

Kim Korkar

ARAşTIRMA YAPMAKTAN?

Editörler

Hanefi ÖZBEK - Melih Kaan SÖZMEN - Esra Meltem KOÇ





Yayınevi: İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

Publisher: IZMIR KATIP CELEBI UNIVERSITY PRESS

Yayın No. / Publication Number: 54

KİM KORKAR ARAŞTIRMA YAPMAKTAN?

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief

Dr. Yaşar ALDIRMAZ

Editörler / Editors

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Prof. Dr. Melih Kaan SÖZMEN

Prof. Dr. Esra Meltem KOÇ

Tasarım / Design

Büşra UYAR

E-ISBN

978-625-95496-8-2

Basım / Printing

Necmettin Erbakan University Press (NEU PRESS)

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. B Blok

No: 11 Meram / KONYA / TÜRKİYE

0332 221 0 575 - www.neupress.org

Sertifika No / Certificate No: 48888

İKÇÜ YAYINEVİ 1. Baskı, İzmir/TÜRKİYE

Aralık 2025, iv + 229 sf, 16x24 cm

Tüm Hakları Saklıdır. Bu kitabın basım, yayın, satış hakları İKÇÜ Yayınevinin izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri herhangi bir bilgi depolama ve erişim sistemiyle veya mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik ya da başka yöntemlerle çoğaltılamaz.

All Rights Reserved. All or parts of this book cannot be reproduced by any information storage and access system or by mechanical, electronic, photocopying, magnetic or other methods without the permission of İKCU Publishing House.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
Kanıta Dayalı Tıp	2
<i>Uzm. Dr. Pelin TİRYAKİOĞLU - Prof. Dr. Esra Meltem KOÇ</i>	
Epidemiyolojide Nedensellik	8
<i>Asist. Dr. İlgin TİMARCİ - Prof. Dr. Melih Kaan SÖZMEN</i>	
Araştırma Planlama	22
<i>Doç. Dr. Ceyda ŞAHAN</i>	
Literatür Tarama	33
<i>Doç. Dr. Duygu AYHAN BAŞER</i>	
Örnekleme Yöntemleri	43
<i>Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK</i>	
Anket Hazırlama	63
<i>Uzm. Dr. Büşra TOZDUMAN - Prof. Dr. Melih Kaan SÖZMEN</i>	
Araştırma Yöntemleri	78
<i>Prof. Dr. Ayşe Canan YAZICI - Prof. Dr. Esra Meltem KOÇ</i>	
Tanımlayıcı Araştırma Yöntemleri	81
<i>Dr. Öğr. Üyesi Serap ÖKSÜZ - Prof. Dr. Esra Meltem KOÇ</i>	
Ekolojik Araştırmalar	90
<i>Doç. Dr. Hilal AKSOY - Dr. Öğr. Üyesi Birol TİBET</i>	
Kesitsel Araştırmalar	97
<i>Prof. Dr. Ebru TURHAN</i>	
Vaka Kontrol Çalışmaları	104
<i>Hilal AKSOY</i>	

Kohort Çalışmaları112

Prof. Dr. Ayşe Canan YAZICI

DeneySEL Araştırmalar140

Asist. Dr. İlgin TİMARCİ - Prof. Dr. Melih Kaan SÖZMEN

Epidemiyolojik Araştırmalarda Potansiyel Hatalar153

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Metodolojik Çalışmalar166

Prof. Dr. Mustafa TÖZÜN

Güvenilirlik ve Geçerlilik173

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Etik ile İlgili Konular189

Prof. Dr. Barış KARADAŞ

Meta-Analiz: Kanıtlara SistematiK Bir Yaklaşım206

Dr. Öğr. Üyesi Elif KESKİN ARSLAN - Prof. Dr. Yusuf Cem KAPLAN

ÖNSÖZ

Araştırma yapmak çoğu zaman karmaşık, zor ve göz korkutucu gibi görünür. Oysa doğru yöntemle ele alındığında araştırma, öğrenmenin ve üretmenin en keyifli yollarından biridir. “Kim Korkar Araştırma Yapmaktan?” başlığını taşıyan bu kitap, tam da bu korkuları azaltmak ve okuyucuya bilimsel araştırmanın mantığını sade, anlaşılır ve uygulanabilir bir dille sunmak amacıyla hazırlanmıştır.

Eserde; kanıta dayalı tıptan araştırma planlamaya, gözlemsel ve deneysel çalışmalardan epidemiyolojik hatalara, etik ilkelerden meta-analize kadar araştırmanın tüm temel basamakları, alanında uzman yazarlar tarafından bütüncül bir yaklaşımla ele alınmıştır.

Bu kitabın; öğrencilere, genç araştırmacılara ve klinikte bilimsel düşüncüyü güçlendirmek isteyen tüm sağlık profesyonellerine cesaret veren, yol gösteren ve pratik bir rehber olmasını diliyoruz. Araştırmadan korkmayan, sorgulayan ve üreten bir bilim kültürüne katkı sağlaması en büyük temennimizdir.

Editör Ekibi

Prof.Dr. Hanefi Özbek

Prof.Dr. Melih Kaan Sözmen

Prof.Dr. Esra Meltem Koç

KANITA DAYALI TIP

Uzm. Dr. Pelin TİRYAKİOĞLU

Avcılar 5 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul

Prof. Dr. Esra Meltem KOÇ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Kanıt dayalı tıp (KDT), hekimlerin kararlarını, mevcut en iyi kanıtın ışığında, kendi deneyimleri ve hastanın özellikleri ve seçimleriyle birleştirerek vermesi için belirlenen sistematik yaklaşımdır. Klinik karar alma süreçlerinde sezginin, değişken klinik deneyimin ve patofizyolojik mantığın yerine klinik araştırmalardan elde edilen kanıtlara dayanmaktadır. Bu yaklaşım, etkili literatür taraması ve klinik literatürü değerlendirmek için resmi kanıt kurallarının uygulanması gibi yeni beceriler gerektirmektedir.¹

Kanıt dayalı tıp, hastaların tanı, tedavi ve bakımında önemli bilgilere ihtiyaç duyan ve bu bilgileri sürekli öğrenme süreciyle kullanan bir yaklaşımdır. Bu süreç şu adımları içerir:

- 1.Bilgi ihtiyaçlarını sorulara dönüştürmek,
- 2.Bu soruları yanıtlamak için en iyi kanıtları bulmak,
- 3.Kanıtları geçerlilik ve uygulanabilirlik açısından değerlendirmek,
- 4.Sonuçları klinik uygulamada kullanmak,
- 5.Kendi performansını değerlendirmek.²

Tıp bilgisi her geçen gün artmakta, dolayısıyla daha önce kabul edilen gerçekler hızla eskimekte ve bu kadar bilimsel makaleleri takip etmek imkânsız görünmektedir.³ Meşgul klinisyenin her klinik soru için araştırma çalışmalarını okuması ve değerlendirmesi için gün içinde yeterli zamanı yoktur. Ancak süreci kolaylaştırmak için çeşitli çabalar sürmektedir. Sistematik incelemeler, meta-analizler ve kanıta dayalı kılavuzlar büyük zaman tasarrufu sağlayabilir ve ileriye yönelik, şeffaf ve tekrarlanabilir bir yöntemle geliştirildiğinde kanıta dayalı uygulamada güçlü araçlar olabilir.⁴

1.1 Tarihçesi

Kanıta dayalı tıbbın kökenleri felsefi olarak çok eskiye dayansa da, 19. yüzyılda Parisli hekimler tarafından yeniden gündeme getirilmiştir.⁵ Bu dönemde hekimler, benzer hastalık tablolarında uyguladıkları farklı yaklaşım ve tedavilerin hepsinin istenen sonuca ulaşmadığını fark etmişlerdir. Artan oranda, tanı, tedavi ve prognoz ile ilgili kararlarının bazı olasılıkların hesaplanmasına ve dolayısıyla istatistiksel analizlere dayandığını anlamışlardır.

1981’de, Canadian Medical Association Journal’da (CMAJ) David Sackett, Brian Haynes, Peter Tugwell ve Victor Neufeld tarafından yazılan bir dizi makale, doktorlar için literatürü eleştirel bir şekilde değerlendirmeyi içeren yeni bir yöntem tanıtmıştır. Bu teknik “eleştirel değerlendirme” olarak adlandırılmıştır. Sackett ve meslektaşları, sadece literatürü anlama yöntemlerini öğretmekle kalmamış, aynı zamanda yeni bilgilerin doktorlar tarafından hasta başında uygulanmasının önemini de vurgulamışlardır.

1990 yılında, McMaster Üniversitesi Dahiliye İhtisas Koordinatörü Dr. Gordon Guyatt, “Bilimsel Tıp” olarak adlandırdığı yeni bir kavramı tanıtmıştır. Bu terim, yatak başında tıp eğitimi için yeni bir yöntemi tanımlamaktadır ve Dr. Guyatt’ın akıl

hocası Dr. David Sackett'in hasta başında geçerli kritik değerlendirme tekniklerine dayanan temelleri üzerine inşa edilmiştir. Ancak, bu yaklaşım, mevcut klinik kararların bilimsel olmaktan uzak olduğunu ima ettiği için çalışma arkadaşları tarafından olumsuz tepkiyle karşılanmıştır.⁶

Guyatt, daha sonra uzmanlık programının temel müfredatını tanımlayan yeni bir başlıkla geri dönmüştür: "Kanıta Dayalı Tıp" (Evidence-Based Medicine, EBM). Bu terim, ilk olarak 1991'de ACP Journal Club'ın makalesinde yer almıştır.⁷

Gordon Guyatt, Deborah Cook, Roman Jaeschke, Jim Nishikawa, Pat Brill-Edwards ve Akbar Panju, 1990'lar boyunca McMaster Üniversitesi'nde kanıta dayalı tıp öğretimi çalışmalarını geliştirmişlerdir. Daha sonra, ABD'li akademisyenlerle işbirliği yaparak uluslararası bir Kanıta Dayalı Tıp Çalışma Grubu oluşturmuşlardır.⁸

1.2 Kanıta ulaşmada izlenecek yollar

1.2.1 Klinik problemi soruya dönüştürmek

Soru oluşturma'nın ilk aşaması, sorunun doğasını belirlemektir. Bu, araştırmanın hedeflediği kanıtlara ulaşmada önemli bir adımdır. Sorunun doğasında dört farklı alan bulunur:

Tedavi ve Önlem: Tedavinin hasar öncelikli sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren alandır.

Hasar ve Etiyoloji: Risk faktörlerine maruz kalmanın hasta öncelikli sonuçları nasıl etkilediğini inceleyen alandır.

Tanı: Hastalığa sahip olan ve olmayan bireyler arasındaki farklılıkları ölçen test performansını değerlendiren alandır.

Prognoz: Hastalığın gelecekteki seyrini prognostik faktörlere bağlı olarak tahmin etmeyi amaçlayan alandır.^{9,10}

Sorunun doğasının yanı sıra, ana bileşenlerinin de belirlenmesi gerekmektedir. 1995 yılında Richardson ve ark. kesin bir cevap aramayı kolaylaştırmak için dört bölümlü bir modelin kullanılmasını önermiştir.¹¹ Klinik bir sorunun “anatomisinin” dört bölümü için de odaklanılması ve iyi ifade edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir: Bu bileşenler, PICO yaklaşımı (Population [Popülasyon], Intervention [Müdahale], Comparison [Karşılaştırma] ve Outcome [Sonuç]) kullanılarak tanımlanır. PICO, sorunun dört ana bileşenini şu şekilde belirler:

1.Popülasyon: Soruyla ilgili olan hasta gruplarını ifade eder.

2.Müdahale: Uygulanan tedavi planı veya maruz kalma durumunu temsil eder.

3.Karşılaştırma: Farklı tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasını kapsar.

4.Sonuç: Tedavinin araştırmacı açısından önemli olan sonuçlarını ifade eder.

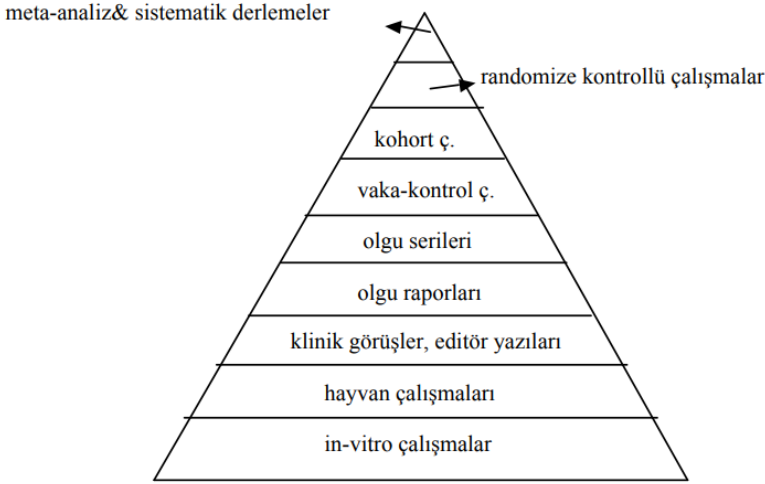
Klinik problemi kanıta ulaşma amacıyla yanıtlanabilir bir soruya çevrildikten sonra, bir anahtar kelime listesi klinik soruyu oluşturan temel kelimeler baz alınarak oluşturulmalıdır.

1.3 Kanıtın derecelendirilmesi ve çalışma tipleri

Literatür taraması sonucunda ulaşılan makaleler her zaman aynı derecede veya kalitede klinik kanıt içermeyebilir. Bu nedenle, klinik karar verme aşamasında kullanılan kaynakların ve içerdikleri bilginin kalite düzeyi göz önünde bulundurulmalıdır. Kanıtlar, önem sırasına, geçerlilik ve güvenilirlik düzeylerine göre sınıflandırılır.

Kanıtların derecelendirilmesinde çeşitli sistemler geliştirilmiştir. Amerikan Koruyucu Hizmetler Komisyonu, İngiliz Ulusal Sağlık Kurumu ve Oxford Üniversitesi gibi kurumlar, farklı sınıflandırma sistemleri kullanmaktadır.

Yapılan çalışmalar, kanıt değeri açısından sıralanarak, aşağıda görüldüğü gibi “kanıt piramidi” denilen bir piramit oluştururlar. Klinikte karşılaşılan soruların yanıtları değişik kanıt düzeylerinde bulunabilir. Önemli olan, soruyla ilgili yeterli kanıt düzeyine ulaşana kadar yukarılara çıkmaktır.



Şekil 1. Kanıt piramidi¹

1.4 Kanıt düzeyleri

Kanıta dayalı tıp, farklı türdeki klinik kanıtları sınıflandırır ve bu kanıtları tıbbi araştırmalarda bulunan çeşitli önyargılardan uzak olma derecelerine göre sıralar:

1a. Çeşitli randomize kontrollü araştırmaların (RCR) meta-analizi ile elde edilen kanıtlar.

1b. Yalnızca bir RCR'den elde edilen kanıtlar.

2a. İyi tasarlanmış kontrollü ancak randomize olmayan araştırmalardan elde edilen kanıtlar.

2b. Yarı deneysel bir araştırmadan elde edilen kanıtlar.

3. Deneysel olmayan çalışmalardan (karşılaştırmalı araştırma, vaka çalışması) elde edilen kanıtlar, örneğin ders kitapları.

4. Uzman görüşleri ve klinik uygulamalardan elde edilen kanıtlar.

Bu sınıflandırma, tıbbi kanıtların kalitesini ve güvenilirliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır.³

KAYNAKLAR

- 1.Yılmaz E, Çöl M. Kanıta Dayalı Tıp. J Clin Anal Med. 2014; 5(6):537-42.
- 2.Sackett DL. Evidence-Based Medicine. Seminars in Perinatology. 1997; 21(1):3-5.
- 3.Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence Based Medicine - New Approaches and Challenges. Acta Inform Med. 2008; 16(4):219.
- 4.Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336(7650):924-926.
- 5.Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes R, Richardson W. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996; 312(7023):71-72.
- 6.Sur R, Dahm P. History of evidence-based medicine. Indian Journal of Urology. 2011; 27(4):487-489.
- 7.Guyatt G. Evidence-based medicine. ACP Journal Club. 1991; 114(2):A16.
- 8.Guyatt G. Evidence-Based Medicine. JAMA. 1992; 268(17):2420.
- 9.Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice, published by McGraw-Hill Professional, 2008 p:7-28.
- 10.Yuvanç E, Akaltan F. Bilimde Kanıta Ulaşmak. Selcuk Dental Journal. 2022; 9(1):344-351.
- 11.Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP J Club. 1995; 123(3):12-13.

EPİDEMİYOLOJİDE NEDENSELLİK

Asist. Dr. Ilgın TİMARCI

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Prof. Dr. Melih Kaan SÖZMEN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Bir gözlemsel ilişkinin nedensel olma durumunu tam olarak belirleyebilen bir kontrol listesi bulunmamakla birlikte, günümüzde bir çok temel epidemiyoloji kitabında yer alan epidemiyolojide nedensellik konusu hastalıkların etiyolojisinin anlaşılması, önlenmesi, hastalıkların erken tanısı ve etkili tedavisinin geliştirilmesi açısından önemlidir.¹

Bulaşıcı hastalıkların temel sağlık sorunu olduğu yıllarda bir organizmanın hastalığa neden olduğunu kanıtlamak amacıyla öncelikle 1840 yılında Henle nedensellik için bazı varsayımlar önerdi, 1880'li yıllarda ise Koch tarafından bu varsayımlar genişletilerek Koch postülatları adını aldı. Bu varsayımlar özetle;

- 1.Organizma her zaman hastalıkla birlikte bulunur.
- 2.Organizma başka herhangi bir hastalık ile birlikte bulunmaz.
- 3.Organizma hastalığı olan bireyden izole edildiğinde ve kuşaklar boyu kültüre edildiğinde deneysel olarak hastalık oluşturulabilir.²

Koch, 3 numaralı varsayımın gerçekleşmediği durumlarda ilk iki varsayımın birlikte olması durumunun nedensellik için ye-

terli olacağını savunmuştur. Ancak, bulaşıcı olsun veya olmasın birçok neden birlikte etkiye sebep olabilir ya da tek bir etken örneğin tütün kullanımı birden çok sonucun etiolojisinde yer alabilir. Bu nedenlerle Koch'un nedenselliğe dair varsayımları yetersiz kalmaktadır.¹ Ayrıca 20. yüzyıla gelindiğinde epidemiyolojik dönüşüm ile birlikte bulaşıcı hastalıkların yükü azalırken bulaşıcı olmayan hastalıkların görülme sıklığı artmış ve etiyo- lojik olarak bu hastalıkların infeksiyöz etkenlerden oluşmadığı görülmüştür.³

Tarihsel olarak nedenselliğin ilk gündeme gelişinin izleri John Stuart Mill'e dayanmaktadır. Mill, sigara ve akciğer kan- seri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Birleşik Devletlerde sağlık alanında otorite olan U.S. Surgeons General uzmanlar komitesinin var olan kanıtları değerlendirmesi için görevlen- dirilmiştir. Hill, nedensellik kriterleri listesine US. Surgeons Ge- neral'ın Sigara ve Sağlık üzerine olan raporundaki kriterleri adapte ederek son şeklini vermiştir. Her ne kadar Hill bir ilişkinin nedensel olma durumu ile ilgili bir kontrol listesi olarak sunmasa da günümüzde birçok epidemiyolog kontrol listesi olarak kullanmaktadır. Bu kriterler aşağıda olumlu ve olumsuz yönleri ile birlikte sunulmuştur.

1.SİR BRADFORD HİLL NEDENSELLİK KRİTERLERİ

1.1 Zamansal ilişki (Temporality)

Eğer bir etmenin ilgilenilen hastalığın ya da sonucun nedeni olduğu düşünülüyor ise bu etmene zamansal olarak hastalık öncesi maruz kalınması gerekmektedir. Prospektif kohort ve randomize kontrollü çalışmalarda zamansal ilişki daha iyi göz- lemlenebilirken; retrospektif kohort, olgu-kontrol ve kesitsel ça-lışmalarda bu ilişki sağlıklı gözlemlenememektedir.³ 1952 yılında Londra'da ve daha sonra diğer ülkelerde gözlenen, hava kirliliği sonrasında solunum hastalıklarına bağlı artan mortalite ve hava kirliliğinin azalması sonucu mortalitede azalma bu kri-

ter için örnek olarak verilebilir.⁴more than a dozen studies at much lower particle concentrations have reported evidence that exposure to lower levels of airborne particles results in smaller, but nonzero increases in daily mortality. These studies were examined in a meta-analysis. A primary focus of the meta-analysis was to examine effect size estimates across large differences in both the levels of potential confounding factors and in their correlation with airborne particle concentration. In the primary meta-analysis, airborne particle concentration was a significant risk factor for elevated mortality (RR = 1.06, 95% CI = 1.05-1.07

Bu kriter ile ilgili diğer önemli bir konu ise etkene maruz kalım süresidir. Etken ile kişilerin hasta olmadan önce ve hastalığa neden olabilecek yeterli süre boyunca karşılaşmış olmaları gerekmektedir.⁵ Zararlı mesleksel etkene maruz kalımın başlamasından hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına kadar gereken en az süre (latent dönem) özellikle İş Sağlığı Epidemiyolojisi ile ilgili konularda önem arz etmektedir. Örneğin; asbeste maruz kalma ile akciğer kanserinin ortaya çıkması arasındaki latent dönem en az 15 yıl olup asbest maruz kalımının üzerinden 2 yıl geçtikten sonra akciğer kanseri gelişmesi durumunda hastalığın asbest maruz kalımı sonucunda geliştiğini söyleyemeyiz.²

1.2 İlişkinin gücü (Strength)

Bir ilişkinin gücü genellikle nedensel ilişki açısından önemli bir kriterdir. İlişkinin gücünün artışı, gözlenen bağlantının önyargılar veya karıştırıcı değişkenler ile açıklanma olasılığını azaltır.⁶ Bununla birlikte, bir ilişkinin gücünün ne kadar büyük olması gerektiği veya bu ilişkinin fark ölçeğinde mi yoksa oran ölçeğinde mi değerlendirilmesi gerektiği konusunda kesin bir kural bulunmamaktadır.³

Güçlü ilişkinin nedensel olma olasılığının daha fazla olduğu görüşü her zaman doğru değildir. Bunun temel nedeni ilişkinin

gücünün diğer etmenlerin prevalansından etkilenmesidir. Göreli olarak güçlü ama nedensel olmayan ilişkilerin iyi bilinen birkaç örneği vardır. Örnek olarak; doğum sırası, Down Sendromu varlığı ile güçlü olarak ilişkilidir, ancak bu ilişki anne yaşının karıştırıcı olduğu ve aslında tamamen anne yaşı ile açıklanabilen bir bağıntıdır.⁶ Örnekte de olduğu gibi güçlü bir ilişki attettiğimiz değişkenin aslında hastalık ile gerçekten ilişkisi olan başka bir karıştırıcı değişken varlığı nedeni ile güçlü ilişki göstermesi durumu ile karşılaşılabilir.³

Nedensel etkileri yansıttığı genel olarak kabul edilen çok sayıda zayıf ilişki de bulunmaktadır. Bu zayıf ilişkiler, kısmen farklı tasarımlar kullanılarak çeşitli popülasyonlarda tekrarlandıkları için, kısmen de güç dışındaki unsurlar nedeniyle nedensel olarak kabul edilmektedir. Hava kirliliği ile ölüm oranı, sigara kullanımı ile koroner kalp hastalığı ve çevresel tütün dumanı ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiler bu duruma örnek olarak verilebilir. Bu tür örnekler, güçlü bir ilişkinin tek başına nedensellik için gerekli veya yeterli olmadığını, aynı şekilde zayıf bir ilişkinin de nedenselliğin yokluğunu kesin olarak göstermediğini hatırlatmaktadır.³

Etken ve sonuç arasındaki ilişkinin gücünü ölçmek için odds oranı (OR), rölatif risk (RR) gibi ölçütler kullanılabilir. Rölatif risk (RR) veya odds oranı (OR) ne kadar büyükse, ilişkinin nedensel olma olasılığının o kadar büyük olduğu düşünülür.⁵ Ancak zayıf ilişkilerin nedensel, güçlü ilişkilerin ise nedensel olmayabileceği dikkate alınarak veri analizlerinde karıştırıcı etmenlere göre düzeltme yapılması faydalı olacaktır. Güçlü bir ilişki, ilişkinin ölçülmemiş bir karıştırıcı veya diğer yanlılıklardan kaynaklandığı hipotezlerini ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir ancak kesin bir bulgu değildir.³

1.3 Deneyisel kanıtlar (Experimental Evidence)

Hill'in deneyisel kanıt kavramıyla tam olarak neyi kastettiği net değildir. Bu başlıkta, hayvan deneylerine mi yoksa insanlarda yapılan girişimsel araştırmalara mı atıfta bulunduğu kesin olarak belirlenememektedir. Ancak, epidemiyolojik araştırmalar bağlamında insan deneylerinden doğrudan kanıt elde edilmesi çoğu zaman etik ve lojistik sınırlamalar nedeniyle mümkün değildir. Hill'in verdiği örnekler incelendiğinde, deneyisel kanıt ile anlatmak istediğinin doğrudan laboratuvar veya randomize kontrollü deneylerdense, bir müdahale veya önlem sonrası maruziyetin azaltılmasıyla gözlemlenen sonuçlar olduğu anlaşılmaktadır.⁶

Deneyisel çalışmalar, diğer epidemiyolojik araştırma yöntemlerine göre nedensel ilişkileri test etme konusunda en güçlü yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Ancak, karıştırıcı faktörlerin varlığı ve metodolojik sınırlamalar, bu çalışmaların her zaman kesin sonuçlar vermesini engelleyebilir. Deney sonuçlarının yorumlanması sürecinde, birden fazla alternatif açıklamanın dikkate alınması gerekmektedir.⁶

Örneğin, Çernobil nükleer kazası sırasında çevreye yayılan radyoaktif iyoda maruz kalan bireylerde yapılan uzun dönem takip çalışmaları, tiroid kanseri insidansında belirgin bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, radyasyon maruz kalımının yoğun olduğu bölgelerde çocuk ve ergenlerde tiroid kanseri vakalarında anlamlı bir yükselme gözlenmiştir.⁷but also for radiation protection. It is now well documented that children and adolescents exposed to radioiodines from Chernobyl fallout have a sizeable dose-related increase in thyroid cancer, with the risk greatest in those youngest at exposure and with a suggestion that deficiency in stable iodine may increase the risk. Data on thyroid cancer risks to other age groups are somewhat less definitive. In addition, there have been reported

increases in incidence and mortality from non-thyroid cancers and non-cancer end points. Although some studies are difficult to interpret because of methodological limitations, recent investigations of Chernobyl clean-up workers ('liquidators' Bu durum, müdahale edilmemiş ancak doğal olarak meydana gelen bir olay üzerinden yapılan gözlemlere dayandığı için doğal deney olarak değerlendirilebilir.

Benzer şekilde, bataklik gazlarının sıtma hastalığına neden olduğu hipotezini test etmek için yapılan bir çalışmada, bir batakliğin kurutulup diğerinin olduğu gibi bırakılarak doğal bir deney tasarlanabilir. Batakliğin kurutulduğu bölgede yaşayan bireylerde sıtma prevalansında bir azalma gözlemlenebilir. Ancak, bu durumun tek açıklaması bataklik gazlarının sıtma etkeni olduğu hipotezinin doğruluğu değildir. Buradaki doğru olan alternatif açıklama, sıtmanın vektörü olan sivrisineklerin batakliğin kurutulmasıyla azalması ve dolayısıyla sıtma insidansında bir düşüş yaşanmasıdır. Bu örnek, deneysel bir çalışmada gözlenen ilişkinin nedensel olarak yorumlanmasının, mevcut epidemiyolojik ve biyolojik bilgilerin birlikte ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.⁶

1.4 İlişkinin tutarlılığı/tekrarlanabilirlik (Consistency)

Sir A. Bradford Hill, tutarlılığı; hastalık ve etken arasında gösterilmiş olan ilişkinin farklı çalışmalarda bölge ve koşullar değiştiği durumlarda bile benzer şekilde izlenmesi olarak açıklamaktadır.⁸ Epidemiyolojide bulguların tekrarlanması özellikle önem arz etmektedir. Gözlemlenen bir ilişkinin, farklı alt gruplarda ve değişen popülasyonlarda tutarlı bir biçimde gözlenmesi beklenir; aksi yönde güçlü bir neden olmadıkça, farklı çalışmalarda bu ilişkinin benzer sonuçlar vermesi gerekir.³

Hastalık ile etkenin farklı toplum alt gruplarındaki (örneğin cinsiyet, etnik köken, kırsal-kentsel yaşam alanı, meslek grupları gibi) dağılımlarının incelenmesi, nedensellik açısından hipotezin

gücünü artırır. Bu doğrultuda, eğer hastalık ve olası nedeni olan etken, farklı demografik ve çevresel değişkenler altında benzer dağılım gösteriyorsa, nedensel ilişki hipotezi desteklenmiş olur.⁵ Benzer şekilde, farklı epidemiyolojik araştırma yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmaların (örneğin retrospektif veya prospektif kohort çalışmalarının) tutarlı sonuçlar vermesi, nedensel ilişkinin gücünü daha da artırır.⁸

Ancak, tutarlılık kriteri nedenselliği kesin olarak kanıtlamaz; yalnızca güçlü destekleyici bir argüman sunar.³ Bu nedenle, tutarlılığın değerlendirilmesinde meta-analizler ve sistematik incelemeler önemli bir rol oynamaktadır. Sistematik incelemeler ve meta-analizlerde, konuya ilişkin yayınlanmış tüm çalışmalar standardize bir şekilde analiz edilerek genel eğilimler belirlenir.¹

1.5 İlişkinin özgüllüğü (Specificity)

Özgüllük kriteri, bir etkenin sadece bir hastalıkla ilişkili olduğunu öne sürer. Özgül bir ilişkinin olması nedensellik için destek sağlar ancak tam özgüllüğe sahip olunmaması nedensel ilişkiyi ortadan kaldırmaz.² Örnek olarak, mezotelyoma neredeyse yalnızca asbest maruziyeti sonucu gelişen bir kanser türüdür, asbest dışında başka bir ana nedeni bulunmamaktadır.⁹ Bu nedenle asbest ile mezotelyoma arasındaki ilişki özgüllük kriterini güçlü olarak sağlayan örneklerden biridir.

Ancak günümüz epidemiyolojik çalışmalarında, bulaşıcı olmayan hastalıklar gibi birçok hastalığın birden fazla nedeni olduğu ve bir etkenin birden fazla hastalığa yol açabileceği bilinmektedir. Bu nedenle özgüllük kriteri tek başına yeterli bir nedensellik kanıtı olarak kabul edilmez.⁵

1.6 Uyumluluk (Coherence)

Sir Bradford Hill, tutarlılığı, verilerin neden-sonuç ilişkisinin hastalığın biyolojisi ve hastalık sürecine ilişkin genel olarak bilinen gerçeklerle ve mevcut anlayışla uyumlu olması olarak ta-

nımlamıştır.⁸ Tutarlılık, nedensellik için yalnızca zayıf bir destek sağlar çünkü önerilen ve sonrasında çürütülen teoriler de dahil olmak üzere birçok farklı teori, bu tür bir tutarlılık gösterebilir. Örneğin, epidemiyolojik çalışmalarda gözlemlenen β karotenin kanserle ters ilişkisinin önleyici bir etkiyi temsil ettiği teorisi, antioksidanlar ve kanser hakkındaki çağdaş teorilerle oldukça tutarlıydı, ancak bu teori sonrasında yapılan randomize çalışmalar tarafından çürütülmüştür.³

Gebelik sırasında kahve tüketimi ile düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişki bu kriter çerçevesinde değerlendirildiğinde, mevcut epidemiyolojik veriler ve biyolojik mekanizmalar tutarlılık göstermelidir. Kahvede bulunan kafeinin plasenta bariyerini geçerek fetal gelişimi etkileyebileceği ve intrauterin büyüme geriliğine yol açabileceği bilinmektedir. Ayrıca, hayvan çalışmaları ve insan kohort araştırmalarında yüksek kafein alımının fetal büyümeyi olumsuz etkileyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır.¹⁰Finland. Maternal diet and caffeine intake during the first (n=2007) Ancak, farklı çalışmalardaki metodolojik farklılıklar ve olası karıştırıcı faktörler nedeniyle kesin bir nedensel ilişki kurmak zor olabilir. Yine de biyolojik mekanizmalarla uyumlu ve farklı popülasyonlarda tekrarlanan bulguların varlığı, kahve tüketimi ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin nedensellik açısından daha güçlü bir hipotez olarak ele alınmasını desteklemektedir.

Gözlemlenen bir ilişki, bir hastalık sürecine ilişkin mevcut bilimsel anlayışla kesin bir uyum içinde değilse, ilişkinin nedensel olmamasından ziyade, mevcut olan anlayışın yanlış olması söz konusu olabilir. Örneğin, John Snow'un Londra'da Broad Street pompasından gelen suyla kolera taşınmasına dair epidemiyolojik gözlemleri Robert Koch vibriyoyu izole ettikten sonra gerçekleşmiş olsa neredeyse tartışmasız hale gelirdi. Ancak Koch'un çalışmasının henüz gerçekleşmemiş olması Snow'un gözlemini gerçekte zayıflatmadı sadece karşısına çıkan eleş-

tirilere karşı koymasını zorlaştırdı.⁸ Bu tür laboratuvar kanıtları hipotezi güçlendirebilir ve hatta gerçek nedensel etkeni belirleyebilirken, laboratuvar kanıtlarının eksikliği epidemiyolojik gözlemleri geçersiz kılamaz.⁸

Nedensel bir ilişkinin tutarlı bir kanıt ile desteklenmesi gerektiği fikri yaygındır. Ancak, eleştirel incelemeye tabi tutulduğunda ve bir kanıt ile tutarlılığının değerlendirilebileceği objektif bir prosedürün yokluğu göz önünde bulundurulduğunda, tutarlılık değerlendirmesinin dikkatli bir şekilde ele alınması gerektiği ve potansiyel olarak suistimale maruz kalabileceği ortaya çıkar.³

1.7 Doz- yanıt ilişkisi (Biologic Gradient)

Doz-yanıt ilişkisi, uygulanan bir maddenin dozu ile terapötik veya toksik genel etkisi (cevap) arasındaki ilişkinin ölçümüdür. Deneysel çalışmalar, insanlar üzerindeki klinik araştırmalar veya hücre çalışmalarından elde edilen gözlemlenmiş verilere dayanır. Genel olarak, doz ne kadar yüksekse yanıt da o kadar büyük olur. Doz-yanıt ilişkisi özellikle epidemiyolojik çalışmalar ve toksikolojiyi ilgilendiren alanlar için önemlidir. Bu ilişki doğrusal ya da doğrusal olmayan bir patern gösterebilir. Eğer bir doz-yanıt ilişkisi analizler ve grafikler sonucunda gözleniyor ise, bu nedensel bir ilişki varlığı için kanıtlardan biri olarak kabul edilebilir.³ Ancak doz-yanıt ilişkisinin olmaması nedensel bir ilişkiyi bize ekarte ettirmez. Örneğin, bazı hastalıkların maruz kalım dozu belirli bir eşiğe gelinceye kadar hiçbir bulgu vermez ancak eşik değeri geçildikten sonra hastalık gelişir, bu tarz hastalıklarda nedensellik olmasına rağmen doz-yanıt ilişkisi gözlemlenemeyebilir.²

Biyolojik gradyan, beklenen bir şekle sahip doz-yanıt veya maruz kalım-sonuç eğrisini ifade eder. Sir Bradford Hill makalesinde açıkça söylememiş olsa da doğrusal bir gradyandan bahsetmektedir.⁸ Nedensel analizler için genel beklenti eğimin monotonik olacağı yönündedir. Örneğin, içilen sigara miktarı-

nin artması daha fazla kanserojene maruz kalmaya ve bu da daha fazla doku hasarına dolayısıyla karsinogenezin artmasına neden olmaktadır. Ancak tüm nedensel ilişkiler monotonik değildir, bazıları yaklaşık bir eşik etkisi gösterir. Örneğin, belirli bir maruz kalımın düşük ve orta dozlarında belirli sonuçlar için rishte artış olabilir ve bu daha yüksek dozlarda azalır veya detoksifikasyon mekanizmaları doyumluğa ulaşana kadar hiçbir olumsuz etki olmayabilir ancak sınır aşıldıkça yüksek dozlarda sonuç gerçekleşebilir.³

Doz-yanıt eğrisinde monotonik olmayan eğimleri hatalı olarak nedenselliği dışlamak olarak ele alanlar olmasına rağmen, J veya U şeklinde doz-yanıt eğrileri birçok madde için varsayılan biyolojik etkileri ile tutarlı olarak gözlemlenir, bu da orta dozlarda esansiyel ancak yüksek dozlarda toksik olan vitaminlerin bilinen biyolojik özellikleriyle tutarlı bir gerçektir. Örneğin bazı vitaminlerin çok düşük ve çok yüksek dozları yaşam beklentisini azaltabilir.³

Örneğin, kontrolsüz bir karıştırıcı, maruziyet etkeniyle ve hastalıkla monotonik olarak ilişkiliyse, maruziyet ile sonuç arasındaki belirgin bir doz-yanıt ilişkisi, karıştırıcı ile sonuç arasındaki doz-yanıt ilişkisini yansıtacaktır. Daha önce bahsedilen doğum sırası ile Down sendromu arasındaki nedensel olmayan ilişki, yalnızca anne yaşı ile doğum sırası ve anne yaşı ile Down sendromunun ortaya çıkışı arasındaki monotonik ilişkileri yansıtan güçlü bir doz-yanıt ilişkisi gösterir. Bu sorunlar, monotonik bir ilişkinin varlığının nedensel bir ilişki için ne gerekli ne de yeterli olduğunu göstermektedir.³

1.8 Biyolojik akla yatkınlık/uygunluk (Plausability)

Biyolojik uygunluk, bir nedensel ilişkinin mevcut biyolojik bilgi birikimiyle uyumlu ve tutarlı bir açıklamaya sahip olması gerektiğini ifade eder. Ancak epidemiyolojik gözlemlerin zaman zaman biyolojik kanıtlardan önce gösterildiğini de akılda tut-

mak gerekir, bu nedenle biyolojik olasılık tek başına nedensellik için kesin bir ölçüt olarak değerlendirilemez.²

Örneğin; 19. yüzyılın başlarında kolera ve diğer bulaşıcı hastalıkların nedenleri miasma teorisi çerçevesinde açıklanıyordu. O dönemde, hastalığın kötü kokulu hava (miasma) yoluyla yayıldığı görüşü, bilimsel bilgi düzeyine uygun (plausible) bir açıklama olarak kabul ediliyordu. Ancak, bu durum koleranın gerçekten miasmalardan kaynaklandığını göstermemekteydi. John Snow'un Londra'da gerçekleştirdiği epidemiyolojik çalışmalar, kolera bulaşının su kaynaklarıyla ilişkili olduğunu ortaya koyarak, o dönemde biyolojik olarak daha az olası görünen su yolu ile bulaş hipotezini doğrulamıştır.³

Bu örnek, biyolojik olasılığın zamanla değişebileceğini ve epidemiyolojik kanıtların biyolojik mekanizmalardan önce nedensel ilişkileri gösterebileceğini vurgulamaktadır. Dolayısıyla, bir ilişkinin mevcut biyolojik bilgiyle uyumlu olmaması, onun yanlış olduğu anlamına gelmez; epidemiyolojik bulgular, biyolojik mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamış olsa bile güçlü bir nedensellik göstergesi olabilir.³

Biyolojik uygunluk için temel sorun aslında çoğu zaman mantığa veya verilere değil, yalnızca o anki kabul gören inanışlara dayanmasıdır. Tabiki bu yeni bir hipotezi değerlendirme aşamasında biyolojik uygunluğu gözardı etmeyi gerektirmez sadece bilgiyi uygulamanın zorluğunu gösterir.⁶ Bu problemle baş etmek için Bayesçi yaklaşım, araştırmacının yeni hipotezde ve eski bilgiler ışığında sahip olduğu kesinliği 0 ile 1 arasında olasılık ölçeğinde ölçmesine olanak verir. Ancak bu yaklaşım da olasılığı nesnel bir nedensel kritere çeviremez.⁶

1.9 Benzerlik (Analogy)

Analoji, literatürdeki bilinen diğer etken-hastalık ilişkilerine dayanarak belirli bir etken ile hastalık arasındaki ilişki üzeri-

ne çıkarımlar yapmak anlamına gelir. Örneğin, sigara içmenin sağlık etkileri hakkında bilinenlere dayanarak, konuyla ilgili çalışmalar olmasa bile diğer yanıcı maddelere (örneğin; odun dumanı, tütsü) solunum yoluyla maruz kalınmasının da benzer etkilere sahip olmasını bekleyebiliriz.³

Analoji, hastalık süreçleri hakkında yeni hipotezler üretilmesi açısından bilim insanının bilgi ve hayal gücü sınırlarında yararlı olabilir. Analogilerin yokluğu, hipotezin yanlışlığını değil, yalnızca hayal gücü veya deneyim eksikliğini yansıtabilir.³

Analoji yoluyla akıl yürütme yaygın gözlenir. Genellikle bir teoremin makul olup olmadığını savunmak amacıyla kullanılır. Örneğin, sigara içmenin rahim ağzı kanseriyle ilişkisinin en azından kısmen nedensel olduğu teorisi, sigara içmenin mesane, pankreas ve doğrudan dumana maruz kalmayan diğer organlarda kansere neden olabileceği kabul edildikten sonra daha uygun (plausible) hale gelmiştir. Burada gördüğümüz gibi analogi özgüllükle çalışmaktadır. Analoji ne kadar etkiliyse, o etkenin etkileri o kadar az özgül olur ya da sonucun nedenleri o kadar az özgül olur.³

Bazı değerlendirmeler (zamansal ilişki, ilişkinin gücü, doz-yanıt veya özgüllük gibi) ampirik göstergelerdir ve bu nedenle istatistiksel analiz ile değerlendirilebilir, diğerleri (plausibility gibi) önceki inanca/bilgiye atıfta bulunur ve bu nedenle (hastalık belirtilerinde olduğu gibi) konuyla ilgili bilimsel literatüre hakimiyet gerektirir.³

Hill kriterleri arasından sadece zamansal ilişki yani etkenin sonuçtan önce gelmesi nedensellik için önemli bir koşuldur. Bunun dışındaki diğer maddeler zorunlu değildir, koşulların sağlanması incelenen ilişkinin nedensellik yönünde güçlendiğini gösterir.³ Yani bir ilişki nedensel ise, nedensel olmayan ilişkilere göre diğer koşulları sağlama olasılığı daha yüksektir.³

Tablo 1. *Bradford Hill Kriterleri Tanımı ve Epidemiyolojik Örnekler*

Kriter	Tanımı	Epidemiyolojik Örnek
Zamansal ilişki (Temporality)	Nedenin, sonucun ortaya çıkmasından önce meydana gelmesi gereklidir.	Sigara kullanımının akciğer kanserinden yıllar önce başlaması ¹¹
İlişkinin gücü (Strength)	İlişkinin gücü arttıkça, nedensellik ihtimali artar.	Sigara ve akciğer kanseri arasındaki güçlü ilişki ¹¹
Deneyisel kanıtlar (Experimental evidence)	Deneyisel çalışmalar ve müdahale araştırmaları nedenselliği destekleyebilir.	Sigaranın bırakılması sonrası akciğer kanseri insidansının düşmesi ¹¹
İlişkinin tutarlılığı/tekrarlanabilirlik (Consistency)	Farklı popülasyonlarda, zamanlarda ve çalışmalarla ilişki tutarlı bulunmalıdır.	Sigara ve akciğer kanseri ilişkisinin farklı popülasyonlarda benzer bulunması ¹¹
İlişkinin özgüllüğü (Specificity)	Bir nedenin yalnızca belirli bir hastalıkla ilişkili olması beklenir.	Asbeste maruz kalım sonrası mezotelyoma gelişmesi ⁹
Uyumluluk (Coherence)	Epidemiyolojik verilerin, bilinen hastalık süreçleriyle çelişmemesi gerekir.	Sigara ve akciğer kanseri ilişkisinin bilinen patofizyoloji ve epidemiyolojik çalışmalar ile uyumlu olması ¹¹
Doz-yanıt ilişkisi (Biological Gradient)	Daha yüksek maruziyet, daha büyük etki ile ilişkilidir.	Sigara içme miktarı arttıkça akciğer kanseri riskinin artması ¹¹
Biyolojik akla yatkınlık/uygunluk (Plausibility)	Nedensel ilişkinin biyolojik mekanizmalara uygun olup olmaması değerlendirilir.	Sigara dumanındaki kimyasalların bronş epitelinde patolojik değişikliklere neden olabilmesi ¹¹
Benzerlik (Analogy)	Benzer faktörlerin başka hastalıklarla olan ilişkileri, nedensellik lehine kanıt sağlayabilir.	Sigara ve akciğer kanseri ilişkisini, asbest ve akciğer kanseri ilişkisine benzetmek

KAYNAKLAR

- 1.Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Basic epidemiology, 2nd Edition, World Health Organization 2006. Date: 27.01.2025. Available: <https://iris.who.int/handle/10665/43541>
- 2.Celentano DD, Szklo M. Gordis Epidemiology, 6th Edition, Elsevier, Inc, 2019.
- 3.Rothman KJ, Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S. Modern Epidemiology, 4th Edition, Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2021.
- 4.Schwartz J. Air pollution and daily mortality: a review and meta analysis. Environ Res. 1994;64(1):36-52. doi:10.1006/enrs.1994.1005
- 5.Güven Tezcan S. Temel Epidemiyoloji, Hipokrat Kitabevi, 2017.
- 6.Rothman KJ, Greenland S. Causation and Causal Inference in Epidemiology. Am J Public Health. 2005;95(5):S144-S150. doi:10.2105/AJPH.2004.059204
- 7.Cardis E, Hatch M. The Chernobyl Accident – An Epidemiological Perspective. Clinical Oncology. 2011;23(4):251-260. doi:10.1016/j.clon.2011.01.510
- 8.Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Proc R Soc Med. 1965;58(5):295-300. Date: 18.01.2025. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/>
- 9.Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind Med. 1960;17(4):260-271. doi:10.1136/oem.17.4.260
- 10.Kukkonen A, Hantunen S, Voutilainen A, Ruusunen A, Backman, K, Kirjavainen P. V. et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and the risk of delivering a small for gestational age baby: Kuopio Birth Cohort. Arch Gynecol Obstet. 2024;310(1):359-368. doi:10.1007/s00404-024-07538-7
- 11.Doll R, Hill SAB. Mortality in Relation to Smoking: Ten Years' Observations of British Doctors. Br Med J. 1964;1(5396):1460-1467. doi: 10.1136/bmj.1.5396.1460

ARAŞTIRMA PLANLAMA

Doç. Dr. Ceyda ŞAHAN

Dokuz Eylül Üniversitesi

1. Araştırma nedir? Neden yapılır?

Araştırma bir konuda merak edilen noktaların kanıta dayalı olarak incelenmesi için kullanılan bir argümandır. Türk Dil Kurumu bu anlamıyla 'araştırma' kelimesini '*Bilim ve sanatla ilgili olarak yapılan yöntemli çalışma, araştırı*' olarak tanımlamaktadır.¹

Araştırma planı ise bir araştırma projesi için önfikirlerin mantıklı ve özet bir şekilde ortaya konmasını sağlayan dokümandır. Bu plan araştırmanın birlikte yürütüleceği ya da işbirliği yapılacak taraflarla belli bir gizlilik çerçevesinde paylaşılarak planın geliştirilmesini ve görüşlere sunulmasını sağlamak açısından çok önemlidir. Böylece araştırma içinde yer alacak kişi ve kurumlar araştırmanın olası geliştirilebilir yanlarını ortaya koyarak tartışma olanağı bulacaklardır. Araştırma planında araştırmacının seçtiği alanda derlediği güncel bilimsel literatürün özeti ve bu alanda araştırma yapma gereksinimi halen olan konular yer almalıdır. Buna göre araştırma planı sırasıyla bir araştırma sorusu, hipotez, amaç ve araştırma tasarımını mutlaka içermelidir. Araştırma planının iyi yapılandırılmış olması proje yazma sürecinin çok daha kolay ve hızlı olmasını sağlar.

