



Bilimsel Araştırma Nedir, Nasıl Yapılır?

What is Scientific Research and How Can it be Done?

Ceyda Özhan Çaparlar, Aslı Dönmez

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Bilimsel araştırmalar sistematik olarak planlaması gereken araştırmalardır. Bu derlemede bilimsel araştırmaların sınıflandırılması, tanımlanması, planlama aşaması, randomizasyon ve bias anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Bilimsel araştırmalar, klinik araştırmalar, randomizasyon

Scientific researches are studies that should be systematically planned before performing them. In this review, classification and description of scientific studies, planning stage randomisation and bias are explained.

Keywords: Scientific researches, clinic researches, randomisation

Bilime katkıda bulunmak amacıyla, planlı ve sistematik olarak, verilerin toplanması, yorumlanması ve değerlendirilmesiyle yapılan araştırmalara bilimsel araştırma, araştırma yapan kişiye de araştırmacı denir. Bilimsel araştırmalarla küçük bir gruptan elde edilen sonuçlar topluma mal edilerek tanı, tedavi ve uygulamaların güvenilirliği hakkında yeni bilgiler oluşturulur. Bu derlemenin amacı bilimsel araştırma tanımı, sınıflandırması ve metodolojisi hakkında bilgi vermektir.

Araştırmacı, araştırmaya başlamadan önce bilimsel çalışma konusunu belirlemeli, planlamasını yapmalı ve metodolojisini belirlemelidir. Helsinki bildirgesinde “Gönüllüler üzerindeki tıbbi araştırmaların birincil amacı; hastalıkların nedenlerini, gelişimini ve etkilerini anlamak, koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici girişimleri (metod, işlem ve tedaviler) geliştirmektir. Kanıtlanmış en iyi girişimler bile yapılacak araştırmalarla güvenilirlik, etkinlik, verimlilik, erişilebilirlik ve kalite açısından, sürekli olarak değerlendirmeye tabi tutulmalıdır” denilmektedir (1).

Bilimsel araştırmalarda sorulan sorular ve sorulara yanıt yöntemleri ve karşılaşılan zorluklar farklı olabilir ancak genelde tasarım ve yapı aynıdır (2).

Bilimsel Araştırmaların Sınıflandırılması

Bilimsel araştırmalar pek çok şekilde sınıflandırılabilir. Sınıflandırma veri toplama tekniklerine göre nedensellik, zaman ilişkileri ve uygulandığı ortama göre olabilir.

1. Veri toplama tekniklerine göre
 - Gözlemsel
 - Deneysel
2. Nedensellik ilişkilerine göre
 - Tanımlayıcı
 - Çözümleyici
3. Zamanla ilişkisine göre
 - Retrospektif
 - Prospektif
 - Kesitsel
4. Uygulandığı ortama göre
 - Klinik
 - Laboratuvar
 - Toplum Tanımlayıcı Araştırmalar (3)

Bir başka sınıflandırma yöntemi de çalışmaları tanımlayıcı veya analitik özelliklerine göre sınıflandırmaktır. Bu derleme bu sınıflandırma yöntemine göre yazılmıştır.

I. Tanımlayıcı Araştırmalar

- Olgu sunumları
- Olgu serileri
- Sürveyans çalışmaları

II. Analitik araştırmalar

- Gözlemsel araştırmalar: kohort, olgu kontrol ve kesitsel araştırmalar
- Girişimsel araştırmalar: öncesi ve sonrası araştırmalar (Quasi-experimental) ve klinik araştırmalar

I. Tanımlayıcı Araştırmalar, katılımcı, yer ve zaman özelliklerine göre maruz kalınan hastalıkların toplumdaki dağılımını inceler. Olgu sunumları, olgu serileri ve sürveyans çalışmalarını içerir.

a. Olgu Sunumları, tanımlayıcı araştırmaların en yaygın tipidir. Topluma göre farklı nitelikteki tek bir olgunun incelenmesidir. Örnek, mukopolisakkaridozisli gebe hastada genel anestezi yönteminin uygulanması.

b. Olgu Serileri, ortak özellikleri olan ve yineleyen olguların tanımlanmasıdır. Örnek, nöroaksiyel doğum analjezi ile ilişkili interskapular ağrı olgu serisi. İlginç olarak tarihsel gelişim sırasında çok nadir görüldüğü için malign hipertermi olguları olgu serileri içinde kabul görmemektedir (4).

c. Sürveyans Çalışmaları, bunlar bir sağlık sorununu belirli bir süre izleyen ve kaydeden veri tabanlarından elde edilen sonuçlardır. Örnek, anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonlarının sürveyansı.

