzeninde bir faktöriyel deneme düzeni oluşturmuşlar ve elde ettikleri sonuçları yorumlamışlardır.³⁷

SONUÇ

Araştırmalardan elde edilen sonuçların bilimsel olarak anlamlı ve güvenilir olabilmesi için araştır-

macıların, araştırma planlama, yürütme, veri toplama ilkelerini bilmeleri gerekmektedir. Araştırma sonuçlarının bilimsel temellere oturtulabilmesi, belirli bir yanılma olasılığıyla güvenilir bir biçimde değerlendirilebilmesi, sonuçların anlamlandırılabilmesi ancak istatistiksel değerlendirmeye mümkündür. İstatistiksel değerlendirmeler ise ancak belirli bir plan çerçevesinde oluşturulmuş ve istatistiksel değerlendirmeler için gereken ön şartları

sağlayan araştırmalardan elde edilen verilere uygulanabilir. Bu nedenle araştırmacıların, araştırmanın daha en başından bir istatistik uzmanı ile çalışmayı planlamaları gerekmektedir. Çalışmanın başında yapılan planlamalar, zamanın ve kaynakların tutumlu kullanılmasına da olanak tanıyarak araştırmanın en verimli şekilde değerlendirilmesini, sonuçların bilimsel olarak güvenilir bir biçimde yorumlanmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Düzgüneş O, Kesici T, Kavuncu O, Gürbüz F. Giriş, araştırma ve deney, deneylerde uyulması gereken ilkeler, deney tertibinin seçilmesi, araştırma sonuçlarının yorumlanması. Araştırma ve Deneme Metodları (İstatistik Metodları-II). 1. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1987. p.1-12.
- Özdamar K. Araştırma Düzenleri ve Araştırma Yöntemlerinin Belirlenmesi (Veri Toplama ve Analiz Yöntemleri). Modern Bilimsel Araştırma Yöntemleri. 1. Baskı Eskişehir: Kaan Kitabevi; 2003.p. 69-95.
- Sümbüloğlu V, Sümbüloğlu K. Örneklem. Sağlık Bilimlerinde Araştırma Yöntemleri. 2. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayıncılık; 2004. p. 46-67.
- Winer BJ, Brown DR, Michels KM. Introduction to Design. Statistical Principles in Experimental Design. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1991.p. 6-11.
- Logerstedt D, Sennett BJ. Case series utilizing drop-out casting for the treatment of knee joint extension motion loss following anterior cruciate ligament reconstruction. J Orthop Sports Phys Ther 2007;37:404-11.
- Tay YK, Levy ML, Metry DW. Trichotillomania in childhood: case series and review. Pediatrics 2004;113:e494-8.
- Bushe CJ, Taylor M, Mathew M. Intramuscular Olanzapine-a UK case series of early cases. Ann Gen Psychiatry 2007;6:11.
- Singh M, Kothur K, Dayal D, Kusuma S. Perinatal tuberculosis a case series. J Trop Pediatr 2007;53:135-8.
- Kirkwood BR. Planning and Conducting an Investigation. Essentials of Medical Statistics. 12th ed. London: Blackwell Science; 1998.p. 153-60.
- Browman GP. Essence of evidence-based medicine: A case report. J Clin Oncol 1999;17:1969-73.
- Ansaloni L, Catena F, Moore EE Jr. WJES and case reports/case series. World J Emerg Surg 2007;2:11.
- Tezcan S. Vaka Kontrol Araştırmaları, Kesitsel Araştırmalar, Kohort Araştırmaları, Müdahale Araştırmaları, Metodolojik Araştırmalar. Epidemiyoloji, Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi. 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı; 1992. p.54-125.
- Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Hutten BA, Büller HR, Kastelein JJ, Prins MH. Guidelines were developed for data collection from medical records for use in retrospective analyses. J Clin Epidemiol 2005;58:269-74.
- Altman DG. Statistics and ethics in medical research: study design. Br Med J 1980;281:1267-9.
- Valanis B. Epidemiological Methods. Epidemiology in Health Care. 3rd ed. USA: Prentice Hall; 1998.p. 50-60.