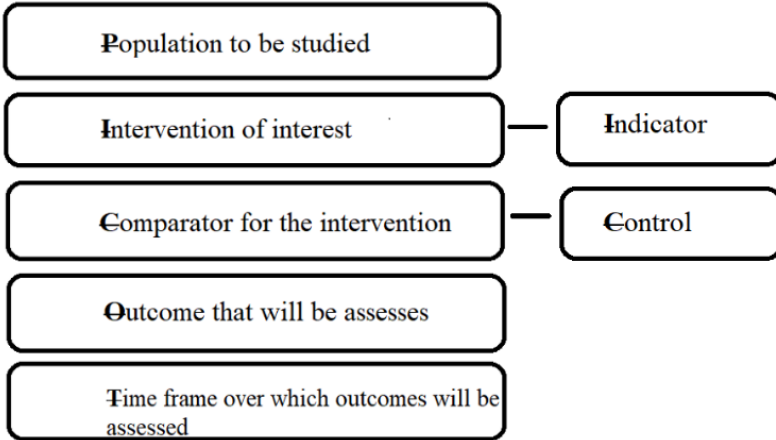
2. Araştırma sorusu

Araştırmaya başlamadan önce bir veya daha fazla araştırma sorusu belirlenmelidir. Araştırma sorusu net ve mantıklı

şekilde değerlendirilip incelenebilecek şekilde oluşturulmalıdır. Bu aşamada araştırma esnasında bu soruyla hangi verinin nasıl elde edilebileceği ya da sorgulanabileceği göz önünde bulundurulmalı ve mevcut olanaklarla insangücü ve finansmanın da planlanarak başarı olanağı öngörülerek soru oluşturulmalıdır.

Araştırma sorusu belirli bir çalışmanın genel hatlarına odaklanmalı ve araştırma planının yapısını yansıtmalıdır. Özellikle tıp alanındaki çalışmalarda klinik bağlamda detaylı bilgi süzgecinden geçip konuyla ilgili araştırılması gereken boşlukları ve sorunları saptayabilme amacıyla soru oluşturulmalıdır.

Buna göre araştırma projesinin ona harcanacak emek, zaman ve finansman gibi giderlere değecek kadar önemli ve uygulanabilir olması gereklidir. Araştırmacı soru oluştururken kendisine 'Bu araştırma sonucunda ne elde edeceğim?', 'Bu araştırmanın literatüre katkısı ne olur?' ve 'Elde ettiğim sonuç buysa ne olmuş yani?' gibi soruların yanıtlarını araştırmaya başlamadan önce sormalıdır.



Şekil 1. PICOT yaklaşımı²

Buna göre araştırma planlama aşamasında birçok araştırmacı tarafından kullanılan PICOT yaklaşımı Şekil 1'deki gibi formüle edilmiştir ve sırasıyla araştırma planlamada; (1)incele-
necek nüfus '*Population to be studied*', (2) ilgilenilen konuya müdahalesi '*Intervention of interest*', (3) müdahale için karşı-
laştırıcılar '*Comparator for the intervention*', (4) değerlendirilecek sonuç '*Outcome that will be assessed*' ve (5) sonuçların değerlendirileceği zaman çerçevesi '*Time frame over which outcomes will be assessed*' göz önünde bulundurulmalıdır.² Tüm araştırmalar müdahale içermez ve bu nedenle (2) gösterge '*Indicator*' ve (3) kontrol '*Control*' kısaltmaları bu koşullarda daha uygun olabilir.²

PICOT yaklaşımı araştırma sorusunu oluşturmak için kulanılan en temel yaklaşım iken, ortaya çıkan araştırmanın planının Tablo 1'de belirtilen FINER kriterleri doğrultusunda uygulanabilir, ilgi çekici, yerel ya da evrensel olarak özgün olması, uygulamak için etik olması ve klinikle ilişkili olması gereklidir.³⁻⁴ Tüm bunlar değerlendirildikten sonra son aşamada farklı araştırmacıların da görüşlerinin de alınması önerilir.

Tablo 1. FINER kriterlerini değerlendirmeye yönelik stratejiler(Thabane ve ark.'nın çalışmasından uyarlanmıştır)³

Kriter	Başarıya ulaşmak için stratejiler
Feasibility Araştırma sorusu uygulanabilir mi?	• Bir pilot uygulama yapın. • Dahil etme kriterlerini değiştirmeyi düşünün. • Ortak çalışanlar edinin, becerileri öğrenin, diğer uzmanlara danışın. • Daha az maliyetli tasarımlar kullanın (örneğin, eşleştirilmiş tasarımlar, çapraz tasarımlar). • Ortak sonuçlar seçin. • Sürekli ve gruplanmış sonuçları kullanın.
Interesting Araştırma sorusu ilginç mi?	Aşağıdakileri kontrol edin: • Bir araştırmacı olarak sizin ilginizi ne çeker • Ortak çalışma arkadaşlarınızın ilgisini ne çeker? • Paydaşların ilgilerini ne çeker?
Novel Araştırma sorusu özgün mü?	Literatüre hakim olun: • Deneyimli araştırmacılardan rehberlik alın. • Bir danışman edinin.
Ethical Araştırma sorusu etik mi?	Etik rehberlere hakim olun: Örneğin: • Helsinki Deklerasyonu⁵ • Üçlü Konsey Politikası Beyanı⁶ • İyi Klinik Uygulamalar⁷ Araştırmaya başlamadan önce uygun bir etik kuruldan onam alın.
Relevant Bilimsel bilgi, politika veya gelecekteki yönelimlerle uyumlu mu?	Literatür hakkında bilgi sahibi olun ve güncel kalın. • Politika tartışmalarına aşina olun • Deneyimli araştırmacılardan veya danışmanlardan bu konuda rehberlik alın. • Ulusal ve küresel hastalık yükü hakkında bilgi arayın.

3. Hipotez oluşturma

Araştırma sorusu doğru ve kapsamlı oluşturulduysa bunun sonucunda bir veya daha fazla hipotez ortaya çıkabilir. Buna göre araştırma sonucunda elde edilecek sonuçlarla ilgili öngörülerde bulunmaya hipotez oluşturma denir. Araştırma yapmak ortaya konan hipotezin doğruluğunu test etmek için ya-

pılır. Hipotezler araştırmacının geçmiş bilgi birikimi, deneyimi ve öngörüsüyle desteklenerek bilimsel ilkelere dayalı oluşturulur.

Hipotezlerin araştırma sorusunu içermesi, deneysel olarak test edilebilir sonuçları ele alması ve farklı araştırmacılar tarafından da sorgulanabilir ve gereğinde yeniden uygulanabilir olması beklenir. Genellikle hipoteze dayalı araştırmalar, rasgele yapılan ya da tanımlayıcı çalışmalardan daha önemli sonuçlar sunar.

4. Amaç belirleme

Araştırmada amaç hipotezi test etmeyi öngörmeye dayanır. Bu nedenle her hipoteze yönelik bir amaç belirlenmelidir. Amaç sonuca yönelik hipotezin nasıl doğrulanacağını öz olarak ifade etmelidir. Bu doğrultuda amaç araştırma sorusu ve hipotez ile örtüşmelidir. Amaç içinde araştırmada varılması planlanan hedefler doğru ve yalın ifade edildiğinde yöntemi belirlemek çok daha kolay olacaktır. Bu süreçte SMART amaç belirlemek için kullanılan önemli bir yaklaşım olarak tanımlanır.⁸ Buna göre amacın; spesifik(iyileştirme için belirli bir alanı hedefleyen) *'Specific'*, bir ilerleme göstergesi olan *'Measurable'*, yerel araştırma ortamında uygulanabilir *'Achievable'*, hipoteze uygun *'Relevant'*, sonuçların ne zaman elde edileceğini belirten *'Time-related'* şekilde olması önerilir.⁸

5. Araştırma tasarımı

Bir araştırma planında tüm literatürün özetlenmesine gerek sinim olmasa da oluşturulacak hipotezin nereden ortaya çıktığını belirtecek kadar yeterli bir çerçeve oluşturmalıdır. Buna göre araştırmacı hipotezine göre amaç ve yöntem belirlemek için dökümana sahip olur. Bu bağlamda yöntem dahilinde gerekli olan ekipman, insangücü vb ihtiyaçların dökümante edilmesi, gerekiyorsa bütçe oluşturulması gereklidir. Aynı zamanda araştırmanın nerede yapılacağı ve belirlenen zaman

sürecinde olabilirliğini göstremelidir. Olası aksaklıklar önceden tartışılıp buna yönelik önlem planı düşünülmelidir. Araştırmanın uygun şekilde tasarlanması araştırma ekibindeki tüm diğer araştırmacıların da süreci aynı şekilde algılamalarına olanak sağlayacaktır.

Bu yaklaşımlar birbirinden farklı araştırma tipleri olsa hem nitel hem de nicel araştırma planlama için geçerlidir. Ancak yöntem bölümünde farklı yaklaşımları değerlendirmek gerekecektir.⁹

Tablo 2’de farklı araştırma tiplerinin planlanmasında kullanılacak kontrol listeleri örnekleri özetlenmiştir.¹⁰ Ekte en sık kullanılan STROBE¹¹ ve SRQR¹² rehberlerinin Türkçe formatları bulunmaktadır.

Tablo 2. Ana araştırma tipleri için raporlama rehberleri¹⁰

Araştırma tipi	Raporlama rehberi
<i>Randomize çalışmalar</i>	CONSORT
<i>Gözlemsel çalışmalar</i>	STROBE
<i>Sistematiik derleme</i>	PRISMA
<i>Araştırma protokolü</i>	SPIRIT, PRISMA-P
<i>Tanısai/prognoz çalışmaları</i>	STARD, TRIPOD
<i>Olgu raporu</i>	CARE
<i>Klinik uygulama kılavuzu</i>	AGREE, RIGHT
<i>Nitel çalışmalar</i>	SRQR, COREQ
<i>Hayvan prekliniik çalışmalar</i>	ARRIVE
<i>Kalite iyileştirme çalışmaları</i>	SQUIRE
<i>Ekonomiik değerlendirmeler</i>	CHEERS

SONUÇ OLARAK

Bir araştırma projesini başarılı bir şekilde tamamlamak için kapsamı açıkça tanımlanmalıdır. Araştırma sorusu, belirli amaçlar veya hedefler üzerinde çalışmaya rehberlik etmelidir. Uygulamaya dayalı araştırma için, önemli araştırma sorularını bulmak için en olası kaynak klinik ortamdır. Araştırma fikri gerçekçi olmalı ve araştırmacıların, kurumun ve hastalarının çıkarları için yapılmalıdır. Araştırmacı bir araştırma fikri geliştirdiyse, kapsamlı bir literatür taraması yapılmalıdır. Projenin amaçları yeni, ilginç, özgün ve uygulanabilir olmalıdır. Araştırmacılar, proje yönetimi ilkelerini kullanarak araştırma sorusu ve hedefleri üzerinde dikkatlice düşünmek, geliştirmek ve veri aramak için yeterli zamanı ayırmalıdır. Önerilen araştırmanın başarılı bir şekilde tamamlanmasını sağlamak için birlikte çalışabilecek bir grup araştırmacının belirlenmesi, araştırma planını geliştirmenin ilk adımlarından biri olmalıdır.

Görevlerini bölmek, araştırma ekibinin bireysel üyelerinin iş yükünü hafifletebilir. Araştırma projesi planının yürütülmesine rehberlik edecek bir zaman çizelgesinin geliştirilmesi çok önemlidir. Özellikle zaman alıcı olabilecek önemli adımlar mali destek alınması, kilit paydaşlardan destek alınması ve etik kurulu onayı alınması olabilir. Araştırma yürütmenin birincil hedeflerinden biri, ulusal ve uluslararası konferanslarda yapılan sunumlar ve hakemli biyomedikal dergilerdeki yayınlar yoluyla edinilen bilgileri paylaşmaktır.

Uygulamaya dayalı araştırma, özellikle yeni araştırmacılar için çok sayıda zorluk sunar. Yönetim ilkelerinin araştırma planlamasına entegrasyonu, daha verimli çalışma yürütülmesi ve daha yüksek kaliteli sonuçlara yol açabilir.

KAYNAKLAR

- 1.TDK. Türk Dil Kurumu Sözlükleri. Erişim tarihi: 18.02.2023 Erişim Linki: <https://sozluk.gov.tr/>
- 2.Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: A critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2010 Jan;31(1):47-50. doi: 10.4103/0253-7184.69003.
- 3.Thabane L, Thomas T, Ye C, Paul J. Posing the research question: not so simple. *Can J Anaesth*. 2009 Jan;56(1):71-9. doi: 10.1007/s12630-008-9007-4.
- 4.Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing clinical research*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- 5.The World Medical Association Helsinki Declaration. Erişim tarihi: 18.02.2023 Erişim Linki:<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- 6.Tri-Council Policy Statement Ethical Conduct for Research Involving Humans. Erişim tarihi: 18.02.2023. Erişim Linki:https://ethics.gc.ca/eng/policy-politique_tcps2-eptc2_2018.html
- 7.ICH HARMONISED GUIDELINE INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE. Erişim tarihi: 18.02.2023. Erişim Linki: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
- 8.SMART criteria. Wikipedia Erişim tarihi: 18.02.2023 Erişim Linki: http://en.wikipedia.org/wiki/SMART_criteria
- 9.Ahmad S, Wasim S, Irfan S, et al. Qualitative v/s. quantitative research- a summarized review. *J. Evid. Based Med. Healthc*. 2019; 6(43), 2828-2832. DOI: 10.18410/jebmh/2019/587
- 10.The EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) Network. Reporting guidelines for main study types. Erişim tarihi: 18.02.2023 Erişim Linki: <https://www.equator-network.org/>
- 11.Babaoğlu AB, Tekindal M, Büyükuysal MÇ, Tözün M, Elmalı F, Bayraktaroğlu T, Tekindal MA. Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması: STROBE Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması. *Med J West Black Sea*. 2021;5(1):86-93.
- 12.Tekindal, M., Attepe Özden, S., Gedik, T. E., Ege, A., Erim F. ve Tekindal M. A. (2021). Nitel araştırmaların raporlanmasında standartlar: SRQR Kontrol Listesinin Türkçe uyarlaması. *OPUS- Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 18(42), xxxx-xxxx. DOI: 10.26466/opus.882177.

8. EKLER

Ek 1. STROBE kriterlerinin Türkçe'ye uyarlanması

Babaoglu AB et al.

Tablo 1: Sağlık Bilimleri alanında yapılan gözlemsel çalışmaların raporlanmasında kullanılan STROBE kriterlerinin Türkçe uyarlaması

	Madde No	Öneri
Başlık ve Özet	1	(a) Çalışmanın tasarımını başlık veya özette yaygın/genel kullanılan bir kelime/terim ile belirtin. (b) Özet için, çalışmada ne yapıldığına-ne bulunduğuna ilişkin bilgilendirici bir kısa metin oluşturun.
Bilimsel Çerçeve/ Gerekeçe	2	Raporlanan çalışmanın bilimsel arka planını/çerçevesini ve gerekçesini açıklayın
Amaçlar	3	Daha önce belirlenmiş hipotezler de dahil olmak üzere, özgün amaçları belirtin.
Çalışma Tasarımı	4	Çalışma tasarımına ait temel unsurları makalenin başlarında sunun.
Çalışma Düzeni/planı/akışı	5	Çalışmaya araştırma tasarımı, dahil etme kriterleri, maruziyet durumları, takip durumu, veri toplama dönemleri belirtmek/detaylandırılmak üzere çalışmanın yapıldığı ortamları/yerleri ve tarihleri açıklayın.
Katılımcılar	6	(a) Kohort Çalışması — Katılımcıların çalışmaya alınma kriterlerini, seçim yöntemini, kaynaklarını açıklayın. Takip durumunu tarif edin. Vaka-kontrol çalışması — Vaka ve kontrol gruplarının seçim yöntemlerini, kaynaklarını ve uygunluk kriterlerini açıklayın. Vaka ve kontrol gruplarının seçilme gerekçelerini belirtin. Kesitsel çalışma - Katılımcıların çalışmaya alınma kriterlerini, seçim yöntemini, kaynaklarını ve takip durumunu açıklayın. (b) Kohort çalışması - Eşleşmiş (Bağımlı) çalışmalarda eşleşme kriterleri, maruziyet olan ve olmayanların sayısı belirtin. Vaka kontrol çalışması - Eşleşmiş (Bağımlı) çalışmalar için, eşleşme kriterleri ile vaka başına düşen kontrol sayılarını verin.
Değişkenler	7	Tüm sonuçları, maruziyetleri, önsel tahmin edilen değişkenleri, potansiyel etki karıştırıcı ve etki değiştirici değişkenleri, açık olarak tanımlayın. Varsa tanı kriterlerini belirtin.
Veri Kaynakları / Ölçümler	8*	İlgili her değişken için, veri kaynaklarını ve değerlendirme yöntemlerinin ayrıntılarını belirtin. Eğer birden fazla grup varsa, yöntemlerin karşılaştırılabilir olup olmadığını açıklayın.
Yanılılık/Taraf Tutma	9	Potansiyel yanılıkları ve yanılılık kaynaklarını çözmeye yönelik çabaları tanımlayın
Örneklem Büyüklüğü	10	Örneklem büyüklüğüne nasıl ulaşıldığını açıklayın
Nice/ Kantitatif Değişkenler	11	Nice/Kantitatif değişkenlerin çalışmada nasıl ele alındığını açıklayın. Varsa hangi gruplandırılmaları nasıl ve neden yapıldığını açıklayın.
İstatistik Yöntemler	12	(a) Karıştırıcı faktörlerin kontrolü için kullanılan yöntemler de dahil olmak üzere, kullanılan tüm istatistik yöntemleri açıklayın. (b) Alt grupları ve grupların etkileşim etkisine yönelik kullanılan tüm yöntemleri tanımlayın (c) Eksik verilerin nasıl ele alındığını açıklayın (d) Kohort çalışma — Eğer varsa takipler sırasındaki veri kayıplarının nasıl ele alındığını açıklayın Vaka kontrol çalışması — Eğer varsa vaka kontrol eşleşmelerinin nasıl ele alındığını açıklayın Kesitsel çalışma — Eğer varsa örneklem yöntemini dikkate alan, istatistik yöntemleri açıklayın (e) Duyarlılık analizlerini açıklayın
Katılımcılar	13*	(a) Çalışmanın her aşamasındaki kişi sayısını belirtin - öm. potansiyel olarak uygun kişi sayısı, uygunluk için değerlendirilen kişi sayısı, uygunluğu doğrulanan kişi sayısı, çalışmaya dahil edilen kişi sayısı, takibi tamamlanan ve analiz edilen kişi sayısı (b) Çalışmanın her aşaması için katılama sebeplerini belirtin (c) Bir akış şeması (diyagramı) kullanmayı düşünün

Ek 1. DEVAMI

Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması: STROBE Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması

Tablo 1 devam

Tanımlayıcı Veriler	14*	(a) Çalışmaya dahil olan katılımcıların özellikleri (demografik, klinik, sosyolojik), maruziyetleri ve olası karıştırıcı değişkenleri hakkında bilgi verin (b) İlgili her değişken için eksik verisi olan katılımcıların sayısını belirtin (c) Kohort çalışma—Takip süresini özetleyin (ör. Ortalama ve toplam süre)
Sonuç Verileri	15*	Kohort çalışma— Elde edilen sonuç sayısını veya zaman içindeki ölçüm sonuçlarını belirtin Vaka-kontrol çalışması—Her bir maruziyet kategorisindeki sayıları ve maruziyet ölçümlerini belirtin Kesitsel çalışma—Çalışmanın sonuçları ve özet ölçümleri raporlayın
Başlıca Bulgular	16	(a) Düzeltilmemiş ve varsa karıştırıcıya göre düzeltilmiş tahminler ve bunların doğruluk derecelerini verin (ör, 95% güven aralığı). Hangi karıştırıcıların düzeltilildiğini ve neden dahil edildiklerini açıkça belirtin (b) Sürekli değişkenlerin kategorilere ayrılması halinde, kategorilerin sınır değerlerini belirtin (c) Eğer uygunsa, göreceli risk tahminlerini anlamlı bir zaman diliminde mutlak riske dönüştürmeyi düşünün
Diğer Analizler	17	Yapılan diğer analizleri-örneğin alt grup analizlerini, etkileşim etkilerini ve duyarlılık analizlerini bildirin
Temel/ Anahtar Bulgular	18	Çalışmanın amaçlarına gönderme yaparak anahtar bulguları özetleyin
Sınırlılıklar/ Kısıtlılıklar	19	Çalışmanın sınırlılıklarını, potansiyel yanlışlık veya hata kaynaklarını dikkate alarak tartışın. Herhangi bir olası yanlışlığın hem yönü hem de boyutunu tartışın
Yorumlama	20	Amaçlar, kısıtlılıklar, analizlerin çeşitliliği, benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlar ve diğer ilgili kanıtları dikkate alarak sonuçları genel olarak dikkatli bir şekilde yorumlayın
Genellenebilirlik	21	Çalışma sonuçlarının genellenebilirliğini (harici geçerliliğini) tartışın
Bütçe/ Finansman/ Çalışma Fonu	22	Çalışmanın fon kaynağını ve yatırımcıların çalışmadaki rollerini açıklayın. Eğer çalışmanın dayanak aldığı orjinal çalışma için fon kaynağı varsa bu yatırımcıların çalışmadaki rollerini belirtin

* Vaka kontrol çalışmalarındaki vakalar ve kontroller için ve uygunsa, kohort ve kesitsel çalışmalarda mazruz kalan ve kalmayan gruplar için ayrı ayrı bilgi verin.

Ek 2. SRQR kriterlerinin Türkçe'ye uyarlanması

Melike Tekindal-Seda Attepe Özden-Tahir Enes Gedik-Ahmet Ege-Ferman Erim -Mustafa Ağah Tekindal

Tablo 1. Nitel araştırmaların raporlanmasında kullanılan SRQR kontrol listesinin Türkçe uyarlanması

Sayı	Konu	Madde
Bağlık ve Özet		
S1	Başlık	Çalışmanın doşan ve konusunun özüü bir şekilde açıklanması. Çalışmanın ritel olduğunun, yaklaşımının (örn., etnografi, gömüllü teori) veya veri toplama yönteminin (örn., görüşme, odak grup) belirtilmesi tavsiye edilmektedir.
S2	Özet	Çalışmanın temel ögelerini, hedeflenen yayının özet formatına uygun şekilde sunulması; genellikle arka plan, amaç, yöntem, bulgular ve sonuçları içerir.
Giriş		
S3	Problemin oluşturma	Çalışılan problemin/fenomenin tanımlanması ve önemli ilgili kuram ve ampirik çalışmaların gözden geçirilmesi; problemin ifade edilmesi
S4	Amaç veya araştırma sorunu	Çalışmanın amacı ve belirgin hedefler veya sorular
Yöntem		
S5	Nitel yaklaşım ve araştırma paradigması	Nitel yaklaşım (örn., etnografi, gömüllü teori, vaka çalışması, fenomenoloji, anlaşı araştırması) ve eğer varsa, yol gösteren kuram; araştırma paradigmasının (örn., post-pozitivist, yapılandırmacı/verimsizci) belirtilmesi de önerilmektedir. <i>gereklçeler</i> ^b
S6	Araştırmacının özellikleri ve disiplinliliği	Araştırmacının kişisel nitelikleri, varolan/deneyimlen, kahlımlarla ilişkileri, varayınları ve/veya ön kabulleri gibi araştırmanın etkileyebilecek özellikleri; araştırmacının özellikleri ve araştırma soruları, yaklaşımları, yöntemleri, sonuçları ve/veya aktarılabilişliği arasındaki potansiyel ya da halihazırdaki etkileşim
S7	Bağlam	Saha/mezân ve gözle çarpan bağlamsal faktörler; <i>gereklçeler</i> ^b
S8	Örnekleme stratejisi	Kahlımlar, belgeler ve olaylar nasıl ve neden seçildi; daha fazla örnekleme gerektirmediğine dair karar kriteri (örn., örnekleme doygunluğu); <i>gereklçeler</i> ^b
S9	Kahlımlara ilişkin etik konular	Etik kurul onayının ve kahlımların nızsızın alındığına dair belgeler, ya da yoksa neden olmadığının açıklanması; diğer gizlilik ve veri güvenliği konuları
S10	Veri toplama yöntemleri	Toplamanın veri türleri; veri toplama ve analiz için başlangıç ve bitiş tarihleri, tekrarlama süresi, kayıtların/yöntemlerin üçgenlenmesi (triangulation) ve ortaya çıkan çakışma bulgularına göre prosedürlerin değıştirilmesi de dahil olmak üzere veri toplama yöntemlerinin detayları; <i>gereklçeler</i> ^b
S11	Veri toplama araçları ve teknolojileri	Veri toplanmada kullanılan araçların (örn., görüşme kılavuzu, soru formu) ve cihazların (örn., ses kayıt cihazı) açıklanması; eğer değıştirilse, çalışma boyunca kullanılan araçlar nasıl değışti
S12	Çalışma birimleri	Çalışmaya dahil edilen kahlımların, belgelerin ve olayların sayısı ve ilgili özellikleri; kahlım düzeyi, öm., kahlım sayısı, farklı veri toplama yöntemleri/tekniklerinde bulunma durumu (bulgular bölümünde de rapor edilebilir)
S13	Verinin işlenmesi	Değıtre, veri girişi, verilerin yönetilmesi ve güvenliği, veri bütünlüğü, kodlama ve alıntılar anımlaştırma/kimlik bulma gibi analiz öncesi ve arasında gerçekleştirilen veri işlenmesi
S14	Veri analizi	Çıkarımların, temaların ve tanımların, ve geliştirildiği, hangi araştırmanın analize katkısıda bulunduğunun açıklandığı; nitçe; genellikle belli bir paradigmaya veya yaklaşıma referans verilir; <i>gereklçeler</i> ^b
S15	İnsanlılığı artıracak teknikler	Veri analizinin insanlılığı ve inandıcılığını artıran teknikler (örn., kahlımcı kontrolü, veri toplama ve analiz denetlenebilirliği (audit trail), üçgenleme); <i>gereklçeler</i> ^b
Sonuçlar/Bulgular		
S16	Sentez ve yorum	Ana bulgular (örn., yorumlar, çıkarımlar ve temalar); bir kuram ya da model geliştirmeyi veya önceli araştırma ve kuramlarla birleştirmeyi/bütünleştirmeyi içerebilir.
S17	Ampirik verilerle bağlantılar	Analitik bulguların desteklemek için kanıtlar (örn., alıntılar, saha notları, metinlerden parçalar, fotoğraflar)
Tartışma		
S18	Önceli çalışmalara bütünleştirme, çıkarımlar, aktarılabilişlik ve alana katkı(lar)	Ana bulguların kısa bir özet; mevcut bulguların ve sonuçların önceli çalışmaların sonuçlarına nasıl bağlandığının, bu sonuçları nasıl desteklediğinin ve geliştirdiğinin veya bu sonuçlarla nasıl ters değışliğinin açıklanması; uygulanabilirlik/gemellenebilirlik kapsarının tartışılması; disipline ya da alana yapılan özgin katkının belirtilmesi
S19	Sınırlılıklar	Bulguların insanlılığı ve sınırlılıkları
Diğer		
S20	Çıkar çalışması	Yürütülen çalışmanın üzerindeki, çıkar çalışması sebep olabilecek potansiyel ve algılanan etik kahlımlar; bunlar nasıl yönetildi
S21	Fonlama	Fon ve diğer destek kaynakları; fon sağlayıcıları veri toplama, yorum ve raporlama arasındaki rolü

LİTERATÜR TARAMA

Doç. Dr. Duygu AYHAN BAŞER

Hacettepe Üniversitesi

Literatür taraması, belirlenen araştırma konusuna dair yazılı tüm kaynakların derlenmesi, sınıflandırılması ve değerlendirilmesi anlamına gelmektedir.¹⁻³ Literatür taraması, normalde araştırma projeleri sürecinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır; ancak bazen bir konudaki yazıların bağımsız bir incelemesi olarak tek başına da “sistematiik derleme” yada “meta-analiz” olarak yayınlanabilir. Her durumda literatür taramasından önce, iyi tanımlanmış bir problem/konu belirlenmeli ve mümkünse konuya dair araştırma problemi veya araştırma sorusu netleştirilmelidir. Bir araştırmacının konusuna dair literatürü araştırma projesinin başından sonuna kadar sürekli takip etmesi ve çok iyi bilmesi gerekmektedir.³⁻⁵ Kapsamlı bir literatür taramasının birçok faydası vardır.¹⁻⁵

1. Diğer araştırmacıların araştırma sorusunu veya en azından alt sorulardan bazılarını ele alıp çözüp çözmediğini belirlemeye yardımcı olabilir.
2. Akla gelmemiş olabilecek yeni fikirler, bakış açıları ve yaklaşımlar sunabilir.
3. Bu alanda çalışan diğer kişiler hakkında bilgi verebilir (Gerektiğinde, bu kişilerden konu hakkında tavsiye veya geri bildirim almak için iletişime geçilebilir).
4. Henüz çözülmemiş tartışmalı konular ve boşluklar konusunda fikir verebilir (Bu konu ve boşluklara dair yeni çalışma planlamanıza yardımcı olabilir).
5. Planlanan çalışmaya benzer çalışmalarda başkalarının konuyu metodolojik olarak nasıl ele aldığını gösterebilir.
6. Varlığından haberdar olunmayan veri kaynaklarını ortaya çıkarabilir.
7. Diğer araştırmacıların geliştirdiği ve etkili bir şekilde kullandığı değerlendirme araçlarını tanıtabilir, bunlar hakkında fikir verebilir.
8. Çalışma bulgularının yorumlanması ve anlamlandırılmasına ve çalışma sonuçlarının öncekilerin çalışmalarıyla bağlantı kurulmasına yardımcı olabilir.

Şekil 1. *Literatür taramasının faydaları*

Literatür türleri 3 başlık altında incelenebilir;²

Birincil kaynaklar: Araştırılan bilimsel bilgiyi kendisinde bulunduran kaynaklardır. Orijinal araştırma yayınları bu grupta değerlendirilmektedir. Özgün makalelerin yayınlandığı dergiler, kitaplar, tezler, konferans bildirileri bu kaynak türüne örnek olarak verilebilir.^{2,6}

İkincil kaynaklar: Başka araştırmacıların, araştırma sonuçlarını sunan yada birincil kaynaklardaki bilgiye ulaşmak için yol gösterici nitelikteki kaynaklardır. Derleme makale, meta-analizler, sistematik derlemeler bunlara örnek olarak verilebilir. Bu kaynaklara Cochrane Library, Pubmed vb. kaynaklardan erişim sağlanabilir.²

Üçüncü kaynaklar: Birincil ve ikincil kaynakların birleşiminden meydana gelen kaynaklardır. Ders kitapları, rehberler bunlara örnektir.²

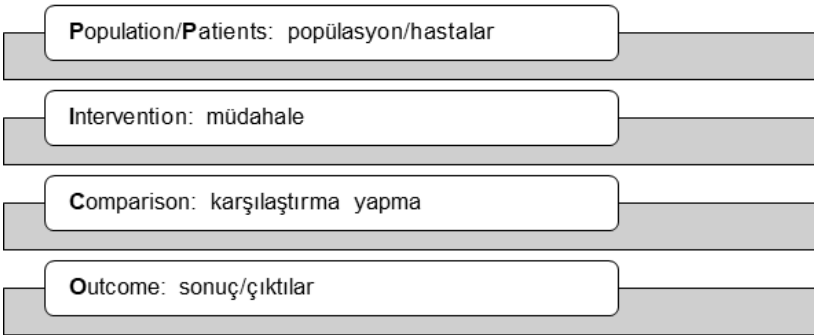
Literatür taraması sürecinde özellikle birincil kaynaklara ulaşmaya çalışılmalı, sonra ikincil ve üçüncül kaynaklara ulaşılmalıdır.

Literatür Tarama Adımları

Konuyla ilgili önceki araştırmalar ve mevcut bakış açıları hakkında ne kadar çok şey bilinirse, araştırmacı kendi araştırma problemini veya sorusunu o kadar etkili bir şekilde ele alabilir. Bu nedenle literatür taramasının belirli bir sistematik içinde yapılması gerekmektedir.^{7,9}

1. Araştırma konusunun belirlenmesi

Literatür taramasında ilk adım araştırma konusu/sorusu/ probleminin belirlenmesi olmalıdır. Sonrasında belirlenen araştırma konusu/sorusu/probleminin hangi kapsamda inceleneceği belirlenir. Bu aşamada öncelikle bilgi ihtiyacının net olarak belirlenmesi gerekmektedir. Araştırma sorusunu belirlerken **PICO** formatından yararlanmak süreci kolaylaştırabilir.¹⁰



Şekil 2. *PICO formatı*

2. Literatür taramasının yapılacağı kaynaklara ulaşım

Bu adımda araştırma konusu ile ilgili ulaşılabilecek araştırma tipi ve bilgiye erişilecek kaynağın türü belirlenmelidir. Bilimsel kaynaklara erişim; kütüphane katalog taraması, bilimsel dergi indekslerinin ve veri tabanlarının taranması, tarama motorlarının kullanılması yoluyla olabilir. Taramaya başlamadan önce veri tabanlarının yapısının ve araştırma alanlarının incelenmesi gerekmektedir.^{1,2,11-13}

Bilgi kaynakları şu şekilde kategorize edilebilir;¹¹⁻¹⁵
Ders kitapları: Belirli kriterlere göre incelendikten sonra belli bir okul, sınıf ve ders için temel kaynak olarak oluşturulan kaynaklardır.¹⁵

Akademik kitaplar: Düzenlenmiş bir akademik kitap, farklı yazarlar tarafından yada aynı tek yazar tarafından yazılmış akademik bilimsel makalelerin bir koleksiyonudur. Çalışmalar, başka bir yerde yayınlanmamış orijinal makalelerdir.¹⁵

Bibliyografik veri tabanları: Kitap, bilimsel makalelerin bulunduğu dergi, konferans bildirilerinin yer aldığı kaynaklardır. Araştırma makalelerine Medline, Embase, CINAHL, Google Scholar, Cochrane Database, Scopus, ULAKBİM, Web of Science (<http://webofknowledge.com>) atıf veritabanı, Türkiye atıf indeksi gibi veri tabanlarından ulaşılabilir.^{15,166}

Gri literatür: Bibliyografik veri tabanlarından elde edilemeyen yayınlanmış elektronik kaynaklardır. Devlet kurumları, araştırma merkezleri, profesyonel kuruluşlarının hazırladığı raporlar, tanı tedavi rehberleri bunlara örnektir.¹⁵

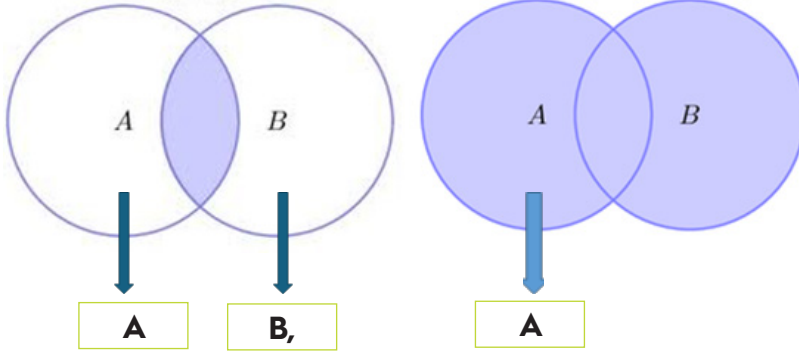
Birleştirilmiş bilgi kaynakları: Bu kaynaklar ders kitabı benzeri kaynaklar ve kanıtların yer aldığı literatürün birleşiminden oluşmaktadır. Up to date, PIER, Clinical evidence gibi kaynaklar buna örnektir.¹⁵

3. Literatür arama stratejisinin planlanması

Literatür arama süreci bir plan dâhilinde yürütülmelidir. Genel olarak literatür taramada süreci için kum saati modeli önerilmektedir. Kum saati modeline göre; ilk aşama ele alınan araştırma konusu ve alt konulara dair bilgi ve çalışma konularının kapsamlı olarak taranmasıdır. Bu tarama sonucunda problemin araştırılabilir olup olmadığına karar verilir. Sonrasında araştırma problemine spesifik tarama gerçekleştirilmelidir.^{8,10}

Literatür taramasına başlamada genelde kullanılan üç tarama stratejisi bulunmaktadır. En sık kullanılan ve önerilen strateji anahtar kelimeler ile yapılan literatür taramasıdır.¹⁻³ Araştırmacıyı potansiyel olarak faydalı kaynaklara yönlendirebilecek bir veya daha fazla anahtar kelimenin (araştırma konusunu özetleyen kelimeler veya kısa ifadeler) belirlenmesi literatür tarama süreci için çok önemlidir. Bu tür anahtar kelimelerin ana kaynağı, araştırma konusu veya sorusu ve onun alt sorularıdır. Konuyla ve ilk anahtar kelime grubuyla ilgili kitaplara, dergi makalelerine, web sitelerine ve diğer kaynaklara bakmaya başlandığında, çalışmak istenen konuyu daha yakından yansıtan kelime ve ifadelerle de karşılaşılabilir ve anahtar kelime ve ifadeler bunlar da eklenerek ya da güncelleştirilerek literatür taramasına devam etmek araştırma problemine biraz daha odaklanmaya yardımcı olabilir. Eş anlamlı kelimeler de taranmalıdır. MeSH (Medical Subject Heading) terimler sözcüğünün kullanımı da hedefe daha doğru kelimelerle ulaşılmasını sağlayabilir.¹⁷ Literatür tarama yapılırken, arama sonuçlarını daraltmak ya da genişletmek için arama terimlerini birleştiren Boolean işleçlerinin (and, not, or/ve,veya) kullanımı da önerilmektedir.¹¹ Araştırılan bütün anahtar kelimelerin ulaşılacak sonuçlarda yer almasını sağlamak için AND ile tarama yapılabilir. İki ya da daha fazla benzer kavramı (eş anlamlı) birleştirmek, araştırmaları genişletmek, araştırılan anahtar kelimelerden herhangi birinin tarama sonucunda bulunmasını sağlama

için OR işleci kullanılabilir. Kelimeleri taramanın dışında tutmayı sağlamak için ise NOT kullanılabilir.