II. Analitik Bilimsel Araştırmalar, tanımlayıcı araştırmalardan en büyük farkı bir karşılaştırma grubunun oluşudur. Gözlemsel araştırmalar ve girişimsel araştırmalar olarak 2'ye ayrılır.

a. Gözlemsel Araştırmalar, bir araştırma planına veya protokole göre katılımcılar gruplara ayrılarak değerlendirilir. Gözlemsel araştırmalar, gerekli klinik verilerin hali hazırda mevcut olması, hızlı sonuca varılması ve daha ucuz maliyeti nedeniyle diğer çalışmalara göre daha caziptir (4). Gözlemsel araştırmalarda, araştırmacı tarafından incelenen faktörler ve olaylar araştırmacının kontrolü altında değildir. İstenildiğinde değiştirilemez. İncelenen faktör veya olay dışında kalan tüm değişkenler sabit tutulamaz. Randomizasyon, bazı durumlarda kısıtlı olarak kullanılabilir. Neden sonuç ilişkisi her zaman tam ve belirgin şekilde saptanamayabilir. Olaylar olduğu gibi incelendiğinden ve özel koşullar yaratılmadığından sonuçlar büyük ölçüde gerçek hayata uyar. Gözlemlenen durumların tekrarlanması çoğu kez olanaksızdır, tekrar aynı koşulları yaratmak söz konusu olmayabilir (5).

Bunun yanı sıra, bazı çalışmalar deneysel olabilir. Araştırmacı müdahalede bulunduktan sonra sonucu bekler, gözler ve verileri elde eder. Deneysel çalışmalar daha çok klinik deneme ve laboratuvar hayvanı denemeleri şeklindeki çalışmalardır (2).

Analitik gözlemsel araştırmalar; kohort çalışmaları, olgu-kontrol çalışmaları ve kesitsel çalışmalar olarak 3 başlık altında sınıflandırılabilir.

• Kohort Çalışmaları (Prospektif, retrospektif, ambidirektional): Kohort, ortak özelliklere sahip hastaların oluşturduğu grup demektir. Kohort çalışma, bir grup hastanın zaman içinde takip edildiği çalışma şeklidir. Örnek, yenidoğan döneminde anestezi alan çocukların adolesan dönemdeki akademik performanslarının karşılaştırılması.

Katılımcılar, öncelikle araştırılacak hastalık açısından kontrol edilir. Hasta olanlar çalışma dışı bırakılır. Sağlam olanlar etkene maruziyet açısından değerlendirilir. Sonrasında tüm grup (yani kohort) hastalığın ortaya çıkması açısından yeterli bir süre boyunca izlenir ve kişilerin hastalık geliştirme durumları saptanır. Hasta olmayanların hasta olma riskine insidans adı verilir. Kohort çalışmalarında etkene maruz kalan ve kalmayan gruplar arasında hastalık riski hesaplanır ve oranlanır. Bu orana *rölatif risk* denir. Rölatif risk, etkene maruziyetin hastalık üzerindeki etkisinin gücünü gösterir.

Kohort araştırmaları, gözlemsel ve deneysel olabilir. Hastaların zaman içinde ileriye yönelik izlenmesine *prospektif kohort çalışmaları* denir. Sonuçlar araştırma başladıktan sonra elde edilir. Araştırmacının belli bir noktadan geçmiş zamana doğru kohort deneklerini izlemesine ise *retrospektif kohort çalışmaları* denir. Prospektif kohort çalışmaları, retrospektif kohort çalışmalardan daha kıymetlidir. Çünkü prospektif çalışmalarda, araştırmacı verileri gözler ve kaydeder. Araştırma öncesinde çalışmayı planlar ve hangi verileri kullanacağını önceden belirler. Oysa retrospektif çalışmalarda araştırma kayıtlı veriler üzerindedir, verilere ekleme yapılamaz.

Aslında retrospektif ve prospektif terimleri gözlemsel bir araştırma tipi değildir. Araştırmacının çalışmaya başladığı tarih ile hastalık oluşumu süresi arasındaki ilişkiyi belirler. Bu tip araştırmaların en büyük dezavantajı izlem süresinin uzunluğudur. Çünkü katılımcılar çalışmadan kendi istemleri veya fiziksel koşullar nedeni ile ayrılabilir. Maruziyetten sonra, hastalık gelişiminden önce başlayan kohort çalışmalara *ambidirektional çalışmaları* denir. Genellikle halk sağlığı çalışmaları bu gruba girer. Örnek; sigara kullananlarda akciğer kanseri gelişmesi.

• Olgu-Kontrol Çalışmaları (Case-Control Studies): Bu çalışmalar retrospektif kohort çalışmalardır. Neden sonuç ilişkisini sonuçtan nedene doğru inceler. Verilerin saptanması veya belirlenmesi geçmişte kaydedilmiş bilgilere bağlıdır. Araştırmacının, veri üzerinde denetimi yoktur (2).

• Kesitsel Çalışmalar (Cross-Sectional Studies): Kesitsel çalışmalarda hastalar veya olaylar zamanın bir noktasında incelenir. Prevelans (belirli bir anda hasta olanların nüfusa

oranı), hastalık tanı ve mekanizmasını saptayan, neden sonuç ilişkisini aynı düzlemde inceleyen çalışmalardır.

Kesitsel çalışmalar göreceli olarak hızlı sonuçlandırılan çalışmalar olduğundan avantajlıdır. Nadir görülen hastalıklar için bu tip bir çalışmadan güvenilir sonuç çıkarmak zor olabilir (2).