- Sackett DL. Bias in analytic research. J Chronic Dis 1979;32:51-63.
- Altman DG. Designing Research. Practical Statistics for Medical Research. 9th ed. New York: Chapman&Hall; 1999. p.75-103.
- MacMahon B, Trichopoulos D. Cohort Studies, Case-Control studies. Epidemiology, Principles&Methods. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1996.p. 165-299.
- Neuhaus JM, Scott AJ, Wild CJ. Family-specific approaches to the analysis of case-control family data. Biometrics 2006;62: 488-94.
- Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. Am J Epidemiol 1997;145:581-93.
- Akgül A. Araştırmanın Tasarımı. Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri. 3. Baskı. Ankara: Emek Ofset; 2005.p. 2-40.
- Grant CC, Roberts M, Scragg R, Stewart J, Lennon D, Kivell D, et al. Delayed immunisation and risk of pertussis in infants: unmatched case-control study. BMJ 2003;326:852-3.
- Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women. BMJ 1997;315:1502-4.
- Dawson B, Trapp RG. Study Designs in Medical Research. Basic & Clinical Biostatistics. 4th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004.p. 7-22.
- Knapp RG, Miller MC. Comparing Therapies: The Randomized Controlled Clinical Trial. Clinical Epidemiology and Biostatistics. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. p. 131-45.
- Freeman J, McGowan JE Jr. Methodologic issues in hospital epidemiology. I. Rates, case-finding, and interpretation. Rev Infect Dis 1981;3:658-67.
- Thorogood M, Connor M, Tollman S, Lewando Hundt G, Fowkes G, Marsh J. A cross-sectional study of vascular risk factors in a rural South African population: data from the Southern African Stroke Prevention Initiative (SASPI). BMC Public Health 2007; 7:326.
- Machin D, Campbell MJ. Principles of Study Size Calculations, Randomization, Cross-Sectional and Longitudinal Studies, Surveys Cohort and Case Control Studies, Clinical Trials. Design of Studies for Medical Research. 1st ed. London: John Wiley & Sons; 2005. p. 37-160.
- Lacey JV Jr, Leitzmann M, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, et al. Weight, height, and body mass index and risk for ovarian cancer in a cohort study. Ann Epidemiol 2006;16:869-76.
- Lee YJ. Biostatistics and clinical trials: a view. J Stat Plan Inference 1999;78:349-67.
- Hayran M, Özdemir O. Tıpta Çalışma Düzenleri. Bilgisayar, İstatistik ve Tıp. 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1996.p. 227-40.
- Angelucci ME, Cesário C, Hiroi RH, Rosalen PL, Da Cunha C. Effects of caffeine on learning and memory in rats tested in the Morris water maze. Braz J Med Biol Res 2002;35:1201-8.
- Deschl U, Kittel B, Rittinghausen S, Morawietz G, Kohler M, Mohr U, et al. The value of historical control data-scientific advantages for pathologists, industry and agencies. Toxicol Pathol 2002;30:80-7.
- Sümbüloğlu V, Sezer E, Sümbüloğlu K. Epidemiyolojik Araştırmalar, Araştırma Çeşitleri. Epidemiyoloji ve Araştırma Teknikleri. 1st ed. Ankara: Somgür Yayıncılık; 1999.p. 72-85.
- Dawson B, Trapp RG. Research questions about two separate or independent groups. Basic & Clinical Biostatistics. 4th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004.p. 134-61.
- Chisholm A, Mann J, Sutherland W, Duncan A, Skeaff M, Frampton C. Effect on lipoprotein profile of replacing butter with margarine in a low fat diet: randomised crossover study with hypercholesterolaemic subjects. BMJ 1996;312:931-4.
- Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. Arch Intern Med 2007;167:1610-8.