Şekil 3. Boolean işleçlerinin (and, not, or) şematizasyonu

Literatür taraması yapılırken veri tabanlarından anahtar kelime ile tarama yapılarak ilgili tüm makaleler sıralandıktan sonra bulunan literatür kaynakları; öncelikle yeni çalışmalar-dan başlayıp geriye doğru okunabilir (bir konu ile ilgili son yıllarda yapılan yayınlardan başlayarak geriye doğru gitme). Yeni çalışmaların kaynaklar bölümünde daha eski ve değerli çalışmalar da listelenmektedir. Buradan kaynaklar bölümünde yer alan ve araştırma konusu/sorusu ile doğrudan ilgili olan çalışmalara da ulaşılabilir. Bulunan çalışmalarda özet kısmı sunuluyorsa anahtar kelimelerin mevcudiyetinin araştırılması açısından özeti okunması, kitaplarda “içindekiler” bölümünün gözden geçirilmesi önemlidir.^{2,3}

4. Araştırmaların içeriğinin değerlendirilmesi

Literatür taraması yaparken bulunan kaynakların güvenilirliği çok önemlidir. İyi bir literatür tarama süreci kapsamlı, eleştirel ve güncel olmalıdır. Bu nedenle erişilen kaynağın yazarı, yayın yılı, eserin yayım yerine (dergi, veri tabanı gibi) dikkat etmek gerekmektedir. Bu noktada, araştırma konusu ile ilgili güncel ve bilimsel içeriğe sahip kaynaklara ulaşılmalıdır. Ulaşılan kaynağın niteliksel olarak iyi olduğunu ayırt etmek için yayın yılı

(güncel olması), yayın yeri (predatör olmayan dergi, kitap olması; dergi ise etki faktörünün, derginin indeksinin değerlendirilmesi gibi) not edilmeli ve detaylı olarak değerlendirilmelidir.^{5,8}

5. Araştırma sonuçlarını not alma ve düzenleme

Literatür tarama sürecindeki bulunan literatürün, kaynağın değerlendirmesinde en önemli noktalarından biri de not almak ve notları düzenlemektir. Literatür taramasının sonuçları not alınmalı, özetlenmelidir. Ulaşılan kaynakların düzensiz bir şekilde depolanması yada bu kaynaklardan düzensiz bir şekilde notlar alınması ileride literatür taramasını en baştan tekrarlama başta olmak üzere birçok sorunun oluşmasına neden olabilir. İyi bir literatür değerlendirme aşaması, planlı, anlaşılır, düzenli bir not tutmayı gerektirmektedir. Notları birleştirme süreci de bir diğer önemli konudur. Alınan notlar oluşturulan PICO taslağı doğrultusunda kendi içinde sistematize edilmelidir. Oluşturulacak tablolar not alma sürecini kolaylaştırabilir. Tabloda her yayının yanına yayının yılı, yazarları, ulaşılan veri tabanı, yayın yeri yanında yayını özetleyecek şekilde amacı, metodu, ana bulguları kısaca not alınabilir. Buna ek olarak bulunan kaynaklar ile ilgili görüş ve bulguların güçlü ve zayıf yönlerini gösteren bilgiyi içeren notlar literatür tartışması bölümünde kolaylık sağlayabilir.^{11,12}

6. Literatürün metne aktarılması

Literatür taraması sadece araştırma konusu ile ilgili kaynakları aramak, temin etmek, okumak ve literatür dokümanı oluşturmak için yapılmaz. Elde edilen bilgilerden temin edilen notların kişinin kendi çalışmasında kullanılması gerekmektedir. Literatür taramasının asıl amacı önceki literatürün konu hakkında geldiği noktayı belirlemek, literatürdeki boşluk ve eksikleri bulmak ve mevcut çalışmanın önceki literatür içerisinde nasıl bir yer dolduracağını tespit etmektir. Bunun yanında elde edilen bilgiler araştırmanın yapılmasında, araştırma sorusunun

netleştirilmesinde kullanılabilir. Çalışmanın metodolojisinin şekillenmesi için de çok önemlidir. Diğer kaynaklarda kullanılan araştırma yöntemi, ölçekler, anketler araştırmacının kendi çalışması için de zemin hazırlayabilir. Araştırma sürecinin sonunda araştırma raporu hazırlanırken mevcut araştırmacının literatüre katkısının sunulması aşamasında ise tarama sonucu ulaşılan literatürlerden bir araya getirilen fikirlerin, bilgilerin, örneklerin, araştırmacının kendi çalışmasında ortaya koyduğu veya koyacağı fikir, düşünce ve bulguları desteklemek için kullanılması gerekmektedir.^{11,12}

Literatürün metne aktarılması bazen “sistematisik derleme”ler ile de olabilmektedir. Sistematisik derleme, belirlenen araştırma konusu ile ilgili belirlenmiş kriterlere uygun olarak o alanda yayınlanmış orijinal çalışmaların sistemli ve yan tutmadan taraması, bulunan çalışmaların geçerliğinin değerlendirilmesi ve sentezlenerek birleştirilmesidir. Kaliteli bir sistematisik derleme, mevcut araştırma konusu/sorusu/problemi ile ilgili mevcut tüm kanıtların bir arada bulunacağı eşsiz bir kaynaktır.^{18,19}

SONUÇ

Literatür taraması akademik araştırmaların en önemli aşamasını oluşturur. Özenle ve planlı bir şekilde yapılan literatür taramaları araştırmacıların çalışmalarını; sistematisik, bilinçli ve doğru olarak yürütmelerini sağlamaktadır. Literatür taraması araştırmacıyı konuya hazırlar, çalışmasını zenginleştirir, daha sağlam yöntemlerle planlamasına yardımcı olur ve araştırmasının eleştirel değerini daha net bir şekilde sunmasını sağlar. Bunun yanında araştırması iyi bir literatür taraması sonucu araştırma konusu ile ilgili iyi bir bilimsel donanıma sahip hale gelebilir.

KAYNAKLAR

- 1.Namita Mishka, Girish Gupta, Aakash Pandita, Amit Shukla. "How to do a Literature Search?" EC Paediatrics, Cilt 7, Sayı 9. 2018, s: 862-866.
- 2.Cronin P, Ryan F, Coughlan M. "Undertaking a literature review:A step-by-step approach." Br J Nurs, Cilt 17. 2008, s: 38-43.
- 3.Grewal A, Kataria H, Dhawan I. "Literature search for research planning and identification of research problem." Indian J Anaesth, Sayı 60. 2016, s: 635-639.
- 4.Aslam S, Emmanuel P. "Formulating a researchable question:A critical step for facilitating good clinical research". Indian J Sex Transm Dis, Sayı 31, 2010, s: 47-50
- 5.Rau JL. "Searching the literature and selecting the right references". Respir Care, Cilt 1, Sayı 49. 2004, s: 1242-1245.
- 6.Denise N. Morgan, Timothy V. Rasinski. "The power and potential of primary sources". The Reading Teacher, Cilt 65, Sayı 8, 2012, s: 584-594.
- 7.Köroğlu SA. "Literatür Taraması Üzerine Notlar ve Bir Tarama Tekniği". GiDBİDERGi, Sayı 1, 2015, s: 61-69.
- 8.Andrea L Chapman , Laura C Morgan, Gerald Gartlehner. "Semi-automating the manual literature search for systematic reviews increases efficiency". Health Info Libr J. Cilt 1, Sayı 27. 2010. s: 22-27.
- 9.Vivek Jain, Deepak K Raut. "Medical literature search dot com". Indian J Dermatol Venereol Leprol. Sayı 77, 2011, s: 135-140.
- 10.Sadaf Aslam, Patricia Emmanuel. "Formulating a researchable question: A critical step for facilitating good clinical research". Indian J Sex Transm Dis AIDS. Cilt 31, Sayı 1. 2010, s: 47-50.
- 11.Sharon Straus, Paul Glasziou, W. Scott Richardson, R. Brian Haynes. Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 5 th ed.Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone; 2018.
- 12.Holger Robert Maier. "What constitutes a good literature review and why does its quality matter?" Environ Model Softw, Sayı 43, 2013, s: 3-4.
- 13.Guy Paré, Spyros Kitsiou. Chapter 9. "Methods for Literature Reviews." In: Francis Lau and Craig Kuziemy, editors. Handbook of eHealth Evaluation: An Evidence-based Approach [Internet]. Victoria (BC): University of Victoria; 2017 Feb 27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481583/>

- 14.Guy Pare', Marie-Claude Trudel, Mirou Jaana, Spyros Kitsiou. "Synthesizing information systems knowledge: A typology of literature reviews". *Information & Management*. Cilt 52, Sayı 2, 2015, s: 183-199.
- 15.Hannah Snyder. "Literature review as a research methodology: An overview and guidelines". *Journal of Business Research*, Sayı 104, 2019, s: 333-339.
- 16.Shagufta Praveen, Umesh Chandra, Arif Ali Wani. "A Literature Review on Evolving Database. A Literature Review on Evolving Databasase." *International Journal of Computer Applications*. Cilt 162, Sayı 9, 2017, s: 35-41.
- 17.www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html
- 18.Catherine M Ketcham, James M Crawford. "The impact of review articles". *Lab Invest*. Cilt 87, 2007, s:1174-1185.
- 19.Marco Pautasso. "Ten simple rules for writing a literature review." *PLoS Comput Biol* Cilt 9, 2013, s:e1003149.

ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİ

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Uşak Üniversitesi

GİRİŞ

Bilimsel çalışmalarda, verilerin elde edileceği birimlerin (nesne, denek, gönüllü) seçimi, sağlıklı sonuçlara ulaşılması yönünden büyük önem taşımaktadır. Bunun için bu birimlerin mümkünse tümünün (tüm evrenin ölçümü, tam sayımlı istatistik) veya mümkün olamıyorsa gerektiği kadarının (evrenden çekilen örneklemin) çalışmaya dahil edilmesi gerekmektedir. Konunun yeterince anlaşılabilmesi için evren, örneklem gibi terimlerin gözden geçirilmesi uygun olacaktır.

1. Evren

Evren (popülasyon / ana kitle / anayığın / toplum), belirli bir özelliği taşıyan nesne veya bireylerin tümünün oluşturduğu topluluk olarak tanımlanabilir.^{1, 2, 3} Evreni “ideal evren” ve “gerçekçi evren” olarak ikiye ayırmak da mümkündür. Buna göre “araştırmaya dahil edilebilecek “olası tüm birimlerin” yer aldığı topluluk **ideal evren**”; “araştırmanın amacına yönelik bazı ölçütler (kıstaslar) konulmak suretiyle ideal “evrenin daraltılmış şekline” ise **gerçekçi evren**” adı verilebilir.⁴ “Tıp fakültesinde okuyan öğrenciler evreni”, “hipertansiyon tanısı almış kişiler evreni” ideal evren için örnek olarak verilebilir; “hipertansiyonlu, 40 yaş ve üzeri, erkek cinsiyetteki bireyler evreni” ise gerçekçi evren için örnek olarak verilebilir. Burada hastalık, yaş ve cinsiyet kıstasları konularak “hipertansiyon tanısı almış kişiler”

ideal evreni daraltılmakta ve daha dar bir gerçekçi evren oluşturulmaktadır.

Evreni oluşturan tüm bireyler araştırmaya dahil edilmişlerse buna “tam sayım, tam ölçme, tam sayımlı istatistik, tam sayım yöntemi (census)” adları verilmektedir. ^{5, 6, 7} Örneğin nüfus sayımı; milletvekili seçimi; Ölçme, Seçme ve Yerleştirme Merkezi Başkanlığı (ÖSYM)’nin yaptığı sınavlar gibi durumlarda tam sayımlı ölçüm yapılması mecburidir. Çünkü burada örneklem üzerinden hareket ederek sonuç belirtmek (örneğin yalnızca örneklem guruna sınav yapıp, ÖSYM sınav sonuçlarını örneklemden elde edilen sonuçlara göre ilan etmek) mümkün değildir; mutlaka tüm evren (sınava giren tüm bireyler) değerlendirilmek durumundadır, yani tam sayım yapılması zorunludur.

Tam sayım yapılması, yani evrenin tümünün araştırmaya dahil edilmesi zaman ve harcanacak para yönünden çok külfetlidir. Bunun altından ancak önemli bir bütçeye ve personele sahip ÖSYM, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Yüksek Seçim Kurulu (YSK) kalkabilir. Nir araştırmacının tam sayımlı istatistik yaparak bunun giderlerinin altından kalkması ise mümkün değildir. Bu nedenle araştırmacılar evrenden çekilen ve o evreni temsil ettiği düşünülen birimler (örneklem) üzerinden çalışmalarını yaparlar. Böylece araştırmacılar hem zaman hem de parasal kaynak yönünden çok sayıda araştırma yapabilecek konuma gelmiş olurlar. Ancak, burada tüm evren ölçülemediği için elde edilecek sonuçlar evrenin gerçek değerleri olmayacak; bu değerlere yakın sonuçlar elde edilebilecektir; yani örneklem sonucu elde edilen veriler az veya çok hatalı olacaktır. Burada önemli olan şey bu hata payının kabul edilebilir sınırlar içerisinde kalmasının sağlanması; yani hata payını azaltmada çok önemli etkisi olan örnekleme yöntemlerinin iyi bilinmesi ve bu yöntemlerin özenle uygulanmasıdır.

2. Örneklem ve Örnekleme

Örneklem (sample, örnek kitle, numune), herhangi bir evrenden belirli bir yolla seçilen / çekilen ve evrene göre daha az sayıdaki nesne ya da bireylerden oluşan topluluktur. Örneklem elde etme için yapılan işlem ise **örneklem** (sampling) olarak adlandırılır. ^{2, 4, 7, 8} Örneklemleme işlemi, bir evrenin sahip olduğu bazı özellikler hakkında karar verebilmek amacıyla evreni temsil edebilecek büyüklükte olacak şekilde evrenin yeterli bir kısmının seçilerek incelenmesi, elde edilen bilgiler doğrultusunda karar verilmesi işlemi olarak da tanımlanabilir. ⁹ Seçilen örneklemde elde edilecek sonuçların bilimsel bir kanıt sayılabilmesi için örneklem sayısı da çok önemlidir; bu nedenle bir araştırma için örneklem sayısının belirlenmesi işlemi, iyi bilinmesi ve ciddiye alınması gereken bir husustur. ¹⁰ Bazı araştırmalarda örneklem büyüklüğü mecburen sınırlı olup deney grubu başına 5-7 arasında birim (denek) çalışmaya dahil edilebilmektedir. Örneğin deney hayvanları ile yapılacak çalışmalarda **3R kuralı** yani yerine koyma (**R**eplacement), azaltma (**R**eduction) ve iyileştirme (**R**efinement) gereğince hayvan deneyleri yerel etik kurulları (HADYEK) çalışma grubu başına deney hayvanı sayısını 5-7 arasında sınırlamaktadır. ¹¹ Örneğin: Deney hayvanları kullanılarak yapılacak bir araştırmada dört adet çalışma grubu var ise ve etik kurulu her bir grup için örneğin 5 hayvan kullanılmasına onay vermişse, bu durumda toplam örneklem sayısı (4x5=20) 20 olacaktır. Bu kadar az bir örneklem kullanılarak yapılacak bir çalışmadan elde edilecek sonuçların bilimsel kanıt düzeyi tartışılabilir. Ancak burada deney hayvanlarının “inbred” olarak üretilmesi sebebiyle son derecede homojen özellikte oldukları da unutulmamalıdır. Araştırmadaki örnekleme oluşturan birimler (denekler) ne kadar benzer (homojen) ise o kadar az örneklem hacmine ihtiyaç duyulur, ayrıca araştırmanın gücü de (power) homojeniteye bağlı olarak artar. ¹¹ Bu durumda elde edilecek verilerdeki hata payı oldukça azalacak

olup örneklem sayısının küçük olması çalışmanın selameti açısından önemli bir zafiyet oluşturmayacaktır. Hayvanlarla yapılan araştırmalarda hata payını azaltmada: hayvan deneyleri ile ilgili kurallara özenle riayet edilmesi, hayvanlar üzerinde manüplasyonu en iyi olan yetkili kişinin tüm deney prosedürünü yerine getirmesi gibi hususların ayrıca önemli olduğu da unutulmamalıdır.

2.1. Örneklem Yöntemleri

Evrenden örneklem seçilmesi genel itibarıyla iki farklı yöntemle yapılabilir: “Olasılığa dayalı örneklem” ve “olasılığa dayalı olmayan örneklem (bilinçli örneklem)”.^{12,13,14}

3.1.1. Olasılığa dayalı örneklem yöntemleri: Olasılığa dayalı örneklem yöntemleri, birimlerin evrenden bilinen ve eşit ihtimalle seçilebildiği yöntemler olup beş ana başlıkta incelenebilir:

•**Basit rasgele örneklem:** Evreni oluşturan tüm birimlerin (deneklerin) örneklem eşit olasılıkla seçilmesi durumudur. 5.000 kişilik bir evrenden 100 kişilik bir örneklem seçilecek ise; evrendeki her bir birimin örneklem seçilme olasılığı (iadelî çekim yapılıyor ise $100/5000=50$) 50’de 1’dir (yani % 2). Kura çekme, piyango çekimi ve rasgele sayılar tablosu kullanma bu yöntemle örnek olarak verilebilir. Örneğin: Bir hastanenin dahiliye servislerinde (dahiliye 1, dahiliye 2, dahiliye 3 servisi gibi) yatan Tip II diyabetli 200 hastadan 50 kişilik bir örneklem seçilmek istendiğinde; hastalar açlık kan şekeri seviyesine (ya da HbA1c seviyesine göre) küçükten büyüğe doğru sıralanır ve her birine 1’den 200’e kadar numara verilir. Daha sonra bu numaralar küçük kâğıtlara yazılıp bir torbaya konulur ve arka arkaya bu torbadan 50 adet kâğıt çekilir; çekilen kâğıt tekrar torbaya konulursa buna **iadelî çekim** denilir (aynı numara yine çıkarsa seçim tekrarlanır); çekilen kâğıt tekrar torbaya konulmazsa buna da **iadesiz çekim** denilir (iadelî ve iadesiz çe-

kim arasında, basit rasgele örnekleme yönünden bir fark yoktur). Kâğıt çekme yerine, rasgele sayılar tablosu kullanılarak, MS Excel paket programında **“RASTGELEARADA”** fonksiyonu kullanılarak ya da internette bu konular için hazırlanmış web sayfalarından yararlanılarak (“Research Randomizer” gibi) 200 kişi içinden 50 kişinin seçilmesi işlemi yapılabilir.

•**Tabakalı (katmanlı, zümrelere göre) rasgele örnekleme:** Heterojen bir evrenin belirli kıstaslara göre (eğitim seviyesi, gelir düzeyi, ölüm sebebi gibi) homojen tabakalara (katmanlara) ayrılmasından sonra bu evrenden her bir tabaka için evrendeki hissesi (yüzdesi) oranında “rasgele örnekleme” yapılarak örneklem seçilmesi işlemidir. Kota örnekleme yöntemine benzemektedir, ancak burada seçim “rasgele yapıldığı” için tabakalı rasgele örnekleme yöntemi, olasılığa dayalı örneklem yöntemine girer. Örneğin: Hipertansiyonlu 100 kişinin örneklem olarak seçileceği bir çalışmada 20 yaşındaki bir gönüllü ile 70 yaşındaki bir gönüllünün durumu aynı olamayacağı için örneklem grubunu yaş değişkenine göre gruplara (tabakalara) ayırmak gerekecektir.

•**Küme (basamaklı-kademeli) örnekleme:** Evrenin çok büyük olması, birimlerin (deneklerin) geniş bir coğrafyaya yayılması, birimlerle (deneklerle) ilgili bir çerçevenin bulunmaması, evrenin bir bütün halinde kavranamaması gibi durumlarda kullanılan bir yöntemdir. Örneğin Doğu Karadeniz’in köylerinde yapılacak bir araştırmada bütün köyleri tarayarak örneklem toplamak zaman, ulaşım ve para yönünden kolay bir iş değildir. Bu durumda küme örnekleme yöntemi ile örneklem seçimi yapılabilir. Bu yöntem iki aşamada gerçekleştirilir: Evren kümelerle ayrılır (her bir köy bir küme olarak kabul edilebilir), kümeler arasından rasgele veya sistematik olarak seçim yapılır (örneğin 50 köyden 10’u seçilir), bu seçilen kümelerden duruma göre tam sayım, rasgele veya sistematik örnekleme yapılır. Küme örneklemede kümelerin homojen değil heterojen yapıda

olması istenir, böylece kümelerin evreni daha fazla temsil etmesi sağlanmaya çalışılır.

•**Sistematik (dizgeli) örnekleme:** Birimlerin (nesne, denek, gönüllü) rasgele dağılmış olduğu heterojen bir evrende, rasgele bir birimden başlayarak, sistematik bir şekilde her "**n. birim**" örnekleme dahil edilir. Özellikle müfettiş denetimlerinde, kalite kontrolünde, ormanlarla ilgili çalışmalarda faydalı olabilecek bir yöntemdir. Bu amaçla evrendeki her bir birime bir numara verilir (hastane arşivindeki hasta dosyalarının numaraları gibi), böylece evrenin sınırları belirlenmiş olur (örneğin 50.000 adet hasta dosyası gibi). Örneklem için seçilecek birim sayısı (müfettişin inceleyebileceği maksimum dosya sayısı) belirlenir (örneğin 100 adet olsun). Evrendeki birim sayısı örneklem sayısına bölünür ($50.000/100=500$), elde edilen sayıya "**örneklem aralığı**" adı verilir. Örnekleme alınacak birimler için -örneklem büyüklüğü içinde kalmak şartıyla- bir başlangıç noktası seçilir (burada 1'den 500'e kadar herhangi bir sayı rasgele seçilir; örneğin 300 olsun). 300. dosyadan itibaren (300. dosya dahil) örneklem sayısı (yani 500) eklenerek diğer birimler seçilir yani sistematik tarama yapılır (buna göre 300, 800, 1300, 1800, ... no'lu dosyalar seçilir); seçilecek örneklem sayısına (bu örnekte 100) erişilince sistematik tarama durdurulur.

•**Ardışık örnekleme:** Evrenin zaman boyutu içindeki değişimini incelemek amacıyla, belirli ya da rasgele aralıklarla yapılan örnekleme işlemidir. Ayrıca, bir araştırma için daha önceden örneklem oluşturarak veri toplanmış bir evrenin herhangi bir özellik yönünden bir alt grubuna ait ekstra veriye ihtiyaç duyulduğunda, önceden seçilmiş örneklem içerisinde ilgili alt grubun özelliklerini taşıyan birimlerden (deneklerden) yeni bir alt örneklem grubu oluşturulması da ardışık örnekleme yöntemi olarak tanımlanmaktadır.⁵ Örnekleme işlemi tamsayım, rasgele veya sistematik olarak yapılabilir. Örneğin: Belirli aralıklarla yapılan nüfus sayımı, envanter kontrolü, kalite kontrolü çalışmalarında yapılan örnekleme yöntemi bu gruba girer.

3.1.2.Olasılığa dayalı olmayan örnekleme yöntemleri:

Olasılığa dayalı olmayan örnekleme yöntemleri bilimsel olmayıp, zorunlu kalmadıkça kullanılmamalı; kullanmak durumunda kalındığında ise evrene genelleme yapılmamalıdır! ⁽¹⁴⁾ Yedi ana başlıkta incelenebilir: 6, 15, 16

•**Kolayda örnekleme:** Herhangi bir ölçüt (kriter) dikkate alınmaz, belirli bir mekandaki herkese belirli bir zaman diliminde ulaşılmaya çalışılır. Hangi kişilere ulaşılabacağı hususunda herhangi bir olasılık hesaplaması yapılmaz. Toplam ihtiyaç duyulan örneklem büyüklüğüne ulaşıldığında veri toplama işlemi bitirilir. Örneğin: üniversite kampüsünün kapısından çıkan öğrencilerin belirli bir zaman dilimi içerisinde çalışmaya dahil edilmesi; bir futbol karşılaşmasından sonra stadyumun A kapısından çıkan seyircilerin çalışmaya dahil edilmesi; Sabiha Gökçen Havaalanına giriş yapan yolcuların çalışmaya dahil edilmesi. Bu yöntemde seçilen örneklemin evrenin genelini ne oranda temsil ettiğini bilmek mümkün değildir.

•**Amaçlı-Kasıtlı-Kastî örnekleme:** Örneklem seçimi, araştırmacının önceki bilgi, deneyim ve gözlemlerinden hareketle araştırmacının amacına uygun olarak kendi yargısıyla ve tamamen araştırmacının kişisel tercihinine göre yapılır; yani seçilen örneklemin, evrenin genelini ne oranda temsil ettiğini bilmek mümkün değildir. Araştırmacı, araştırmasının amaçlarına kendisini en kolay ve hızlı ulaştıracak denekleri (katılımcıları) tercih ederek çalışmaya dahil eder. Örneğin: araştırmacının sadece kendi arkadaş grubunu çalışmaya dahil etmesi, araştırmacının sadece kendi anabilim dalındaki öğrencileri çalışmaya dahil etmesi, hiperaktif çocuklar üzerinde çalışma yapan bir araştırmacının “kendi yargısı doğrultusunda” geneli yansıtacağına inandığı vakaları örnekleme dahil etmesi gibi.

•**Monografi şeklinde örnekleme:** Örnek olay (örnek birim) incelemesidir. Evrenden sadece bir adet veya birkaç adet

birimin (deneğin) seçilerek araştırmanın bu örneklem üzerinden yürütülmesidir. Genellikle sosyal bilimlerdeki alan araştırmalarında, homojen topluluklarda ya da homojene yakın topluluklarda uygulanır. Sonuçlarını genelleştirmek mümkün değildir.

•**Kota örnekleme:** Evreni oluşturan birimlerin “yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, hastalık” gibi özelliklere göre araştırmacı tarafından farklı gruplara ayrılması, araştırmaya dahil edilecek birimler (denekler) için bu grupların belli bir yüzdelik dilimle (kota konularak) araştırmada temsil edilmesi anlamına gelir. Böylece heterojen yapıdaki evren, homojen alt gruplara ayrılmış olmaktadır. Evrenin büyüklüğünün ve her bir farklı grubun evren içindeki temsil edilme oranının önceden bilinmesi gerekir. Çalışma gruplarına alınacak birimler (denekler) olasılığa dayanmadan (bilinçli olarak, bilerek, araştırmacının keyfi seçimine göre) seçildiğinden bir randomizasyondan bahsetmek mümkün değildir. Bu nedenle araştırmanın sonuçlarını genellemek mümkün değildir.

•**Yoğunluk yöntemi ile örnekleme:** Kota yöntemine benzer. Çok sayıda birimin (deneğin) yoğun olarak bulunduğu gruplardan örneklem alınır; evrendeki payı önemsiz olan gruplardan örneklem alınmaz.

•**Güdümlü örnekleme:** Evren, homojen alt gruplara ayrılır; araştırmanın amacını en tipik yansıtan gruptan örneklem seçilir; yani amaca en uyan gruba yönelinir (güdümlenilir). Örneğin: Ney çalgısı ile profesyonel olarak uğraşanlarda baş pozisyonunun boyun omurları üzerindeki etkisinin araştırılması amacıyla tüm neyzenlerin değil, en az 15 yıldır ney üfleyen kişilerin araştırmaya dahil edilmesi (ney ile uğraşanları *0-4 yıl, 5-9 yıl, 10-14 yıl ve 15 yıl ve üzeri* uğraşanlar şeklinde gruplara ayırıp, ney çalgısı ile uğraşmaya bağlı sonuçları (kronik maruziyet nedeniyle) en iyi göstereceği düşünülen *15 yıl ve üzeri* grubunun çalışmaya dahil edilmesi).

•**Kartopu örnekleme:** Araştırma için ilk ulaşılan birimin (deneğin) verdiği bilgilerden yola çıkılarak ikinci bir birime, buradan da diğer birimlere ulaşılarak (kartopunun yuvarlandıkça büyümesi gibi) veriler toplanır. Bu yöntem, evrenin kesin sınırları bilinmiyorsa ya da verilerin nereden toplanacağı hususu kestirilemiyorsa kullanılan bir yöntemdir.

2.2. Örneklem boyutunun (büyüklüğünün, hacminin) hesaplanması

Bilimsel araştırmalarda evreni temsil edecek özelliklere sahip bir örneklem büyüklüğünün tespiti, araştırmadan elde edilecek sonuçların evrene genellenebilmesini sağlayan temel bir unsurdur. ⁽¹⁶⁾ (Genelde örneklem büyüklüğü 20, 30, 100 gibi sayılarla ifade edilirken sosyal bilimlerde **“tek denekli araştırma yöntemleri”**nin de kullanıldığını gözden kaçırmamak gerekir. Tek denekli araştırmalarda bir ya da birkaç denekle çalışmakta; bağımsız değişkenin bağımlı değişken üzerindeki etkileri her denekte ayrı ayrı sınanmaktadır. Tek denekli araştırmaların en çok kullanıldığı alanlar “özel eğitim” ve “uygulamalı psikoloji” olarak söylenebilir).¹⁷

Sosyal bilimlerde normal dağılımı temsil edecek ideal örneklem büyüklüğünün 300-400 civarında olduğu, 100’den aşağı olmaması gerektiği; korelasyon çalışmalarında ve nedensel kıyaslamalarda ise asgari 30 olması gerektiği bildirilmektedir.⁶

Optimal bir örneklem sayısı belirlenirken aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:¹⁸

- Olasılığa dayalı örnekleme yapılırken 1. tip hata olasılığı (yani alfa yanlışma payı) 0.05’e eşit veya 0.05’ten küçük; 2. tip hata olasılığı (beta yanlışma payı) 0.020’ye eşit veya 0.020’den küçük olmalıdır ($\alpha \leq 0.05$; $\beta \leq 0.20$).
- Araştırmanın tahmini gücünün (tahmini power; $1 - \beta$) 0.80’den (% 80) küçük olmamasına dikkat edilmelidir (post-hoc testler için bu oran 0.67’den (% 67) küçük olmamalıdır).

• Etki büyüklüğü: Örneklemden elde edilen sonuç / sonuçların sıfır hipotezinde tanımlanan beklenti / beklentilerden sapma düzeyini gösteren istatistiksel değer etki büyüklüğü olarak tanımlanmaktadır.¹⁹ Örneklem sayısı hesaplamada kullanılan değişkene ait parametrenin örneklerdeki müsaade edilebilir farkı (difference) gerçeğe uygun belirlenmelidir. Hipotetik parametre ile evren parametresi arasındaki farka, diğer bir deyişle örnekleme sonuçlarının kesinliğine (etki büyüklüğü) karar verilmesi gerekir. Bu fark (etki büyüklüğü) ne kadar küçük alınırsa, örneklem boyutu da o kadar büyük olacaktır. Pratikte araştırmacıların etki büyüklüğü ölçümleri (grup ortalamaları farkına göre) ve ilişki gücü ölçümleri (hesaplanan varyansa göre) etki büyüklüğü hesapladıkları görülmektedir. Etki büyüklüğü ölçümü için **Cohen's d**, **Glass's g**, **Hedge's d** yöntemleri kullanılmakta olup bunlardan en yaygın kullanılanı Cohen's d ölçümüdür.²⁰ Cohen'in bu konuda hazırlamış olduğu etki büyüklüğü aralıkları tablosu (Tablo 1) aşağıdadır.²¹

Tablo 1. Jacob Cohen tarafından belirlenen etki büyüklüğü aralıkları.

İstatistiksel Test	Etki Büyüklüğü	Etki Büyüklüğü Değeri		
		Küçük	Orta	Büyük
Bağımsız ortalamaların karşılaştırılması	$d, \Delta, \text{Hedges'in } g \text{ istatistiği}$	0.20	0.50	0.80
Korelasyon karşılaştırılması	q	0.10	0.30	0.50
Oranlar arasındaki fark testi	$\text{Cohen'in } g \text{ istatistiği}$	0.05	0.15	0.25
Korelasyon analizi	r	0.10	0.30	0.50
	r^2	0.01	0.09	0.25
Ki-kare Testi	w, ϕ, V, C	0.10	0.30	0.50
Varyans Analizi	f	0.10	0.25	0.40
	η^2	0.01	0.06	0.14
Çoklu Regresyon Analizi	R^2	0.02	0.13	0.26
	f^2	0.02	0.15	0.35

Tablo 1’de örneğin “bağımsız ortalamaların karşılaştırılması (independent t testi)” etki büyüklüğü değeri olarak:

- küçük etki büyüklüğü için “ $0.20 \leq d < 0.50$ ”,
- orta etki büyüklüğü için “ $0.50 \leq d < 0.80$ ”,
- büyük etki büyüklüğü için “ $d \geq 0.80$ ”

aralığındaki herhangi bir değer kullanılmalıdır. Diğer testler de bu mantıkla aralıklandırılmalıdır.

Örneklem büyüklüğünün istatistiksel olarak evreni temsil edebilmesi için bazı kıstaslar dikkate alınarak *sınırsız evrenler* ve *sınırlı evrenler* için formüller geliştirilmiştir.⁶ Birim sayısı 10.000’in altında olan evrenler için *sınırlı evren*, 10.000’in üzerinde olan evrenler içinse *sınırsız evren* tanımı yapılmaktadır.²²

Örneklem sayısını belirlemede birçok yöntem kullanılabilir:

- Formül kullanarak örneklem büyüklüğünü belirleme,
- Daha önce yapılmış ve yayımlanmış benzer bir çalışma-daki örneklem sayısı temel alınarak örneklem büyüklüğünü belirleme,
- Bu konuda hazırlanmış bilgisayar paket programını (G*Power programı gibi) kullanarak örneklem büyüklüğünü belirleme,
- Örneklem büyüklüğü belirleme amacıyla hazırlanmış web sitesi kullanarak örneklem büyüklüğünü hesaplama.

Örneklem büyüklüğü, yukarıda belirtilen yöntemlerden hangisi kullanılırsa kullanılsın, sonuçta formül kullanımıyla gerçekleştirilmektedir.

Formül kullanarak örneklem büyüklüğünü (n) belirleme:

Sınırsız toplumlarda örneklem büyüklüğü (n) belirleme

23

$$n \geq \frac{t^2 s^2}{d^2}$$

n: Örneklem büyüklüğü.

t: Güven katsayısı (% 95 güven düzeyi için $t \cong 2$, % 99 güven düzeyi için $t \cong 3$ alınabilir).

s: Örneklemen standart sapması.

d: Kabul edilen örnekleme hatası (evrenin aritmetik ortalaması ile örneklemin aritmetik ortalaması arasındaki fark).

***Sınırlı toplumlarda örneklem büyüklüğü (n) belirleme:*²⁴**

$$n \geq \frac{Z^2 \times N \times p \times q}{N \times D^2 + Z^2 \times p \times q}$$

n: Örneklem büyüklüğü.

Z: Güven katsayısı (% 95 güven düzeyi için $Z=1.96$, % 99 güven düzeyi için $Z=2.58$).

N: Evrenin birim sayısı.

p: İncelenen olayın veya ölçülmek istenen büyüklüğün evrende görülme olasılığı; p değeri bilinmiyor ise 0.5 alınarak azami örneklem büyüklüğüne erişilir).

q: İncelenen olayın veya ölçülmek istenen büyüklüğün evrende görülmeme olasılığı (1-p).

D: Kabul edilen örnekleme hata oranı (genel itibarıyla teknik, taim ormancılık ve sosyal bilimlerde %5, biyoloji ve tıpta % 1 olarak alınmaktadır).

Günümüzde örneklem büyüklüğü hesaplamak için hazırlanmış web siteleri, istatistik paket programları bulunmakta olup,

doğrudan formül ile örneklem büyüklüğü hesaplamaya göre daha pratik bir hizmet vermektedirler (program, arka planda yine formül kullanarak çalışmaktadır). Ancak yeterli bir istatistik bilgisine sahip olmadan bu tür programları kullanmak yanlış sonuçlara sebep olabilir.

Yeterli örneklem büyüklüğüne sahip olmak kanıta dayalı bir araştırmamanın olmazsa olmazlarından. Bu nedenle yapılacak araştırmaların bilim kurulları veya etik kurulları tarafından gözden geçirilmesi sırasında bir istatistikçi ve/veya bir halk sağlığı uzmanından yardım alınması; hatta bu kurullarda, istatistikçi ve/veya halk sağlığı uzmanının bulundurulması önemli bir husustur. Bir araştırmamanın yeterli örneklem büyüklüğüne sahip olmadığı bilindiği halde gerçekleştirilmesi, bilimsel olmadığı gibi aynı zamanda etik dışı bir yaklaşımdır. Dolayısı ile **“bilimsel olmayan bir çalışma aynı şekilde etik de değildir”** yaklaşımının tüm araştırmacılar tarafından bilinmesi ve benimsenmesi gerekir.

Herhangi bir örneklem büyüklüğünün yeterli olup olmaması hususu, aynı zamanda sürveyin amacına veya çalışma bulgularına göre de hükme bağlanmaktadır.²⁵ Örneğin: Tedavisi hakkında henüz yeterli bir bilginin bulunmadığı ve zamanında aşılama yapılmazsa tedavisi mümkün olmayan kuduz hastalığında, ilaçla tedavi konusunda olumlu bir bilgi sağlayan “tek bir birim (denek)” bile çok önemlidir. Dolayısı ile böyle bir durumda yeterli örneklem sayısının ne olduğu değil, bu kıymetli bilginin bir an önce bilim camiasına iletilmesi çok daha önemli olacaktır. Bu tür tek vakalık bildirimlerin de (vaka takdimi, case report) kanıt piramidinde her zaman yeri vardır. Randomize, kontrollü, çift kör pek çok çalışmanın önünü bu tür bildirimlerin açtığı unutulmamalıdır. Kuduz örneği sıtma hastalığı üzerinden devam ettirilecek olursa: Sıtma hastalığındaki bilgilerimiz kuduza göre çok daha ileri düzeydedir ve sıtmanın tedavisi için elimizde birçok etkili ilaç bulunmaktadır. Bilinen bu ilaçlara

ek olarak sıtmanın tedavisi için yeni bir ilaç araştırması yapılacaksa; burada kuduzdaki gibi elzem bir durum söz konusu olmadığından, yapılacak çalışmada yeterli örneklem büyüklüğü mutlaka sağlanmalıdır.

2.3. Örneklem büyüklüğü hesaplama için bir algoritma

Sırası ile şunlar yapılmalıdır: En önemli değişken(ler)in saptanması, bu değişken üzerinde yapılacak istatistik testin saptanması, tahmini gücün (power) belirlenmesi, hata payının (alfa) seçilmesi, etki büyüklüğü değerinin tayini.

•Bir çalışmada en önemli değişken(ler)in saptanması:

o Örneğin hiperkolesterolemi tedavisi için yeni bir ilaç çalışması yapılacak ise burada ilacın etkisini gösterebilecek en önemli değişken “kan kolesterol seviyesi” olacaktır. Çünkü yeni ilacın etkisini gösterebilecek en önemli şey, kan kolesterol seviyesini değiştirmede ilacın ne kadar etkili olduğunun gösterilmesidir.

o Aynı şekilde hipertansiyon tedavisi için yeni bir ilaç geliştirilmek istendiğinde birimlerin yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, gelir düzeyi gibi değişkenler üzerinden değil; yeni ilacın etkisini en iyi gösterebilecek olan açlık kan şekeri seviyesi ve/veya HbA1c seviyesi gibi değişkenler üzerinden hareket edilmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

•**Değişken üzerinde yapılacak istatistik testin saptanması:** Çalışmanın sonucunu belirleyen değişken tespit edildikten sonra bu değişkenle ilgili yapılacak istatistik analiz testinin/testlerinin ne olduğu tespit edilmelidir.

o Örneğin kan kolesterol seviyesi en önemli değişken olsun: bu değişken üzerinden kontrol (plasebo) grubu, bilinen klasik ilaç grubu ve yeni ilaç grubunun karşılaştırılması yapılacaksa “bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA” ile analiz yapılma-

si uygun olacaktır. Dolayısı ile örneklem sayısı hesaplamasını “bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA” üzerinden yapmamız gerekecektir.

o Birden fazla sayıda önemli değişken var ise: bunların her biri için örneklem tespiti yapılmalı; çıkan sonuçlardan en büyüğü örneklem sayısı olarak alınmalıdır.

▪Örneğin: bir çalışmada çalışmanın sonuçları için iki farklı değişken çok önemli olsun. Bunlardan biri için ki-kare, diğeri için independent-t testi yapılacak olsun; ki-kare için 100, independent-t için 40 birim gerekiyor ise çalışmanın selameti açısından örneklem sayısını 100 olarak almak uygun olacaktır.

▪Örneğin: Çapraz desenli bir çalışmada birimlere açlık kan şekeri değişkeni için hem independent-t hem de paired-t testi yapılıyor olsun: Bu iki test için ayrı ayrı örneklem sayısı hesaplanmalı; hangisinde daha fazla birim gerekiyor ise bu sayı örneklem hacmi olarak kabul edilmelidir.

▪Araştırmacının kaynakları belirlenen sayıdaki örneklem hacmi için yeterli gelmiyorsa, çalışmanın gücünü (power) %80’in altına düşürmeyecek şekilde daha az sayıda örneklemle de çalışılabilir. Yalnız bu durum, makalede açıkça belirtilmeli ve okuyucuda yanlış bir algı oluşmasına fırsat verilmemelidir.

•**Tahmini gücün (power) belirlenmesi:** Yukarıdaki basamaklardan sonra belirlenen istatistik testi (örneğin ANOVA) için ne kadarlık bir örneklem büyüklüğüne ihtiyaç duyulduğunun hesaplanmasına geçilir. Bunun için çalışmanın sonunda ne kadarlık bir güç (power) beklendiğine karar verilmelidir. Burada karar araştırmacıya aittir.

o Gücün 0.80’den az olmaması ve 0.95’i geçmemesi beklenir (ANOVA gibi post-hoc test gerektiren durumlara 0.67’den daha düşük bir güç olmaması istenir).

o Güç arttıkça gerekli olan örneklem sayısı da artacaktır. Dolayısı ile araştırmacının zamanı ve harcadayabileceği para dikkate alınarak bu tahminî gücün araştırmacı tarafından dikkate belirlenmesi gerekir. Tahminî gücün asgari 0.80 (post-hoc testler için 0.67) olarak seçilmesi, zaman ve para yönünden en ekonomik seçim olacaktır.

•**Hata payının (alfa) seçilmesi:** Hata payının 0.05'in üstünde olmaması istenir. Hata payı 0.01, 0.001 gibi daha küçük sayılar şeklinde seçilirse örneklem büyüklüğü de artacaktır. Bu nedenle araştırmacı, harcadayabileceği zaman ve parasına göre bu seçimi dikkatle yapmalıdır. Alfa'nın 0.05 olarak seçilmesi, zaman ve para yönünden en ekonomik seçim olacaktır.

•**Etki büyüklüğü değerinin seçilmesi:** Tahminî etki büyüklüğü, Tablo 1'de verilen Cohen'in etki büyüklüğü tablosundan seçilebilir. Daha önce yapılmış ve yayınlanmış benzer bir çalışmanın sonuçlarına bakılarak da etki büyüklüğünü ayrıca hesaplamak mümkündür. Etki büyüklüğü için seçilen sayı ne kadar küçükse o kadar çok sayıda örneklem gerekecektir. Cohen'in etki büyüklüğü tablosuna göre seçim yapılmak istendiğinde, büyük etki değeri sınırları içerisinde bir sayı alınırsa oldukça küçük bir örneklemle, orta veya küçük etki değerleri seçilirse çok daha büyük bir örneklem ile çalışmak gerekecektir.

o Örneğin "bağımsız ortalamaların karşılaştırılması (independent-t testi gibi)" için Cohen'in etki büyüklüğü tablosunda "büyük" etki değeri için "0.80 değeri" bulunmaktadır. Bunun anlamı 0.80 ve üzeri büyük etki değeri alındığında "büyük etki değeri" üzerinden örneklem büyüklüğü hesabı yapılacaktır. Ancak bu değeri 0.80, 0.90 veya 0.95 almak yerine 2.00 almak aynı şey değildir. Dolayısı ile örneklem sayısı çok az olsun denilerek büyük etki değerini abartmak doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Zamanı ve ekonomik gücü olduğu halde bir araştırmacının böyle bir seçim yapması da zaten

uygun değildir. Bilimsel çalışmanın değerinin yüksek olması ve etki (impact) faktörü yüksek bir dergide yayımlanabilmesi için örneklem sayısının asgari sınırlarda dolaşmasına izin verilmesi uygun olacaktır.

Küçük bir hatırlatma: Araştırma dosyasının etik kurulu başvurusunda, etik kurulu üyelerinin çalışmada kullanılacak “araştırma deseni”, “tahminî örneklem sayısı (sample size)” ve “uygulanacak istatistik yöntemleri” incelemeleri en tabii haklarıdır; çünkü anılan hususlar hatalı veya eksik ise araştırmanın bilimselliğinden söz etmek pek de mümkün olmayacaktır. Bilimsel olmayan bir araştırma ise zaten “etik” değildir. Ancak henüz başvuru safhasındaki bir araştırma önerisi için etik kurulunun çalışmanın gücünü (power) istemesi doğru bir yaklaşım olmayacaktır; çünkü güç, çalışma bitip sonuçlar alındıktan sonra hesaplanabilmektedir. Buradaki hatalı yaklaşım, örneklem sayısı hesaplamak için yapılan işlemin de yanlışlıkla “power analizi” olarak isimlendirilmesinden ileri gelmektedir. Tahminî örneklem sayısını hesaplamak için kullanılan ve araştırmacının keyfi olarak seçtiği “tahminî güç” ile çalışmanın sonunda elde edilen “güç” aynı şey değildir. Dolayısı ile etik kurulunun “tahminî örneklem sayısı”nı; yayımlanmak için gönderilen dergi hakemlerinin de “çalışmanın gücü”nü istemeleri daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

2.4.Örnekleme alınacak birimlerin seçilmesi

Ne kadar iyi seçilirse seçilsin, bir örneklem hiçbir zaman evrenin aynısı olmaz. Örneklem seçilirken aşağıdaki kıstaslara (kriterlere) dikkat edilmelidir: ¹⁻¹⁸

- Örnek, evreni temsil etmeli ve yeterli sayıda olmalıdır.
- Evrendeki her bir birimin örnekleme seçilme olasılığı eşit (rasgele) olmalıdır.
- Sosyo-kültürel farklılıkların (heterojenite) örnekleme yansıtılabilmesi için uygun örnekleme yöntemi kullanılmalıdır.

- Evrendeki alt grupların (tabakaların, katmanların, zümrelerin) evrendeki yoğunluklarına göre örneklemedeki temsiliyetleri orantılı olmalıdır.
- Örneklem seçiminde taraf tutmayı (bias) önleyecek tüm önlemler alınmalıdır.