Kesitsel çalışmalar zamanlama ile karakterizedir. Kesitsel çalışmalarda; maruziyet ve sonuç aynı anda değerlendirilir. Anestezi konulu çalışmalarda maruziyet aşaması sınırlı olduğundan kısıtlı kullanılırken, yoğun bakımlarda yapılan çalışmalarda kesitsel çalışmalardan faydalanılabilir.

b. Girişimsel Araştırmalar (Deneysel Çalışmalar): Araştırma tipinde test edilmesi amaçlanan bir kontrol grubu vardır. Katılımcının hangi etkene maruz kalacağına araştırmacı karar verir. Araştırmacı müdahalede bulduktan sonra sonucu bekler, gözler ve verileri elde eder. Girişimsel araştırmalar, öncesi ve sonrası araştırmalar ve klinik araştırmalar olarak iki başlık altında toplanır.

• **Öncesi ve Sonrası Araştırmalar (Quasi-experimental):** Katılımcıların veya araştırma yapılacak alanların randomize edilemediği hızlı sonuç istenen durumlarda yapılır. Örnek; personele el yıkama eğitimi verilip, el yıkama öncesi ve sonrası hastane enfeksiyon sıklığını karşılaştırmak.

• **Klinik araştırmalar:** Klinik bir durumda uygulanan girişimin etkisini ve değerini kontrol grubu ile karşılaştırmak amacı ile yapılan prospektif çalışmalardır. Klinik çalışma ve araştırma aynı anlamda kullanılır. İlaçlar, invaziv girişimler, tıbbi cihaz ve işlemler, diyetler, fizik tedavi ve tanı araçları bu kapsama girmektedir (6).

Klinik çalışmalar, genellikle tıp doktoru olan bir sorumlu araştırmacı tarafından yönetilir. Araştırma ekibinde doktorların yanı sıra, diğer sağlık personeli de olabilir. Klinik çalışmalar sağlık enstitüleri, ilaç firmaları, akademik tıp merkezleri, gönüllü gruplar, hekimler, sağlık hizmeti sunucuları ve diğer bireyler tarafından finanse edilebilir. Yürütücünün isteğine göre hastaneler, üniversiteler, doktor ofisleri ve toplum klinikleri dâhil olmak üzere birçok yerde uygulanabilir. Katılımcıları çalışmaya dâhil etmeden çalışmanın ne kadar süreceğini öğrenmelidir. Klinik araştırmalar, bir veya daha fazla uygulamanın karşılaştırılmasıyla hastalık, sendrom veya gelişebilecek bir tablonun tedavi edilmesi için önerilerin değerlendirilmesini (ilaç, cihaz, cerrahi vb.), bir hastalık ya da durumun tanımlanmasını veya tekrarlanmasını önlemek için farklı yollar bulunmasını kapsamalıdır (7).

Klinik Araştırmalar

Bilimsel araştırmalar içinde en değerli çalışmalar klinik araştırmalar olduğundan bu derlemede, klinik araştırmalar konusu daha detaylı anlatılmaktadır.

Klinik araştırmalara *hipotez* kurulması ile başlanır. Hipotez örnekleme dayalı bir kitle parametresinin değeri hakkında

ileri sunulan iddia olarak tanımlanabilir. İstatistikte iki tür hipotez vardır.

• H_0 hipotezine, kontrol veya yokluk hipotezi denir. Bir araştırmada öne sürülen hipotezdir. Gruplar arası fark yok anlamındadır. Çalışma sonucunda bu hipotez reddedilirse iki tedavi arasında fark olduğu gösterilmiş olur.

• H_1 hipotezine, alternatif hipotez veya karşıt hipotez denir. Yokluk hipotezine karşı kurulan hipotezdir. Gruplar arası fark var anlamındadır. Örneğin hipotez; A ilacının analjezik etkisi vardır olsun. Kontrol veya yokluk hipotezi (H_0), A ilacı ile plasebo arasında analjezik etkinlik açısından fark yoktur, alternatif veya karşıt hipotez (H_1), A ilacı ile plasebo arasında analjezik etkinlik bakımından fark vardır şekline kurulabilir.

Hipotez belirlendikten sonra planlama aşamasına geçilir. Klinik araştırma planına *protokol* denir. Protokolde konunun araştırılma nedenleri, katılımcı sayısı, katılımcıların nitelikleri, uygulanacak testler, çalışma süresi ve katılımcılardan ne tür bilgiler alınacağı bulunmalı ve uygunluk kriterleri oluşturulmalıdır.

Araştırmaya alınacak katılımcı grupların seçimi önemlidir. Katılımcılar için çalışmaya alınma kriterleri ve çalışma dışı bırakılma kriterleri belirlenmelidir. Çalışmaya alınma kriterlerinde katılımcı grubunun demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vb.), çalışma dışı bırakılma kriterlerinde ise çalışmayı etkileyebilecek hastalıklar, yaş aralıkları, gebelik, laktasyon gibi durumların varlığı, sürekli kullanılan ilaçlar ve katılımcının kooperasyonu tanımlanmalıdır.

Bir sonraki aşama *metodoloji* aşamasıdır. Metodoloji denek sayısının hesaplanması, körleme-maskeleme, randomizasyon, uygulanacak işlem seçimi, plasebo kullanımı, tedaviyi durdurma ve değiştirme kriterleri gibi alt başlıklar halinde toplanabilir.