2.5. Örnek seçme (örnek alma) yöntemleri

Evrenin sahip olduğu özelliklere ve belirlenen amaçlara göre üç farklı örnek seçme yönteminden bahsedilebilir: Rasyonel örnek alma, tesâdüfî örnek alma, kademeli örnek alma.⁹

Rasyonel örnek alma: İdeal örnek alma yöntemidir. Örneklem, evrenden aynı şartlar altında seçilir. Örneğin: Bir motor parçasının üretimi işleminde numunelerin (nesne, birim, denek) aynı işçinin kullandığı tezgâhta, belirli bir zaman aralığı içerisinde, aynı işçi tarafından üretilen motor parçaları arasından seçilmesi işlemi.

Tesâdüfî örnek alma: Seçilecek örneklem, çok sayıda farklı faktörün etkisi altında ise rasyonel örnek alma yöntemini uygulamak mümkün olmaz. Bu durumda tesâdüfî örnek alma yöntemini kullanmak daha uygun olacaktır. Örneğin: Bir atölyede birden fazla tezgâhta işlenen aynı cins motor parçalarının hepsi bir kutuya karışık olarak doldurulur; daha sonra bunlar arasından istenilen sayıda örnek çekilir.

Kademeli örnek alma: Seçilecek örneklem farklı kaynaklardan geliyorsa bu yöntem uygulanır. Her kaynaktan alınacak örneklemin örneklem grubunda eşit şekilde temsil edilmesi sağlanmalıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak örneklem, örneklem seçimi ve örneklem sayısı gibi konuların kanıta dayalı bilimsel araştırmalar için elzem olduğunu söylemek hiç de abartılı olmayacaktır. Akademik nosyon kazanmak için uğraşan bütün araştırmacı adaylarının, örneklem ve örneklem yöntemleri konusu dahil araştırma yöntem ve tekniklerine ait tüm konuları mükemmelen öğrenmeleri ve uygulamaları şarttır. Çünkü yapılacak araştırmaların ve bilimsel yayınların kalitesinin ve yayınlanabilirliğinin artması en başta bunlara bağlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1.Sümbüloğlu V, Sümbüloğlu K. Sağlık Bilimlerinde Araştırma Yöntemleri, 3. Baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara-2000.
- 2.Hovardaoğlu S. Davranış Bilimleri İçin İstatistik, Hatiboğlu Yayınları, Ankara-1994.
- 3.Dişçi R. Temel ve Klinik Biyoistatistik, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul-2008.
- 4.Coşkun R, Altunışık R, Yıldırım E. Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri SPSS Uygulamalı, Sakarya Yayıncılık, Sakarya-2019.
- 5.Ayçin E, Maruf M, Güçlü P, Özveri O. Wxcel ve SPSS Uygulamalı İşletme İstatistiği, Nobel, Ankara-2108.
- 6.Daşdemir İ. Bilimsel Araştırma Yöntemleri, Nobel, Ankara-2016.
- 7.Olmuş H, Erbaş SO, Nazman E. Araştırmacılar İçin SPSS Uygulamalı İstatistiksel Deney Tasarımı, Gazi Kitabevi, Ankara-2017.
- 8.Akkurt M. Bilgisayar (Excel) Destekli Uygulamalı İstatistik, Biren Yayınevi, İstanbul-1999.
- 9.Özkan Y. Uygulamalı İstatistik II, Sakarya Kitabevi, Sakarya-2003.
- 10.Siegel S. Davranış Bilimleri İçin Parametrik-Olmayan İstatistikler, Çev: Yurdal Topsever, A.Ü. Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Yayınları, Ankara-1977.
- 11.Taşdelen B. Deneysel Çalışmalarda Tasarım ve Örneklem Genişliği Problemi, Detay Yayıncılık, Ankara-2017.
- 12.Ünver Ö, Gamgam H. Uygulamalı İstatistik Yöntemler, 3. Baskı, Siyasal Kitabevi, Ankara-1999.
- 13.Çelik MY. Biyoistatistik Araştırma İlkeleri Yeni Bir Yaklaşım, 2. Baskı, Dicle Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları, Diyarbakır-2007.
- 14.Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri "SPSS Uygulamaları", Yükseköğretim Kurulu Matbaası, Ankara-1997.

- 15.Kozak M. Bilimsel Araştırma: Tasarım, Yazım ve Yayım Teknikleri, Detay Yayıncılık, Ankara-2017.
- 16.Ural A, Kılıç İ. Bilimsel Araştırma Süreci ve SPSS İle Veri Analizi, Detay Yayıncılık, Ankara-2018.
- 17.Kırcaali İftar G, Tekin E. Tek Denekli Araştırma Yöntemleri Türk Psikololar Derneği Yayınları, Ankara- 1997.
- 18.Özdamar K. Modern Bilimsel Araştırma Yöntemleri, Nisan Kitabevi, Eskişehir-2017.
- 19.Cohen J. The earth is round ($p < .05$). American Psychologist, 1994, 49; 997-1003.
- 20.Özsoy S, Özsoy G. Effect Size Reporting in Educational Research, Elementary Education Online, 12(2), 2013; 334-346.
- 21.Özçomak MS, Çebi K. İstatistiksel Güç Analizi: Atatürk Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Dergisi Üzerine Bir Uygulama, Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, 2017; 31(2): 413-431.
- 22.Özdamar K. SPSS İle Biyoistatistik, 5. Baskı, Kaan Kitabevi, Eskişehir-2003.
- 23.Kalıpsız A. İstatistik Yöntemler, İÜ Fen Bilimleri EnstitüsüYayın No: 3492/2, İstanbul-1987.
- 24.Orhunbilge AN. Örnekleme Yöntemleri ve Hipotez Testleri, 2. Baskı, İstanbul-2000.
- 25.Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK. Sağlık Araştırmalarında Örneklem Büyüklüğünün Yeterliliği, çeviren: S. Oğuz Kayaalp, Hacettepe TAŞ Kitabevi, Ankara-2000.

ANKET HAZIRLAMA

Uzm. Dr. Büşra TOZDUMAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Prof. Dr. Melih Kaan SÖZMEN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Anket özellikle epidemiyolojik ve sosyolojik araştırmalarda kullanılan bir veri toplama aracıdır. Kişilerden çeşitli konularda, planlı ve standart biçimde bilgi toplamayı sağlar. Tıp alanındaki çalışmalarda daha çok klinik ve laboratuvar bulgularına ek bilgi toplamak amacı ile kullanılır.¹

Saha araştırmalarında anket hazırlığı en önemli basamaklardandır. Soruların iyi ifade edilmediği, anlaşılması zor veya görsel tasarımı iyi olmayan bir anket katılımcıların dikkatini ve isteğini düşürebilir. Yanıtsızlık oranının yüksek olması, örneklem ve temsiliyet hataları ile ölçüm hatası risklerini artırarak veri kalitesini etkiler.²

Anket yönteminin avantajları:

- Geniş kitlelerden kısa zamanda, düşük maliyetle, sistematize şekilde veri toplanabilir.¹
- Hassas konularda veri toplanmak istendiğinde kişisel bilgiler kaydedilmeden yapılan anketlerle güvenilir sonuçlar elde edilebilir.³

Anket yönteminin dezavantajları:

- Yanıtlama yüzdesi genellikle düşüktür. Yanıtlayanların konuya kişisel bir ilgili yoksa yanıtlama motivasyonları da düşük olabilmektedir. Bu da anket yanıtlanmış dahi olsa cevapların gerçeğe uygunluğu ile ilgili soru işaretleri yaratır.⁴ Anketi yanıtlamayı reddeden kişiler eğitim, sosyoekonomik düzey gibi özellikleri bakımından yanıtlayanlardan farklı olabilir.³ Diğer taraftan yanıtlayanlar konuyla ilgilenen ve daha fazla bilgi sahibi olan kişiler olabilir.⁵ Her iki durum da araştırma sonuçlarının güvenilirliğini etkiler.

- Hatırlamaya dayalı yanıluluk riski vardır.^{4,5} Katılımcılar kendileri için önemli olmayan konuları veya uzak bir geçmişe ait olayları doğru şekilde hatırlamayabilir.⁶ Örneğin doğumdan sonra tanı konan major bir konjenital malformasyonu olan bebeklerin annelerinin sağlıklı doğan bebeklerin annelerine göre gebeliklerine ilişkin daha fazla özellik veya maruziyet hatırladığı bildirilmiştir.⁷

- Bazı katılımcılar cevapları gerçek düşünceleri yerine sosyal kabul edilirlilik beklentisiyle verebilir. Kişisel bilgilerin kaydedilmemesiyle bile bunun tam olarak önüne geçilemez.

- Anketler en iyi sonucu çoktan seçmeli yada kısa yanıtlı sorularla verir. Bu nedenle ilgilenilen alanda zengin ve derinlemesine bir değerlendirme yapma imkanı sunamaz.³

1.1. Anket Formunun Bölümleri

1.1.1. Tanıtım bilgileri

- Anketörün tanıtımı (yüzyüze anketlerde)
- Anketin amacı, sonuçların ne şekilde değerlendirileceği, uygulama süresi hakkında bilgilendirme
- Araştırmanın konusu ve amacına yönelik kısa bilgilendirme
- Alınacak cevapların gizliliği ve etik konular hakkında açıklama.^{1,8}

Örnek:

ONAY SAYFASI

İyi günler! İsmim _____. Ankara'dan, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü'nden geliyorum. Sağlık Bakanlığı ve Kalkınma Bakanlığı ile işbirliği içinde nüfus ve sağlıkla ilgili bir araştırma yapıyoruz. Sizinle konuşmak ve size bu konularda bazı sorular sormak istiyorum.

Haneniz bu çalışma için tesadüfi olarak seçilmiştir ve vereceğiniz tüm cevaplar kesinlikle gizli tutulacaktır. Katılımınız tamamen gönüllü olmanıza bağlıdır ancak sizin bu çalışmaya katılmanız ve deneyimlerinizi bizimle paylaşmanız Türkiye'deki diğer kişiler için çok faydalı olacak, anne ve çocuk sağlığı hizmetlerinin geliştirilmesine, planlanmasına katkıda bulunacaktır.

Öncelikle size yaşadığınız bu hane ile ilgili bazı sorular soracağım. Görüşme yaklaşık olarak 10 dakika sürecektir.

Görüşme yapmayı kabul ediyor musunuz?

ÇALIŞMAYA KATILMAYI KABUL ETTİ.....1	ÇALIŞMAYA KATILMAYI REDDETTİ.....2
<i>HANE HALKI SORU KAĞIDINA CEVAP VERECEK KİŞİYE ÇALIŞMAYA İLİŞKİN SORUSU OLUP OLMADIĞINI SORUN. GEREKLİ AÇIKLAMALARI YAPIN VE GÖRÜŞMEYE BAŞLAYIN.</i>	<i>HANE HALKI SORU KAĞIDINA CEVAP VERECEK KİŞİYE ZAMANINI ALDIĞINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDİN VE GÖRÜŞMEYİ BİTİRİN.</i>

Görüşme imzası:.....

Tarih: __ / __ / 2018

Resim 1. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 Anket Formu⁹

•Uygulanan kişinin tanıtımı (gerekliyse kimlik, adres, iletişim bilgileri, sosyo-demografik özellikleri -yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, meslek, medeni durum, gelir düzeyi, aile tipi vb).^{1,8}

Anket formunun başında yer alan; araştırma bölgesinin, anketör ve yanıtlayanın adları, sıra numaraları ve kısaltılmış kod numaraları gibi bilgiler veri girişi yada analiz sırasında karşılaşılabilecek hataları kişilere veya forma tekrar başvurarak düzeltilebilmeyi sağlar.¹

1.1.2. Araştırmanın amacına yönelik sorular

- Bilgi düzeyi ölçen sorular (Örneğin: *Aşılar, toplumsal bağışıklığa katkıda bulunarak hastalıkların kişiden kişiye bulaşma riskini azaltır. -Doğru/Yanlış*)
- Tutum ve görüşleri belirlemeye yönelik sorular (Örneğin: *Yaşadığınız çevreyi afetlere karşı hazırlıklı buluyor musunuz?*)
- Davranışları belirlemeye yönelik sorular (Örneğin: *Sigara kullanıyor musunuz?*)
- Kişisel yada demografik özellikleri saptamaya yönelik sorular (Yaş, cinsiyet, meslek gibi) ¹⁰
- Geliştirilmiş ölçekler. (Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği, Nottingham sağlık profili, Beck depresyon ölçeği gibi)

1.2. Anket sorularının hazırlanması

Anket hazırlamaya başlamadan önce, "Araştırmanın temel hipotezi nedir? Bu hipotezi test etmek için hangi bilgiler gerekir? Çalışmanın kurgusu ve karıştırıcıların kontrolü için gereken bilgi nedir?" sorularına cevap verilmelidir. Sonraki aşamada bu bilgileri toplamaya yönelik sorular hazırlanır.¹¹ Anket sorularının her birinin gerekli olup olmadığı, ne şekilde sorulacağı, katılımcıların soruyu doğru anlayarak yanıtlayıp yanıtlamayacağı gibi konular açığa kavuşturulmalıdır.⁸ Araştırmanın amacına hizmet etmeyen, analizlerde nasıl kullanılacağına karar verilmemiş hiçbir soruya yer verilmemelidir. Herbir sorudan elde edilecek bilginin nasıl sunulacağı önceden belirlenmiş olmalıdır (Tanımlayıcı olarak frekansı mı, yüzdesi mi, kesme puanına göre durumu mu verilecek; diğer hangi değişkenler veya sorularla ilişkisi incelenecek gibi).¹⁰

Soru hazırlamada uyulması gereken kurallar:

- Sorular açık-seçik ve anlaşılabilir olmalı, yabancı veya teknik kelimeler, kısaltmalar kullanılmamalıdır.^{1,10,11}

- Kullanılacak sözcükler farklı biçimlerde anlaşılacak özellikte olmamalıdır. Örneğin “düzenli olarak” veya “sık sık” yerine “günde 3 kez” gibi ifadeler kullanılmalıdır.

- Yanıtlanması zor yada zaman alan sorulardan kaçınılmalıdır.¹⁰

- İki veya daha fazla soru bir arada sorulmamalıdır.

Örnek: “Çocuğunuzun aşılarını yaptırdınız mı?”

“Aile planlaması uygulamalarının anne ve çocuk sağlığı üzerine etkileri nelerdir?”.^{1,8,11}

- Sosyodemografik özelliklere ilişkin sorular araştırmanın hipotezi ve amacına uygun olmalıdır.

- Soruların tipi (açık veya kapalı uçlu) konu ve toplanmak istenen bilginin özelliğine göre seçilmelidir.¹

- Aynı konuyla ilgili sorular aynı soru tipinde olmalıdır. Örneğin, hipertansiyon tedavisi hakkındaki bilgiyi ölçen soruların bir kısmı doğru/yanlış, bir kısmı çoktan seçmeli, bir kısmı açık uçlu olmamalıdır.¹⁰

- Sorular taraflı veya yönlendirici olmamalıdır.^{1,10}

- Kişilere bilmedikleri konular hakkında soru sorulmamalı veya önce konu hakkında bilgiverilmelidir.¹

- Hatırlaması güç veya uzak geçmişe ait sorulardan kaçınılmalıdır.¹

- Sorular yeterli sayıda olmalıdır. Fazla sayıda soru, cevaplayan kişinin ilgisinin azalmasına; özensiz yanıtlara veya anketin tamamlanmamasına neden olabilir.

- Cevapların tutarlılığını kontrol etmek için aynı sorular değişik şekillerde ifade edilerek anketin farklı yerlerine konabilir.¹

- Formun sonuna anketörün değerlendirmesini kaydetmesi için bir bölüm ayrılmalıdır. Bu değerlendirmede yanıtlayanın

ilgisi, anlama düzeyi, yanıtlarının doğruluğu ve tutarlılığı hakkındaki görüşleri istenebilir.¹

•Formu kişiler kendileri yanıtlayacaksa başına araştırmanın amacını belirten ve yanıtlayanın işbirliğinin gereğini vurgulayan bir açıklama eklenmelidir. Gerekli yerlerde sorularla ilgili de açıklamalar eklenebilir.

1.3. Anket soru tipleri

1.3.1.Açık uçlu sorular

Soruları kişi kendi ifadesiyle yanıtlar ve yanıtlar aynen kaydedilir. Katılımcıların konuyla ilgili fikirlerini araştırıcının etkisi olmadan öğrenebilmeyi sağlar.²and a histologic diagnosis was established in 99 cases (88.4% Çeşitli geçerlilik güvenilirlik çalışmalarında açık uçlu soruların kapalı uçlu sorulara üstünlüğü de gösterilmiştir.¹²

Örnek: *Sigara içmenin sağlığa etkisi nedir?.....*

- Niteliksel araştırmalar,
- Yanıtları önceden tahmin etmenin zor olduğu, seçeneklerin eksik kalabileceği durumlar,
- Yeni hipotezler kurmayı amaçlayan çalışmalarda ¹,
- Kapalı uçlu sorulara eklenebilen “diğer” seçeneğinin açıklanmasında,
- Birden fazla seçeneğin tercih edilebileceği sorularda uygun bir yöntemdir.
- Yanıtlar ölçülebilen miktarsa (örneğin, 1 saatten az, 1-3 saat, 3 saatten fazla) kategorize ederek seçenek sunmanın hataya yol açabileceği gösterilmiştir. Bu tür soruların kapalı uçlu olması katılımcıya beklenen veya kabul edilebilir değerler hakkında ipucu verir; kişilerde ortalama değerleri seçme eğilimi yaratabilir.¹²

- Katılımcıların konuyla veya anketle ilgili görüşlerini öğrenmek için anket formunun sonuna da eklenebilir.¹⁰

Açık uçlu sorularla ilgili güçlükler;

- Katılımcıların yazarak ifade etme yeteneklerinin belli düzeyde olması gerekir.¹³

- Açık uçlu bir soruyu cevaplamak kapalı uçlu sorunun ortalama iki katı fazla zaman gerektirir; katılımcılar anketi bu nedenle yarım bırakabilir.^{8,12}

- Analizde veriler birden fazla araştırmacı tarafından kodlanarak kategorize edilmelidir.¹

1.3.2. Kapalı uçlu sorular

Beklenen yanıtlara ilişkin seçenekler bulunur. Katılımcıların bir yada birden fazla seçeneği seçmeleri veya sıralamaları beklenir. Yanıtlaması daha kısa sürer. Böylece katılım oranına katkıda bulunabilir.⁸ Sorulan konu ile ilgili bir çerçeve çizmeyi sağlar; soranın ve yanıtlayanın farklı anlamalarından doğabilecek taraf tutma riskini azaltır.¹² Yanıtların kontrolü, kodlanması, analizi daha kolaydır.

Örnek: ***Gelir düzeyinizi nasıl değerlendirirsiniz?***

1. Gelirim giderimden az
2. Gelirim giderime yaklaşık eşit
3. Gelirim giderimden fazla

Eğitim durumunuz nedir?

1. Okur-yazar değil
2. Okur-yazar
3. İlkokul
4. Ortaokul
5. Lise
6. Üniversite

Aşağıda verilen gebeliği önleyici yöntemlerden hangilerini duyduunuz?⁹ (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)

1. Kadının tüplerinin bağlanması
2. Erkeğin kanallarının bağlanması
3. İğne/Enjeksiyon
4. Deri altı İmplantları
5. Kondom/Prezervatif/Kılıf/Kaput
6. Kadın kondomu
7. Hap
8. Spiral/Rahim içi araç
9. Diyafram, köpük, jel, fitil
10. Vajinal halka (Nuvaring)
11. Geri çekme
12. Tehlikesiz günler
13. Acil korunma hapi (ertesi gün hapi)

Aşağıda Covid-19 aşılılarıyla ilgili verilen özellikleri, aşı yaptıрма kararınızdaki etki derecesine göre sıralayınız. (1:en etkili..... 11:en az etkili)

	Etki derecesi
Yaş grubunuz için hastaneye yatış ve yoğun bakım ihtiyacını azaltma düzeyi	
Yan etki ciddiyeti	
Bulaştırıcılığı azaltma düzeyi	
Doz sayısı	
Koruyuculuk süresi	
Üretim yeri (yerli yada ithal kökenli olması)	
Aşıdan sonra olası yan etkilere karşılık sağlık kurumunda bekleme süresi	
Aşının uygulanacağı kurum	
Aşının üretim teknolojisi (bilinen, klasik üretim yöntemi -canlı olmayan aşılar- veya yeni teknolojiler -mRNA teknolojisi gibi-)	

Uygulama zorunluluğu ile ilgili düzenlemeler (gönüllülük esasına dayalı veya okul, seyahat yada bazı sosyal etkinlikler için zorunlu olması)	
Çevrenizde ailenizden, arkadaşlarınızdan aşılana nların oranı	

Kapalı uçlu sorularla ilgili güçlükler;

- Yanıtlayan kişi kendi durumuna uygun seçeneği bulamazsa bilgi kaybı ortaya çıkabilir. Bunu engellemek için seçenekler arasında “diğer, lütfen belirtiniz” seçeneği eklenip açıklama istenebilir.¹ Ancak “diğer” yanıtının nasıl değerlendirileceği önceden belirlenmelidir. Çünkü genelde işlenmemiş veri olarak kalır.¹⁰

- Sorular yeteri kadar anlaşılmasa bile yanıtlayanlar gelişigüzel işaretlemeler yapabilir.

- Subjektif konularda kişiyi yönlendirerek katılımcıların gerçek duygu ve görüşlerinin tam belirlenememesine yol açabilir.

1.3.3.Ölçekli (dereceli) sorular

Katılımcılardan bir görüşe katılma veya bir davranışı gerçekleştirme durumu ile ilgili verilen cetvelden kendilerine en uygun değeri seçmeleri istenir.^{1,10} Likert ölçeği, anketlerde yaygın olarak yer alan psikometrik bir ölçektir.¹⁴ Ölçekte kaç noktanın olacağı ve nasıl isimlendirileceği konularında farklı görüşler vardır. Orjinal Likert ölçeği beşli olmakla birlikte altı veya yedi dereceli ölçekler de önerilmektedir.¹⁵significant questions. In fact, questionnaires and surveys can be an effective tools for data collection required for research and evaluation. In order to develop a survey/questionnaire, first the researcher should decide how to collect the required data. In this regard, scaling is the branch of measurement that involves the construction of an instrument. One of the most widely used scaling method is attitude scales to measure instruments and Lik ert scale is

applied as one of the most fundamental and frequently used psychometric tools in sociology, psychology, information system, politics, economy and many more research. However, research methodology research have not particularly suggested the best rating scale to be chosen for a research. This study is going to provide an overview of the Likert scale and comparing rating scales of different lengths. Results will make researchers able to make decision on what number of Likert scale points use for their survey and questionnaire. Taken as a whole this study suggests using of seven-point rating scale and if there is a need to have respondent to be directed on one side, then six-point scale might be the most suitable.”,“author”:[{“dropping-particle”:"",“family”:“Taherdoost”,“given”:“Hamed”,“non-dropping-particle”:"",“parse-names”:false,“suffix”:""}],“container-title”:"International Journal of Academic Research in Management (IJARM Ölçekte ortadaki seçenek “fikrim yok” gibi nötr ifadeler içerir. Eğer katılımcılardan kesin cevap bekleniyorsa çift sayıda seçenek sunulabilir.

Örnek:

Tablo 1. Ölçekli (dereceli) soru¹⁶

Aşağıda verilen ifadelere katılma derecenizi belirtiniz.	Kesinlikle katılmıyorum (1)	Katılmıyorum (2)	Katılıyorum (3)	Kesinlikle katılıyorum (4)
Ciddi bir genetik hastalığa yakalanma riskimi öğrenmek için genetik test yaptırabilirim.				
Gen tedavisi atletik performans gibi fiziksel yeteneklerin iyileştirilmesi için kullanılabilir.				

1.4. Anket Sorularının Sıralaması

Doğru bir planlama ve sıralamayla cevaplayanla anketör arasında iyi bir iletişim kurulması ve sorulara güvenilir cevaplar alınması sağlanabilir.

- Ankete kişinin ilgisini çekecek, kolay yanıtlanabilir sorularla başlanır.

- Genelden özele doğru akıcı bir mantık sırası izlenmelidir.¹⁷

- Sorular konularına göre ayrı başlıklar altında toplanabilir.¹³

- Çok özel ve duyarlı konularda soru sormaktan kaçınılmalıdır. Bu tür konularda bilgi toplanmak isteniyorsa bu sorular anketin sonlarına doğru sorulmalıdır.^{1,18}

- Anket hazırlanırken genelde uyulmayan bir yaklaşım olmakla birlikte, demografik soruların formun en sonuna bırakılması önerilir.^{10,18}

1.5. Anket uygulama yöntemleri

Anket uygulamasında çeşitli yöntemler kullanılabilir. Yüz yüze, telefonla, posta ve web sayfaları sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Kullanılacak yöntem; araştırmanın amacı, bütçesi, yapıldığı toplumun ve hedef grubun özellikleri dikkate alınarak belirlenir. Örneğin eğitim düzeyi ve okur-yazarlık oranı düşük olan toplumlarda yüz-yüze uygulamalar katılım düzeyini arttırmakla birlikte toplanan verilerin daha güvenli olmasını sağlar.⁸ Öğrenim düzeyi yüksek, internete ulaşımı ve kullanım sıklığı fazla olan toplumlarda elektronik ortamda hazırlanan anketler elektronik posta veya sosyal medya aracılığıyla ulaştırılabilir.

1.5.1.Yüz-yüze uygulama: Eğitim almış anketörler tarafından anket sorularının sorulup cevapların kaydedilmesi yöntemidir.

1.5.2.Telefonla uygulama: Anketör veya araştırmacı soruları telefon aracılığı ile sorar, yanıtları kaydeder.

1.5.3.Gözlem altında uygulama: Anket formları kişilere dağıtılır, uygulama yöntemi açıklanır. Kişiler soruları kendileri yanıtlar ve forma kaydeder. Araştırmacı da orada bulunarak kişilere yardımcı olur.

1.5.4.Kendi kendine uygulama:

a) Klasik posta aracılığı ile uygulama: Anket formları açıklayıcı bir metinle posta yoluyla kişilere yollanır. Kişiler soruları yanıtlar, forma kaydeder ve posta yoluyla araştırmacıya iade eder.

b) Elektronik posta aracılığı ile uygulama: Klasik posta yöntemine göre hızlı ve düşük maliyetlidir. Daha geniş bir coğrafyada, daha fazla kişiye erişim imkanı sağlar. Anket formunun ulaştırılması, yanıtlamayanların belirlenip hatırlatma yapılması çok daha kolaydır. Ancak toplum tabanlı araştırmalarda her bireye elektronik ortamdan ulaşamayacağı için tarafsızlığa yol açabilir.¹

c) Diğer online yöntemler: Web siteleri veya sosyal medya aracılığıyla anket uygulamaları gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Online yöntemlerde hazır paket yazılımlar veya web siteleri aracılığıyla anket hazırlama kolay ve ucuzdur. Yanıtlar analize hazırdır, veri girişi gerektirmez. Video veya sesli klipler ankete eklenebilir. Diğer taraftan yanıtlama oranları düşüktür ve tam olarak hesaplanamayabilir.¹⁹ Yapılan bir meta-analizde online anketlerde yanıtlama oranı %44,1 bulunmuştur.²⁰ Toplumda internete erişim ve kullanım durumuna göre örnekleme yanlılığına neden olabilir. Ayrıca yanıtlayanlar anketi kendileriyle ortak ilgi alanları veya bakış açısı olan arkadaşlarına, meslektaşlarına gönderebilir. Bu da belli grubun fazla temsiliyetine neden olur. Aynı kişiler anketi birden fazla kez cevaplayabilir. Bunu tespit etmek zor olabilir.¹⁹

Kendi kendine uygulamada kişilerin soruları doğru anlayıp yanıtlamaları için belli öğrenim düzeylerinde olması gerekir.

Kişilerin ilgisini çeken ve bildikleri bir konu olması da yanıtlamayı kolaylaştırabilir.¹ Yanıtlama oranlarını yükseltmek için anketi daha fazla kişiye göndermek yerine belirlenmiş örneklemdeki kişilerle önceden iletişim kurulabilir, telefonla hatırlatma yapılabilir veya online anketlerle diğer yöntemler birlikte kullanılabilir.²⁰ Hatırlatmalara rağmen katılım düşükse (%70 ve altında) yanıtlamayanlardan bir örneklem seçilip yüz yüze anket yapılarak yanıtlayanlarla aralarında sosyo-demografik ve diğer özellikler bakımından fark olup olmadığı ve yanıtlamama nedenleri saptanmaya çalışılır.¹

Tablo 2. Anket yöntemlerinin bazı özelliklerine göre karşılaştırılması^{1,10}

	Yüz yüze	Telefonla	Gözlem altında	Klasik posta	E-posta
Maliyet	++++ (pahalı)	++	+++	+	+
Uygulama hızı	+	++++	++	++	++++
Örneğin toplumu temsil edebilirliği	++++ (en iyi)	+	+++	+	+
Soruların açıklanma ve doğru yanıt alma olasılığı	+++ (en iyi)	++	+	+	++
Göze hitap eden araç gereç kullanma	++++ (en iyi)	-	+	+	+++
Uygulama boyutu	+	++	+	+++	++
Çabuk yanıt	+++ (en iyi)	+++	+++	+	++
Anketörün taraf tutma olasılığı	+++ (yüksek)	++	+	-	-

1.6. Anket formunun ön denemesi

- Araştırmanın yapılacağı toplumda değil benzer özellikleri olan küçük bir grupta yapılmalıdır.

- Soruların dili ve soruluş biçiminin anlaşılır olup olmadığı saptanmalıdır.

• Soruların içinde tepki uyandıranların olup olmadığı belirlenmelidir.

• Açık uçlu sorulara verilen yanıtlar saptanarak anketin son şeklinde bu seçeneklere göre kapalı uçlu sorulara dönüştürülebilir.¹

• Bir anketi yanıtlamak için gereken süre belirlenebilir.⁸

Ön deneme sonucuna göre gerekiyorsa anket yeniden düzenlenir ve uygulamaya geçilebilir.

KAYNAKLAR

1. Güven Tezcan S. *Temel Epidemiyoloji*. Hipokrat Kitabevi; 2017.
2. Reja U, Manfreda K, Hlebec V, Vehovar V. Open-ended vs. close-ended questions in web questionnaires. *Dev Appl Stat*. 2003;19(1):159-177.
3. Patten ML. *Questionnaire Research A Practical Guide*. Routledge; 2017.
4. Gillham B. *Developing a Questionnaire*. 2nd ed. Continuum International Publishing Group; 2007.
5. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis*. 1979;32(1-2):51-63.
6. Coughlin SS. Recall Bias in Epidemiologic Studies. *J Clin Epidemiol*. 1990;43 (1):87-91.
7. Werler MM, Pober BR, Nelson K, Holmes LB. Reporting accuracy among mothers of malformed and nonmalformed infants. *Am J Epidemiol*. 1989;129:415-421.
8. Hayran O. *Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve İstatistik Yöntemler*. Nobel Tıp Kitabevi; 2012.
9. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. *2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK; 2019.
10. Oğur R, Tekbaş ÖF. Anket Nasıl Hazırlanır? *Şted*. 2003;12(9):336-340.
11. Stehr-Green P, Stehr-Green J, A. N. Developing a questionnaire. *Focus F Epidemiol*. 2003;2(2):1-6.
12. Krosnick JA. Questionnaire Design. In: Vannette DL, Krosnick JA, eds. *The Palgrave Handbook of Survey Research*. Palgrave Macmillan; 2018:439-455.

- 13.Siniscalco M, Auriat N. Questionnaire design. In: Ross K, ed. *Quantitative Research Methods in Educational Planning*. UNESCO International Institute for Educational Planning; 2005.
- 14.Likert RA. Technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol*. 1932;140:1-55.
- 15.Taherdoost H. What Is the Best Response Scale for Survey and Questionnaire Design; Review of Different Lengths of Rating Scale / Attitude Scale / Likert Scale. *Int J Acad Res Manag*. 2019;8(1):2296-1747.
- 16.Carver RB, Castéra J, Gericke N, Evangelista NAM, El-Hani CN. Young Adults' Belief in Genetic Determinism, and Knowledge and Attitudes towards Modern Genetics and Genomics: The PUGGS Questionnaire. *PLoS One*. 2017;12(1).
- 17.Leung W. How to design a questionnaire. *Student BMJ*. 2001;9:187-189.
- 18.Rattray J, Jones M. Essential elements of questionnaire design and development. *J Clin Nurs*. 2007;16(2):234-243.
- 19.Ball HL. Conducting Online Surveys. *J Hum Lact*. 2019;35(3):413-417.
- 20.Wu MJ, Zhao K, Fils-Aime F. Response rates of online surveys in published research: A meta-analysis. *Comput Hum Behav Rep*. 2022;7:100206.

ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Prof. Dr. Ayşe Canan YAZICI

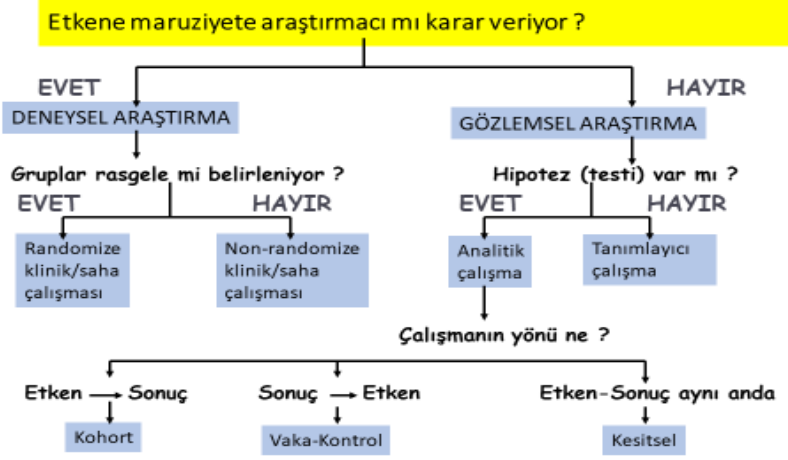
Bakırçay Üniversitesi

Prof. Dr. Esra Meltem KOÇ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

BİLİMSEL ARAŞTIRMALARIN SINIFLANDIRILMASI

Araştırma tasarımlarının farklı sınıflandırmaları olmasına karşın en yaygın kullanılanı, maruziyete araştırmacının karar verip vermeme durumuna göre “Gözlemsel Araştırmalar” ve “Klinik/Deneysel Araştırmalar” olarak yapılan sınıflandırmadır. Bunlar da kendi aralarında, araştırmacının amacı, planlanış şekli, kullanılan istatistik yöntemler gibi kriterlere göre tekrar sınıflandırılırlar.



Şekil 1. Klinik araştırma türlerinin sınıflandırılmasına ait akış řeması¹

1. GÖZLEMSEL ARAşTIRMALAR

Gözlemsel alışmalar, araştırmacının müdahalesi olmadan elde edilen veriler üzerinden bilgiye ulaşılan çalışmalardır. Burada araştırmacının görevi kimin riske maruz kalıp kalmayacağını belirlemek değil, riskle karşılaşan ve karşılaşmayanları gözlemlenektir. Klinik araştırma yapılamadığında tercih edilen bu yöntemlerde, risk faktörleri doğal ortamlarında incelenir ve bu faktörlerin etkilerini belirlemek için katılımcılar izlenir. Veriler, hasta kayıtlarından da elde edilebilirler. Katılımcılara diyet kısıtlaması veya ilaç uygulaması gibi hiçbir müdahalede bulunulmaz. Hastalıkların toplumda görölme sıklıklarını, dağılımlarını, dağılımları etkileyen faktörleri veya hastalıkların nedenlerini belirlemek gibi ayrıntılara göre farklı başlıklarda incelenebilirler.^{1,2}

Gözlemsel alışmalar ayrıca kendi içinde, karşılaştırma grubunun mevcudiyetine göre tanımlayıcı veya analitik olarak sınıflandırılırlar. Tanımlayıcı çalışmaların amacı kişi, zaman ve yer

[1] Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet. 2002 Jan 5;359(9300):57-61. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07283-5. PMID: 11809203.

açısından bir sağlık olayının tanımlanmasıdır. Bu tür çalışmalarda sadece risk altındaki grup, hiçbir müdahalede bulunulmadan incelenir. Karşılaştırma söz konusu olmayacağından bir kontrol grubu da gerekli değildir. Olgu sunumu, olgu serileri, hasta kayıt sistemi çalışmaları tanımlayıcı araştırmalar grubunda yer alırlar. Tanımlayıcı çalışmalarda karşılaştırma grubu bulunmazken analitik çalışmalarda kontrol grubu bulunur. Analitik çalışmanın yönü, çalışmanın maruziyetten sonuca doğru ilerleyen bir kohort çalışması, sonuçtan maruz kalmaya doğru ilerleyen bir olgu (vaka)-kontrol çalışması veya maruziyet ve sonucun birlikte değerlendirildiği kesitsel bir çalışma mı olacağını belirler.^{2,3}

KAYNAKLAR

- 1.Greenberg RS, Lackland DT. Cohort Studies. In: Greenberg RS editör. Medical Epidemiology, published by McGraw Hill, New York 2014, p:105-116.
- 2.Oğüş E, Yazıcı AC. Tıp Alanında Yapılan Çalışmalarda Yaygın Olarak Kullanılan Araştırma Düzenleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28: 500-507.
- 3.Morrow B. An overview of cohort study designs and their advantages and disadvantages. October 2010. International Journal of Therapy and Rehabilitation 17(10):458-463

TANIMLAYICI ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Serap ÖKSÜZ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Prof. Dr. Esra Meltem KOÇ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Epidemiyoloji bilimi toplumda sağlık olaylarının kişi, yer ve zaman özelliklerine göre tanımlamalarının yapılması, sağlıklı ilgili sorunların nedenlerinin, risk faktörlerinin belirlenmesi, sorununa neden olan belirleyicilerinin incelenmesi, yapılan çalışmalar neticesinde çözüm yöntemlerinin geliştirilmesini amaçlayan bilim dalıdır. Hastalık nedenlerini araştırmak, hastalık gelişimini önlemek gibi amaçları olan epidemiyolojik çalışmalar temelde gözlemsel ve deneysel yöntemler kullanılarak yapılır.^{1,2}

Epidemiyoloji ayrıca bazı hastalık gruplarının neden bazı popülasyonlar arasında daha sık görüldüğünü belirlemeyi, yeni vakaların ortaya çıkışını engellemeyi, mevcut vakaları da ortadan kaldırmasını amaçlar.³ Bu alanın temel bileşenlerinden biri olan tanımlayıcı epidemiyoloji, hastalıkların kişi, yer ve zaman boyutlarına göre dağılımını ortaya koyarak sağlık olaylarının genel çerçevesini çizer. Kullanılan veriler çoğunlukla mevcut kayıtlar, sörveyans sistemleri, anketler ve bireysel bildirimlere dayanır. Bu yönüyle tanımlayıcı çalışmalar, hızlı uygulanabilen, görece düşük maliyetli ve geniş popülasyonları kapsayabilen araştırmalardır.⁴

Tanımlayıcı epidemiyoloji, hastalıkların yaygınlığı, doğal seyri ve olası nedenleri hakkında ilk bilimsel ipuçlarını sağlayarak

ileri araştırmalar için hipotez üretme işlevi görür. Bu yaklaşım, özellikle nadir hastalıklar, yeni ortaya çıkan enfeksiyonlar, vaka serileri, kanser sürveyansı ve toplum temelli ekolojik çalışmalar gibi alanlarda bilginin oluşum sürecinde çoğu zaman ilk ve yol gösterici basamak niteliğindedir. Nitekim HIV/AIDS salgınının erken dönemlerinde yapılan tanımlayıcı çalışmalar, hastalığın doğrudan vücut sıvılarıyla bulaştığını ve uzun bir latent döneme sahip olduğunu ortaya koyarak hastalığın epidemiyolojik karakterinin anlaşılmasında belirleyici rol oynamıştır.⁴

Tanımlayıcı epidemiyolojide hastalık sıklıkları; yaş, cinsiyet, etnik köken, yerleşim yeri ve zaman gibi temel değişkenler üzerinden özetlenir. Bu dağılımlar, hastalıkların altında yatan davranışsal, biyolojik ve çevresel etkenlere ilişkin önemli ipuçları verir. Örneğin cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardaki cinsiyet farklılıkları davranış kalıplarına, yaşa özgü dağılımlar biyolojik risk dönemlerine, coğrafi farklılıklar ise çevresel maruziyetlere işaret edebilir. Farklı zaman ve bölgelerde uygulanan benzer tanımlayıcı protokollerden elde edilen bulguların tutarlı olması, nedensel ilişkiler açısından güçlü destek sağlar.⁴

Epidemiyolojik araştırma yöntemlerinden biri olan ve epidemiyolojik çalışmaların ilk basamağı olarak kabul edilen tanımlayıcı araştırma yöntemleri toplumda hastalıkları temel olarak yer, kişi ve zaman boyutlarında gözlemleyerek yaygınlığını inceler.⁵ Tanımlayıcı araştırmalar yeni hastalıkların tanımlanmasını yaparken, hastalık risk faktörleri ve nedenleri üzerinde varsayımlar üreterek zamanla oluşan hastalık eğilimlerini belirlemeye çalışır.⁶ Tanımlayıcı çalışmalar yalnızca bireysel klinik kararları yönlendirmekle kalmaz; aynı zamanda sağlık hizmetlerinin planlanması, sınırlı kaynakların etkin kullanımı ve koruyucu sağlık politikalarının geliştirilmesi açısından da stratejik öneme sahiptir. Bir hastalığın sıklığı, etkilenen nüfusun özellikleri ve zaman içindeki değişimi hakkında elde edilen bulgular, sağlık yöneticilerine önleme ve müdahale programlarının hedeflen-

mesinde yol gösterir. Bu çalışmalar çoğu zaman belirli bölgelerde ve pratik nedenlerle olasılıksız örnekleme yöntemleriyle yürütülür; bu durum temsiliyet ve istatistiksel güç açısından sınırlılıklar doğurabilse de, elde edilen sonuçlar genellikle acil müdahale gerektiren durumlar için yeterli düzeyde kanıt sunar.⁷ Karşılaştırma grubu bulunmayan tanımlayıcı araştırmalar ucuz ve kolay yöntemler olmakla birlikte elde edilen sonuçlarla topluma genelleme ve risk hesaplaması yapılamaz.⁸

Tanımlayıcı araştırmalar belli başlı bazı sorular etrafında şekillenir;⁸

Sağlığı veya hastalığı etkileyen olay nedir?

Sağlığı veya hastalığı etkileyen olay kimlerde görülmektedir?

Sağlığı veya hastalığı etkileyen olay nerede görülmektedir?

Sağlığı veya hastalığı etkileyen olay ne zaman görülmektedir?

Tanımlayıcı araştırmalar olgu sunumları, olgu serileri ve sürveyans çalışmalarını içerir.⁹ Bazı kaynaklar Ekolojik (Korelasyon) çalışmalarını da tanımlayıcı gruplar içerisinde değerlendirir.⁷

Olgu(vaka) ve olgu serileri

Olgu epidemiyolojik araştırmalarda, araştırma yapılan hastalığa, sağlık bozukluğuna sahip olduğu tespit edilen popülasyon veya çalışma grubundaki bir kişi olarak tanımlanır.¹⁰

Olgu sunumları veya vaka raporları yeni veya nadir hastalıkların tanınması, hastalığa yapılan tedavi müdahalelerinin etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan, tek hastayı ilgilendiren bir patolojiyi veya tedavi rejimini sunan; belli ortak noktaları oluştuğunda olgu serileri halinde sunulan bilimsel ve eğitim amaçlı tanımlardır. Olgu ve olgu serileri bilimsel değeri az olarak kabul edilmekle birlikte bu çalışmalar ayrıntıdan uzak, geriye dönük olarak tıbbi kayıtlar üzerinden bildirim yapılan,

tek vaka üzerinden genellemenin yapılamayacağı tanımlayıcı gözlemsel araştırmalardır.^{11,12} Tıbbi karar vermede düşük özgüllüğe sahip olmakla birlikte yani hastalıkların tanınması, uygulanan ilaçlar sonucunda ortaya çıkabilecek olumlu veya olumsuz etkileri tespiti, hastalığa sahip kişilerde çıkabilecek nadir belirtilerin tanımlanması gibi farklı yararları olabilmektedir.¹³

İleri araştırma yöntemlerinin gelişmesi ile beraber klinik olgu ve olgu serilerinin bilimsel önemi azalsa da bu çalışmalar birçok tıp dergisinde sunulmaya devam edilmektedir. Örneğin 1995'te Lancet'te hakemli bir 'Vaka raporları' bölümü tanıtıldı, 2007 yılında Pubmed listesinde yer alan sadece vaka raporlarının yayınlandığı ilk uluslararası tıp dergisi kuruldu. Talidomid etken maddesinin neden olduğu konjenital anomaliler ile ilgili ilk yayınlar vaka sunumu daha sonra vaka serileri şeklinde olmuştur. Yine vaka serisi olarak sunulan infantil hemanjiyomların sistemik propranolol uygulanması ile alınan başarılı sonuçlar bu tür çalışmaların tıp literatürüne katkısına örnek oluşturmaktadır.¹⁴

Sürveyans

Sürveyans kavramı; toplum sağlığını etkileyecek durumlara neden olabilecek verilerin sistematik bir şekilde toplanması, derlenmesi, elde edilen sonuçlara göre reaksiyona geçecek kişilere, ilgili birimlere geri bildiriminin sağlanması süreci olarak tanımlanmaktadır. Sürveyans çalışmaları bir halk sağlığı uygulaması olup, çalışmalarda veriler sistematik bir şekilde toplanıp analiz edilir, değerlendirilip yorumlanır, elde edilen veriler ilgili birimlere dağıtılır. Birimlere veya kişilere iletdikten sonra eylemlerin başarısı takip edilir(15). Enfeksiyon kontrol programlarının temelini oluşturan sürveyans çalışmaları ile elde edilen verilerin sağlıklı olması için standardizasyon büyük önem taşır.¹⁶

Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği'nde sürveyans çalışmaları için vaka tanımlaması tanımlama-

sı yapılmıştır. Buna göre sürveyans amaçları veya salgın için yapılmış bir vaka tanımı ile uyumlu bir hastalığa ya da sağlık sorununa sahip kişi “vaka” olarak tanımlanır. Bununla birlikte belirlenen kriterlerin destekleme derecesine göre “vaka” olma olasılığının derecelendirilmiştir;

-Şüpheli vaka: Laboratuvar ya da epidemiyolojik kriterler olmadan klinik tanımlamaya uyan vakayı,

-Olası vaka: Genellikle klinik tanımlamaya uyan, bununla birlikte epidemiyolojik bağlantılı veya bazı hastalıklarda destekleyici laboratuvar kriterleri de kullanılan vakayı,

-Kesin vaka: Genellikle klinik tanımlamaya uyan, epidemiyolojik bağlantılı ve/veya doğrulayıcı laboratuvar kriterlerini karşılayan, yüksek düzeyde seçici olan hastalığa spesifik vakayı ifade eder.¹⁷

Sürveyansın amaçları;^{18,19}

1.Hastalıkların toplumlardaki insidans ve prevelansını takip etmek, yüksek risk gruplarını ve özelliklerini takip etmek (yaş, iş, cinsiyet vs.), hastalığın veya hastalıkların yaygın olarak görüldüğü coğrafi bölgeleri ve bu bölgelerde zamanla oluşabilecek değişiklikleri saptamak,

2.Elde edilen veriler doğrultusunda sağlıklı bireylerin korunması için etyolojiyi aydınlatmaya çalışmak, salgınları tanımlayıp hastalığı kontrol altına almak için bulaşma yollarını tespit etmek ve önlemek,

3.Hastalıkların zaman içerisindeki eğilimlerini izleyerek oluşabilecek salgınları zamanında saptamak,

4.Çalışma yapılan hastalığın tanı ve tedavi yöntemleri, karakteri hakkında bilgi edinmek, toplumda ne kadar sık görüldüğünü tespit etmek,

5. Hastalık üzerinde kontrol programı hazırlamak, uygulamak, uygulanan programın etkinliğini ve neticelerini öncesi ve sonrası olacak şekilde takip etmek, geri dönüşüm almak

Sürveyans çalışmaları çalışma yapılacak hedef kitleye, veriler toplanırken izlenen yöntem ve verinin kaynağına göre sınıflandırılabilir. ²⁰⁻²³

A. Çalışma yapılacak hedef kitleye göre:

- Kapsamlı sürveyans
- Seçilmiş hedefe yönelik sürveyans

B. Veri toplamada izlenen yöntem ve yöntemine göre:

- Aktif sürveyans
- Pasif sürveyans
- Retrospektif sürveyans
- Prospektif sürveyans

C. Veri kaynağına göre:

- Hastayı temel alan
- Laboratuvarı temel alan sürveyans

Ekolojik (Korelasyonel) Çalışmalar

Korelasyonel çalışmalar, maruziyetler ile sonuçlar arasındaki ilişkileri bireyler üzerinden değil, toplumlar düzeyinde inceler. Mevcut verilerin çoğu zaman önceden toplanmış olması nedeniyle bu çalışmalar, hipotez geliştirmek için pratik bir başlangıç noktası sunar. Maruziyet ile sonuç arasındaki ilişkinin derecesi korelasyon katsayısı (r) ile ifade edilir; bu katsayı, iki değişken arasındaki ilişkinin ne ölçüde doğrusal olduğunu gösterir.

Örneğin, koroner arter hastalığına bağlı ölüm hızları ile kişi başına düşen sigara satış miktarları arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Buna karşılık, güvenli ve yasal kürtaja erişim ile anne ölümleri arasında ters yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İncelenebilecek olası ilişki alanlarının kapsamı ise neredeyse sınırsızdır.

Bununla birlikte, korelasyonel çalışmaların önemli sınırlılıkları vardır. En başta, maruziyet ile sonucun birey düzeyinde ilişki-
lendirilememesi ve karıştırıcı (confounding) faktörlerin yeterince
kontrol edilememesi bu sınırlılıkların başında gelir. Buna rnek
olarak, koroner arter hastalığına bağlı ölüm hızlarının kişi ba-
şına düşen renkli televizyon sayısı ile de korelasyon göster-
mesi verilebilir. Televizyonun doğrudan damar tıkanıklığına yol
açtığını savunmak akılcı olmayacağından, bu durum “ekolojik
yanılgı (ecological fallacy)” olarak adlandırılır.⁷

SONUÇ

Tanımlayıcı alışmalar, yeni ortaya çıkan bir hastalık veya
durumun incelenmesinde genellikle ilk başvuru yaklaşımıdır.
Toplumun sağlık durumunu ortaya koyar ve sağlık yöneticileri-
ne trend izlemi ile kaynak planlamasında yol gösterir. Klinik ve
epidemiyojik açıdan ise hastalığın nedenine yönelik hipotez
retimine zemin hazırlar ve daha ileri araştırmalar için başlan-
gi noktası oluşturur. Ancak karşılaştırma grubu içermemeleri
nedeniyle nedensellik hakkında doğrudan çıkarım yapılmasına
olanak tanımazlar.⁷

KAYNAKLAR

- 1.Babaoğlu A.B. ve ark., Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması: Strobe Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması, Medical Journal Of Western Black Sea, Year 2021, Volume 5, Issue 1, 86 - 93, 03.04.2021, Doi: 10.29058/Mjwbs.869832
- 2.Pala K., İş Yeri Hekimleri İçin İş Sağlığı Epidemiyolojisine Giriş, Türk Tabipler Birliği Mesleki Sağlık Ve Güvenlik Dergisi,2001
- 3.Moon G., Gould M.I., Brown T., Jones K., Epidemiology: An Introduction, January 2000,Publisher: Open University Press, isbn: 978-0335200122, S.8,9
- 4.Uzar H, Karadoğan E, Çakır B. Tanımlayıcı Epidemiyoloji. Uludağ Tıp Derg. Ekim 2024;50(2):339-346. doi:10.32708/uutfd.1463926
- 5.R. Beaglehole, R. Bonita, T. Kjellström,Temel Epidemiyoloji, Nobel & Güneş Tıp Kitapevi, Isbn 975-95174-3-4, 1998, S. 38-39
- 6.Metintaş S, Atay E. Dermatolojik Hastalıklarda Araştırma Yöntemleri. Estüdam Halk Sağlığı Dergisi. Dermatoloji Ve Halk Sağlığı Özel Sayısı;2019:1-26. <https://doi.org/10.35232/Estudamhsd.527534>
- 7.Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. Lancet. 2002 Jan 12;359(9301):145-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07373-7. PMID: 11809274.
- 8.İşsever H., İşsever T., Öztan G., Covid-19 Epidemiyolojisi, Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020, Volume 3, Issue S1, 1 - 13, 15.05.2020
- 9.Çaparlar C.Ö., Dönmez A., Bilimsel Araştırma Nedir, Nasıl Yapılır?, Turk J Anaesthesiol Reanim 2016; 44: 212-8, doi: 10.5152/Tjar.2016.34711
- 10.Last J M, A Dictionary Of Epidemiology, 4 Th Edition 2000
- 11.Albay C., Batmaz A.G., Ortopedi Ve Travmatoloji Eğitimindeki Bilimsel Çalışmalar, Totbid Dergisi 2014; 13:500-504 doi: 10.14292/Totbid.Dergisi.2014.61
- 12.David S. Riley, Melissa S. Barberg, Gunver S. Kienle, Jeffrey K. Aronson, Tido Von Schoen-Angerer, Peter Tugwell, Care Guidelines For Case Reports: Explanation And Elaboration Document, Journal Of Clinical Epidemiology Volume 89, September 2017, Pages 218-235
- 13.Jan P. Vandenbroucke, In Defense Of Case Reports And Case Series, American College Of Physicians-American Society Of Internal Medicine 2001;134:330-334
- 14.Nissen T., Wynn R., The Clinical Case Report: A Review Of Its Merits And Limitations, Nissen And Wynn BMC Research Notes 2014, 7:264
<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/264>

- 15.Seçkin R.Ç., Akalın H., Bulaşıcı Hastalıklarda Sürveyans: Niçin? Nasıl? Ne Durumdayız?, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 34 (3) 135-142, 2008
- 16.Şardan Y.Ç., Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonlarının İzlemi, Kontrolü Ve Korunma, Yoğun Bakım Dergisi 2002;2(1):16-25
- 17.Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans Ve Kontrol Esasları Yönetmeliği, Resmî Gazete Tarihi: 30.05.2007 Resmî Gazete Sayısı: 26537
- 18.Yılmaz M., Piyal B. , Küresel, Çok Ülkeli Çocukluk Dönemi Kasıtsız Yaralanmaları Sürveyans Çalışması Year 2011, Volume 9, Issue 1, 45 - 57, 01.06.2011, <https://doi.org/10.20518/Tjph.173054>
- 19.Willke A., Hastane Enfeksiyonları Ve Sürveyansın Önemi, Flora 1998;3(1):11-15
- 20.Ellidokuz H., Aksakoğlu G., Enfeksiyon Hastalıklarına Epidemiyolojik Bakış, sted 2002, cilt 11 , sayı 4 , s. 291-294
- 21.Alp E., Enfeksiyon Kontrol Programı, 2012, Sürveyans Yöntemleri, Kayseri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri , s 29-31
- 22.Leblebicioğlu H., Kısıtlı Kaynaklarla Enfeksiyon Kontrolü İçin Organizasyonlar, Flora 2011;16(3):93-102
- 23.Şimşek A.Ç., Özkan S., Ankara İlinde Yapılan Aktif Sürveyans Uygulamasının Tüberküloz Hastalarının Kayıt ve Takibine Katkısının Değerlendirilmesi, Ankara Med J, 2019;(1):71-82 DOI: 10.17098/amj.542289

EKOLOJİK ARAŞTIRMALAR

Doç. Dr. Hilal AKSOY

Hacettepe Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Birol TİBET

Bahçeşehir Üniversitesi

GİRİŞ

Korelasyonel araştırmalar olarak da adlandırılan ekolojik araştırmalarda, hastalık oranları ve maruz kalma oranları, bir dizi popülasyonun her birinde ölçülür ve aralarındaki ilişki incelenir. Analiz bireylere ilişkin verilere dayanmaz. Bunun yerine, veri kaynakları bir dizi popülasyondaki ortalama maruz kalma seviyeleri ve genel hastalık sıklığıdır .

Genellikle hastalık ve maruz kalma hakkındaki bilgiler yayınlanmış istatistiklerden çıkarılır ve bu nedenle pahalı veya zaman alıcı veri toplama gerektirmez. Dolayısıyla gözlem birimi insan değil; bunun yerine, tüm bir popülasyon veya gruptur.¹

Ekolojik çalışmalar tarafından araştırılan sorulara örnek verilirse:

➤ Şehirlerin hava kirliliği seviyelerine göre sıralaması, şehirlerin kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranları, ortalama yaş, yoksulluk seviyesinin altındaki nüfus yüzdesi ve mesleklerle ilişkili midir?

➤ Yolcu hava yastıkları gibi yeni araba güvenlik önlemleri,

aynı zaman diliminde farklı yasalara sahip bölgelerde motorlu araç ölüm oranlarında bir fark yarattı mı?

➤ Birden fazla hava yastığı gibi güvenlik özelliklerine sahip yeni arabaların piyasaya sürülmesi, daha yeni ve eski arabaların farklı dağılımının olduğu bölgelerde aynı zaman diliminde motorlu araç ölüm oranlarında bir fark yarattı mı?

➤ Ankara'daki günlük ölüm oranlarındaki değişiklikler mevsime veya sıcaklığa göre değişiklik gösteren hava kirliliği ile ilişkili midir?

➤ Ülkemizde ve Avrupa'da başlıca kanserlerden ölüm oranlarının uzun vadedeki (1970-2020) değişim trendleri nasıldır?²

Araştırma Grupları:

Araştırmada karşılaştırılan popülasyonlar çeşitli şekillerde tanımlanabilir.

Coğrafi karşılaştırmalar

Yaygın bir yaklaşım, hastalık insidansı veya mortalitesi ile risk faktörlerinin prevalansı arasındaki coğrafi korelasyonları aramaktır.

Coğrafi analizlerden birçok yararlı gözlem ortaya çıkmıştır, ancak bunların yorumlanmasında dikkatli olunması gerekir. Yaş ve cinsiyetin olası karıştırıcı etkileri uygun standardizasyonla göz ardı edilebilir.

Bununla birlikte, hastalık veya maruziyetin veya her ikisinin birden tespit edilmesi durumunda bölgeden bölgeye yanlış davranılabilir.³

Zaman trendi

Birçok hastalık zaman içinde görülme sıklığında önemli dalgalanmalar gösterir. Örneğin akut enfeksiyon oranları birkaç gün içinde önemli ölçüde değişirken, akciğer kanseri ve koroner kalp hastalığı gibi kronik hastalıkların görülme oranları daha uzun yıllar içinde gelişir. Hastalık insidansındaki değişiklikler bir toplumun yaşam tarzındaki değişikliklerle ilişkiliyse, zaman içindeki değişiklikler hastalığın etiyolojisi için önemli ipuçları sağlayabilir.

Coğrafi araştırmalarda olduğu gibi, zaman içindeki değişikliklerin analizi de hastalığın saptanmasındaki farklılıklar nedeniyle yanıltıcı olabilir. Sağlık hizmetleri geliştikçe teşhis kriterleri ve yöntemleri de değişmiştir. Ayrıca, coğrafi araştırmalarda farklılıklar mevcut araştırma için erişilebilirken, uzun yıllar önce yapılan ve çoğu zaman yetersiz bir şekilde kaydedilen gözlemlere bağlı olduğundan, zamansal değişiklikleri doğrulamak daha zordur.³

Göçmenler

Göçmen popülasyonlarının incelenmesi, hastalıklardaki coğrafi çeşitliliğin çevresel nedenlerinden genetik nedenlerini ayırt etmenin bir yolunu sunar.

Göçmen araştırmalarını yorumlarken, göçmenlerin ayrıldıkları nüfusu temsil etmeyebilecekleri ve sağlıklarının göç sürecinden doğrudan etkilenmiş olabileceği ihtimalini akılda tutmak önemlidir.

Bu zorluklara rağmen, göçmen çalışmaları birçok hastalığı anlamamıza önemli katkılarda bulunmuştur.³

Meslek ve sosyal sınıf

Hastalık insidansı ve mortalite istatistiklerinin değerlendirildiği diğer popülasyonlar, mesleki ve sosyoekonomik gruplardır.³

Ekolojik Araştırma Türleri:

Üç ana ekolojik çalışma tasarımı türü vardır: kesitsel ekolojik çalışmalar, zaman trendli ekolojik çalışmalar ve sadece tanımlayıcı ekolojik çalışmalar.²

Kesitsel ekolojik araştırmalar

Aynı zaman dilimindeki toplam maruziyeti ve sonuçları karşılaştırır. Örnek olarak klor içeren şebeke suyu kullanan şehirlerdeki ve çok az ya da hiç klor kullanılmayan yeraltı sularını kullanan şehirlerdeki mesane kanserine bağlı ölüm oranları karşılaştırılabilir.²

Zaman trendli ekolojik araştırmalar

Zaman geçtikçe aynı toplulukta ortaya çıkan riskler ve sonuçları karşılaştırılabilir. Karbon monoksit seviyesinin yüksek olduğu günlerde bir ilde kalp hastalığı nedeniyle hastaneye başvuruların artıp artmadığını araştıran bir çalışma bu tür çalışmalara örnek olabilir.²

Tanımlayıcı ekolojik araştırmalar

Aynı zaman içinde farklı topluluklarda ortaya çıkan hastalıkları veya risk faktörlerini ya da zaman geçtikçe aynı toplumda ortaya çıkan hastalıkları veya risk faktörleri araştırılabilir.

Tanımlayıcı ekolojik araştırmaya örnek araştırma sorusu şu şekilde olabilir:

Karadeniz Bölgesi'ndeki şehirler arasında akciğer kanseri ölüm oranlarındaki farklılıklar nelerdir? Karadeniz Bölgesi'nde yer alan şehirlerde 1980-2020 yılları arasında akciğer kanseri ölümlerinin trendi nasıldır? ²

Tablo 1. Ekolojik araştırma türleri²

EKOLOJİK ARAŞTIRMALAR		
Araştırma türü	Tasarım	Zaman aralığı
Kesitsel	Topluluklar arasında	Aynı zaman diliminde
Zaman trendli	Aynı toplulukta	Zaman geçtikçe
Tanımlayıcı	Aynı toplulukta veya farklı topluluklar arasında	Aynı zaman diliminde veya zaman geçtikçe

Ekolojik Yanılgı:

Ekolojik yanılgı (ecologic fallacy) ekolojik verilere dayanarak uygun olmayan çıkarımların yapılması neticesinde ortaya çıkan bir çeşit taraf tutma durumudur. Bu yanılgının esas nedeni belirli bir popülasyonda belirlenen ilişkilerin bireysel düzeydeki ilişkiyi kesin bir şekilde gösterme zorunluluğunun olmamasıdır. Etken ile hastalık arasında çevresel faktörlere bağlı bir ilişki olduğu durumlarda karıştırıcı faktörlerin etkileri göz önünde bulundurulmazsa etken ile hastalık arasında normalde olmayan ilişkiler belirlenebilmektedir.^{4,5}

Ekolojik Araştırmaların Avantajları:

- Kullanılan toplu veriler genel olarak mevcuttur, bu nedenle hızlı ve ucuzdurlar.
- İlişkilerin erken tespiti için yararlıdırlar.
- Daha geniş bir popülasyon ve alandaki olayları karşılaştırabilirler.
- Bazı ilgili maruziyetler örneğin yalnızca sigara içme yasaklarının etkisi ve kalp krizi oranları gibi toplam nüfus düzeyinde incelenebilir.³

Ekolojik Araştırmaların Güçlükleri:

- Uygulamanın basit olması nedeniyle çekici olmasına karşın ekolojik çalışmaların yapılması ve yorumlanması genellikle zordur.
- Ekolojik çalışmalar genellikle başka amaçlar için toplanmış

verilere dayanır. Farklı maruziyet derecelerine ve sosyo-ekonomik faktörlere yönelik veriler mevcut değildir.

- Analiz edilecek olan birim bir toplum veya grup olduğundan maruziyet ile bunun etkisi arasındaki kişisel etkileşim tam olarak yapılamaz.

- Sonucu etkileyen diğer faktörleri (karıştırıcı faktörler) dikkate almanın veya ayarlamamanın etkili bir yolu yoktur.

- Görünür bir korelasyonun olmaması yanıltıcı olabilir. Örneğin, farklı ülkelerde ortalama TV izleme saati ile koroner arter hastalığı oranı arasında güçlü bir ilişki bulunabilir. Ancak bu, TV'nin kendi başına koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu anlamına gelmez. Tersine, bir korelasyonun olmaması da mutlaka bir ilişki olmadığı anlamına gelmez.³

Örnek:

Diyet ve hastalık ilişkisinin erken dönemde incelenmesi nedeniyle sıklıkla kullanılır. Örneğin çeşitli ülkelerde kişi başına tüketilen et miktarı ile kolon kanseri arasındaki ilişki karşılaştırılmış ve et tüketimi arttıkça kolon kanserinin de arttığı gözlenmiştir. Ancak bu durum kesin olarak et tüketiminin kolon kanseri oluşumunu artırdığını göstermez. Bu durum diyetle et miktarının artmasına bağlı hayvansal yağ tüketiminin artmasına veya posalı besinlerin az tüketilmesine bağlı olabilir.⁶

KAYNAKLAR

- 1.Ecological studies (Correlational studies). <https://sphweb.bumc.bu.edu/> (Erişim tarihi:07.03.23)
- 2.Alexander LK, Lopes B, MPH Kristen Ricchetti-Masterson K, Yeatts KB. Ecologic studies. Eric Notebook. <https://sph.unc.edu/>(Erişim tarihi:07.03.23)
- 3.Ecological studies. Chapter 6. <https://www.bmj.com>(Erişim tarihi: 27.02.23)
- 4.Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Temel epidemiyoloji, Başak Matbaacılık ve Tanıtım Hiz. Ltd. Şti. Ankara 2009. s:41-62.
- 5.Somerville M, Kumaran K, Anderson R. Public Health and Epidemiology at Glance. Wiley Blackwell, Oxford 2012.
- 6.Epidemiyolojik Araştırmalar. <https://acikders.ankara.edu.tr/> (Erişim tarihi: 19.02.23)

KESİTSEL ARAŞTIRMALAR

Prof. Dr. Ebru TURHAN

Bakırçay Üniversitesi

Kesitsel araştırmalar belli bir toplumda belli bir andaki bir sağlık problemi veya sağlık ile ilişkili bir olayın sıklığını belirlemek amacı ile planlanan araştırmalardır.¹ Türkçe terminolojide kesitsel araştırmalar için, toplum/saha taraması, prevalans araştırması, epidemiyolojik sürveyans, durum saptama araştırmaları gibi terimlerde kullanılmaktadır. İngilizce kaynaklarda ise bu tür çalışmalara “cross-sectional”, “screening” “prevalence study”, “epidemiological surveillance”, “baseline survey”, “fact-finding survey”, “ad hoc survey”, “point-in-time study”, “one-shot survey” gibi adlar verilmektedir.²

Kesitsel araştırmalarda; en basit şekilde, risk altındaki toplum veya buradan seçilen bir örnek üzerinde herhangi bir hastalığın veya olayın bir zaman kesitindeki bulunma sıklığı, yani prevalansı belirlenir. Biraz daha ayrıntılı kesitsel araştırmalarda ise belirlenen prevalansın bazı sosyodemografik özellikler (yaş, cins, eğitim düzeyi, meslek vs.) ve şüpheli etyolojik faktörlerle (neden olduğu düşünülen hastalık etkenleri) ilişkisi araştırılır. Böylece kesitsel araştırmalarda, belirli bir zaman kesitinde neden-sonuç ilişkisi birlikte incelenir.¹ Bazı araştırmacılar bu tür çalışmalarda toplumun sağlık sorunlarının veya bir olayın boyutunun adeta fotoğraf çeker gibi saptandığını ifade etmektedirler. Bu tür çalışmalar toplumun sağlık durumu, sağlık bakım hizmetleri ve gereksinimleri hakkında çok değerli bilgiler sağlar. Kısa sürede, genellikle az personel ve az masrafla sağlık

sorunlarını ve bunların muhtemel nedenlerini saptamaya yaradıkları için özellikle sağlık hizmetlerinin planlanması, değerlendirilmesi ve yönlendirilmesinde veri elde etme aracı olarak en sık başvurulan araştırma yöntemidir. Kesitsel çalışmalarda ayrıca kontrol, grubu seçmeye gerek yoktur. Çünkü kesitsel yöntem gereğince kontrol (karşılaştırma) grubu örneğin içinden sağlanır. Risk altındaki toplumdan uygun örnekleme yöntemiyle seçilen örnekte, şüpheli “nedensel” faktörlerle karşılaşmış ve karşılaşmamış olanlardan hasta olanlar ve olmayanlar (sağlamlar) birbirleriyle karşılaştırılır. Yani burada şüpheli etkenle karşılaşanların hastalık prevelansı, bu etkenle karşılaşmayanların (kontroller) prevelansı ile karşılaştırılmakta ve arada önemli bir fark olup olmadığı saptanmaktadır. Bu araştırma yöntemi ve elde edilen ölçütler Şekil 1. deki gibi şematize edilebilir.

Araştırmanın evreni/Toplumu ve Örneklemenin seçilmesi:

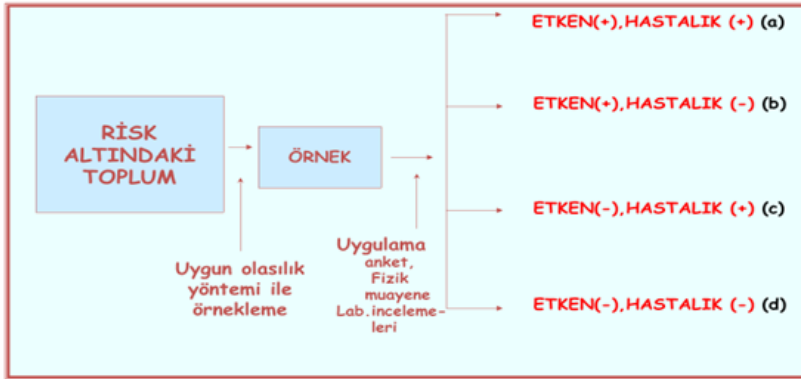
Araştırmanın risk altındaki toplumun tümünde mi, yoksa belirli kesiminde mi yapılacağına eldeki olanaklara (zaman, personel, para ve diğer olanaklar) göre karar verilir.

Veri Kaynakları: Bu tür epidemiyolojik çalışmalarda olanak varsa örneklenen grubun tümünün özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi toplanır. Olanak yoksa en önemli bilgiler örneğin tümünden, ayrıntılı bilgi toplama ve uygulamalar ise bu ana örnekten seçilen bir alt örnek üzerinde yapılır.

Katılma Boyutu ve Etkileyen Faktörler: Seçilen örneğin büyüklüğü ne olursa olsun, seçilen bireylerin tamamının araştırmaya katılması, soruları yanıtlaması ve muayeneleri kabul etmesi için caba harcanır. Katılma boyutu azaldıkça araştırmadan saptanacak prevalans, evrendeki gerçek prevalansın boyutlarından o ölçüde uzaklaşmış olur. Bu sorunu azaltmak için belirlenen örnek büyüklüğü olabilecek katılmamalar için belirli bir düzeyde (%10-15 gibi) artırılmalıdır. Verilerin toplanmasında en sık kullanılan iki yaklaşım normal posta veya

e-posta ile gönderilen anketlerin kişiler tarafından yanıtlanması veya anketör tarafından yüz-yüze anket uygulanmasıdır. Olanakların yeterli olduğu durumlarda yüz-yüze görüşme ile anket ve muayeneler yapılması çeşitli taraf tutma olasılıklarını azaltır.

Verilerin Doğruluğunun Önemi: Bu konu araştırmanın birden fazla bölgede veya kuruluştaki yapıldığı ve çok sayıda gözlemcinin katıldığı durumlarda önemlidir. Yöntem ölçüm-değerlendirme standardizasyonları sağlanmamışsa elde edilen verilerin de güvenilirliği, doğruluğu az, karşılaştırılmaları güç olacaktır.² Kesitsel araştırmalardan elde edilen veriler, toplumların sağlık hizmeti ihtiyaçlarının değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır. Standartlaştırılmış tanımlama ve anket yöntemleri ile bağımsız, rastgele örneklemelerin kullanılması yoluyla yinelenen kesitsel araştırmalardan elde edilen veriler, faydalı eğilim göstergeleri sunmaktadır. Her anket net bir amaca sahip olmalıdır. Geçerli anketler iyi tasarlanmış soru formlarına, yeterli büyüklükteki uygun bir örneklem ve iyi bir cevap hızına sahip olmalıdır.³



Elde Edilen Ölçütler:

Toplam prevalans= $(a+c/a+b+c+d) \times k$ (genellikle 100 kullanılır)

Etkene/özel prevalanslar:

Prevalans etken (+) olanlarda = $a/a+b \times k$

Prevalans etken (-) olanlarda = $c/c+d \times k$

Şekil 1. *Kesitsel Araştırmalar (Tezcan,2017)*

Kesitsel Araştırmaların Avantajları

a.Kesitsel araştırmalar, toplumun sağlık sorunlarını ve önceliklerini kısa sürede belirlemek, sağlık hizmetlerini planlamak, değerlendirmek ve yönlendirmek için en sık başvurulan yöntemlerdir.

b.Birden fazla sağlık sorununu saptamaya yönelik kesitsel araştırmalar daha ucuza mal olur ve yararları yüksektir

c.Kesitsel araştırmalarda genellikle toplumun tümü veya bu toplumu temsil eden örnekler kullanıldığı için, eğer katılım da yeterli ise elde edilen sonuçlar topluma genellenebilir.

Kesitsel Araştırmaların Sınırlılıkları

a.Bu araştırmalarda toplum, sadece bir zaman kesitinde ve neden-sonuç ilişkisi birlikte incelendiği için saptanan nedensel ilişkiler kohort araştırmalarında olduğu kadar güvenilir değildir.

b.Kesitsel araştırmalardan elde edilen prevalanslar eski ve yeni hastaların tümünü kapsadığı, sağlıklı kişilerin belirli bir süre içinde hastalığa yakalanma olasılığını vermediği için insidans, rölatif risk, atfedilen risk gibi analitik epidemiyolojinin en önemli risk ölçütleri hesaplanamaz.

c.Geçmişe dönük olaylarla ilgili bilgiler kayıtlardan elde ediliyorsa kayıtların güvenilirliği, kişilerden alınıyorsa hafıza faktörü önemlidir, yanlış veya eksik hatırlamalar olabilir. Bu nedenle sonuçlar gerçeği tam olarak yansıtmayabilir. ¹

Toplum Taramaları:

Bu tip epidemiyolojik araştırmalar erken tanı amacı için kullanılan araştırmalardır. Hastalığın erken tanısı, etkin tedavisini, seyrini ve sonucunu yakından etkiler. Normal şartlarda herhangi bir sağlık problemine yakalanan kişi genellikle bu sağlık problemi ile ilgili semptomlar oluşuktan sonra sağlık kuruluşuna başvurmaktadır. Özellikle bazı hastalıkların semptom verdikten sonraki dönem de saptanmaları tedavideki başarı oranını önemli ölçüde azaltmaktadır. Buna karşılık semptom verenlerin kendilerinin başvurmalarını beklemek yerine, toplum taramaları sonucu hastaların semptomsuz-erken dönemde yakalanması gerek kişi, gerek toplum sağlığı açısından çok önemlidir. Böylece erken dönemde bulunan vakaların büyük bir kısmı tedavi edilecek ve iyi olacak, bunun sonucu olarak da kronik hastalıkların tedavi harcamaları önemli ölçüde azalacak, sekeller dolayısıyla oluşacak engellilikler önlenerek, toplumda işgücü kaybına yol açılmayacaktır.²

Halk Sağlığı uygulamaları içerisinde, semptomu olmayan ama hastalık açısından riskli olan kişi yada grupların ilgilenilen hastalık erken tanı ve tedavisi amacı ile muayene edilmesi ve incelenmesi yaygın bir uygulamadır ve “toplum taramaları” yada “kitle taramaları” diye adlandırılır.⁴

Toplum Taramaları için İlkeler:

1.Taranan hastalık toplum için önemli bir sağlık sorunu olmalıdır.

2.Taranacak hastalığın tanınması için latent veya erken semptomatik bir dönemi olmalıdır.

3.Aranan hastalığın doğal gidişi hastalığın latent dönemin-den en ilerlemiş haline kadar tüm klinik şekilleri iyice bilinmelidir.

4.Hastaların tanı, tedavi ve izlemeleri için gerekli muayene, laboratuvar, personel vb. olanaklar yeterli olmalıdır.

5.Taranacak hastalıklar için kitle taramalarında kullanıla-bilecek uygunlukta pratik tanı testi veya muayene yöntemleri olmalıdır.

6.Taramada kullanılacak testler toplum tarafından kabul edilebilir olmalıdır.

7.Tanı testinin seçiciliği ve duyarlılığı mümkün olduğu kadar yüksek olmalıdır.

8.Taramada saptanan çeşitli evrelerdeki hastalardan han-gilerinin ne şekilde tedavi edileceği konusunda üzerinde fikir birliğine varılmış tedavi protokolleri olmalıdır.

9.Taramanın maliyet yarar analizleri uygun olmalıdır

10.Vaka bulma (surveyans) sürekli bir işlem olmalı ve toplum bir defa taranıp bırakılmamalıdır.²

Toplum Taraması ile Sağlanan Yarar (YIELD)

Bir toplumda tarama sonucunda önceden tanısı konmamış, bilinmeyen vakaların bulunmasına ve bunların miktarına tarama sonucu sağlanan yarar (yield) adı verilir.

Taramanın yararı= Önceden bilinmeyen, tarama ile saptanan vaka sayısı x 100

Toplumdaki toplam vaka sayısı

Burada yarar %100'e ne kadar yakınsa tarama o ölçüde amacına ulaşmıştır. Yani maliyeti az, yararı fazladır.²

KAYNAKLAR

- 1.Güler Ç, Akın L. Halk Sağlığı Temel Bilgiler, 3.baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayıncılık, Ankara 2015
- 2.Güven Tezcan S. Temel Epidemiyoloji, Hipokrat Yayıncılık, Ankara 2017
- 3.Mollahaliloğlu S, Kosdak M, Çipil Z, Karaman F. Temel Epidemiyoloji, 2. Baskı, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Sağlık Kurumu, Ankara 2009
- 4.Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. Principles and quantitative methods. Van Nostrand Reinhold, New York, NY, 1982

VAKA KONTROL ÇALIŞMALARI

Hilal AKSOY

Hacettepe Üniversitesi

GİRİŞ

Vaka kontrol çalışmaları “Gözlemsel Çalışmalar” altında yer alan analitik yani çözümleyici araştırmalardır. Vaka kontrol çalışmaları sonuçlar açısından farklılık gösteren mevcut iki grubun tanımlandığı ve bazı nedensel özellikler açısından karşılaştırıldığı çalışmalardır. Sonuç ile varsayılan etken arasında nedensel ilişki olup olmadığı değerlendirilir.¹

Sonuçtan nedene doğru gidilen analitik araştırmalardır. Klinik ve/veya deneysel gözlemlere veya tanımlayıcı araştırmalara dayanılarak saptanan bazı ilişkilerin nedensel olup olmadığını belirlemek için sıklıkla başvurulana, analitik araştırmaların en kolay, ucuzu ve kısa zamanda sonuç alınan vaka-kontrol araştırmalarıdır.²

Bu çalışmalarda genellikle hastalık veya tıbbi bir duruma sahip bir grup ile bu grupla karşılaştırmanın yapıldığı hastalığı veya çalışma konusu duruma sahip olmayan bir kontrol grubu vardır. Bu grup karşılaştırma veya referans grubu şeklinde adlandırılmaktadır. Vaka ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırma verileri zaman içerisindeki tek bir anda değil, daha geniş zaman aralığında toplanır. Bu nedenle vaka-kontrol çalışmaları longitudinal çalışmalardır. Veri toplama zamanlamasının mevcut tarihle ilgili olarak tanımlanmasına göre retrospektif ve prospektif olarak sınıflandırılır.³

Vaka Seçimi:

Araştırmamanın yapılacağı hastalık veya sağlık durumu net olarak tanımlanmalıdır. Kimlerin çalışmaya alınacağı kesin olarak belirlenmelidir.⁴

Vaka Kaynakları

- Bir hastane veya klinikte teşhis edilen vakalar
- Bir hastalık tanısıyla kaydedilen vakalar (örneğin kanser, ölümler, vb.)
- Tarama yoluyla tespit edilen vakalar (örneğin hipertansiyon, diyabet vakaları, vb.)
- Önceki bir kohort çalışmasıyla tanımlanan vakalar (örneğin kohort çalışmasında asbest maruziyeti sonucu gelişen akciğer kanseri vakaları)⁵

Kontrol Seçimi:

Genellikle uygun bir vaka kaynağı elde etmek çok zor değildir, ancak kontrolleri seçmek daha zordur. İdeal olarak, kontroller risk faktörlerine ve karıştırıcı faktörlere maruz kalma durumları aynı olan hastalığı olmayan kişilerden oluşmalıdır. Kontrol grubundakiler incelenen hastalıktan bağımsız ancak vaka olma riski taşıyan kişiler olmalıdır. Olası taraf tutma durumları düşünülüp tarafsız olmaya özen gösterilmelidir.⁴ Genellikle iki kontrol kaynağı kullanılır. Genel popülasyondan seçilen kontroller (örneğin, genel uygulama yaş-cinsiyet kayıtlarından), maruziyetlerinin muhtemelen vaka olma riski taşıyanları temsil etmesi avantajına sahiptir. Bununla birlikte, maruz kalma değerlendirmesi, özellikle değerlendirme hafıza faktörüne bağlıysa vakalarinkine karşılaştırılamayabilir. Vakalar, hastalıklarına neyin sebep olduğunu bulmaya heveslidir ve bu nedenle çalışma sorusuna özel bir ilgi duymayan kontrollere göre geçmişlerinin ayrıntılarını hatırlama konusunda daha iyi motive olurlar. Vaka ve kontrollerin eşit sayıların seçilmesi bir çalışmayı en

verimli hale getirecektir. Bununla birlikte, incelenebilecek vakaların sayısı genellikle araştırılmakta olan hastalığın nadirliği ile sınırlıdır. Bu durumda, vaka başına birden fazla kontrol alınarak istatistiksel güven artırılabilir.⁶

Kontrol Kaynakları:

•Popülasyon kontrolleri: Vakaların görüldüğü popülasyona ki sağlam olan kişilerdir. Bu, kontrolleri seçmek için en çok arzu edilen yöntemdir.

•Komşu veya arkadaş grubu: Ancak aynı maruziyet söz konusu ise kontrol grubu için uygun değildir.

•Hastane kontrolleri: Vakaların ortaya çıktığı aynı kaynak popülasyondan olmayabilecekleri için hastane kontrolleriyle ilgili bazı sorunlar vardır. Hastane kontrolleri, vakaların kaynak popülasyonundaki maruziyet prevalansını temsil etmeyebilir, örn. hastanelerde sigara içenlerin prevalansı daha yüksek olabilir.

•Başka bir hastalıkla kontroller: Bu tarz kontrollerde çalışmanın ilgili maruziyetiyle ilişkili olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalıkları hariç tutmak önemlidir. Bu kontroller ayrıca hastane kontrolleriyle benzer sorunları taşır.⁵

Maruz Kalma Durumunun Ölçülmesi:

Maruz kalma durumu; her bir birey için, maruz kalmanın nedensel bir faktör olarak araştırılan hastalık veya durumun başlangıcından önceki süre boyunca maruz kalma durumu veya seviyesini değerlendirmek için kullanılır. Ancak vaka kontrol çalışmalarında, maruziyet ölçümü hastalık geliştikten sonra belirlendiği için bu durum hem hatırlama hem de gözlemci yanlılığına eğilime yol açar. Maruz kalma durumunu belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlar şunları içerir:

- o Standart anketler
- o Biyolojik numuneler
- o Konuyla ilgili röportajlar
- o Eş veya diğer aile üyeleri ile görüşmeler
- o Tıbbi kayıtlar
- o Çalışan kayıtları
- o Eczane kayıtları

Maruz kalma verilerinin toplanması için kullanılan prosedürler vakalar ve kontroller için aynı olmalıdır.⁷

Epidemiyolojik Ölçütler:

Vaka kontrol çalışmalarında vaka ve kontrol grubunun etkenle karşılaşmış karşılaşmamış durumuna göre tahmini rölatif risk hesaplanır.

Tablo 1: Etkenle karşılaşma durumuna göre vaka ve kontrol grubu

ETKEN	VAKA GRUBU	KONTROL GRUBU	TOPLAM
Karşılaşan	A	C	A+C
Karşılaşmayan	B	D	B+D
TOPLAM	A+B	C+D	A+B+C+D

Vaka grubunda etkenle karşılaşma boyutu=
 $(A / (A+B)) \times 100$

Kontrol grubunda etkenle karşılaşma boyutu=
 $(C / (C+D)) \times 100$

Tahmini Rölatif Risk (Odds Ratio): Neden sonuç ilişkisinin derecesini göstermek için vaka kontrol çalışmalarında tahmini rölatif risk (odds ratio) hesaplanır.

Tahmini Rölatif Risk= $A \times D / B \times C$

Odds ratio (OR), maruz kalmanın hastalık durumuyla ne kadar güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterir. OR, 1'den bü-

yük ise, hastalığın maruziyetle daha olası olduğunu ima eder. 1'den küçük OR ise hastalığın maruziyetle daha az olası olduğunu ve bu nedenle maruziyetin koruyucu olabileceğini ima eder. Örneğin, önceden kalp krizi geçirmiş bir hastanın günlük aspirin alması, başka bir kalp krizi geçirme olasılığını azaltır (odds ratio 1'den küçük). OR'nin 1'e eşit olması maruz kalma ile hastalık süreci arasında hiçbir ilişki olmadığını gösterir.⁶

Olasılık oranları genellikle, maruz kalan ve maruz kalmayan gruplarda hastalık veya sonuç olasılığının bir ölçüsü olan Rölatif Risk (RR) ile karıştırılır. Çok nadir durumlarda, OR ve RR çok benzer olabilir. Ancak bu durumda da sonuç ve maruz kalma arasındaki ilişkinin farklı yönlerini ölçerler. OR, vaka kontrol çalışmalarında kullanılır çünkü RR tahmin edilemez; oysa randomize klinik çalışmalarda, maruz kalan ve maruz kalmayan gruplardaki olayların gelişiminin doğrudan bir ölçümü yapılabilir. RR, diğer prospektif çalışma tasarımlarında riski karşılaştırmak için de kullanılır.⁶

Odds ratio >1 ise; vakaların ortaya çıkışından etkenle karşılaşmanın sorumlu olduğunu,

Odds ratio <1 ise; vakaların ortaya çıkışıyla etkenle karşılaşma arasında koruyucu bir ilişki olduğunu gösterir.

Güven Aralığı: Belli bir güven derecesinde gerçek değerin bulunduğu aralıktır. Alt ve üst sınırı vardır. GA % 90, %99 ve %95 olabilir. Güven aralığı 1 değerini içermemelidir. Bu durum da bulunan neden-sonuç ilişkisi istatistikî olarak önemsizdir.

Vaka Kontrol Çalışmalarının Avantajları ve Dezavantajları:

Avantajları:

- Kolay ve hızlıca yapılabilir.
- Az sayıda vaka ve kontrol grubu ile yapılabilir.

- Maliyeti düşük çalışmalardır.
- Az sayıdaki araştırmacıyla çalışma yürütülebilir.
- Araştırmayı terk problemi yoktur.
- Nadir görülen hastalıkların çalışılması için uygundur.
- Latent dönemi uzun olan hastalıklarla yapmak uygundur
- Bir tek hastalık veya sağlık olgusuna yönelik etyolojik faktörlerin araştırılması için uygundur.