I. Denek Sayısı Hesaplama

Verilerin elde edildiği kaynağın tamamına *evren veya toplum*, belli kurallara göre belli bir evrenden seçilmiş, seçildiği evreni iyi temsil ettiği kabul edilen küçük gruba örneklem, toplumun veri toplanan özelliklerine *değişken*, toplumun tamamından veri toplanmışsa buna *parametre* denir. Toplumun tamamı yerine örneklem üzerinde çalışmak daha kolay ve daha az maliyetlidir. Örneklem büyüklüğünü belirlemede pek çok faktör etkilidir. Öncelikle değişkenin tipi belirlenmelidir. Değişkenler kategorik (nitel, sayısal olmayan) veya numerik (nicel, sayısal) olarak sınıflandırılır. Kategorik değişkenlerde, her birey özelliklerine göre sınıflandırılır. Kategorik değişkenler nominal (atanmış) ve ordinal (sıralı) olarak gösterilir. Nominal değişkenlerde hangi kategorinin önce geleceği araştırmacının tercihine bağlıdır. Örnek; kadın katılımcıya 1, erkek katılımcıya 2 ya da tersi. Ordinal (sıralı) değişken türü ise; küçükten büyüğe doğru ya da büyükten küçüğe doğru sıralanır (Örnek, obes hastaların kiloya göre sıralandırılması en hafiften ağıra veya en ağırdan hafife). Bir kategorik değişke-

nin birden fazla özelliği olabilir. Bu tür kategorik değişkenlere binary (ikili) veya dikotom değişken denir (Örnek; katılımcı hem kadın hem de obes olabilir).

Eğer değişken numerik (sayısal, nicel) özelliklere sahip ve bu özellik kategorize edilemiyorsa o zaman numerik değişkendir. Numerik değişkenler de ya tam sayılıdır ya da süreklidir. Örnek; kaç defa spinal anestezi ile operasyon olduğu tam sayılı numerik değişkendir. Hemoglobulin değeri veya boy sürekli bir değişkendir.

Sonuç değişkeninin tipine göre uygulanacak istatistiksel analiz farklıdır. Değişkenlerin ne olduğunu belirlemek, hem istatistiksel yöntem seçiminde hem de SSPS’de yazılım için gereklidir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterilirken, numerik değişkenler ortalama ve standart sapma gibi ölçütlerle gösterilir. Bazı durumlar kategorize edilirken ortalama kullanmak gerekebilir, VAS kullanırken değişken kategorik (nitel, sayısal olmayan) olmasına rağmen, sayısal bir değer elde edildiğinden numerik değişken gibi sınıflandırılıp ortalamalarının alınması gibi.

Klinik araştırmalar örneklem üzerinde yapılır ve topluma genellenir. Dolayısıyla örneklem sayısı doğru belirlenmelidir. Kullanılacak istatistiksel yöntemlere göre farklı örneklem genişliği formülleri kullanılır. Örneklem büyüklüğü arttığında hata olasılığı düşer. Örneklem büyüklüğü birincil hipoteze göre hesaplanır. Araştırmaya başlamadan önce örnek genişliğinin belirlenmesi, çalışmanın gücünü (*power*) belirler. Güç analizi (*power analysis*), araştırmada gerçekçi sonuçların elde edilmesini sağlar ve iki ya da daha fazla klinik araştırma yönteminin karşılaştırılmasında kullanılır.

Klinik araştırmalar için güç analizi ve örneklem sayısı hesaplamasında kullanılan formüller farklı olduğundan hesaplamaların bilgisayar programları yardımıyla yapılması araştırmacılar için kolaylık sağlar.

Güç analiziyle örneklem sayısını hesaplamak için gerekli olan bazı parametrelerin bilinmesi gerekir.

- Tip I (α) ve Tip II hata (β) düzeyi
- Gruplar arası fark (d-difference) ve etki büyüklüğü (EB, effect size)
- Grupların dağılım oranı
- Araştırma hipotezinin (H_1) yönü (maddelemeler arası satır aralığını azaltabilir misiniz?)

a. Tip I hata (α) ve Tip II hata (β) düzeyi

Hipotez testinde H_0 hipotezini kabul ya da ret ederken iki tip hata yapılabilir. Tip I hata (α) düzeyi; aslında iki uygulama arasında fark yokken, araştırma sonunda fark bulunabilmesi ihtimalidir. Yani H_0 hipotezi gerçekten doğruyken bu hipotezin yanlışlıkla reddedilmesidir ve α hatası ya da p değeri olarak da bilinir. Örnek; genişliği belirlenirken genellikle Tip I hata miktarı 0.05 ya da 0.01 olarak kabul edilir.

Hipotez testi sırasında yapılabilecek bir diğer hata ise Tip II hatadır. Yanlış kurulan H_0 hipotezinin kabul edilmesidir. Aslında iki uygulama arasında fark varken, araştırma sonunda farkın bulunamaması ihtimalidir. Bir testin gücü, testin gerçekte var olan farkı bulabilme yeteneğidir. Bu nedenle Tip II hata miktarı ile ilişkilidir.

Tip II hata riski β ile ifade edildiğinden testin gücü $1-\beta$ ile tanımlanır. Tip II hata 0.20 olduğunda, testin gücü 0.80 olacaktır. Tip I (α) ve Tip II (β) hatalar bilinçli olarak yapılan hatalar da olabilir. Burada hata yapılmasının nedeni olaylara bir de tersinden bakma gereksinimidir.

b. Gruplar arası fark ve etki büyüklüğü

İstatistiksel farkın klinik olarak da anlam ifade edip etmemesine etki büyüklüğü (EB, effect size) denir ve $\geq 0,5$ olması istenir. Gruplar arası fark ise klinik araştırmalarda karşılaştırılan gruplar arasındaki mutlak farkı ifade eder.

c. Grupların dağılım oranı (Allocation Ratio)

Grupların dağılım oranı örneklem sayısının belirlenmesinde etkilidir. Örneklem sayısı en düşük düzeyde belirlenmek isteniyorsa oran 1/1 şeklinde tutulmalıdır.

d. Araştırma hipotezinin (H_1) yönü

Klinik araştırmalarda hipotezinin yönü tek yönlü ya da çift yönlü olabilir. Tek yönlü hipotezler büyüklük ya da küçüklük yönünde farklılığı test ederken, iki yönlü hipotezler yön belirtmeksizin farklılığı test eder. İki yönlü oluşturulan hipotez testlerinde testin gücü tek yönlülere göre daha düşüktür.

Bu dört değişken bulunduktan sonra ilgili bilgisayar programında yerleştirilir ve örneklem sayısı bulunur. Güç analizi ve örneklem sayısı hesaplamak için Statistica, NCSS ve G-Power gibi istatistiksel paket programlar kullanılabilir. Örneklem büyüklüğü hesaplanırken α değeri, gruplar arası fark, etki büyüklüğü, örneklem sayısı azalır ve standart sapma artarsa güç azalır. İki yönlü hipotezlerde güç daha düşüktür. Özellikle hayvan deneylerinde örneklem büyüklüğünün çalışmanın başında belirlenmesine dikkat edilmesi etik olarak uygundur. İlaç çalışmalarında çalışmaya alınacak denek sayısı belirlenirken hangi faz çalışma yapıldığı da önemlidir. Faz I çalışmalar, ilacın veya ürünün güvenlik profilini araştıran, genellikle az sayıda (20-100) sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalardır. Faz I çalışmalarda kabul edilemez bir toksisite çıkmazsa faz II çalışmalar yapılabilir. Faz II çalışmalar, daha fazla sayıda (100-500) hasta gönüllüler üzerinde yapılan güvenlik ve etkililik (*proof of concept*) çalışmalarıdır. İlacın ya da ürünün etkinliği faz II çalışmada gösterilebildiğinde faz III çalışmalar başlar. Bunlar, binlerce hasta gönüllü üzerinde yapılan randomize, çift-kör, plasebo ya da standart tedavi kontrollü çalışmalardır. Hasta gönüllüler ilacın etkinliği ve yan etkileri yönünden düzenli aralıklarla takip edilir. Genellikle 1-4 yıl sürebilir, ruhsatlandırma ve ilacın piyasaya çıkış aşamasında değerlidir. Daha sonra binlerce hasta gönüllü üzerinde uzun dönemli güvenliği araştırıldığı (endikasyon, doz, uygulama şekli, emniyet, etkinlik vb.) faz IV çalışmaları başlar.

II. Körleme-maskeleye ve Randomizasyon Yöntemleri

Klinik araştırmaların metodolojisini hazırlarken, taraf tutmayı önleyecek tedbirlerin alınması gereklidir. Bu nedenle rastgelleştirme (randomizasyon), körleme-maskeleye gibi teknikler kullanılır. Klinik araştırmalarda, karşılaştırmalı çalışmalar en ideal olan çalışmalardır.

Körleme Yöntemi

Klinik araştırmaya katılan katılımcılara uygulanan tedavilerin bilinmemesi gereken durumuna *körleme yöntemi* denir. Katılımcı ne aldığını bilmiyorsa *tek kör (single-blind)*, araştırmacı da bilmiyorsa çift kör (double-blind) çalışma olarak adlandırılır. Uygulama sırasına göre hangi ilacın verildiğinin anlaşılması ihtimalinde, ilacın çalışmadan habersiz bir personele verdirilmesine *iç körleme (in house blinding)* denir. Çalışma ilacının farmosotik şekline göre anlaşılması durumunda çift plasebolu (çift sağır, double dummy) körleme yapılır. Bir gruba intravenöz ilaç, karşılaştırma grubuna ise plasebo tablet verilir sonrasında intravenöz ilaç alan gruba tablet plasebo karşılaştırma grubuna tablet plasebo yanında intravenöz ilaç verilir. Dolayısıyla her grup hem intravenöz ilaç, hem de tablet formunda ilaç almış olur. İstatistikçi gibi çalışma ile ilgilenen üçüncü bir kişinin de verilen ilacı bilmemesi durumuna ise üçüncü *taraf körlemesi (third party blinding)* denir.

Randomizasyon Yöntemi

Hastaların çalışma gruplarına seçiminin rastgele olması sağlanmalıdır. Bunu sağlayan yöntemlere *randomizasyon* denir ve tedavi gruplarına hasta seçilmesinde bilinçli ya da bilinçsiz olarak yapılan manipülasyonları önler (8).