•Hastalık salgınları meydana geldiğinde ve potansiyel bağlantıların ve maruziyetlerin tanımlanması gerektiğinde de çok yardımcı olabilir. ⁶

Dezavantajları:

- Çalışma tek bir kurumda yürütülüyor ve vaka-kontrol grubu oradan seçilmişse sonuçlarda genelleme yapılamaz.
- Gerçek mortalite ve morbidite hızları, rölatif risk-atfedilen risk hesaplanamaz.
- Taraf tutma olasılığı vardır. Her iki grup da tam olarak aynı maruziyete sahip olsa bile, vaka grubundaki katılımcılar kontrol grubuna göre maruziyeti daha sık bildirebilirler. Hatırlama yanlılığı, maruz kalma ile hastalık arasında aslında var olmayan ilişkilerin olduğu sonucuna varılmasına yol açabilir.⁸
- Neden ve sonuç arasında hangi durumun önce başladığı her zaman bulunmayabilir.⁹

Vaka Kontrol Çalışmalarının Klinik Açidan Önemi:

Vaka kontrol çalışması, nadir hastalıklarda risk faktörlerini araştırmak için iyi bir araçtır. Çoğu zaman araştırmacılar hastalık süreci için olası risk faktörlerini belirler ve ardından risk faktörleri ile hastalık süreci arasında herhangi bir olası ilişki olup olmadığını görmek için vaka kontrol çalışmalarını kullanırlar.

Vaka-kontrol çalışmasından elde edilen veriler en olası nedensel faktörlerden birkaçına odaklanmak ve ek hipotezler veya sorular geliştirmek için kullanılabilir.

Daha sonra diğer çalışma türleri (kohort çalışmaları veya randomize klinik çalışmalar gibi) ile daha fazla araştırma yapılarak neden ve sonuç arasında daha fazla kanıt araştırılır.⁶

Örnek:

•Bir araştırmacı nadir görülen bir kanser türü olan Kaposi sarkomuna bakmak isteyebilir. Araştırmacı, Kaposi sarkomu olan bir grup bireyi (vakalar) bulur ve bunları vakalara birçok yönden benzeyen ancak Kaposi sarkomu olmayan (kontroller) bir hasta grubuyla karşılaştırır. Araştırmacı daha sonra Kaposi sarkomu olanlarda (vakalar) herhangi bir maruziyetin Kaposi sarkomu olmayanlardan (kontroller) daha yaygın olup olmadığını görmek için çeşitli maruziyetler hakkında soru sorabilir. Vaka kontrol çalışması tasarımı aynı anda birden çok risk faktörüne bakmayı mümkün kılar. Araştırmacı hem vakalara hem de kontrollere HIV, asbest, sigara, kurşun, güneş yanıkları, anilin boyası, alkol, herpes, insan papilloma virüsü veya herhangi bir sayıda olası maruziyet hakkında sorular sorabilir.⁶

KAYNAKLAR

- 1.Setia MS. Methodology Series Module 2: Case-control Studies. Indian J Dermatol. 2016 Mar-Apr;61(2):146-51
- 2.Epidemiyolojikl Araştırmalar. <https://acikders.ankara.edu.tr/> (Erişim tarihi: 19.02.23)
- 3.Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Temel epidemiyoloji, Başak Matbaacılık ve Tanıtım Hiz. Ltd. şti.Ankara 2009;91Suppl 3:21-6
- 4.Güven Tezcan S, Temel Epidemiyoloji, Hipokrat Kitabevi, 2017.
- 5.Case Control Studies. ERIC Notebook - UNC Gillings School of Global Public Health(Erişim tarihi:22.02.23)
- 6.Tenny S, Kerndt CC, Hoffman MR. Case Control Studies. 2022 Mar 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28846237.
- 7.Introduction to study designs-case control studies. <https://www.healthknowledge.org.uk/e-learning/e> (Erişim tarihi: 23.02.23)
- 8.Sedgwick P. Bias in observational study designs: case-control studies. BMJ. 2015 Jan 30;350:h560
- 9.Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2014;146:402-3.

KOHORT ÇALIŞMALARI

Prof. Dr. Ayşe Canan YAZICI

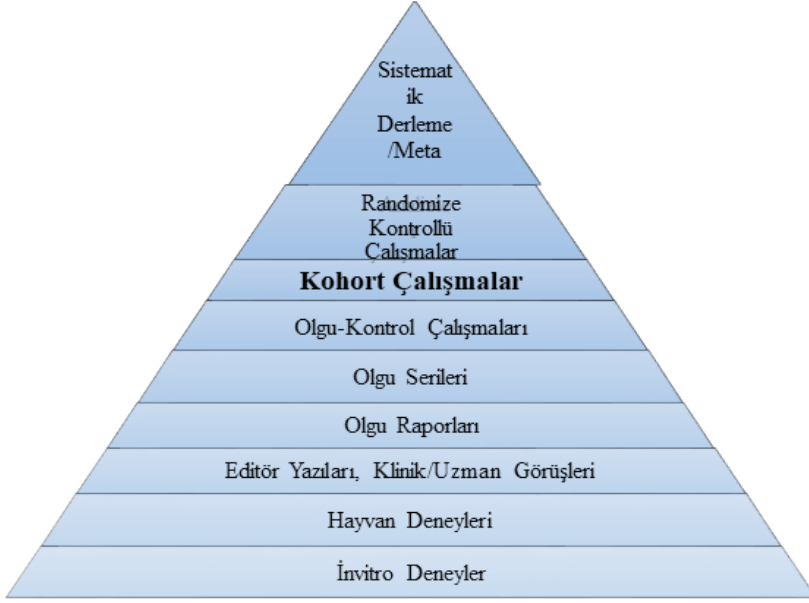
Bakırçay Üniversitesi

Gözlemsel çalışmalar, araştırmacının müdahalesi olmadan elde edilen veriler üzerinden bilgiye ulaşılan çalışmalardır. Burada araştırmacının görevi kimin riske maruz kalıp kalmayacağını belirlemek değil, riskle karşılaşan ve karşılaşmayanları gözlemlemektir. Klinik araştırma yapılamadığında tercih edilen bu yöntemlerde, risk faktörleri doğal ortamlarında incelenir ve bu faktörlerin etkilerini belirlemek için katılımcılar izlenir. Veriler, hasta kayıtlarından da elde edilebilirler. Katılımcılara diyet kısıtlaması veya ilaç uygulaması gibi hiçbir müdahalede bulunulmaz. Hastalıkların toplumda görülme sıklıklarını, dağılımlarını, dağılımları etkileyen faktörleri veya hastalıkların nedenlerini belirlemek gibi ayrıntılara göre farklı başlıklarda incelenebilirler. Kohort Çalışmaları da gözlemsel çalışmalar grubunda yer alırlar.^{1,2}

1.Kanıtı Dayalı Tıp Uygulamalarında Kohort Çalışmalarının Yeri

Kanıtı dayalı uygulamalar açısından araştırmaların kanıt değeri birbirinden farklıdır. Bazı çalışma tipleri daha güçlü kanıtlar sunmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) Klinik araştırmaların 'Altın standardı' olarak kabul edilse de, belirli araştırma sorularına cevap vermek için randomizasyonun pratik veya etik olmadığı durumlarda olduğu gibi, her zaman uygun bir çalışma tasarımı olmayabilirler.³ Bu gibi durumlarda

kanıt hiyerarşisinin daha alt basamaklarındaki diğer çalışma tasarımları dikkate alınmalıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Kanıt Piramidi

Kanıt hiyerarşisinde kohort çalışmalar meta-analiz, sistematik inceleme ve randomize kontrollü çalışmaların altında ve diğer çalışma türlerinin üzerinde yer alır. Ancak kanıt hiyerarşisine ilişkin daha yeni modeller veya sınıflandırmalar ortaya çıktıkça, meta-analiz ve sistematik incelemeler hiyerarşiden çıkarılarak, diğer çalışma türlerinden elde edilen kanıtların görüntülenebileceği veya incelenebileceği bir büyüteç veya mercek olarak yeniden konumlandırılmıştır. ^{4,5}

Kohort çalışmaları, herhangi bir nedenle randomize kontrollü bir çalışmanın yürütülmesi mümkün olmadığında, etken ile sonuç arasındaki ilişki hakkında bilgi sağlar. Randomize kontrollü çalışmalara olası alternatifler, epidemiyolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan, araştırmacının herhangi bir hasta veya hasta grubuna deneysel çalışmalarda olduğu gibi bir

maruziyet atamadığı analitik gözlemsel çalışma tasarımlarıdır. Maruziyetten hastalığa kadar olan süreç, gözlemsel araştırma yöntemleri ile araştırılırken, hastalıktan sonuca kadar olan süreç müdahaleli araştırma yöntemleri ile yani klinik araştırma yöntemleri ile incelenir.

2. KOHORT ARAŞTIRMA TASARIMI VE SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

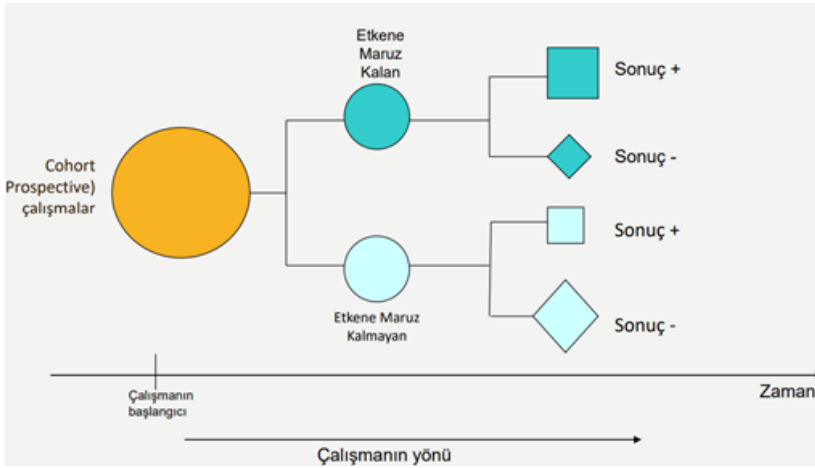
2.1. Genel Tanımlar

“Kohort” terimi Latince “Cohors” yani “bir grup asker” kelimesinden türetilmiştir. Roma döneminde 300-600 kişiden oluşan bir askeri birliği ifade eden bir terimdir. Epidemiyoloji alanında “kohort çalışması” terimini ilk kez 1935 yılında Frost ortaya koymuştur. Kohort, ortak bir faktörü veya tanımlayıcı bir özelliği paylaşan, diğer bir deyişle ortak özellikleri olan ve belirli bir zaman aralığında takip edilen bir grup bireyi ifade eder. Kohort’un kelime anlamlarından biri de akrandır. Aynı iş kolu çalışanları, aynı yılda doğanlar, aynı kan grubuna sahip olanlar gibi belirli bir popülasyonun, zaman içinde ölçülebilen ve takip edilebilen belirli bir bileşenidir.⁶⁻⁹

Kohort araştırması, maruziyet durumu ve hastalığın veya üzerinde durulan sonucun doğal oluşumunun izlendiği gözlemsel araştırma tasarımıdır. Kohort araştırmalarında belirli bir etkenle karşılaşan ve karşılaşmayan grupların belirli bir süre sonunda incelenen hastalığa yakalanma olasılığı (insidans) saptanır. İncelenen hastalık veya sonuç ile etken arasında gözlenen ilişkinin nedenselliği incelenir. Araştırma konusu olan hastalığa henüz yakalanmamış olanların hastalığın etiyolojisinde rolü olan etkenle karşılaşma durumu, karşılaşanlarda etkene maruziyet derecesi belirlenir.^{10,11}

2.2. Kohort Çalışmaların Tasarımı

Kohort araştırmaları, risk faktörlerini, hastalığın ilerlemesini inceleyen uzunlamasına (longitudinal) çalışmalardır. Uzun süreli, büyük ve genellikle prospektiftirler. Tıpta, kohort çalışmalarındaki katılımcılar, bir hastalığın veya sağlık etkisinin belirtisi veya risk faktörü olduğundan şüphelenilen bazı tanımlayıcı özelliklere göre seçilir.¹² Kohort, çalışma seçim kriterlerini karşılayan bireylerden oluşur. Kohortun belirlenmesi veya araştırmaya dahil edilmesi belirli bir zaman diliminde gerçekleşir. Bu şekilde belirlenen kohort daha sonraki bir süre boyunca, genellikle uzun yıllar, takip edilir. Mesela belirli bir meslek veya demografik benzerlik gibi ortak bir özelliği paylaşan katılımcılar takip edilirler. Çalışma genellikle belirlenen bir tarihte veya istenen son noktaya ulaşıldığında sona erer. Değerlendirmeler araştırmaya dahil edilme sırasında, takip sırasında ve takip sonunda yapılır. Bu nedenle kohort çalışmaları, elde edilen verilere dayanan ampirik, boylamsal çalışmalardır¹¹.



Şekil 3. Kohort Çalışma Planı¹²

Bir kohort çalışmasında, katılımcılar başlangıçta üzerinde durulan sonuca sahip değildir. Takip süresi boyunca grubun

bir kısmı belirli bir risk faktörüne veya etkene maruz kalacaktır; Sonuçları belirli bir süre boyunca ölçerek, söz konusu değişkenin etkisini araştırmak mümkün olur. Kohort çalışmasına giriş anında bireyler ilgilenilen sonucu taşımadığından, etkene maruz kalma ile sonuç arasındaki zamansallık bir kohort tasarımında iyi tanımlanır. Kohort tasarımı etkene maruz kalma ile sonuçlar arasındaki ilişkiyi incelemek için etkili bir yöntemdir. Örneğin, sigara kullanımı ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere tasarlanabilir.¹³

Kohort çalışmaları, hangi faktörlerin hastalık geliştirme olasılığını arttırdığı veya azalttığı konusunda bir anlayış oluşturmaya yardımcı olur. Hastalıkların nedenlerinin anlaşılmasını sağlamak ve daha sağlıklı yaşam için kanıta dayalı kılavuzların geliştirilmesine yardımcı olmak için yürütülen birçok büyük ölçekli, uzun vadeli kohort çalışmaları mevcuttur.¹⁴

Bir kohort çalışmasında bireyler, etkene maruz kalma durumlarına göre “maruz kalmış” ve “maruz kalmamış” olarak kategorize edilir. Bazı çalışmalarda bireyler maruziyetin türüne veya düzeyine göre birden fazla grup olarak da kategorize edilebilirler. Boylamsal bir model kullanan bir kohort çalışması, ister risk faktörü olsun, ister ilaç olsun, belirli bir etkene maruz kaldıktan sonra, önceden belirlenmiş bir sonucun görülme sıklığını tespit etmek için bir grup veya bireylerden oluşan grupları belirlenen süre içinde takip eder.⁶ Sonuç ölüm, hastalık vakası, biyolojik ölçümde değişiklik veya sağlık durumunda değişiklik olabilir. Kohort çalışmaları ile sıklıkla birbirinin yerine kullanılan diğer terimler arasında “uzunlamasına”, “boylamsal” “ileriye dönük”, “insidans” ve “izlem (follow up)” çalışmaları yer alır.³

Kohort çalışmasının temel güçlü yönlerinden biri, verilerin uzunlamasına yapısıdır. Değişkenlerden bazıları zamana göre değişir; örneğin kan basıncı gibi. Cinsiyet gibi bazı değişkenler ise zamandan bağımsız olabilir. Sabit ve rastgele etki model-

leri boylamsal verileri değerlendirmek için uygundur. Rastgele etkiler modeli hem zamana bağlı hem de zamandan bağımsız değişkenler için uygundur.¹³ Kohort çalışmaları tipik olarak prospektiftir. Çalışma başlatılır, katılımcıların üzerinde çalışılan etkenle etkilenme durumu belirlenir ve ardından sonucun gelişimiyle ilgili olarak izlem ve değerlendirme yapılır. Sonuçlar çalışma başladıktan sonra ortaya çıkar. Değerlendirilen olaylar takip zamanı içinde belirlenmektedir. Kohort çalışmalarının kendisi her zaman ileriye doğru hareket eder, ancak veri toplama yöntemi öyle olmayabilir. Örneğin, anne rahminde iken sigara içmeye maruz kalmanın, çocuklukta alt solunum yolu enfeksiyonları vakalarında artışla sonuçlanıp sonuçlanmadığı araştırılacaksa, o zaman çalışmaya mevcut anda, bir doğum öncesi kliniğinde sigara kullanan veya kullanmayan kadınlar örneklenerek başlanabilir. Söz konusu kadınların çocukları belirli bir süre, örneğin iki, beş veya on yıl boyunca takip edilir. Buna eşzamanlı veya prospektif kohort çalışması denir.³

Diğer bir yaklaşım, araştırılan tüm olayların araştırmanın başlangıç tarihinden önce gerçekleştiği retrospektif (tarihsel) kohort araştırmasıdır. Bu tip çalışmalarda etkilenim durumunu ve hastalık sonucunu belirlemek için eski kayıtlara erişilir. Yukarıda verilen örnekte, alternatif olarak, hamilelik sırasında sigara kullanan veya kullanmayan anneleri bulmak için doğum öncesi kliniğin beş yıllık kayıtları geriye dönük olarak incelenebilir. Önce bu durum incelenir ve ardından okul öncesi çocuklarının sağlık durumunu değerlendirmek için çocuklar araştırılır. Bu tip bir çalışmaya tarihsel veya geriye dönük kohort çalışması denir. Ancak olgu-kontrol çalışmalarından farklı olarak, veri toplama geriye dönük olsa da çalışma hala sonuç aşamasına doğru ilerlemektedir. Bununla birlikte, bu tür tarihsel tasarımlar, maruz kalmaya ilişkin verilerin, özellikle çalışmanın amaçları doğrultusunda toplanmaması nedeniyle tuzaklara açıktır ve bu nedenle eksik bilgiler veya kaydedilmemiş, aradaki gerçek

ilişkiyi bozan bir faktör yani etki karıştırıcı unsurlar içerebilir. Mesela çevresel faktörler, eğitimsel veya beslenme faktörleri sonucun ortaya çıkmasında etkili olabilir.³

Diğer bir alternatif ise çift yönlü kohort çalışma tasarımlarıdır. Yukarıdaki örneği kullanırsak, geriye giderek rahimde sigara dumanına maruz kalan veya kalmayan çocuklar bulunabilir, altı aylıkken solunum sağlıkları değerlendirilebilir ve ardından beş yaşına kadar takip edilebilirler.³

Kısacası, 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 çalışmaları, belirlenen zaman sonunda risk etkiye sahip olan ve olmayan bireylerde, hastalığın ortaya çıkma sıklıkları karşılaştırılır ve sonuçta risk etkeninin önemli olup olmadığı hakkında karar verilir. Çalışma başladıktan sonra ortaya çıkacak sonuçlar nedeniyle de bu tür çalışmalara ileriye yönelik çalışmalar denir. Geriye dönük kohort çalışmaları ise, katılımcıların geçmişlerinde hastalığa neden olacak risk faktörleri araştırılır. Kohortun belirlenmesi, ölçümler, izleme ve sonuçların hepsi geçmişte oluşmuştur. Belirlenmiş olan kohort, bir süre kayıtlardaki bilgileri ile retrospektif olarak izlenir, sonrasında da ileriye dönük biçimde izlenir.

2.2.1. Prospektif kohort çalışmaları

Prospektif kohort çalışmaları gözlemsel çalışmalar arasında altın standart olarak kabul edilir. Bu tür bir çalışmada araştırmacı, veri toplama metodolojisinin yanı sıra genel kohort çalışması tasarımı üzerinde de kontrole sahip olacaktır; bu da ileriye dönük kohort çalışmalarına retrospektif kohort çalışmalarına göre avantaj sağlar.⁶

Bu tip kohort çalışmasında tüm veriler, şimdiki zamanda başlanıp ileriye dönük olarak toplanır. Araştırmacı kohorta

dahil edilecek popölasyonu tanımlar. Daha sonra potansiyel etken maruziyeti ölçölür. Katılımcılar daha sonra araştırmacı tarafından etkene maruz kalan veya maruz kalmayan olarak sınıflandırılır. Daha sonra bu katılımcılar takip edilir. Başlangıçta ve takip sırasında etki karıştırıcı değışkenler gibi çalışma için önemli olan diğerk değışkenler hakkında da bilgi toplanır. Araştırmacı daha sonra bu bireylerde görölün etkenin sonucunu değerkendirir. Bu sonuçların bazıları yalnızca bir kez ortaya çıkabilir, örneğın ölüm gibi. Bazıları ise, örneğın, aynı kişide ishal, hırıltı atakları vb. tekrarlayabilen durumlar gibi, birden çok kez ortaya çıkabilir.¹³

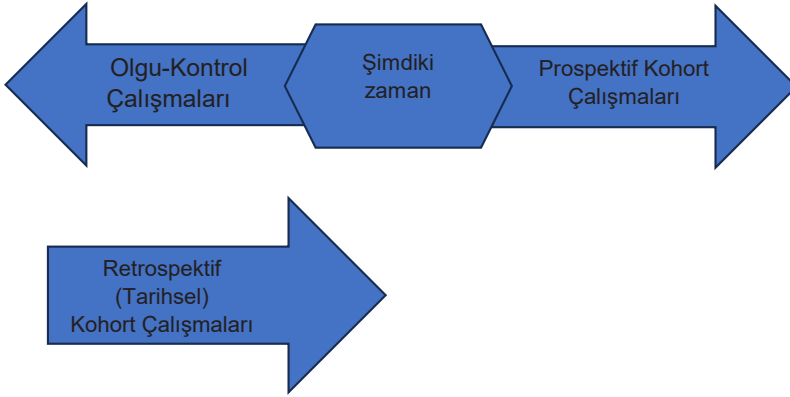
Prospektif Kohort çalışmasına örnek olarak sedef hastası bireylerde kardiyovasküler olayların görölme sıklığını tahmin etme çalışması verilebilir. Bu amaçla 10 yıllık bir çalışma süresi belirlendiğini varsayalım. Sedef hastalığı tanısı konan tüm bireyler bu kohort çalışmasına dahil edilmeye uygundur. Ancak başlangıçta hiçbirinin kardiyovasküler olay yaşamadığından emin olmak gerekir. Bu nedenle bireyler, çalışmaya dahil edilmeden önce çalışmayla ilgilendiğimiz anjina pektoris veya miyokard enfarktüsü gibi tüm olayların başlangıçta varlığı açısından kapsamlı bir şekilde araştırılmalıdır. Çalışmaya başlamadan önce sedef hastalığının ve kardiyovasküler sonuçların belirlenmesine yönelik kriterlere karar verilmelidir. Kardiyovasküler sonuçları olmayan tüm hastalar araştırmacı tarafından düzenli aralıklarla, önceden belirlenen ve klinik yönetimin gerektirdiğı şekilde takip edilmelidir.¹³

En ünlü prospektif kohort çalışmalarından biri Framingham Kalp Çalışmasıdır. Bu kohort çalışması 1948’de Ulusal Kalp Enstitüsü (Günümüzdeki ismi ile Ulusal Kalp, Akciğerk ve Kan Enstitüsü) tarafından Framingham’da başlatılmıştır. Çalışma, arteroskleroz ve hipertansif kardiyovasküler hastalığın, bireysel bir faktörden ziyade çeşitli nedensel faktörlerin birleşiminin sonucu olduğı hipotezine dayanıyordu. Çalışmanın amacı,

uzun bir süre boyunca geniş bir birey kohortunu takip ederek, kardiyovasküler hastalığın gelişimine katkıda bulunan faktörleri araştırmaktı. Bu çalışma ABD tarihindeki en uzun, devam eden, ileriye dönük kohort çalışması olarak kabul edilmektedir. Çalışmayla ilgili ilk makalenin yayınlandığı 1951 yılında, arteroskleroz ve hipertansif kardiyovasküler hastalık hakkında çok az şey biliniyordu Kohortun oluşturulduğu dönemde Framingham, Boston'un 33 kilometre batısında 28.000 nüfusa sahip bir sanayi kentidir. Orijinal kohort, çalışmanın başlangıcında ABD'nin Massachusetts, Framingham kasabasından alınan, yaşları 30-62 arasında olan 5209 katılımcıyı içeriyordu. Kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkili faktörleri değerlendirmek üzere çalışmaya 30-62 yaş arası 5209 kişi dahil edilmiştir. Araştırmacılar 1971'de asıl katılımcıların çocukları olan ikinci nesil katılımcılar ve 2002'de üçüncü nesil katılımcılar da araştırmaya dahil etmişlerdir. Kohort, başlangıçtan bu yana her 2-6 yılda bir fiziksel, laboratuvar ve yaşam tarzı muayeneleri için takip edilmeye devam edilmektedir. Bu çok nesilli, çok etnik kökene sahip, kayıt tasarımı, çok çeşitli faktörler ve hastalıklarla ilişkili olarak genetik çalışmalarına önemli ölçüde yardımcı olmuştur. Bu çalışma, çığır açan kohort çalışmalarından biri olmuştur ve KVH için bazı önemli risk faktörlerine ilişkin bilgiye büyük ölçüde katkıda bulunmuştur. Framingham çalışması verilerine dayanarak, başlangıçtan bu yana pek çok makale yayınlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen bilgi birikimi, diyabet, obezite, metabolik sendrom ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik hastalıklara ilişkin anlayışımızı daha da genişleterek kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine ışık tutmuştur. Bu tür risk faktörleri arasında yüksek tansiyon, yüksek kolesterol düzeyleri, sigara kullanımı, obezite, diyabet ve fiziksel hareketsizlik yer almaktadır.⁶

2.2.2. Retrospektif kohort çalışmaları

Tarihi veya tarihsel kohortlar olarak da bilinen retrospektif kohort çalışmaları, maruziyet ile sonuç arasındaki ilişkiyi araştırmak için sağlık hizmeti kayıt veri tabanları gibi önceden toplanmış verileri kullanır.⁶ Bu tür bir kohort çalışmasında veriler kayıtlardan toplanır. Dolayısıyla sonuçlar geçmişte görülmüştür. Kohortun oluşturulması, ölçümler, izleme ve sonuçların hepsi geçmişte gerçekleşir. Katılımcıların geçmişlerinde hastalığa neden olacak risk faktörleri araştırılır. Sonuçlar geçmişte gerçekleşmiş olsa da temel çalışma tasarımı esasen aynıdır. Bir grup insan hakkında geriye dönük veriler toplandığı gibi aynı kişilerden ileriye dönük veriler de toplanır. Belirlenmiş olan kohort, bir süre kayıtlardaki bilgileri ile retrospektif olarak izlenir, daha sonra bu kohort ileriye dönük biçimde izlenir.¹³



Şekil 4. Olgu-Kontrol, Retrospektif ve Prospektif Kohort Çalışmalarında araştırma yönü¹²

Retrospektif Kohort çalışmasında sonuç zaten oluşmuş olmasına rağmen, çalışma tasarımı prospektif kohort çalışmalarının tasarımına benzer. Benzer yarar ve sınırlılıklara da sahiptirler. Genel olarak bu çalışmalardan, gelecekteki prospektif çalışmalar için pilot çalışmalar olarak yararlanılır.

Retrospektif kohort çalışmasına örnek olarak diyaliz öncesi hastalarda böbrek fonksiyonunda azalma ve mortalite için bir risk faktörü olarak yüksek plazma fosfatının incelenmesi verilebilir. Böbrek fonksiyonundaki düşüşü ve bunun plazma fosfat düzeyleriyle ilişkisini incelemek için hasta kayıtları kullanılarak diyaliz öncesi hastalar arasındaki klinik süreç takip edilir.⁶

2.3. Kohort çalışmalarının güçlü yanları

Kohort çalışmaları, randomizasyonun pratik veya etik olmadığı bazı durumlarda randomize kontrollü çalışmaya tercih edilen tasarımlardır. Ancak araştırmacı kimseye potansiyel zararlar ilgili bir açıklama yapmadığında, kohort çalışmalarda da nadiren etik sorunlar ortaya çıkabilir. Örneğin, annenin sigara kullanımının bebek akciğer hastalığı üzerindeki etkisini test edecek bir Randomize Kontrollü Çalışma son derece etik dışı olacaktır. Bu nedenle sigara kullanan ve kullanmayan iki grup hamile kadını tanımlayan bir kohort tasarımı makul bir alternatiftir. Ancak maruziyet ile sonuç arasında bir ilişki olduğunu gösteren iyi kanıtların olduğu böyle bir durumda etik sorunlar da ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda, maruz kalma sıklığını azaltmaya yönelik önlemler gerekli olabilir. Örneğin, klinikteki tüm annelere sigara kullanmanın tehlikeleri konusunda eğitim vermek gerekir.³

Kohort çalışmaları randomize kontrollü çalışmadan daha iyi dış geçerliliğe sahip olabilir çünkü bunlar genellikle daha geniş bir konu yelpazesini içerir. Ancak kohort çalışmalarında tedavi etkisine ilişkin yanlış çıkarımlarda bulunma riski daha yüksektir, çünkü randomizasyon eksikliği önyargı riskini artırır. Ancak genel olarak, titizlikle tasarlanmış ve yürütülen kohort çalışmalarının sonuçlarının aslında randomize kontrollü çalışmalardaki sonuçlara benzer olması beklenir.³

Bu çalışmalar, görülme oranları, göreceli riskler, güven aralıkları, hayatta kalma eğrileri, regresyon analizleri gibi istatis-

tiksel yöntemlerle analiz edilerek, maruziyetin sonuç üzerindeki etkisinin daha kesin bir şekilde tahmin edilmesine olanak tanır.³ Bu tasarımlarda, hem insidans hızı hem de kümülatif insidans hesaplanabilir. Ayrıca göreceli riskin (RR), risk oranının (I_e) ve atfedilebilir riskin (AR) ölçülmesine de olanak tanır.

Kohort çalışmaların tasarımı, tek bir maruz kalma türüyle ilişkilendirilebilecek birden fazla sonucun incelenmesine olanak tanır. Örneğin bir annenin sigara kullanımının sonuçları; düşük doğum ağırlığı, çocuklukta solunum yolu enfeksiyonları, astım, gelişimsel gecikme ve yetişkinlerde solunumla ilgili sekeller olabilir. Bununla birlikte, bir kohort çalışması planlarken ilgilenilen birincil ve ikincil sonuçların neler olduğunu önceden tanımlama konusunda dikkatli olunmalıdır.³ Bir başka örnek olarak, hiperkolesterolemi hastalarını takip ederek, bu hastalarda melazma veya sedef hastalığının görülme sıklığı incelenebilir. Böyle bir durumda, tek bir maruz kalma (hiperkolesterolemi) ve birden fazla sonuç (melazma ve sedef hastalığı) söz konusudur. Ancak bireylerin hiçbirinin, başlangıçta bu sonuçların hiçbirine sahip olmadığından emin olunmalıdır.

Genellikle kohort tasarımı nadir görülen sonuçlar için etkili olmayabilir ve böyle durumlarda olgu-kontrol tasarımı tercih edilir. Bununla birlikte, bazı maruziyet durumlarında nadir görülen sonuç yaygınsa, o zaman bir kohortun takip edilmesi yararlı olabilir. Örneğin bir bölgede melanom yaygın bir durum olmadığı halde melanom insidansını araştırmak için bireylerin takip edilmesi uygun değildir. Ancak, teorik olarak belirli bir kimyasalın melanomla ilişkili olabileceği biliniyorsa, o zaman bu kimyasala mesleki ortamlarda veya başka yerlerde maruz kalan bireylerden oluşan bir grup takip edilmeli ve bu gruptaki melanom insidansı incelenmelidir.¹³

İleriye dönük kohort çalışmaları, veri kalitesi kontrolü ve maruziyetin ardından yaşanan deneyim de dahil olmak üzere,

katılımcının etkilenimi hakkında eksiksiz bilgi sağlar. İleriye dönük tasarımlar kullanıldığında hatırlama yanlılığı denilen geçmişteki bir maruziyeti hatırlama olasılığı en aza indirilir.³ Kohort çalışmasına giriş anında katılımcılar, üzerinde çalışılan sonuca sahip olmadığından, maruz kalma ile sonuç arasındaki zaman-sallık iyi tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda hayatta kalma yanlılığı ve hatırlama yanlılığı ile karşılaşma riski daha düşüktür. Buna karşılık, mesela olgu-kontrol çalışmaları, çalışma başlamadan önce yaşamı sonlanan bazı hastaları gözden kaçırmış olabilir ve bu da önyargıya neden olabilir.^{3,6}

Retrospektif kohort çalışmalarda ise veriler önceden toplandığından ileriye dönük kohort çalışmalarından daha az maliyetli ve daha az zaman alıcıdır.

Bazı kanser türleri gibi etkilenebilirlik sonrası gelişmesi uzun yıllar gerektiren bir hastalığın incelenmesinde prospektif bir çalışmanın tamamlanması uzun yıllar gerektirebilir ve çalışma tamamlanana kadar araştırma sorusu yanıtlanamayabilir. Veri sağlamada arşiv bilgilerinden yararlanmak ve sonuçların ortaya çıkması için yıllarca beklememek daha hızlı değerlendirmeye ve bilgi almaya yarayacaktır. Daha hızlı sonuç alınması ve eldeki kayıt bilgileri kullanıldığı için genellikle daha ekonomik olması retrospektif kohort çalışmalarının avantajıdır.⁶

2.4. Kohort çalışmalarının sınırlılıkları

Kohort araştırmalarında izlem süresi arttıkça, neden-sonuç ilişkisi, daha önce dikkate alınmayan başka faktörlerden etkilenebilir. Örneğin gelişen tanı yöntemlerindeki değişiklikler bu faktörlerden biri olabilir. Ayrıca çalışma süresi boyunca politik, sosyal, ekonomik ve çevresel değişimler gibi birçok etki karıştırıcı durum ortaya çıkabilir ve çalışmanın sonucunu etkileyebilir. Örneğin annenin sigara içmesinin bebeğin solunum sağlığı üzerindeki etkisini inceleyen varsayımsal bir çalışmada, bir dizi önemli karıştırıcı faktörün dikkate alınması gerekir Bu etki karış-

tırıcı faktörlerin bazıları arasında hamilelik sırasında sigara içen annelerin eğitim düzeylerinin düşük olması, farklı sosyoekonomik ve coğrafi koşullarda yaşama durumu ve diğer çevresel veya mesleki etkenlere maruz kalma sayılabilir.³

Kohort çalışmalarında, katılımcıların popülasyonu veya dahil oldukları hasta grubunu temsil etmemesi durumunda ortaya çıkabilecek seçim yanlılığı potansiyeli vardır. Bu da sonuçların, dış geçerliliğini etkiler.

İleriye dönük bir kohort tasarımının önemli sınırlamalarından biri, zaman alıcı ve maliyetli olmasıdır. Ortaya çıkartılması uzun zaman alan sonuçlar üzerinde çalışırken büyük bir örnekleme ve yeterli zamana ihtiyaç duyulur. Örneğin, sedef hastalarında kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığını araştırmamız gerekiyorsa, sonuç ortaya çıkana kadar onları uzun yıllar takip etmemiz gerekebilir. Kohort çalışma tasarımları özellikle nadir sonuçlar veya hastalık durumları için ideal değildir. Analiz sonucunun güvenilirliğini sağlayabilmek için çok sayıda insanı takip etmek gerekir. Bu durum çalışmanın maliyetini yükseltir.^{3,6}

Prospektif kohort çalışmalarının dezavantajlarından biri de kohort çalışmalarında sık görülen takip kaybıdır. Takip kaybı, özellikle de uzun yıllar süren çalışmalarda katılımcının araştırmayı terk etmesi, göç, yaşamının sonlanması gibi çeşitli nedenlerle olabilir. Bu durum, özellikle araştırma süresinin çok uzun olduğu durumlarda araştırmacılar için de söz konusu olabilir. Takip kaybı etkene maruz kalan ve maruz kalmayan grup arasında farklılık gösteriyorsa çalışma yanlılığına yol açabilir. Bireylerin maruziyet durumu zaman içinde değişerek, sonuçların analizinde ve yorumunda zorluklara neden olabilir. Örneğin, sigara kullananlar sigarayı bırakabilir ve benzer şekilde sigara kullanmayanlarda bu alışkanlık başlayabilir. Sonucun ortaya çıkmasıyla nedensellik ilişkilendirilmeden önce, tüm diğer potansiyel etki karıştırıcı unsurlar ve önyargılar eleştirel bir şekilde ele alınmalıdır.³

Retrospektif kohort çalışmalarında ise geriye dönük olarak tanımlanan grupların kalitesinden ödün verilmektedir. Bu çalışmalarda arşiv kayıtlarının ya da geçmiş bilgilerin eksik veya yanlış olması söz konusu olabilir. Ayrıca retrospektif kohort çalışmaları yeni ortaya çıkan bir maruziyetin incelenmesine olanak sağlayamayacaktır. Ayrıca geriye dönük kohort çalışmaları, geçmişte toplanmış bilgileri, araştırma amacı dışında başka bir amaç için kullanır ve bazı durumlarda veri tıbbi araştırmayla ilgili olmayan bir amaç için toplanmıştır. Bu faktör nedeniyle araştırmacı, verilerin toplanması üzerinde kontrol sahibi değildir.³

2.5. Kohort çalışma tasarımlarında kritik konular

2.5.1. Proje Yönetimi

Geniş ölçekli ileriye dönük bir kohort çalışmasının yürütülmesi iyi bir proje yönetimi gerektirir. Araştırmacı, katılımcıların belirlenen zaman aralıklarında uygun şekilde takip edilmesini sağlayacak stratejiler geliştirmelidir. Bazı araştırmacılar, çalışma katılımcılarının takibini sağlamak için saha çalışanları veya sosyal yardım çalışanlarından destek alır. Uzun vadeli kohort çalışmaları için yalnızca bölgede kalıcı adresleri olan gönüllüleri dahil etmemiz önemlidir.

Araştırmacı bu çalışmalarda veri yönetimine öncelik vermelidir. Veri giriş programı projenin başlangıcında hazırlanmalıdır. Ayrıca veri girişi ve temizleme, veriler elde edilir edilmez yapılmalıdır. Bu durum, mevcut verilerdeki boşlukları, takip kayıplarını ve eksik veri noktalarını tanımlamamıza yardımcı olacaktır.¹³

2.5.2. Kontroller

Karşılaştırma grubu veya kontroller, söz konusu çalışmayla ilgili maruziyet değişkeni dışındaki olası tüm özellikler açısından mümkün olduğunca maruz kalan gruba benzer olmalıdır.

Araştırmacılar, katılımcıları çalışmaya dahil etmeden önce dahil etme ve hariç tutma kriterlerini açık bir şekilde belirlemelidir. Çalışmanın başlangıcında katılımcılar sonuçtan muaf olmalıdır.

2.5.3. Takip

Bir kohort çalışmasında, çalışma katılımcılarının takibi çok önemlidir ve bu tür çalışmalarda kayıplar önemli bir yanlılık kaynağıdır.¹⁵ Araştırmacı, bireylerin belirlenen zaman aralıklarında uygun şekilde takip edilmesini sağlayacak stratejiler geliştirmelidir.

Takip süresi rapor edilmeli ve sonuçların ortaya çıkması için yeterli uzunlukta olmalıdır. Takip için uygun süre uzunluğu, ilgilenilen popülasyonun niteliğine ve özelliklerine, hastalığa veya maruziyete göre değişecektir. Uygun bir takip süresini tahmin etmek için çok sayıda literatür değerlendirilmeli ve takip süresi aralığı not edilmelidir. Uygun takip süresinin belirlenmesinde klinik uygulama veya klinik araştırma uzmanlarının görüşleri de yardımcı olabilir. Örneğin, mesleki olarak asbeste maruz kalma ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişkiyi incelemek için daha uzun bir zaman çerçevesine ihtiyaç duyulabilir. Özellikle kohort çalışmalarında sonuçların elde edilmesini sağlayacak kadar uzun süreli takip yapılması önemlidir. Ancak, incelenen araştırma sorusunun ve sonuçlarının muhtemel takip süresini belirleyeceği unutulmamalıdır.

Takip tamamlanmalı, tamamlanmıyorsa takip kaybının nedenleri tanımlanmalı ve araştırılmalıdır. Bir kohort çalışmasında katılımcıların büyük oranının takip edilmesi önemlidir. Genel bir kural olarak katılımcıların en az %80'inin takip edilmesi gerekmektedir. Genellikle %5 veya daha az bir ayrılma oranının önemsiz olduğu kabul edilir. %20 veya daha yüksek bir oranın çalışmanın geçerliliğini önemli ölçüde etkilediği kabul edilmektedir. Ancak uzun bir süre boyunca yürütülen gözlemsel çalışmalarda daha yüksek bir bırakma oranı beklenir. Büyük

gruplarda bazı hastalar takipten çıkar; ancak oran $>30\%$ ise, bu çalışmadan elde edilen sonuçların geçerliliği şüphelidir. Takipleri yönetmek ve kayıpları en aza indirmek, kohort çalışmasının tasarımının önemli bir bileşenidir.¹³

Katılımcıları takip etme çabalarının raporlanması iyi yürütölmüş bir çalışmanın göstergesi olarak kabul edilebilir. Katılımcıların neden dışarıda bırakıldığına, dışlandığına, çıkarıldığına vb. ilişkin açık ve gerekçeli bir açıklama yapılmalıdır.

Eksik takibi belirlemeye yönelik stratejiler kullanılmalıdır. Bazı kişiler adres değişikliği nedeniyle çalışmadan ayrılabilir veya bazıları vefat edebilir ancak sonuçlarının değerlendirilmesi önemlidir. Eksik takibin bir sonucu olarak seçim yanlılığı ortaya çıkabilir. Bu nedenle, katılımcıların takip sürelerinin uzunluğundaki farklılıkların analizde dikkate alınması gerekir. Buna yönelik istatistiksel analiz yöntemleri mevcuttur.

Takip kayıplarını ve bunun çalışma sonuçlarının geçerliliği üzerindeki etkilerini önlemek için; yıpranma oranını en aza indirecek önlemler alınmalıdır. Bu önlemlerden bazıları, çalışmaya katılmama riski yüksek olanların hariç tutulmasını içerir. Katılım için teşvikler, gelecekteki iletişime izin verecek veya kolaylaştıracak kişisel bilgilerin toplanması ve çalışmanın yürütüldüğü süre boyunca düzenli olarak devam eden iletişimin sürdürölmesi gerekir. Kayıpların takip edilmesi için kabul edilebilir maksimum sınır 20% 'dir.

2.5.4. Geçerlilik

Geçerlilik, sistematik hatanın bulunmadığının epidemiyolojik değerlendirmesidir. Geçerliliğin iki türü vardır: iç geçerlilik ve dış geçerlilik.

İç geçerlilik, çalışmanın başlangıçta ölçmeyi planladığı şeyi ölçüp ölçmediğine ilişkin aynı kaynak popölasyonla ilgili çalışmadan yapılan çıkarımları ifade eder. Örneğin, maruz kalma

durumunun kendisi sonuçta gözlenen değişikliğe neden olduysa, çalışmanın yüksek iç geçerliliğe sahip olduğu kabul edilir. Öte yandan, sonuçta gözlenen değişim sistematik bir hatadan kaynaklanıyorsa, o zaman çalışmanın iç geçerliliğinin düşük olduğu kabul edilir.

Dış geçerlilik, çalışma sonuçlarının diğer popülasyonlara genelleştirilebilme durumunu ifade eder. Örneğin, çalışma katılımcıları genel popülasyonu temsil etmiyorsa, çalışma sonuçları diğerlerine genellenemez. En yüksek düzeyde dış geçerlilik, sonuçlar şu üç alana genelleştirilebildiğinde ortaya çıkar: diğer popülasyonlar, diğer ortamlar ve diğer zamanlar. Dış geçerlilik rastgele seçim kullanılarak geliştirilebilir.

Dış geçerliliğin sağlanması için iç geçerliliğin olması şarttır. Örneğin, sonuçta gözlenen değişikliğe maruziyet neden olduysa, sonuçlar diğerlerine genellenebilir. Gözlenen değişim başka bir faktörden kaynaklanıyorsa, sonuçlar genellenemez. Geçerlilik hiyerarşisine göre kohort çalışmalarının iç geçerliliğinin düşük, dış geçerliliğinin yüksek olduğu kabul edilir.⁶

2.5.5.Yanlılık

Yanlılık, çalışmanın tasarım, yürütme veya analizindeki bir sistematik hatadır. Seçim yanlılığı, yıpranma yanlılığı, bilgi yanlılığı ve etki karıştırıcı faktörlerden kaynaklı yanlılık olabilir. Seçim yanlılığı, çalışma için seçilen örneklemenin genel popülasyonu temsil etmemesi durumunda ortaya çıkar.¹⁵ Yıpranma yanlılığı uzun takip süreli (prospektif) çalışmalarda karşılaşılabilen, çalışmayı bırakma veya ölüm nedeniyle ortaya çıkar. Bilgi (ölçüm) yanlılığı, elde edilen verilerin yanlış kaydedilmesi durumunda ortaya çıkar. Bilgi yanlılığı, doğrulanmış standart değerlendirme araçları kullanılarak azaltılabilir. Bilgi yanlılığı aynı zamanda sınıflandırma yanlılığı, gözlem yanlılığı veya yanlış sınıflandırma yanlılığı olarak da bilinir.⁶ Tahmini maruziyet etkisinin, karşılaştırma grupları arasında araştırma konusu olan maruziyet dışında

bazı farkların varlığı nedeniyle yanlı olması durumunda, etki karıştırıcı durum ortaya çıkar. Karıştırıcı, karşılaştırma grupları arasındaki farktır ve çalışma sonuçlarının yönünü etkiler. Tipik etki karıştırıcı faktörler arasında temel özellikler, prognostik faktörler veya sigara kullanmak gibi eşlik eden maruziyetler yer alır. Kohort tasarımı düzeyinde yüksek kaliteli bir çalışmada, potansiyel etki karıştırıcı unsurlar belirlenmeli ve bunlar mümkün olduğunda ölçmelidir. Davranışsal, tutumsal veya yaşam tarzı faktörlerinin sonuçları etkileyebileceği çalışmalar için bu zordur.¹⁶⁻¹⁹ Etki karıştırıcı faktörler aşağıda ayrı bir başlık altında incelenmiştir.