Randomizasyon yapılırken, hastaya ait hiçbir etmen bir tedaviyi diğerine tercih etme seçeneğini sağlamamalıdır. Bu özellik randomizasyon yapılmış klinik çalışmaları, diğer prospektif ve eş zamanlı deneme gruplu çalışmalardan ayıran önemli farktır. Randomizasyon çalışma tasarımını kuvvetlendirir ve güvenilir bilimsel bilgileri edinmemizi sağlar (2).

Yapılması en kolay yöntem, basit randomizasyondur. Örnek, hastalara verilecek anestezi şeklinin yazı tura ile belirlenmesi. Bu yöntemde örneklem sayısı fazla tutulduğunda dengeli bir dağılım sağlanır. Örneklem sayısı az olduğunda gruplar arasında dengesizlik olur. Bu durumda basit randomizasyona tabakalandırma ve bloklama eklenmelidir. Araştırmacının hastaları prognostik özelliklerine göre bir veya daha fazla sınıflandırmasına *tabakalandırma*, her tabakaya önceden belirlenmiş sayıda hasta seçilmesine de *bloklama* denir. Tabakalandırma sayısı çalışmanın başında belirlenmelidir.

Tabaka sayısı arttıkça araştırmanın yürütülmesi ve grupların dengelenmesi zorlaşır. Bu nedenle çalışmanın başında tabakalandırma özellikleri ve sınırlandırmaları iyice belirlenmelidir. Tabakaların eşit genişliklerde olması zorunlu değildir. Tüm önlemlere rağmen araştırmaya başlamadan önce gruplar arasında bir dengesizlik olabilir. Böyle durumlarda sonradan tabakalandırma ve prognostik faktörlere göre yeniden standardizasyon yapılabilir.

Körleme-maskeleye ve randomizasyon yapmanın temel özelliği biasın önlenmesidir. Bu aşama taraf tutmanın (bias) daha derin irdelenmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Taraf Tutma (Bias) ve Aldatmaca

Bir klinik araştırma yapılırken farkında olarak ya da olmayarak tasarım, popülasyon seçimi, örneklem sayısı hesaplanması, çalışma protokolüne uyulmaması, veri girişi ve istatistiksel yöntem seçimi gibi pek çok aşamada hata yapılabilir. Bias ise kişilerin kendi karar, görüş ve ideolojik tercihleri doğrultusunda taraf tutmasıdır (9). Bir hatanın taraf tutmaya yol açabilmesi için bunun sistematik hata olması gerekir. Sistematik hatalar genellikle kontrollü çalışmalarda bir grubun sonuçlarının, diğerine göre farklı yöne ilerlemesine yol açar. Unutulmaması gereken konu, bilimsel çalışmaların her zaman hataya açık olduğudur. Ancak taraf tutmayı amaçlamayan yani "random hatalar" ya da diğer bir deyimle "şans faktörü" bias oluşmasına yol açmaz (10).

Diğer bir konu da biastan farklı olan aldatmacadır. Aldatmaca istemli olarak yapılan etik dışı, olmayan hastalar, veriler, girişimler, sonuçların olur hale getirilmesi veya başka çalışmalardan kopya edilmesidir. Oysa bias yapan kişi bias yaptığının her zaman farkında olmayabilir, yani istemsiz yapmış olabilir.

Çalışma analiz edilirken beklenmeyen sonuçların veya aşırı uçlarda verilerin (outlier) bulunması durumunda mümkünse veriler yeniden çalışmaya alınmalıdır. Çünkü değerlerin tamamen çalışma dışı bırakılması, çalışmanın güvenilirliğini tehlikeye düşürür. Bu durumda hem aşırı uçlu değer ile hem de aşırı uçlu değer olmadan değerlendirme yapılır. Arada fark yoksa anlamsızdır. Ancak fark varsa aşırı uçlu verinin olduğu sonuçlar tekrar değerlendirmeye alınır. Hata yoksa aşırı uçlu değer çalışmaya dahil edilir. Çünkü aşırı uçlu değer de bir sonuç olabilir. Bununla beraber verilerin tekrar değerlendirilmesi, anesteziyoloji alanında olanaklı değildir.

Klinik araştırmalarda beklenmeyen sonuçlarla karşılaşmamak için, tasarlanma aşamasında istatistiksel değerlendirme yöntemleri belirlenmelidir. Uzun süren ve örneklem sayısı fazla olan araştırmalarda çalışma bitmeden ve ayrıntıya girmeden veriler değerlendirilmelidir. Buna *ara analiz* denir. Ara analiz tarihi, çalışmanı başında belirlenmelidir. Ara analiz yapmanın amacı gereksiz masraf ve emek harcanmasına engel olmaktır. Çünkü hipotezin çalışma bitiminde doğrulanma olasılığının olmadığı ya da araştırmada kullanılacak ilacın farklı yan etkilerinin ortaya çıktığı çalışmalarda araştırmayı ara analizden sonra sonlandırmak gerekebilir. Oluşturulan hipotezin doğruluğu ile ulaşılan örneklem sayısı karşılaştırılır. Ara analizde istatistiksel anlamlılık düzeyi çok önemlidir. Veri düzeyi anlamlıysa, analizin yapıldığı tarihten sonra sonuç anlamsız çıksa bile hipotez doğrulanmış olacaktır.