2.5.6.Etki karıştırıcı faktör

Karıştırıcı faktör, maruziyetle ilişkili olan ve sonucu etkileyen bir risk faktörüdür. Bu durum bir etkinin fazla tahmin edilmesine veya az tahmin edilmesine, hatta bir etkinin yönünün tersine çevrilmesine neden olabilir ancak nedensellik sırası ile ilişkili değildir. Seçim ve bilgi yanlılığından farklı olarak, karıştırıcı etki çalışma başlatılmadan önce veya çalışmanın tamamlanmasından sonra kontrol edilebilir. Karıştırıcı faktörlerin kontrolü şu yollarla gerçekleştirilebilir: kısıtlama, eşleştirme, tabakalama ve çok değişkenli tekniklerin kullanılması. Kısıtlama, etki karıştırıcı faktöre sahip olanların hariç tutulmasını içerecektir. Eğer etki karıştırıcı faktör kategorik ise, bu kategoriye giren katılımcılar hariç tutulacaktır. Örneğin sigara kullanmanın etki karıştırıcı bir faktör olduğu düşünülüyorsa, sigara kullananlar hariç tutulacaktır. Eğer karıştırıcı faktör yaş gibi sürekli bir değişken ise, karıştırıcıyı sınırlamak için bu değişkenin bir aralığı kullanılacaktır. Eşleştirme, cinsiyete veya yaşa göre eşleştirme gibi mümkün olduğunca birbirine benzeyen iki grubun seçilmesini içerir. Eşleştirme, bireysel eşleştirme veya frekans eşleştirmesi olabilir. İlki bireysel katılımcı düzeyinde eşleştirmeyi içerirken, ikincisi grup düzeyinde eşleştirmeyi ifade eder. Çalışmanın tamamlanmasından sonra ve analiz aşamasında, grupları etki

karıştırıcı faktöre göre çeşitli alt gruplara bölerek etki karıştırıcıyı kontrol etmek için tabakalandırma yapılabilir. Analiz aşamasında çok değişkenli teknikler de kullanılmakta ve birden fazla faktörün kontrolüne olanak sağlanmaktadır. Bu amaçla genellikle etki karıştırıcı faktörleri hesaba katan çok değişkenli regresyon analizi yöntemleri kullanılır. Lojistik regresyon gibi regresyon analizi yöntemleri genellikle etki karıştırıcı faktörlere ilişkin değişkenlerin etkisini ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır.^{6,16, 20, 21}

2.5.7. Kesinlik

Kesinlik, rastgele hatanın olmamasına dayanmaktadır. Rastgele hata örneklemin kendisinden, nasıl seçildiğinden veya nasıl ölçüldüğünden kaynaklanabilir. Standart sapmalar ve güven aralıkları bir çalışmanın kesinliğini belirlemede faydalıdır. Büyük bir standart sapma veya geniş bir güven aralığı düşük kesinliği gösterir. Rastgele hata veya varyasyon, uygun istatistiksel yöntemlerin kullanılmasına ek olarak örneklem büyüklüğünün artırılmasıyla, örnekleme şeklinin ve ölçüm şeklinin uygunluğu ile azaltılabilir.⁶

2.5.8. Maruziyet ve risk

Maruziyet, açık ve doğru bir tanım kullanılarak belirlenmelidir. Bu durum, olası seçim yanlılığının ortadan kaldırılmasına yardımcı olur. Uzun bir süre boyunca çoklu maruziyet değerlendirmeleri olduğunda zorluk daha da artar. Geçerlilik ve maliyet, bir maruziyet ölçüm aracı seçerken dikkate alınması gereken iki önemli husustur.

Her iki grup, maruz kalanlar ve maruz kalmayanlar, bir aşamada sonucun ortaya çıkması riskiyle karşı karşıya olacaktır. Hariç tutma kriterleri, sonucu geliştirme riski olmayanları hariç tutmalıdır. Örneğin, antipsikotiklerin diyabet gelişimindeki rolünü araştıran bir çalışmada, başlangıçta diyabetliler risk

altında olmadıkları için hariç tutulmalıdır. Bu, olası seçim yanlılığının ortadan kaldırılmasına yardımcı olur.¹⁷

2.5.9. Sonuçların ölçümü

Kullanılan ölçüm araçlarının doğrulanmış araçlar olup olmadığının belirlenmesinin sonuç değerlendirme geçerliliği ve objektifliği üzerinde önemli bir etkisi vardır. Ölçüm aracının objektifliğini ve ölçümün nasıl yapılacağını belirlemek önemlidir. Veri toplamaya katılanlar üzerinde çalışılan konuda ve araç/gereçlerin kullanımı konusunda eğitilmiş olmalıdır. Birden fazla veri toplayan kişi varsa, bunlar eğitim düzeyi, klinik veya araştırma deneyimi veya değerlendirilen araştırmadaki sorumluluk düzeyi açısından benzer olmalıdır.

Sonuçlar, çalışmanın başlangıcından itibaren açık ve spesifik bir tanıma sahip olmalı ve aynı zamanda ölçülebilir olmalıdır. Sonuçlar ayrıca tüm katılımcılarda benzer şekilde ölçülmelidir. Bu, olası bilgi yanlılığının ortadan kaldırılmasına yardımcı olur.^{6,17}

2.7. Kohort çalışmalarda veri analizi

Bir kohort çalışmasının analizi, etkene maruz kalan ve kalmayan kişiler arasında hastalık veya üzerinde durulan sonuç oluşumunun karşılaştırılması üzerine kuruludur. Çoğu zaman bu bir oran olarak belirtilir. Kohort çalışmalarının temel amacı, maruz kalan ve maruz kalmayan gruptaki sonuç/sonuçların riskini karşılaştırmaktır. Birçok etki karıştırıcı faktör mevcut olabileceğinden ilişkilere nedensellik atfederken dikkatli olunmalıdır.

Kohortlar başlangıçta sonuçtan muaf olduğundan, genellikle sonucun insidansı tanımlanır. İnsidans belirli bir zaman dilimi içinde ortaya çıkan yeni hastalık vakalarının sayısı olarak tanımlanır ve normalde risk altındaki birey sayısının oranı olarak ifade edilir.³ Kohort çalışmalarının ana istatistiksel terimi,

rölatif risk (RR) yani göreceli risk veya risk oranı olup maruz kalanlar arasında sonucun gelişme riskini temsil eder.

Herhangi bir istatistiksel analiz değerlendirmesinde olduğu gibi, bu çalışmalarda da kullanılabilecek daha uygun bir alternatif istatistiksel yöntemin bulunup bulunmadığı dikkate alınmalıdır. Hangi analitik tekniklerin kullanıldığı ve etki karıştırıcı faktörlerin nasıl ölçüldüğü ayrıntılı bir biçimde ifade edilmelidir. Regresyon analizi kullanılan çalışmalar için, çalışmaya hangi değişkenlerin dahil edildiği ve bunların sonuçla nasıl ilişkili olduğu belirtilmelidir. Kohort çalışmalarında genellikle kullanılan yaygın istatistiksel analizlerden bazıları Risk oranları, Yaşam eğrileri, Yaşam tabloları, Lojistik regresyon, Cox-regresyon, Poisson regresyon, Log-normal regresyon gibi diğer yöntemler istatistiksel analiz yöntemleridir. İleri modelleme teknikleri boylamsal verilerin analizinde faydalıdır ve kohort çalışmalarında tercih edilir.^{13,18}

2.7.1. Kohort Araştırmalarından Elde Edilen Ölçütler

Bir kohort araştırmasından elde edilen değerler aşağıdaki tabloda yer aldığı gibi özetlenir.

Tablo 1. Kohort çalışması sonuç tablosu

Sonuç	Etken Pozitif	Etken Negatif	Toplam
Var	a	b	a+b
Yok	c	d	c+d
Toplam	a+c	b+d	a+b+c+d

Çoklu sonuç düzeyleri için daha geniş tablolar oluşturulabilmekle birlikte temel biçim bu tabloda olduğu gibidir.

Etkene maruziyet ve sonuç durumunun olası dört kombinasyonu:

a: Etken pozitif, sonuç var

b: Etken negatif, sonuç var

c: Etken pozitif, sonuç yok

d: Etken negatif, sonuç yok

Kohort çalışmaları ile Kümülatif insidans, Rölatif risk oranı, Atfedilen risk oranı ve Hız oranını tahmin ederiz. Bazı sonuçlar için olayın görülme sıklığı yerine veya olaya ek olarak olayın gerçekleşmesine kadar geçen süreyi analiz etmek gerekir. Kaplan-Meier eğrileri, Cox-regresyon bu amaçla sıklıkla kullanılır. Kaplan-Meier analizi gruplar arasında hayatta kalma süresinin tek değişkenli analiz ile karşılaştırılmasına izin verirken, Cox analizi hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analize izin verir. Kaplan-Meier grafikleri olaya kadar geçen süreyi grafiksel olarak göstermede oldukça yararlıdır. Bu genellikle farklı temel maruziyetlere sahip iki grubu, olay sıklığı bakımından karşılaştırmak için kullanılır. Lojistik regresyon, Poisson regresyon, Lognormal regresyon gibi yöntemler kohort çalışmalarında kullanılan diğer bazı istatistiksel analiz yöntemleridir.

Kümülatif insidans

Etkene maruz kalmış kişilerde sonuç gelişim riski kümülatif insidans (I_e) şu şekilde hesaplanır:

$$\text{İnsidans etken pozitif } (I_{e(+)} = \frac{a}{a+c} \times k$$

Etkene maruz kalmamış kişilerde ise sonuç gelişim riski kümülatif insidans (I_e) şu şekilde hesaplanır:

$$\text{İnsidans etken negatif } (I_{e(-)} = \frac{b}{b+d} \times k$$

k katsayısı hastalık insidansının büyüklüğüne göre 100, 1000, 10 000, 100 000 olabilir. İnsidans yüksek ise küçük, insidans düşük ise büyük katsayı tercih edilir.

Rölatif Risk (RR)

Etkene maruz kalmış kişilerin riskinin, maruz kalmamış kişilerin riskine bölümü ile rölatif risk hesaplanır:

$$RR= I_{e(+)} / I_{e(-)} = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$$

Rölatif Risk için sınır değeri 1'dir.

RR=1 ise etken pozitif ve etken negatif kişilerde hastalığa yakalanma olasılıkları eşittir.

RR>1 ise etken pozitif kişilerde etken negatif kişilere göre hastalığa yakalanma riski artmaktadır.

RR<1 ise etken pozitif kişilerde etken negatif kişilere göre hastalığa yakalanma olasılığı düşmektedir. Böyle bir durumda etkene maruz kalma durumu koruyucudur denebilir.

Kohort çalışmaları çok büyük örneklem boyutlarına sahip olabileceğinden, anlamlılık düzeylerine bakarken dikkatli olunmalıdır. Büyük örnekler, RR'de küçük bir değişikliğe rağmen oldukça anlamlı p değerlerine yol açabilir. Dolayısıyla çalışmaların istatistiksel önemi olabilir ancak klinik önemi olmayabilir.

Atfedilen Risk (AR)

Atfedilen risk, üzerinde çalışılan etkenin ortadan kaldırılabilmesi durumunda zamanla ne kadar kişinin hastalıktan veya ölümden korunabileceğini gösterir. İnsidansın etkenden kaynaklandığı düşünülen, etkene atfedilen bölümünü gösterir.^{1,13}

Etkenle karşılaşılana riskten karşılaşmayanlardaki risk çıkartılarak elde edilir.

$$AR= I_{e(+)} - I_{e(-)} = \frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d}$$

Korunabilirlik Hızı

Koruyucu önlemler alındığında etkene maruz kalan 100 vadan ne kadarının korunabileceğini gösterir.

$$\text{Korunabilirlik hızı} = (AR / I_{e(+)}) \times 100$$

Örnek

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın (KOAH) Koroner Arter Hastalığı (KAH) vakalarında artışla sonuçlanıp sonuçlanmadığının araştırıldığı bir çalışmada 40 yaş üstü 5000 kişinin 10 yıl süre ile takip edildiğini ve aşağıdaki veri tablosunun elde edildiğini varsayalım.

Tablo 2. Örnek araştırma veri tablosu

KAH	KOAH+	KOAH-	Toplam
Var	550	320	870
Yok	1950	2180	4130
Toplam	2500	2500	5000

Etkene maruz kalan kişilerde sonuç gelişim riski:

$$\text{İnsidans etken pozitif (I}_{e(+)}\text{)} = \frac{a}{a+c} \times k = \frac{550}{2500} \times 100 = \%22$$

KOAH pozitif kişilerde KAH gelişim riski %22'dir.

Etkene maruz kalmamış kişilerde sonuç gelişim riski:

$$\text{İnsidans etken negatif (I}_{e(-)}\text{)} = \frac{b}{b+d} \times k = \frac{320}{2500} \times 100 = \%12,8$$

KOAH negatif kişilerde KAH gelişim riski %12,8'dir.

Etken pozitif kişilerde etken negatif kişilere göre hastalığa yakalanma riski:

$$RR = I_{e(+)} / I_{e(-)} = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = \%22 / \%12,8 = \%1,72$$

RR>1 olduğundan etken pozitif kişilerde etken negatif kişilere göre hastalığa yakalanma riski artmaktadır.

İnsidansın etkenden kaynaklandığı düşünülen kısmı:

$$AR = I_{e(+)} - I_{e(-)} = \frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d} = \%22 - \%12,8 = \%9,2$$

İnsidansın etkene atfedilen kısmı %9,2'dir.

$$\text{Korunabilirlik hızı} = (AR / I_{e(+)}) \times 100 = (\%9,2 / \%22) \times 100 = \%41,82.$$

Koruyucu önlemler alındığında etkene maruz kalan vakaların %41,82'si korunabilir.

2.8. Raporlama

Prospektif kohort çalışmalarının raporlanması, diğer gözlemsel çalışmalar için de geçerli olan Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE)) kılavuzlarına uygun olmalıdır.

Kohort çalışmaları STROBE yönergelerini izler. Bu yönergeler, gözlemsel çalışmaların raporlanmasında evrensel standartlar belirlemek amacıyla dergi editörleri, epidemiyologlar, istatistikçiler ve araştırmacıların da dahil olduğu bir grup uluslararası bilim insanı tarafından hazırlanmıştır. Her bölümde nelerin rapor edilmesi gerektiğini tam olarak belirleyen 22 maddelik bir kontrol listesinden oluşmaktadır.^{6, 22}

SONUÇ

Randomize kontrollü çalışmanın, etik, lojistik veya finansal nedenlerden dolayı mümkün veya pratik olmadığı durumlarda kohort çalışma tasarımları dikkate alınmalıdır. Tek bir maruziyetin birden fazla sonucunun değerlendirilebilir olması ve randomize kontrollü araştırmalara kıyasla daha az etik sorunla karşılaşma olasılığı, doğrudan risk etkeni ve zamana bağlı olarak oluşan hastalık oranının hesaplanabilmesi Kohort çalışmalarının öne çıkan özelliklerindendir. Ancak bu çalışmalarda, seçim yanlılığı, çok sayıda etki karıştırıcı faktör, uzun çalışma süresi ve takip kaybı gibi sorun ve sınırlılıklar konusunda dikkatli olunmalıdır. Araştırma planlanırken, sonuçları uygun şekilde yorumlamak ve kliniğe uygulamak için kohort çalışması tasarımının güçlü ve zayıf yönlerinin farkında olunmalıdır. Bu çalışmalar, insidans oranlarının, göreceli risklerin, güven aralıklarının, hayatta kalma eğrileri ve risk oranlarının, maruziyetin

sonuç üzerindeki etkisinin daha kesin bir şekilde tahmin edilmesine olanak tanır. Titizlikle yürütülen ve raporlanan kohort çalışmalarının, randomize kontrollü çalışmalarla benzer kalitede olduğu düşünülebilir.

Kohort çalışmaları, genellikle boyutları ve uzun süreç gerektirmesinden kaynaklı bazı önemli zorlukları da beraberinde getirir. Ancak dikkatli planlama ve uygulama ile bu çalışmalar kanıta dayalı sağlık hizmetlerinin geliştirilmesine değerli katkılar sağlar.

KAYNAKLAR

- 1.Greenberg RS, Lackland DT. Cohort Studies. In: Greenberg RS editör. Medical Epidemiology, published by McGraw Hill, New York 2014, p:105-116.
- 2.Oğüş E, Yazıcı AC. Tıp Alanında Yapılan Çalışmalarda Yaygın Olarak Kullanılan Araştırma Düzenleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28: 500-507.
- 3.Morrow B. An overview of cohort study designs and their advantages and disadvantages. October 2010. International Journal of Therapy and Rehabilitation 17(10):458-463
- 4.M Hassan Murad, Noor Asj, Mouaz Alsawas, Fares Alahdab. New evidence pyramid. Evid Based Med August 2016, Volume 21, Number 4. Page 125-127
- 5.Costantino G, Montano N, Casazza G. When should we change our clinical practice based on the results of a clinical study? The hierarchy of evidence. Internal and Emergency Medicine. 2015;10(6):745-747
- 6.Hammoudeh S, Gadelhaq W, Janahi İ. Prospective Cohort Studies in Medical Research. In: Barria RM editor. Cohort Studies in Health Sciences. Date: 21.09.2023 Available: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76514>
- 7.Doll R. Cohort studies: History of the method. I. Prospective cohort studies. Sozial- und Präventivmedizin. 2001;46(2):75-86
- 8.Bryman A. Social research methods. 4th ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2012
- 9.Mann CJ. Observational research methods. Research design II: Cohort, cross sectional, and case-control studies. Emergency Medicine Journal. 2003;20(1):54

- 10.Güven Tezcan S. Temel Epidemiyoloji. 1. Baskı, Hipokrat Kitabevi, Ankara 2017
- 11.Andrade C. Research Design: Cohort Studies. Indian J Psychol Med. 2022;44(2):189-191.
- 12.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.
- 13.Maninder Singh Setia. Methodology Series Module 1: Cohort Studies. How to cite this article: Setia MS. Methodology series module 1: Cohort studies. Indian J Dermatol 2016; 61:21-5
- 14.David Barrett, Helen Noble. What are cohort studies? Evid Based Nurs October 2019,22(4):95-96
- 15.Sedgwick P. Bias in observational study designs: Prospective cohort studies. BMJ: British Medical Journal. 2014;349
- 16.Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. Lancet. 2002;359(9302):248-252
- 17.Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: Marching towards outcomes. The Lancet. 2002; 359(9303):341-345
- 18.Caruana EJ, Roman M, Hernández-Sánchez J, Solli P. Longitudinal studies. Journal of Thoracic Disease. 2015;7(11):E537-EE40
- 19.Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies. Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews
- 20.Roever L. Critical appraisal of cohort studies. Evidence based Medicine and Practice 2015;1:e108.
- 21.Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. BMJ 2005; 330:895-7
- 22.Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) guidelines. Date: 20.09.2023. Available: <https://www.strobe-statement.org/>

DENEYSEL ARAŞTIRMALAR

Asist. Dr. Ilgın TİMARCI

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Prof. Dr. Melih Kaan SÖZMEN

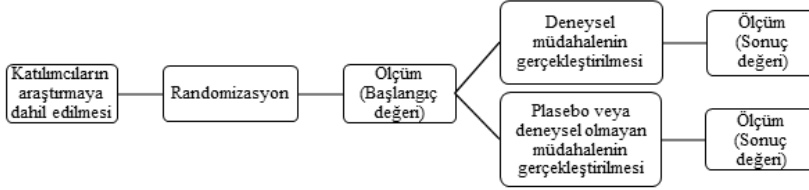
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Deneysel araştırmalar, kontrollü koşullar altında yürütülen ve bilim insanının koşullara müdahale ederek, varsa bu müdahalelerin gözlemler üzerinde nasıl bir etkisi olduğunu tespit ettiği bir araştırma tasarımıdır. Epidemiyologlar için deney, araştırmacının iki veya daha fazla gruba bir veya birden fazla müdahale uygulamasıdır. Deneysel epidemiyoloji, müdahale yapılan gruplardaki katılımcılar insan olduğu için etik açıdan tüm gruplardaki maruz kalım seçeneklerinin hiçbir zarara yol açmamasının beklendiği araştırmalar ile sınırlıdır.¹

Bir veya daha fazla insan grubundaki belirlenmiş parametreleri değiştirmek üzere bir girişimde bulunulması deney olarak ifade edilmektedir.² Deneysel araştırmalar prospektif araştırma tasarımlarıdır. Yapılan müdahale, yeni bir ilaç, cerrahi stent, tanısal yeni bir cihaz, cerrahi tedavi yöntemi veya davranışsal bir girişim olabilir.³ Randomize kontrollü araştırmalar ve saha çalışmaları olarak ikiye ayrılır. İki tasarımın da benzer avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Randomize kontrollü araştırmalar hastalarda terapötik müdahaleleri test etmek için, saha çalışmaları ise toplumda sağlam kişiler üzerinde koruyucu müdahalelerin etkisini test etmek için kullanılır.⁴

Deneyisel çalışmalarda, karşılaştırılan iki grupta sonucun ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülen etken dışındaki dış faktörlerin etkisi olabildiğince azaltılmaya çalışılır. Ancak biyolojik bilimlerde tamamen dış faktörler açısından özdeş iki grup oluşturmak imkansızdır. Örneğin, kan basıncı ölçümü sonucunda sağlıklı iki insan arasında ve hatta aynı kişide günün değişen saatlerinde farklı değerler elde edilecektir. Buna biyolojik varyasyon adı verilmektedir ve müdahale etkisini maskeleyebilir.¹

Dış faktörlerin müdahalenin etkisindeki varyasyonunu azaltmanın bir yolu randomizasyon ile gruplar arasında denge sağlamaktır. Randomizasyon ile her katılımcıya rastgele müdahale veya kontrol grubu tedavisi ataması yapılır. Böyle bir seçim dış faktörlerle ilişkisizdir yani gruba atama seçimi ile dış faktörler arasındaki herhangi bir ilişki rastgele olacaktır.¹



Şekil 1. Deneyisel Araştırmalarda Katılımcıların Çalışmaya Alınma Zamanı ile Veri Toplama Zamanı Arasındaki İlişki⁴

1.1. RANDOMİZE KONTROLLÜ ARAŞTIRMALAR

Randomize kontrollü araştırmalar genellikle bir hastalığın tedavisi gibi bir müdahalenin araştırılması amacıyla tasarlanır.² Randomize kontrollü araştırmalarda katılımcılar müdahale veya kontrol grubuna rastgele olarak atanır. Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) bias (yanlılık) ihtimalinin en düşük olduğu araştırma tasarımı olması nedeniyle müdahaleyi değerlendirmek açısından altın standart olarak kabul edilir.⁴

Randomize kontrollü çalışmaların amacı ya bir hastalık için potansiyel bir tedaviyi değerlendirmek ya da ölüm, sakatlık veya yaşam kalitesinde düşme gibi hastalık sekellerini önleyecek bir yöntem bulmaktır. Bu tarz çalışmalarda müdahaleler birincil önleyici değildir, başlangıçtaki hastalık durumunun ortaya çıkmasını engellemezler. Başlangıçtaki hastalık durumunun sekellerini önleyici müdahalelerdir. Örneğin miyokard enfarktüsü geçirmiş olan bir kişide diyet değişikliği ikinci bir miyokard enfarktüsünü ve ardından gelişebilecek ölümü engelleyebilir. Benzer şekilde kanser hastalarına verilen kemoterapötik ajanlar kanserin nüksünü önleyebilir.¹

Katılımcıların RKÇ'ya katılırken yeni tedaviyi mi klasik tedaviyi mi alacaklarını bilmeden katılmayı kabul etmeleri gereklidir. Katılımcılar bunu kabul edip araştırma sürecinde hangi tedaviyi aldıklarını bilmedikleri zaman çalışma tasarımı "tek kör" olarak adlandırılır. Tedaviyi uygulayan ve verileri toplayan araştırmacıların da hangi katılımcının hangi tedaviyi aldığını bilmediği tasarım "çift kör", çalışmanın analizlerini gerçekleştiren ekibin de bilgisinin olmadığı tasarım "üçlü kör" çalışma olarak isimlendirilir.⁴

Randomize kontrollü çalışmalarda, randomizasyon ve ileriye dönük tasarıma ek olarak katılımcıların ve araştırmacıların kör olmasıyla yanlılıklar azaltılmıştır. Buna rağmen birçok yanlılık kaynağı olabilir. Örneğin, katılımcılar her iki grupta farklı sayılarda çalışmayı bırakabilir, tedavi yan etkisi nedeniyle tedavi değişimi meydana gelebilir. Bu tarz durumlarda analiz aşamasında dikkatli olmak gereklidir. Araştırmacılar ve dergi editörleri sonuçları olumsuz çıkan araştırmaları yayınlamak istemeyebilir.⁴ Bu durum, bir ilaç ile ilgili yayınlanmış olan tüm klinik araştırmaların incelendiği durumlarda bile negatif sonuçların yayınlanmamış olması nedeniyle ilacın açık bir yarar sağladığına dair hatalı bir sonuç çıkarılmasına neden olur. Bu tür sorunlara yayın yanlılığı veya yayınlanmama yanlılığı

adı verilir.⁵ Bu durumun halk sağlığı açısından yarattığı riskin boyutu Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi'nin (Committee of Medical Journal Editors-CMJE) 2005 yılında tüm klinik araştırmaların kamuya açık bir araştırma protokol kayıt sistemine kaydedilmesine dair bir karar almasına neden olmuştur. Klinik araştırmalar için bu kamuya açık protokol kayıt sistemi *clinicaltrials.gov* adresinde yer almaktadır. Herhangi bir klinik araştırma, bu kararı kabul eden başlıca dergiler tarafından yayınlanmak için değerlendirilmeden önce bu kayıt merkezinden kayıt numarası almış olmak zorundadır.⁵

Randomize kontrollü araştırmalara örnek olarak sağlıklı kadınlarda düşük doz aspirin ve vitamin E'nin kanser riski üzerine etkisini incelemek amacıyla 2x2 faktöriyel dizaynda gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada, 39876 kadın rastgele plasebo veya aspirin grubuna atanarak 10 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda 10 yıllık düşük doz aspirin kullanımının meme, kolorektal kanser riskinde düşüş gözlenmemiş ancak akciğer kanseri üzerinde koruyucu etkisinin göz ardı edilemeyeceği saptanmıştır.⁶

1. RANDOMİZE KONTROLLÜ ARAŞTIRMA TASARIM YÖNTEMLERİ

1.1. Çapraz kontrollü çalışma tasarımı (Cross-over)

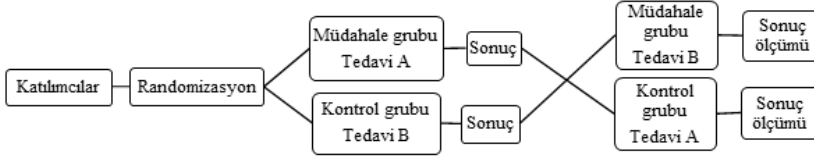
Çoğu deneysel çalışma paralel dizayn şeklindedir: Bir grup kişi müdahaleyi alır, diğer grup standart tedaviyi / plaseboyu alır, gruplar aynı dönemde izlenir. "Cross-over" dizaynda her kişi kendisinin kontrolüdür, araştırma içinde kişi araştırmanın farklı dönemlerinde olmak üzere hem deney grubunda hem de kontrol grubunda yer alır.

Çapraz kontrollü tasarım, planlı veya plansız olarak iki farklı şekilde gerçekleştirilmektedir. Planlı tasarımda, katılımcılar yeni tedavi veya mevcut tedaviye göre randomize edilir. Al-

dıkları ilk tedavi sonucu gözlemler yapıldıktan sonra grupların aldığı tedaviler değiştirilir. Grupların tedavi değişimi öncesinde önceki tedavinin etkisinin kalmadığından emin olmak için bir arınma periyodu (wash-out period) gereklidir. Bu arınma periyodu tedaviye göre değişkenlik göstermektedir, tedavi özelinde hesaplanan bir süredir. Çaprazlama sonrasında tüm katılımcılar her iki tedaviyi de almış ve sonuçları gözlemlenmiş olur. Böylece çalışmada her hasta aynı zamanda kendi kontrolü olarak değerlendirilir. Bu tasarım ile iki tedavinin etkinliğinin karşılaştırılmasını potansiyel olarak etkileyecek olan bireyler arasındaki değişkenliğin etkisi kaldırılmış olur.⁵

Planlanmamış çapraz kontrollü tasarımda ise, başlangıçta tasarım sabit olsa bile tedaviler arasında planlanmamış geçişler meydana gelmektedir. Örneğin koroner arter hastalığı tedavisi için koroner by-pass ile tıbbi bakımın karşılaştırıldığı bir çalışmada, tıbbi bakım grubundaki hastaların hastalığının ilerleyerek koroner bypass ihtiyacı olması sonucunda grup değiştirmesi veya koroner bypass grubundaki hastalardan bir kısmının koroner bypass kararından vazgeçerek tıbbi bakım grubuna geçmesi gibi değişiklikler meydana gelebilir.⁵

Planlanmamış çapraz kontrollü tasarımında verilerin analizinde zorluklar meydana gelmektedir. İlk randomizasyonun yapıldığı şekilde, hastalar orijinal atandığı gruplar içerisinde analize dahil edilirse, örnekteki bypass grubuna tıbbi bakım alan bazı hastalar da dahil edilmiş olacaktır. Eğer hastalar son durumda aldıkları tedaviye göre analize dahil edilirse randomizasyon bozulmuş ve randomizasyonun sağladığı yararlar kaybedilmiş olur. Bu tarz durumlar için kesin bir çözüm mevcut değildir. Önerilen mevcut uygulama "intention to treat" analizi ile katılımcıların randomizasyon sonucu atandıkları ilk grupta analize dahil edilmesidir. Ancak bu da mükemmel bir çözüm olmadığı için planlanmamış geçişlerin sayısını olabildiğince az tutmaya çalışmak önemlidir.⁵



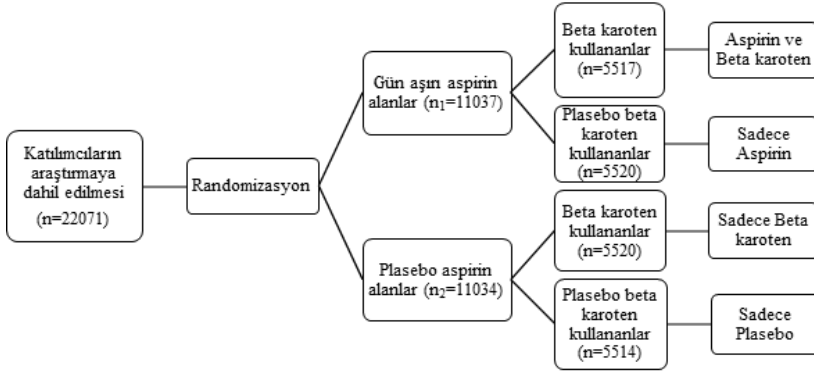
Şekil 2. Çapraz Kontrolü Tasarım Örnek Şeması

1.2. Faktöriyel tasarım

Faktöriyel tasarımda iki veya daha fazla sayıda varsayım test edilir. İki ilacın test edileceği ve etki yollarının bağımsız olduğu kabul edildiğinde, her iki ilacı test etmek için aynı popülasyon kullanılabilir. Karşılaştırılacak etken/ilacın sayısı arttıkça plan karmaşılaşır.^{5,8}

Nadir görülen hastalıklarda, araştırma yapmak için katılımcı sayısını arttırmak zor olabilir, bu tarz durumlarda aynı katılımcı grubu üzerinde birden fazla tedavi yönteminin etkililiği faktöriyel planlama ile değerlendirilebilir.⁸

Hekimlerin sağlığı çalışması (Physicians' Health Study) faktöriyel dizaynda yapılmış olan bir çalışmadır, randomize edilen 22071 katılımcının, 5517'si aspirin ve beta karoten, 5520'si aspirin ve plasebo beta karoten, 5520'si plasebo aspirin ve beta karoten, 5514'ü plasebo aspirin ve plasebo beta karoten grubuna dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda aspirinin ilk miyokard enfarktüsü riskini %44 oranında azalttığı gözlemlendi için çalışmanın aspirin kolu planlanandan önce durdurulmuştur.⁷double-blind, placebo-controlled trial designed to determine whether low-dose aspirin (325 mg every other day



Şekil 3. Hekimlerin Sağlığı Çalışması Çalışmasında Uygulanan Faktöriyel Tasarım Şeması⁸

1.3. Paralel grup tasarımı

Katılımcılar yeni tedavi veya mevcut tedaviyi almak üzere, çalışma gruplarına randomize edilir. Katılımcılar dahil edildikleri grupta çalışmaya devam ederler ve araştırmanın sonunda her iki grupta kaç kişinin iyileştiğini karşılaştırmak üzere gruplar takip edilir.⁵

2. KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Belirli bir hastalık için kullanıma sunulması planlanan ilaç veya aşının etkinliğini değerlendirmek için yapılan araştırmalar 4 döneme ayrılır. Klinik araştırma öncesi laboratuvar çalışmaları ve deney hayvanı çalışmaları ile insanda kullanılması planlanan molekülün etkisi araştırılır.³

2.1. Faz 1 klinik araştırmalar

Araştırılan bileşik/molekül ilk kez insanlar üzerinde uygulanır. Faz 1 klinik araştırmaları, sağlıklı gönüllülerde ilacın etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürütülür. Sağlıklı gönüllülerde araştırma yapmanın etik olmadığı toksik olan onkoloji ilaçlarında ise testler araştırılan hastalığı olan ve aktif kullanılan tüm tedavi seçeneklerini tüketmiş olan gönüllülerde yapılır.³

Faz 1 araştırmalarının amacı, kontrol edilen ilaç ile ilgili güvenlilik, farmakokinetik özellikler, farmakolojik bilgileri, insan kullanımında güvenli doz aralığı ve yan etki bilgilerini elde etmektir. Küçük rneklemli çalışmalardır, 20-80 arasında gönüllü ile yapılır.⁵ Genellikle gönüllülerin vital bulguları, fiziksel ve nörolojik durumları, laboratuvar testleri, kardiyak ritim analizi ve istenmeyen olayları aralıklı olarak değerlendirilir. ³

2.2. Faz 2 klinik araştırmalar

Faz 2 çalışmalarda denenen molekül/bileşik araştırılan hastalığı olan kişiler üzerinde uygulanır. İlacın etkili doz sınırları, güvenilirliği, farmakokinetik özellikleri, yan etkileri ve tedavinin klinik etkinliğinin değerlendirilmesinin yapılması amacıyla 100-300 hasta gönüllü ile yürütülür.^{3,5}

2.3. Faz 3 klinik araştırmalar

Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında uygun görülen ilaçların çok merkezli, çok sayıda gönüllü üzerinde güvenirliği ve etkililiğinin araştırıldığı çalışmalardır. Çalışma 1000-3000 veya daha fazla hasta üzerinde yapılıyor olmasına karşın dışlama kriterleri oldukça kesindir, araştırılan hastalık dışındaki hastalıkların varlığı dışlama kriterlerinden en önemlisidir. Çalışma tasarımları ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) Yeni İlaç Uygulaması için (NDA) tanımlanmış standart protokollere uymak zorundadır.^{3,5}

2.4. Faz 4 klinik araştırmalar

İlaçların FDA tarafından farmasötik müstahzar olarak ruhsatlandırılmasından sonra, kabul edilen endikasyonlarda güvenliliği, etkililiği ve yan etki profili hakkında daha fazla bilgi toplamak amacıyla yapılan araştırmalardır.³ Faz 4 alışmalar randomize çalışmalar değildir, katılımcılar randomize edilmemiştir. Geçerli sonuçların elde edilmesi için ilaç yan etkilerinin doğru ve düzenli şekilde raporlandığı bir sistem olması önem-

lidir. Ayrıca faz 4 çalışmalar sıklıkla yeni bileşiğin yararları ve optimal kullanımı için ek kanıtlar sunar.⁵

3. RANDOMİZASYON

Randomizasyon ile belirleme çalışma gruplarının belirlenmesinde en ideal yöntemdir. Bu yöntemde kişiler yalnızca şansa bağlı olarak araştırma gruplarına belirlenir (yazı tura atılması gibi). Random belirleme ile araştırma gruplarının sonucu etkileyebilecek müdahale dışındaki özelliklerinin gruplarda benzer dağılması ve karşılaştırılabilir gruplar oluşturulması sağlanır. Randomizasyonun en kritik noktası bir sonraki random atamanın öngörülemez olmasıdır.⁵

Randomizasyon günümüzde bilgisayar programları yardımıyla veya rastgele sayılar tablosu kullanılarak manuel olarak yapılabilir. Önemli olan bir nokta randomizasyona başlamadan önce hangi yaklaşımın kullanılacağına yazılı olarak planlama aşamasında belirtilmiş olmasıdır.⁵

Yeterli sayıda katılımcımız varsa randomizasyon, grupların cinsiyet, yaş, hastalığın şiddeti gibi prognozu etkileyebilecek bildiğimiz veya bilmediğimiz tüm faktörler açısından birbiriyle karşılaştırılabilir olma olasılığını artırır. Randomize edilen tedavi grupları yeterince büyükse ve randomizasyon prosedürleri tarafsızca uygulanmışsa grupların benzer olma olasılığı daha yüksek olacaktır.⁵

Randomizasyonun temel amacı, araştırmacıların önyargılarının katılımcıların gruplara atanmasındaki etkisini önlemektir. Randomizasyon ile atama yapıldığında tedavi gruplarına atamada tüm kararlar araştırmacıların kontrolünden çıkmış olur ve seçim yanlılığı riski ortadan kaldırılmış olur. Böylece araştırmacı tarafından araştırma sürecini etkileyebilecek bilinçli veya bilinçsiz yanlılıklardan çalışma korunmuş olur. Randomizasyonun bir diğer faydası da, karşılaştırılabilirliğe bulunduğu

katkının hem ölçebildiğimiz değişkenler hem de ölçemediğimiz ve hatta araştırmanın bulgularını yorumlamada önemli olsalar bile farkında bile olmadığımız değişkenler için geçerli olmasıdır.⁵

4. RANDOMİZE KONTROLLÜ ARAŞTIRMALARIN SONUÇLARININ SUNULMASI

	Hastalık (+)	Hastalık (-)	Toplam
Müdahale grubu	A	B	A+B
Kontrol grubu	C	D	C+D
Toplam	A+C	B+D	A+B+C+D

Müdahale grubu insidans = $A/A+B$

Kontrol grubu insidans = $C/C+D$

4.1. Etkinlik oranı (Efficacy) (Hastalıktan koruyuculuk):

Uygulanan müdahale yönteminin sağlam kişilerin ne kadarını hastalığa yakalanmaktan, hasta olanların ne kadarını ölümden veya belirli bir sekelden koruduğunu veya tamamen iyileştirdiğini belirten değerdir.

$$\text{Etkinlik oranı} = \frac{\text{Kontrol grubu insidans hızı} - \text{Müdahale grubu insidans hızı}}{\text{Kontrol grubu insidans hızı}}$$

Örneğin aşı gibi test edilen bir ajanın etkinliği, aşı ve plasebo gruplarında hastalık gelişme oranları cinsinden ifade edilir. Bu formül bize aşının kullanılması ile hastalıkta ne ölçüde azalma olduğunu gösterir.⁵

4.2. Rölatif risk: Kontrol ve müdahale gruplarından elde edilen insidansların birbirine oranlanmasıdır.

$$\text{Rölatif risk} = \frac{\text{Müdahale grubu insidans hızı}}{\text{Kontrol grubu insidans hızı}}$$

4.3. Risk Farkı: Kontrol ve müdahale gruplarından elde edilen insidansların arasındaki farktır. Bu değer müdahaleye bağlanabilecek, atfedilebilecek etkinliği gösterir. Toplumda belirli düzeyde görülen bir hastalıktan bu müdahale ile kaç kişinin yararlanacağını hesaplamak için kullanılır.⁸

Risk farkı= *Kontrol grubu insidans hızı-Müdahale grubu insidans hızı*

4.4. Tedavi için gerekli sayı (Number needed to treat (NNT)): Ölüm, komplikasyon gibi olumsuz bir sonucu önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısını tahmin etmek için kullanılır.⁵

$$NNT = \frac{1}{\text{Kontrol grubu insidans hızı} - \text{Müdahale grubu insidans hızı}}$$

4.5. Zarar, istenmeyen durum için gerekli sayı (Number needed to harm (NNH)): Benzer bir yaklaşım bir kişinin daha zarar görmesine sebep olmak için gereken zarar sayısını hesaplayarak yan etki riskine bakmak amacıyla kullanılabilir. Bu değerlerin doğru yorumlanması için %95 güven aralıkları ile sunulmaları önemlidir. Yaşam kalitesini dikkate almamak ve hasta için sınırlı bir değere sahip olmak gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Ancak yine de yürütücülerin yeni tedavi veya önleyici müdahaleyi uygulamaya koyarak gözlemlemeyi bekleyecekleri etkinin boyutu hakkında öngöründe bulunmalarına yardımcı olur.⁵

Avantajları:

Tedavi müdahalesini (klinik denemeler) veya koruyucu müdahaleleri (saha denemeleri) değerlendirmek için altın standarttır.

Araştırmacı çalışma üzerinde kontrole sahiptir, müdahaleye kendisi karar verir.

Dezavantajları:

Uzun zaman alır ve maliyeti yüksektir.

Yalnızca araştırmacı tarafından kontrol edilen müdahaleleri veya maruz kalımları inceleyebilir.

Müdahale grubunda uyumsuzluk sorunu ortaya çıkabilir.

Topluma genelleme sorunu vardır, dış geçerliliği düşüktür.

Etik sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır.⁴

1.2. SAHA ARAŞTIRMALARI, TOPLUM ARAŞTIRMALARI

Saha araştırmaları da randomize kontrollü araştırmalara benzer ancak buradaki müdahaleler tedavi edici değil, toplum içinde uygulanan önleyici müdahalelerdir. Toplumdan seçilen katılımcılar RKÇ'ya benzer şekilde koruyucu müdahale grubu veya kontrol grubuna rastgele seçilir. Her gruptaki katılımcılar sonuç durumunu belirlemek için zaman içerisinde takip edilir ve koruyucu müdahalenin hastalık görülme riskine etkisi değerlendirilir.⁴ Jonas Salk tarafından inaktif poliomiyelit aşısı üzerinde Amerika'da yapılan saha deneyinde 1,5 milyon çocukta aşının koruyucu etkisi ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda aşı daha sonra tüm dünyada benimsenmiştir. Yeni aşı veya ilaç onaylarının bir parçası da saha deneyleridir.⁹

Toplum temelli araştırmalarda, tedavi grubu bireyler yerine topluluklardan oluşur. Özellikle sosyal koşullardan etkilenen ve koruyucu önlemlerin grup davranışını hedef aldığı hastalıklar için uygun bir çalışma türüdür.² Tüm toplum üzerinde yürütüldükleri için randomizasyon zor olmaktadır ve müdahalede bulunulan toplumu genel toplumdaki değişimlerden izole etmek mümkün olmayabilir.⁹

Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yönelik birçok toplum müdahale çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların değerlendirilmesi zorludur. Çünkü kardiyovasküler hastalıklardan riskini azaltmak için uygulanan müdahaleler çevrede yaşayan toplumlardaki zamanla gerçekleşen değişimlerden tamamen ayrı tutulamaz.