Önemle üzerinde durulması gereken noktalardan biri de katılımcıların tedavisinin çalışma protokolünde belirlenen zaman sürecinde bitirilmesi gerekliliğidir. Çalışmanın sonucuna erken ulaşıldığında ve beklenmeyen durumlar oluştuğunda te-

davi çalışma süresinden önce (erken) bitirilir. Bunun dışında katılımcı çalışmadan kendi istemiyle ayrılabilir, ölebilir veya gebelik vb ön görülemeyen durumlar oluşabilir. Yine katılımcı çalışma bitmemiş olsa bile istediği herhangi bir zamanda, çalışmadan çekilebilir (7).

Bir araştırmada çıkan sonuçların bilinene ya da beklenene aykırı olması durumunda, aykırılığı ortaya koyan çalışmadan beklenen kalite düzeyi o konudaki bilineni destekleyen çalışmalara göre daha yüksek olabilir. Bu tür bias şekline *doğrulama* *taraf tutma* denir. İyi bilinen mekanizmaların varlığı ve bunlardan mantık çıkarma işlemi, verilerin yorumlanmasında sorun yaratabilir. Buna mantık kurma ile bias (*plausibility bias*) denir.

Başka bir taraf tutma şekli de *beklentide taraf tutmadır*. Bilinen sonuçlardan farklı bir sonuç elde edildiyse ve sonuç editörün istediği gibi değilse editör sonuca itiraz edebilir. Yine çalışmaların yayımlanması sırasında da taraf tutulabilir. Olumlu sonuç veren çalışmaların yayımlanması, çalışma sonuçlarının bir görüşü destekleyecek şekilde seçilmesi ya da yayımlanmasının önlenmesi gibi. Bazı editörler dergilerinde sadece olumlu sonuç ya da istedikleri sonuçları veren araştırmaları yayımlamak isterler. Buna *publication bias* denir.

Reklam veya ekonomik nedenler ile de bias yapılabilir. Özellikle ilaç çalışmalarında ve yeni uygulanacak tıbbi cihazlarda editöre ekonomik baskı yapılabilir. Buna da reklamda *bias* (*commercial bias*) denir.

Son zamanlarda bilimsel araştırmalarda sistematik yorum ve analizlerinin kolaylaştırılmasının sağlanması, diğer araştırmacıların bilgilendirilmesi, taraf tutmanın önlenmesi, standart formatta yazılımın sağlanması, araştırma sonuçlarının genel literatüre katkısının artırılması ve destekleyen bir kuruluş olmaksızın erken müdahalesini sağlanması amacıyla çalışmaya başlamadan önce www.clinicaltrials.gov sitesine kaydedilmesi önerilmektedir. Site ABD ulusal sağlık enstitülerinin bir hizmetidir.

Klinik çalışmaların metodolojisindeki son aşama, uygulanacak işlemin seçimidir. İşlemlerde plasebo kullanımı önemli bir yer oluşturmaktadır. Plasebo, Latince “iyi olacağım” anlamındadır. Tıp literatüründe ise, iyileştirici ve aktif içeriği olmayan, çeşitli farmasötik şekilleri olan maddelerdir. Aktif ilaç özelliği olmamasına rağmen, özellikle algoloji uygulamalarında analjezik etkinliği olduğu gösterilmiştir, kullanımı karşılaştırılmalı çalışmalarda taraf tutmayı engeller. Plasebo katılımcı üzerinde olumlu bir etki gösteriyorsa buna *plasebo etkisi* ya da tersi durumda olumsuz etki gösteriyorsa buna da *nosebo etkisi* denir. Klinik araştırmalarda kullanılabilen bir başka tedavi şekli de sahte tedavi (*Sham*) uygulamasıdır. Araştırmacı hastayı tedavi etmediği halde, gerçekten tedavi alanlarla *sham* uygulananları karşılaştırabilir. *Sham* tedavilerinin de plasebo etkisi gösterdiği görülmüştür. Bunun beyindeki endorfin mekanizmaları ile ilintili olduğu bildirilmektedir. Özellikle akupunktur uygulamalarında *Sham* uygulamala-

rından faydalanılır (11). Plasebo madde iken *sham* klinik bir uygulama şeklidir.

Etik olarak hastanın uygun tedaviyi alması şarttır. Bu nedenle kullanımı etkin tedaviyi engelliyorsa bu hem hasta sağlığı hem de hukuksal açıdan çok büyük sorun oluşturur.

İnsanlarda yapılacak tıbbi araştırmalardan önce, çalışmaya bağlı araştırmaya katılan bireylere veya gruplara yönelik ön-görülebilen risk ve sakıncalar çalışmanın karşılaştırılarak faydalarıyla dikkatli değerlendirilmeli ve riski en düşük düzeyde tutacak önlemler alınmalıdır. Çalışma süresince riskler, araştırmacı tarafından sürekli olarak izlenmeli, değerlendirilmeli ve kayıt altına alınmalıdır (1).

Klinik çalışmanın metodolojisi belirlendikten sonra “Etik Kurul” aşamasına gelinir. Etik Kurul’un amacı, bilimsel yöntem ve toplumun endişelerini göz önünde bulundurarak, klinik araştırmalarda yer alan gönüllülerin haklarını, güvenliğini ve esenliğini korumaktır. Etik Kurul, Helsinki Bildirgesi’ne uygun şekilde hareket ederek ve İyi Klinik Uygulamalara ilişkin ulusal ve uluslararası standartları takip ederek, sunulan çalışmaları etik ve bilimsel yönden zamanında, kapsamlı ve bağımsız olarak inceler. Etik Kurul oluşturulmada izlenecek yöntem Etik Kurul, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ve İyi Klinik Uygulamaları (www.iku.com) çerçevesinde, Etik Kurulun tarafsızlığını etkileyebilecek her türlü ön yargı ve etkilerden uzak kalınmayı sağlayabilecek ve yapılan başvuruları etik ve bilimsel yönden inceleyebilecek şekilde oluşturulmalıdır. Etik Kurul’a sunulması gereken belgeler araştırma protokolü, gönüllü bilgilendirme onay formu, bütçe taahhütname-si, Helsinki Bildirgesi, araştırmacıların öz geçmişleri, benzer veya açıklayıcı literatür örnekleri, destekleyen kuruluş onay belgesi ve hasta takip formunu içermelidir.

Aynı etik kurulda kardeş, anne, baba, çocuk ve eşlerden yalnızca biri görev alabilir. Rektör, rektör yardımcısı, dekan, dekan yardımcısı, il sağlık müdürü ve başhekimler Etik Kurul üyesi olamaz.

Etik Kurul üyeleri, klinik araştırmalarda araştırmacı ya da koordinatör olarak yer alabilir. Ancak araştırmacı veya koordinatör oldukları araştırmanın görüşülmesi sırasında araştırmayla ilgili etik kurul üyesi/üyeleri oturumu terk eder ve alınacak kararda imzası/ imzaları bulunamaz. İlgili araştırmada yer alan etik kurul üyelerinin sayısı, karar almayı imkânsız hale getirecek kadar çoksa klinik araştırma aynı ildeki başka bir etik kurula, aynı ilde başka etik kurul yoksa en yakın yerleşim merkezindeki etik kurula sunulur.

Sonrasında araştırmacılar katılımcıları, aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirmelidir. Aydınlatılmış onam formu klinik çalışmanın içeriğini, çalışmanın potansiyel yararlarını, alternatiflerini ve varsa risklerini anlatmalıdır. Kolay, anlaşılabilir, imla kurallarına uygun ve katılımcının anlayabileceği bir dil ile yazılmalıdır.

Aydınlatılmış onam formu, katılımcıların çalışmaya dahil olup olmamasına karar vermesinde yardımcı olur. Aydın-

latılmış onam formu katılımcıları korumayı amaçlamalıdır. Katılımcı ancak aydınlatılmış onam formunu imzaladıktan sonra çalışmaya dâhil olabilir ve çalışma bitmemiş olsa bile istediğinde çalışmadan çekilebilir (7).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - C.Ö.Ç., A.D.; Tasarım - C.Ö.Ç.; Denetleme - A.D.; Kaynaklar - C.Ö.Ç., A.D.; Malzemeler - C.Ö.Ç., A.D.; Analiz ve/veya Yorum - C.Ö.Ç., A.D.; Literatür Taraması - C.Ö.Ç.; Yazıyı Yazan - C.Ö.Ç.; Eleştirel İnceleme - A.D.; Diğer - C.Ö.Ç., A.D

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - C.Ö.Ç., A.D.; Design - C.Ö.Ç.; Supervision - A.D.; Resource - C.Ö.Ç., A.D.; Materials - C.Ö.Ç., A.D.; Analysis and/or Interpretation - C.Ö.Ç., A.D.; Literature Search - C.Ö.Ç.; Writing Manuscript - C.Ö.Ç.; Critical Review - A.D.; Other - C.Ö.Ç., A.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Klinik araştırmalar Derneği. (2016) Helsinki Bildirgesi The web site: <http://www.klinikarastirmalar.org.tr/icerik.phpid=1304>
2. Bekiroğlu N. Biyoistatistik. The web site: <http://docplayer.biz.tr/2029485-Biyoistatistik-nural-bekiroglu-ph-d-giris.html>.
3. Öcek Z. Epidemiyoloji. The web site: <http://dent.ege.edu.tr/dosyalar/kaynak/116>.
4. Sessler D, Imrey PB. Clinical Research Methodology 3: Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2015; 121: 1052-64. [CrossRef]
5. Özkan S. İlaçlarla yapılan gözlemsel çalışmalar. In: Akan H, İlbars H, Ömeroğlu Çetinkaya N (eds). *Klinik Araştırmalar Kitabı-2014*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2014, 205-9.
6. Akan H. Bilimsel Araştırmalarda Planlama ve Tasarım. *Ankem Dergisi* 2014; 28: 101-4.
7. Clinicaltrial. Submit studies The web site: <https://clinicaltrials.gov>.
8. Özdemir O. Randomizasyon. In: Özdemir O. *Medikal İstatistik*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006; 20.
9. Lotte Gluud L. Bias in Clinical Intervention. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 493-501. [CrossRef]
10. Akan H. Bilimsel Yayınlarda Taraf Tutma. *Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık* 2008; 89-95.
11. Healthwise Staff. Placebo and sham treatment myhealth. The web site: <https://myhealth.alberta.ca/Health/pages/conditions.aspx>.