Bir toplum araştırması olan Stanford Beş Şehir Projesi, 1978 yılında, toplumda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için geniş çaplı sağlık müdahalelerinin etkisini incelemek amacıyla başlatılmıştır. Çalışmada müdahalenin çok sayıda bileşeni ayrı ayrı değerlendirildiğinde etkili olduğunu kanıtlamıştır. Ancak özellikle kontrol bölgelerinde beklenmedik derecede olumlu

risk faktörü değişiklikleri olması tasarımın sınırlılıklarını yansıtmıştır. Projede ek olarak, müdahalelerin toplumda yayılarak güçlendiği, kitle iletişim araçlarının topluma ulaşma yönünden etkililiği gözlenmiştir. Sonuç olarak, toplum araştırması sonucunda müdahalelerin genel etkinliği hakkında kesin sonuçlara varmak her zaman mümkün olamamaktadır. Müdahaleler zamanla çevresel faktörlerle bütünleşerek toplum genelinde değişimi teşvik edebilir, ancak etkilerini tam olarak izole etmek zordur.¹⁰

KAYNAKLAR

- 1.Rothman KJ, Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S. *Modern Epidemiology*. Fourth edition. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
- 2.Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T, World Health Organization. Basic epidemiology. Published online 2006. Accessed January 27, 2025. <https://iris.who.int/handle/10665/43541>
- 3.Greenberg RS. *Medikal Epidemiyoloji*. 5. Baskı. Palme Yayınevi; 2020.
- 4.Elmore JG, Wild DMG, Nelson HD, Katz DL, eds. *Epidemiyoloji, Biyoistatistik, Koruyucu Hekimlik ve Halk Sağlığı*. 5. Baskı. Akademisyen Kitabevi; 2022.
- 5.Celentano DD, Szklo M. *Gordis Epidemiology*. Sixth Edition. Elsevier, Inc.; 2019.
- 6.Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cancer: The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(1):47. doi:10.1001/jama.294.1.47
- 7.Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-135. doi:10.1056/NEJM198907203210301
- 8.Güven Tezcan S. *Temel Epidemiyoloji*. Hipokrat Kitabevi; 2020.
- 9.Tulchinsky TH, Varavikova EA. *Yeni Halk Sağlığı*. Üçüncü Baskı. Palme Yayınevi; 2019.
- 10.Fortmann SP, Flora JA, Winkleby MA, Schooler C, Taylor CB, Farquhar JW. Community Intervention Trials: Reflections on the Stanford Five-City Project Experience. *American Journal of Epidemiology*. 1995;142(6):576-586. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117678

EPİDEMİYOLOJİK ARAŞTIRMALARDA POTANSİYEL HATALAR

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Uşak Üniversitesi

GİRİŞ

Bilimsel araştırmaların ortak amacı “gerçeği” veya “gerçeğe en yakın olanı” bulmaya çalışmaktır. Bu amaçla gerekli değişkenleri belirlemek, bu değişkenler için yeterli sayıda örneklem bulmak ve bu örneklemi her bir değişken için özenle ölçmek gerekmektedir. Ölçme işleminde ise mümkün olan en uygun ölçeğin kullanılması esastır. Böylece “gerçeği” veya “gerçeğe en yakın olanı” tespit etmek için bilimsel niteliğe sahip kanıt(lar) elde etmek mümkün olmaktadır. Tüm evrenin (topluluğun) dahil edilebildiği durumlarda tam sayımlı istatistik kullanılarak evren (toplum) hakkındaki “gerçek”; toplumun bir kesitinin (örneklem) dahil edildiği durumlarda ise elde edilen sonuç(lar)dan evren hakkında “tahmin” ve bu tahmine ait “güven aralığı” saptanmaya çalışılmaktadır.

İşlemlerin evren veya örneklem üzerinden yapılması, herhangi bir aşamada, bilerek veya bilmeyerek “hata” yapmaya engel değildir. Tüm evrenin çalışmaya dahil edildiği durumlarda hata kaynakları daha az olmakla birlikte örneğin ölçüm yönteminin hatalı olması, ölçüm yapmakta kullanılan cihazın yanlış sonuçlar üretmesi yine hataya sebep olabilmektedir. Sonuç olarak hatasız bir çalışma yapmak, hatasız bir ölçüm yapmak genel itibarıyla mümkün değildir. Bu nedenle iyi bir araştırmanın olmazsa olmaz şartlarından biri hata payını en

aza indirmektir. Dolayısı ile araştırmacı(lar), araştırma sırasında ortaya çıkabilecek her türlü hata kaynağından haberdar olmalı, hataların özelliklerini bilmeli, bunları önlemede neler yapılması gerektiği konusunda tecrübeli olmalıdır.

1. Hata nedir?

Türk Dil Kurumu (TDK), hatayı “*İstemeyerek ve bilmeyerek yapılan yanlış*” olarak tanımlamaktadır.¹ Bilimsel araştırmalarda ise “ölçme sırasında” ve/veya “örneklemden yola çıkarak evreni tahmin etmede” az veya çok hata yapılabilir. Örneğin aynı serumun kolesterol değeri, aynı cihaz kullanılarak arka arkaya iki kez ölçüldüğünde; birinci ölçümde 180 mg/dL, ikinci ölçümde 175 mg/dL değerleri ile karşılaşılabilmektedir.² Aradaki fark ölçüm hatası olarak tanımlanmaktadır.³ Aynı serumdan arka arkaya iki kez değil de daha fazla sayıda ölçüm yapıldığında daha fazla sayıda birbirinden farklı ölçüm sonucu elde edilmekte; ancak ölçüm sayısı daha da arttırıldığında, bu sonuçların belirli bir aralıkta (yukarıdaki örneğe göre 175-185 mg/dL gibi) yoğunlaştığı görülmektedir. Bu tür hatalar ölçüm aracına (kalibre edilmemiş ve/veya bakımı yapılmamış araç), ölçümü yapan kişiye (kişinin bilgisizliği, dikkatsizliği, taraf tutması) ve ölçülen özelliğe (özelliğin karmaşık olması, sınırlarının belirsizliği) göre ortaya çıkabilmektedir. Örneklemden elde edilen sonuçların evreni temsil etmesi de tam bir kesinlikle olamamakta; ancak evreni, gerçeğe oldukça yakın bir şekilde tahmin etmeyi sağlamaktadır.⁴ Gerçek ile tahmin arasındaki fark ise yine **hata** olarak tanımlanmaktadır.

Her tür epidemiyolojik çalışmada yapılan ölçümler kaçınılmaz olarak hatalara açıktır; yapılması gereken şey hatanın en aza indirilmesi, mümkünse verilerin en yüksek doğrulukla elde edilmeye çalışılmasıdır.⁵ Tamı tamına 100,00 gram toz şeker tartmak yerine 99,90 veya 100,10 gram toz şekere razı olmak, kimseye bir zarar vermez; istenen amaca ulaşmada herhangi

bir eksikliğe veya fazlalığa da yol açmaz. Sağlık alanındaki rutin laboratuvar ölçümleri de bu meyanda değerlendirilmelidir; ihmal edilebilecek seviyedeki sapmalar kabul edilebilir hata sınırları içerisinde görülmelidir.

1.1. Hata Kaynakları

Araştırma sürecinde yapılan gözlemler ve ölçümler hata unsurlarını da içerebilmektedir. Bir ölçümün güvenilirliği çeşitli faktörlerce tehdit edilebilmektedir. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:⁶

- **Denek (gönüllü) hatası:** Deneğin çalışmaya alındığı yer, zaman gibi hususlar denekten alınacak bilginin güvenilir olmasını etkileyebilir. Örneğin “çalışanların işlerine bağlılık derecesini ölçme” amacıyla yapılacak bir anket uygulamasında, anketin aynı kişiye Pazartesi veya Cuma günü uygulanmasına göre farklı sonuçlar almak mümkündür.

- **Denek (gönüllü) önyargısı:** Özellikle merkezi veya otokratik yapıli organizasyonlardan seçilmiş denekler veya kendini güvende hissetmeyen denekler, sorulara gerçekte düşündüğü gibi değil de üstünü (amirini) memnun edecek şekilde cevap verebilirler.

- **Gözlemci hatası:** Mülakat yoluyla veri toplandığında denekler mülakat yapan kişiye (gözlemci) göre değişen bir cevap verebilirler.

- **Gözlemci önyargısı:** Deneğin verdiği cevaplar gözlemci tarafından deneğin kastettiğinden farklı yorumlanabilir.

Epidemiyolojik çalışmaların amacı, hastalıkların (veya başka çıktılar) görülme durumlarının doğru olarak ölçülmesidir. Epidemiyolojik ölçüm yapmak pek de kolay bir iş değildir ve ölçme sırasında çeşitli hataların yapılması olasılığı her zaman vardır. Hatalar hiç bir zaman yok edilemeyeceklerinden ve

de önemli olduklarından dolayı hataları mümkün olabildiğince azaltmaya gayret etmelidir. Ölçüm işlemi sırasında yapılan hatalar ikiye ayrılmaktadır :³⁻⁷

•**Rasgele (random, tesâdüfî, yansız) hata:** Tip I hata olarak da bilinir.⁸ Random hata, sadece şansa bağlı olarak bir örnekteki gözlemin toplumun gerçek değerinden uzaklaşması olup bir ilişkinin ölçümünün doğruluğunu etkiler. Tesâdüfî (random) olarak, öngörülemeyen sonsuz sayıdaki çeşitli unsurlardan kaynaklanmakta olup ölçümler arasında farklılık oluşmasıyla sonuçlanır. Bu etkenlerden bilinenler (farkında olunanlar) ve önemli olanlar denetim altına alınabilir; diğerleri ise mecburen rastlantıya bırakılır. Genel itibarıyla örneklem büyüklüğünün yetersiz olması, örneklemin evreni yeterince temsil edememesi, örnekleme yönteminin uygun olmaması, ölçüm tekrar sayısının yetersiz olması gibi nedenlerden ileri gelir.

Random hata, sadece örneklem üzerinde çalışılıyor ise hiçbir zaman ortadan kaldırılamaz (kişisel farklılıklar her zaman vardır ve hiçbir ölçüm mükemmel değildir). Random hata, maruziyetin ve bunun sonucunda oluşan etkinin dikkatli bir biçimde ölçülmesi ile azaltılabilir. Çalışmaya alınacak kişilerin seçiminde her zaman örnekleme hatası olabilir, bunu azaltmanın en iyi yolu ise örnek hacmini arttırmaktır.

Random hatayı küçültmek için hataya sebep olacak etkenlerin olabildiğince çoğunun tespit edilmesi ve dikkate alınması, ölçümlerin tekrarlanması ve/veya aynı ölçümün tekrar sayısının artırılması; örneklem oluşturulurken olasılıksız örnekleme yöntemleri yerine olasılıklı örnekleme yöntemlerinin (rasgele örnekleme yöntemi gibi) kullanılması, örneklem büyüklüğünün artırılması, vs. kullanılabilecek etkili seçeneklerdir.

•**Sistematik (dizgesel) hata:** Birçok kaynaktan taraf tutma (bias) olarak da adlandırılmaktadır. Anket formu veya ölçeğin tasarımıyla ilgili olarak ve/veya araştırma dizaynında göz-

den kaçırılan bir nokta sebebiyle (yalnızca basketbolcuların boyları ölçülerek evren boy ortalamasının hesaplanması gibi) tüm ölçümlerde kendini yineleyen hatalar buna örnek olarak verilebilir. Yine ölçme amacıyla kullanılan cihazın bakımının yapılmaması veya kalibre edilmemesi gibi sebeplerle hatalı ölçüm yapması; ölçüm yapan kişinin taraf tutması, bilgisiz olması veya dikkatsizliği sonucu hatalı ölçüm sonuçlarının elde edilmesi gibi sebeplere bağlı olarak ortaya çıkar.

Sistematik hata sabittir, hata kaynağı düzeltilmediği sürece aynı hatanın yapılması devam edecektir.

Sistematik hata, epidemiyolojik çalışmalar için çok önemlidir. Çünkü deneysel laboratuvar çalışmalarının aksine, epidemiyologların katılımcıları kontrol etme olanakları yoktur. Ayrıca, evreni temsil eder nitelikteki katılımcıları sağlamak da genellikle zordur. Epidemiyolojinin ilgi alanına giren bazı değişkenleri ölçmek de zor olmaktadır (örneğin, kişilik özellikleri, alkol tüketme alışkanlıkları, hızla değişen çevre şartlarına maruz kalma öyküsü gibi). Yan tutma (bias) konusu, çok önemli olduğu için aşağıda daha detaylı olarak ele alınacaktır.

1.2. Rasgele hata mı sistematik hata mı?

Hemen her araştırmada rasgele (random) hata meydana gelmesi kaçınılmaz olup yapılması gereken şey bu hatayı mümkün olduğunca küçültmektir. Ancak araştırmada sistematik hata/hataların bulunması çok daha önemli olup araştırmadan elde edilecek sonuçların geçerliliği ve güvenilirliğine gölge düşürme potansiyeline sahiptir. Daha açık söylemek gerekirse: Rasgele hata, şansa bağlı olup örneklem büyüklüğü arttıkça rasgele hatanın etkisi azalır; sistematik hata ise örneklem büyüklüğüne bağlı olmaksızın aynen devam eder. Rasgele hata, ölçüm sonucunun keskinliğini azaltır; ancak sistematik hata gerçek olmayan sonuçların da üretilmesine, yani geçerliliğin azalmasına neden olur.^{5,9}

2. Yanlılık (Taraf Tutma, Yan Tutma, Bias)

Araştırmının herhangi bir basamağından kaynaklanabilen ve geçerli olmayan bir kestirime sebep olan sistematik hataya yanlılık (bias) adı verilmektedir. Yanlılık, örneklem istatistiği değerlerinin evren parametre değerinden herhangi bir sistematik sapması olarak da tanımlanmaktadır.^{10,11}

Yan tutma (bias) kaynakları:

1)Çalışma verilerini toplamadan önceki muhtemel bias kaynakları,

2)Çalışma verilerini toplama sırasındaki muhtemel bias kaynakları,

3)Çalışma verilerini topladıktan sonra oluşabilecek bias kaynakları

olmak üzere üç başlık altında toplanabilir ve bu tür bir sınıflandırma araştırmacılar için daha didaktik bir yol gibi görülmektedir.¹² Bu kaynaklar aşağıda ayrı ayrı ele alınmıştır.

2.1. Çalışma verilerini toplamadan önceki muhtemel bias kaynakları:^{12,13}

o Literatürü gözden geçirirken dikkat edilecek bias kaynakları (reading-up bias, literature review bias),

o Örneklem seçimi sırasında dikkat edilecek bias kaynakları (Errors Related to Sample Selection),

▪ Telefonla yapılacak araştırmalara bağlı bias (Telephone sampling bias),

▪ Tanıyla ilgili şüpheye bağlı bias (Diagnostic suspicion bias),

▪ Berkson Yanılgısı (Berkson's bias, Hospital access bias, Admission rate bias),

▪ Karşılaştırma gruplarının uygunluğuyla ilgili bias (Noncom-

parability bias, Historical cohorts, Non-simultaneous comparison bias, Non-contemporaneous bias, Chronological bias),

- Prevalans / İnsidans Tipi bias (Neyman Bias),
- Tayin etme / belirlemeye bağlı bias (Detection bias),
- Çalışmaya dahil edilecek gönüllülerle ilgili bias (Volunteer bias),
- Uzun süreli izleme gerektiren durumlarda gönüllü kaybına bağlı meydana gelen bias (Attrition bias, Loss to follow-up bias),
- Hane halkı araştırmalarında özen eksikliğine bağlı bias (Door-to-door solicitation bias),
- Tanı zamanına bağlı bias (Lead time bias),
- Aynı hastalığa sahip kişilerin hastalık sürelerine ait bias (Length time bias, Length bias sampling),
- Örneklemde, eşleştirmenin gereğinden fazla yapılmasına bağlı bias (Overmatching bias),
- Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine bağlı olarak araştırma sonuçlarının genellenmesiyle ilgili ortaya çıkan bias (Procedure selection bias, Diagnostic purity bias),
- Retrospektif araştırmalarda hasta kayıtlarındaki sorunlardan kaynaklanan bias (Authorization bias),
- İsimlendirme hatası sonucu hastalık tanısının yanlış yapılmasına bağlı meydana gelen bias (Diagnostic vogue bias),

2.2. Çalışma verilerini toplama sırasında oluşabilecek bias kaynakları:

- Anketör ile ilişkili zamansal / mekansal özelliklerden kaynaklanan bias,
- Anket / bilgi formu ile ilgili bias,
- Hatırlama ile ilgili bias,
- Etkilenim ile ilgili bias,
- Ölçüme bağlı bias,

- İletişim kaynaklı bias,
- Veri kaynağına ilişkin bias,
- Körlemeyle ilgili bias,

o Tedaviyi / müdahaleyi alan kişiye bağlı bias – Tek Körlük İhlali (faking bad / good bias),

o Tedaviyi veren kişiye bağlı bias – Çift Körlük İhlali (therapeutic personality bias),

o Veriyi analiz eden kişiye bağlı bias – Üç Körlük İhlali (analysis bias)

2.3. Çalışma verilerini topladıktan sonraki muhtemel bias kaynakları:

- Literatür ile ilgili bias (reading-up bias, literatüre review bias),
- Veri girişi / analizi sırasında oluşabilecek bias,
- Sonuçların değerlendirilmesi / yorumlanması aşamasında oluşabilecek bias,
- Basım/yayımla ilişkili bias,
- Diğer bias kaynakları.

Yanlılık, 1) seçim yanlılığı, 2) bilgilenme yanlılığı ve 3) karıştırıcı faktörlere bağlı yanlılık olarak üç alt başlıkta incelenebilir.

2.4. Seçim (selection) yanlılığı: Örneklemin seçiminde yapılan hatalara bağlı olarak kestirimin sapması durumudur. Özellikle olgu/denetim çalışmalarında sonuçları yanıltıcı şekilde değiştirebilir. ¹¹

2.5. Bilgilenme (information) yanlılığı: Yanlış sınıflama yanlılığı olarak da isimlendirilir. Anketlemede-sorgulamada yetersizlik veya yanlışlık, tanı koyma düzeninin yetersizliği, bilgi kaynaklarının hatalı olması gibi nedenlerle olgunun yanlış sınıflandırılmasına neden olur. Tanı için duyarlılık ve geçerlilik

yönünden en geçerli yöntemlerin kullanılması veya sorgulama veya gözlem için gereğinde çift denetim yapılarak bilgilenme yanlılığını denetlemek mümkün olabilir.¹¹

2.6. Karışıklık/Karıştırıcı faktörlere (confounding factors) bağlı yanlılık: Bir etken ile sonuç arasındaki ilişkinin üçüncü bir unsur (karıştırıcı etken) sebebiyle bozulması; başka bir söyleyişle A ve B faktörleri arasındaki ilişkinin bu faktörlerle ilişkili başka bir faktör tarafından değiştirilmesi karıştırıcı etki olarak tanımlanabilir.^{7,11} Maruziyetin nedensellik veya risk faktörü olduğu ilişkisini gösteren bir çalışmada, hastalık ile maruziyet ilişkisi araştırılırken; çalışma örnekleminde hem hastalık hem de araştırılan maruziyet ile ilişkili olan başka bir maruziyet de söz konusu ise karıştırıcılık durumu ortaya çıkmaktadır. Her iki maruziyetin (risk faktörünün) etkileri birbirinden ayrılmamışsa ve bu nedenle oluşan etkinin hangisine bağlı olduğu belirlenemiyorsa karıştırıcılık ortaya çıkar. Örneğin sigara içme ile akciğer kanseri meydana gelmesi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, akciğer kanseri görülme riski yaşla birlikte arttığından, eğer çalışma toplumundaki sigara içen ve içmeyen grupların ortalama yaşları birbirlerinden çok farklı ise, yaş karıştırıcı bir faktör olarak ortaya çıkabilmektedir.

Karıştırıcılık, ilişkinin yönünü değiştirerek önemli bir etki yapabilir. Hastalık için koruyucu bir faktör gibi görünen bir değişken, karıştırıcılık kontrol altına alındıktan sonra, koruyucu değil zararlı bir etken olarak da belirlenebilir. Karıştırıcılık ile baş edebilmenin en sık başvurulan yöntemi, gerçekte var olmayan bir neden-etki ilişkisini belirlemektir.

Bir değişkenin karıştırıcı olabilmesi için tek başına var olması, hastalığın belirleyicisi yani risk faktörü olarak kendini göstermesi ve incelenen maruziyet ile birlikte bulunması gerekir. Örneğin radon gazına maruz kalma ile akciğer kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada: radon gazına maruz

kalan grup ile radon gazına maruz kalmayan gruptaki sigara içme alışkanlığı birbirine benzer ise sigara içme durumu karıştırıcı bir değişken olarak kabul edilmez.

Karıştırıcılık ile ilgili başka bir örnek: Kahve içilmesi ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişkide, sigara içme karıştırıcı bir faktördür. Çünkü çok kahve içen kişiler aynı zamanda çok sigara içen kişilerdir ve sigara içme koroner kalp hastalığı için bir risk faktörüdür. Sigara içme, burada kahve içilmesi ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişkide karıştırıcı bir etki yapmaktadır.⁷

Karıştırıcılık konusu önemli olduğundan ve ilgileneneler tarafından bazan yeterince doğru anlaşılamayabildiğinden dolayı bu konuya bir örnek daha vermek yerinde olacaktır: “Bir hastalığın tanısında ultrasonografi ve tomografi yöntemlerinin karşılaştırıldığı, her iki yöntemin de genel popülasyonda aynı derecede tanı performansı gösterdiği varsayılın. Bu çalışmada örneklem seçerken randomizasyon yapılmamış ise şöyle bir durumla karşılaşmak mümkündür: Ultrasonografi yöntemi hastaya radyasyon verme riski taşımadığından radyasyona daha duyarlı olan gençlerde daha fazla tercih edilirken, tomografi yöntemi ise yaşlılarda daha fazla kullanılmaktadır. “Gerçekte” her iki yöntemin de araştırılan hastalıktaki tanı performansı benzer olmasına rağmen ultrasonografinin gençlerde daha çok kullanılması sebebiyle örneklem grubunda ultrasonografi uygulanan genç sayısı yaşlı sayısına göre daha yüksek olacak; bu durum sanki ultsonografi yönteminin performansı daha iyiymiş gibi gözükcektir. Yani yaş faktörünün dikkate alınmaması nedeniyle çalışmanın sonucu hatalı çıkabilecek; dolayısı ile yaş faktörü burada karıştırıcı bir etken olarak belirecektir. Halbuki örneklem seçerken en başta randomizasyon yapılsaydı, çalışma grubunun yaşa göre dağılımı hem ultrasonografi hem de tomografi grubunda benzer olacaktı. Yani yaş faktörünün bu çalışma üstündeki etkisi ortadan kaldırılarak çalışmanın sonucu daha doğru olarak belirlenebilecekti.¹¹

Sonuç olarak: Yanlılık, karıştırıcı etki gibi araştırma sonucunu etkileyebilecek faktörlerin daha çalışmanın başında dikkatle araştırılıp bunlardan özenle kaçınılması; bu konuda gerekli önlemlerin alınması; yani karıştırıcı faktörlerin kontrolü çalışmanın selameti için çok önemlidir.

2.7. Karıştırıcı faktörlerin kontrolü

Karıştırıcılığın kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılabilecek birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlar ya çalışma düzeni sırasında ya da sonuçların analizi aşamasında uygulanabilir. Bir epidemiyolojik çalışmanın düzenlenmesi sırasında karıştırıcılığı kontrol etmek amacıyla kullanılabilecek yöntemler şunlardır:⁷

•**Randomizasyon:** Potansiyel karıştırıcı etmen ve incelenen maruziyet arasındaki ilişkiyi ortadan kaldırmayı sağlar. Sadece deneysel çalışmalarda uygulanabilir; potansiyel karıştırıcı etmenlerin, birbirleriyle karşılaştırılan gruplar arasında eşit olarak dağılımını sağlayan en iyi yöntemdir. Örneklem sayısı, bu tür değişkenlerin rasgele olarak kötü bir biçimde dağılımını önleyecek büyüklükte olmalıdır.

•**Kısıtlama:** Çalışmaya sadece belli bazı özellikleri olan kişileri almak yolu ile uygulanır. Örneğin kahve içmenin koroner kalp hastalığı üzerindeki etkisini göstermek amacıyla yapılan bir çalışmaya sigara içmeyen kişiler dahil edildiğinde (sigara içenler çalışmadan dışlandığında), sigara içmenin potansiyel karıştırıcı etkisi önlenmiş olur.

•**Eşleştirme:** Çalışmaya alınacak kişiler (örneklem), potansiyel karıştırıcı etmenlerin birbiriyle karşılaştırılan iki grupta eşit bir biçimde dağılımını sağlayacak şekilde seçilmelidir.

Analiz aşamasında ise karıştırıcılık şöyle kontrol edilebilir:

•**Tabakalandırma:** Yaş, eğitim seviyesi, cinsiyet gibi değişkenleri kontrol etmek için kullanılabilir. Örneklem büyüklüğünün buna uyacak yeterlilikte olmasına dikkat edilmelidir.

•**İstatistiksel model oluşturma:** Çok sayıda etkeni kontrol etmede tabakalandırma yöntemi yeterli gelmeyebilir. Bu durumda istatistiksel model oluşturma (multivaryasyon) yöntemi kullanılarak ilişkinin derecesi araştırılabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak şunları söylemek mümkündür: Kanıt değeri yüksek araştırmalar üretebilmek için yapılması gerekli şeyler aşağı yukarı bellidir. Araştırma ile ilgili hata kaynaklarını mümkün olduğunca azaltmak bunların içerisinde belki de en önemlisi olup ayrıca yan tutma (bias) ile ilgili ölçme ve değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi ve etkili bir şekilde kullanılması da ayrı bir önem arz etmektedir. Bu nedenle araştırmacıların ve araştırmacı adaylarının bu konularda bilinçlendirilmesi ve özellikle lisansüstü eğitimde bu konuların özenle işlenmesinin önemi büyüktür.

KAYNAKLAR

- 1.TDK Sözlüğü <https://sozluk.gov.tr/> (erişim tarihi: 17.07.2023),
- 2.Çelik MY. Biyoistatistik Araştırma İlkeleri Yeni Bir Yaklaşım, 2. Baskı, Dicle Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları, Diyarbakır-2007, s. 171.
- 3.Daşdemir İ. Bilimsel Araştırma Yöntemleri, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., Ankara-2016, s. 106-108.
- 4.Heperkan Y. Tıp'ta İstatistik Yöntem ve Uygulamaları, Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara-1981, s. 242-243.
- 5.Şenocak M. Özel Biyoistatistik, Çağlayan Kitabevi, İstanbul-1992, s. 30-36.
- 6.Coşkun R, Altunışık R, Yıldırım E. Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri SPSS Uygulamalı, Sakarya Yayıncılık, Sakarya-2019, s. 150-151.
- 7.Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. Temel Epidemiyoloji, çev.: Bilgel N, Nobel & Günbeş Tıp Kitabevleri, İstanbul-1998, s. 55-58.
- 8.Çakır B. Sağlık Araştırmalarında "Bias" (Yanlılık, Taraf Tutma): Tipleri, Sınıflandırılması, Nedenleri, Önleme Yöntemleri-I, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25: 100-110.
- 9.https://halksagligi.hacettepe.edu.tr/sunumlar_ve_seminerler/Epidemiyoloji_konferanslari_9.pdf (erişim tarihi: 17.07.2023).
- 10.Alpar R. Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik, Detay Yayıncılık, Ankara-2018, s. 43.
- 11.Karaağaoğlu E, Karakaya J, Kılıçkap M. Tanı Testlerinin Değerlendirilmesinde İstatistiksel Yöntemler, Detay Yayıncılık, Ankara-2016, s. 171-209.
- 12.Yıldız F, Okyay P, Sağlık Araştırmalarında Yan Tutma (Bias) Ve Yan Tutmanın Değerlendirilmesi, ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi 2019;4(2):219-31.
- 13.Greenberg RS. Medical Epidemiology, Fifth Edition, McGraw Hill Education & Lange, New York-2015.

METODOLOJİK ÇALIŞMALAR

Prof. Dr. Mustafa TÖZÜN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Araştırma yöntemlerinden bir diğeri Metodolojik Araştırmalardır. Metot, yol yordam, kullanılan yöntem anlamına gelir. Bir epidemiyolojik araştırmada, sonuçları elde edeceğimiz ölçüm yöntemleri ve araç-gereçleri her zaman en mükemmel sonuçları verebilecek yöntem ve araç-gereçler olamaz. Bunun pratikte sahada kullanımdaki zorluklara ve malî yüke dayanan nedenleri vardır. Bir X sorunu için kesin sonucu verecek olan ölçüm cihazının kendisi çok pahalı, her ölçümün birim fiyatı çok yüksek veya bu araç-gereç sağlık kurum-kuruluşundan veya bir laboratuvarından çıkarılamayacak kadar büyük, ağır veya hassas olabilir. Biliyoruz ki epidemiyolojik araştırmaların pek çoğu saha dediğimiz, halkın ayağına gidilerek, mahallelere, evlere gidilerek yapılmaktadır. Öyleyse bir hane çalışmasına götürülecek ölçüm cihazı hangi özelliklere sahip olursa çalışmanın sonuçları kabul edilebilir olur?

İşte bu sorunun cevabını Metodolojik Çalışmalarının içinde yer alan **GEÇERLİLİK (VALİDİTE)** çalışmalarıyla verebiliriz.

Geçerlilik (Validite) nedir?

Cevap: Tanı yöntemlerinin ne kadar doğru tanı koyduğunu belirlemektir.

Ne yapacağız?

Önce bir mihenk noktamız olmalı. Ayağımızı öyle bir noktaya basmalıyız ki elimizde ki tanı koyma aracını ona göre değerlendirebilelim. İşte burada bize rehberlik yapacak olan test, tüm dünyaca doğruluğu kabul edilmiş olan bir araç, bir testtir. Elbette bu aracın da doğruluğu yüzde yüz olmayabilir ama onun doğruluğunu kabul etmeden ölçüm yapamayız. Doğruluğuna yüz üzerinden yüz puan vereceğimiz bu teste **REFERANS TEST, ALTIN STANDART (GOLD STANDARD)** deriz.

Geçerliliğini test edeceğimiz teste ise **TARAMA TESTİ** deriz.

Geçerlilik için başta gelen iki değer vardır.

Referans testi 'ne göre gerçek pozitif (hasta) olanların yüzde kaçının Tarama testi tarafından pozitif (hasta) olarak saptandığını veren değere **DUYARLILIK (Sensitivite)** denir.

Referans testi 'ne göre gerçek negatif (sağlam) olanların yüzde kaçının Tarama testi tarafından negatif (sağlam) olarak saptandığını veren değere **SEÇİCİLİK (Spesifite)** denir.

Bunu Tablo 1'de gösterebiliriz:

Tablo 1. Duyarlılık ve Seçicilik

Tarama Testi	Referans testi		Toplam
	Pozitif (Hasta)	Negatif (Sağlam)	
Pozitif (hasta)	(a)	(b)	(a + b)
Negatif (sağlam)	(c)	(d)	(c + d)
Toplam	(a + c)	(b + d)	(a + b + c + d)

Duyarlılık: $(a / a + c) * 100$

Seçicilik: $(d / b + d) * 100$

Duyarlılık ve seçicilik bir arada değerlendirilmek istenirse **TESTİN YARARLILIĞI (EFFICIENCY)** denir ve

$(a + d / a + b + c + d) * 100$ formülü ile hesaplanır.

Genel bir yaklaşım olarak tarama testinin duyarlılık ve seçicilik özelliğinin yüksek olması istenir. Ancak duyarlılığın artması seçiciliği düşürdüğünü akılda tutmak gerekir. En iyisi, yapılacak çalışmanın ve tarama testinden ne beklenildiğine karar verilmesi ve buna göre kullanılacak testin duyarlılık ve seçiciliğinin kabul edilebilir düzeylerinin tespit edilmesi uygun olabilir.

Prevelansın çok düşük olması halinde Geçerlilik; duyarlık ve seçicilik ile değerlendirilemeyebilir. Tarama testimiz bu durumda sağlam kişiyi yanlış olarak hasta olarak tanımlayabilir. Bu durumda iki ayrı değer daha Geçerlilik için kullanılabilir.

Bunlar **POZİTİF VE NEGATİF PREDİKTİF (ÖNGÖRÜ) DEĞERLERİ**dir.

Pozitif Prediktif Değer: Tarama testine göre pozitif (hasta) olduğu iddia edilenlerin Referans testine göre yüzde kaçının gerçek hasta olduğunu gösteren değerdir.

Negatif Prediktif Değer: Tarama testine göre negatif (sağlam) olduğu iddia edilenlerin Referans testine göre yüzde kaçının gerçek negatif (sağlam) olduğunu gösteren değerdir.

Tablo 2’de gösterelim:

Tablo 2. Pozitif ve Negatif Prediktif Değer

Tarama Testi	Referans testi		Toplam
	Pozitif (Hasta)	Negatif (Sağlam)	
Pozitif (hasta)	(a)	(b)	(a + b)
Negatif (sağlam)	(c)	(d)	(c + d)
Toplam	(a + c)	(b + d)	(a + b + c + d)

Pozitif prediktif değer: $(a / a + b) * 100$

Negatif prediktif değer: $(d / c + d) * 100$

Prevelansı yüksek hastalıklarda (veya diğer sağlık olaylarında) pozitif prediktif değerin arttığını söyleyebiliriz. Seçicilik arttığında pozitif prediktif değer artar. Duyarlılığı yüksek olan bir test kullanıldığında ise negatif prediktif değer artar.^{1,2,3}

Metodolojik çalışmaların bir diğer ayağı **GÜVENİLİRLİK (TUTARLILIK, UYUM, RELIABILITY)** çalışmalarıdır.

Araştırmada yapılan gözlem veya ölçümlerin ne kadar tutarlı olduğu bu çalışmalarla değerlendirilir. Gözlem için konuşursak, iki tür tutarlılıktan söz ederiz:

1)Gözlemciler arası (Inter-observer) tutarlılık: Aynı kişiler üzerinde bazı değişkenlere ilişkin gözlem ve ölçümler aynı koşullarda, ancak farklı gözlemciler tarafından yapıldığı zaman sonuçlar arasındaki benzerliğin boyutudur.

2)Gözlemci içi (Intra-observer) tutarlılık: Aynı kişiler üzerinde, aynı koşullarda, aynı gözlemci tarafından tekrar edilen gözlem ve ölçümlerin sonuçları arasındaki uyumdur.

Her iki tutarlılık için de kullanılan yöntemin standart olması, araç ve gereçlerin standart ve kalibrasyonunun tam olması, gözlemciler arası tutarlılık için, gözlemcilerin araştırma öncesi standart bir eğitimden geçirilmesi, pilot çalışmaların yapılması, araştırma sırasında gözlemcilerin sık denetlenmesi tutarlılığın artmasına neden olur. Biyolojik varyasyonlar ise tutarlılığın azalmasına neden olan etmenlerdir.

Yüz vakanın değerlendirildiği bir çalışmada X, Y, Z ve Q sonuçlarını elde eden iki gözlemci için tutarlılık hesaplamak için Tablo 3'ü sunalım:

Tablo 3. Gözlemciler Arası Tutarlılık

2. Gözlemci	1. Gözlemci				
	X	Y	Z	Q	TOPLAM
X	7	10	5	8	30
Y	10	5	11	4	30
Z	5	3	6	1	15
Q	2	3	5	15	25
TOPLAM	24	21	27	28	N=100

Koyu gösterdiğimiz sayılar tutarlılığı verir.

Bunların toplanması ve toplama bölünmesi ile tutarlılık hesaplanır.

$((7 + 5 + 6 + 15) / 100) * 100 = \% 33$. Bu değer **Tutarlılık Yüzdesi**, olarak ifade edilir.

Gözlemciler arası tutarlılık için **KAPPA İSTATİSTİĞİ (COHEN'S KAPPA)** kullanılabilir. Bu istatistik kategorik değişkenlerin uyumluluğunun değerlendirilmesinde kullanılır. Genellikle dikotomik (Evet / Hayır gibi) değişkenlerin uyumluluğunda gözlemciler arası uyumluluk için kullanılır. Kappa istatistiğini tutarlılık yüzdesinden ayıran en önemli fark rastsal tutarlılığı hesaba katmasıdır.^{1,4,5} Formülü:

$K = (Gözlenen\ uyumluluk - Tesadüfi\ uyumluluk) / 1 - Tesadüfi\ uyumluluk$.

Kappa istatistiğinin yorumu Tablo 4'dedir:

Tablo 4. Kappa İstatistiğinin Yorumu

Kappa değeri	Yorum
<0	Hiç uyuma yok
0.0-0.20	Önemsiz uyuma
0.21-0.40	Orta derecede uyuma
0.41-0.60	Ekseriyetle uyuma
0.61-0.80	Önemli derecede uyuma
0.81-1.00	Neredeyse mükemmel uyuma

Detaya girmeden **PABAK (Prevalence Adjusted Bias Adjusted Kappa)** denilen bir indeksin Kappa istatistiğinin iki sorununu çözümlmek için alternatif olarak geliştirildiğini söyleyelim. Birinci sorun **prevelans indeksi** üzerinedir. Dikotomik kategorilerin göreceli olasılıklarından Kappa etkilenir ve bu olasılıklar arasındaki fark *prevelans indeksi* olarak adlandırılır. Prevelans indeksi büyük olduğu zaman, prevelans indeksinin küçük veya sıfır olması durumuna göre kappa daha düşük olur. İkinci sorun **Yanlılık İndeksi** üzerinedir. Gözlemci A ve B, bir durumu farklı değerlendirdiklerinde gözlemciler arasında yanlılık olduğu söylenir. Yanlılık büyük olduğu zaman kappa katsayısı, yanlılık küçük olduğu veya hiç olmadığı duruma göre daha yüksek çıkmaktadır.⁶

Gözlemciler arası tutarlılık için ayrıca ölçek **nümerik** bir ölçüm yapıyorsa iki gözlemcinin (araştırmacının) uygulamasının ne kadar korelasyon gösterdiğine **Intraclass Correlation Coefficient** (ICC) ile bakılır. Sıralı veriler için **Kendall's tau** katsayıları hesaplanabilir.

Gözlemci içi tutarlılık için ölçümün **nümerik** olduğu durumlarda **sınıf içi korelasyon (intraclass correlation)** bakılır. Ölçüm **kategorik** olduğu durumda ise **Cohen'in kappa katsayısına** bakılarak değerlendirme yapılabilir.⁷

ÖZETLERSEK;

Metodolojik çalışmalar ikiye ayrılır:

I. Geçerlilik (Validite) çalışmaları: Duyarlılık, Seçicilik, Pozitif ve Negatif Prediktif Değer hesaplanır.

II. Tutarlılık (Reliability) çalışmaları:

- a) Gözlemciler arası tutarlılık,
- b) Gözlemci içi tutarlılık.

KAYNAKLAR

- 1.Güven Tezcan S, Temel Epidemiyoloji, Hipokrat Kitabevi, Ankara 2017.
- 2.DEÜTF HSAD. Metodolojik Tipte (Yöntemsel) Epidemiyolojik Araştırmalar: genel Özellikleri ve Kullanım Alanları. DEÜTF 2010. Date: 23.01.2018. Available: <https://www.dicle.edu.tr/Contents/210fcf-ca-ba99-4301-8a7f-30e3051c6ad4.pdf>
- 3.Şengelen M. Geçerlilik & Güvenilirlik Araştırmaları. HÜTF Halk Sağlığı AD 2015. Date: 23.01.2018. Available: http://www.halksagligi.hacettepe.edu.tr/sunumlar_ve_seminerler/Gecerlilik_ve_Guvenilirlik_Arastirmalari.pdf
- 4.Bayraklı B. BEÜ Zonguldak Sağlık Yüksekokulu. Halk Sağlığı Hemşireliği AD. Date: 23.01.2018. Available: sbf.beun.edu.tr/dosyalar/notlar/metadolojik.ppsx
- 5.Bekiroğlu GN. Kappa İstatistiği Tekrarlanabilirlik & Tekrar Yapılabilirlik. Date: 23.01.2018. Available: <https://prezi.com/9sqfvmhelote/kappa/> (Erişim: 23.01.2018).
- 6.Gözükara Bağ H, Karabulut E, Alpar R. 2x2 Tablolarda Gözlemler/Gözlemler Arası Uyumun Değerlendirilmesi. Hacettepe Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2010; 34(1): 46-52.
- 7.Aktürk Z, Acemoğlu H. Tıbbi Araştırmalarda Güvenilirlik ve Geçerlilik. Dicle Tıp Dergisi, 2012; 39(2): 316-319.

GÜVENİLİRLİK VE GEÇERLİLİK

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Uşak Üniversitesi

1. GİRİŞ

Günlük hayatımızda ölçme işlemlerinden farkında olarak veya olmayarak yoğun bir şekilde yararlanılmaktadır. Örneğin alışveriş merkezinden meyve sebze alırken bunları tarttırmak, süt ve süt ürünlerinin kapalı kutular içinde bile olsalar yarım litre veya bir litre olacak şekilde ölçüldüklerini ve buna göre hazırlandıklarını biliriz, bu konuda en küçük bir şüpheye düşmeyiz. Eczaneden ilaç alırken bunların da çok hassas ölçümlerden sonra hazırlandıklarını biliriz. Bilimsel çalışmalarda ise ağırlık, uzunluk, hacim gibi ölçümler günlük hayata göre çok daha hassas olarak yapılır. Örneğin deneysel bir çalışma için kullanılacak bir maddenin tartımında bazen virgülden sonra 4 veya 5 hassas ölçebilen terazileri kullanmak zorunda kalırız. Dolayısı ile ağırlık, uzunluk, hacim gibi bazı konularda ölçüm işinin oldukça hassas olarak yapıldığını bilir ve buna güveniriz. Çünkü bu tür işlemler için uluslararası olarak kabul edilmiş ölçüm sistemleri kullanılmaktadır. Başka bir örnek verilecek olursa: deney hayvanlarına ilaç uygulanacağı zaman yapılması gerekenler aşağıdaki gibi sıralanabilir: çalışma grubundaki her bir hayvanın vücut ağırlığı ölçülür, bu ağırlığa göre hesap edilmiş ilaç dozu hassas bir terazide tartılır, uygun bir çözücü içerisinde ilaç çözülür, son olarak hacmi (volümü) hayvana uygulanabilecek şekilde ayarlanmış bu ilaç çözeltisi, uygun bir enjektörle periton içi, kuyruk veni veya başka bir

yoldan uygulanır. Bu işlemler sırasında kullanılan terazi, enjektör gibi cihazların hepsi uluslararası ölçme sistemlerine göre ayarlanmış olup dünyanın her yerinde aynıdırlar. “Fakat bazı davranışsal, yargısal, bilgi-tutum-davranış, beğeni vb. türdeki oluşumların ölçülmesinde yararlanılacak fiziksel bir araç-gereç bulunmamaktadır. Bu tür oluşumların ölçülmesi (değerlerinin belirlenmesi) için bazı ölçme araçları (ölçekler) geliştirilmiştir. Bu araçlar ‘k sayıda’ soru içerirler ve bu sorulardan elde edilen cevaplara göre birimlerin davranışsal, yargısal, beğeni ve bilgi-tutum-davranışlarına ilişkin bilgi edinilir”.¹

Elde edilen bir ölçek her toplum veya her kültür için aynı veya benzer sonuçları maalesef verememektedir. Ölçeklerin toplumlar için veya farklı kültürler için gözden geçirilip uyarlanması (ölçek uyarlama); eğer ölçek uyarlanması yeterli olamayacaksa yeniden bir ölçek geliştirilmesi gerekmektedir. “Ölçek geliştirme” veya “ölçek uyarlama” sırasında bunların gerçekten işe yarar olduğunu göstermek amacıyla da mutlaka yapılması gereken işlemler vardır. Bu işlemlerden elde edilen sonuçların ölçeğin kendisini veya uyarlanmış şeklini belirli bir seviyenin altına düşmeyecek şekilde desteklemesi gerekmekte olup bu işlemleri kabaca “güvenilirlik” ve “geçerlilik” olmak üzere iki kısımda incelemek mümkündür.

Bu yazıda ölçme, ölçüt, ölçüm, ölçek, geçerlilik, güvenilirlik gibi kavramlar üzerinde durulacaktır.

Yazılış itibarıyla **Güvenirlik** Türk Dil Kurumu (TDK) sözlüğünde doğrudan **güvenilirlik** olarak verilmekte, güvenilirlik için ayrıca bir açıklama cümlesi bulunmamaktadır. **Geçerlik** ve **geçerlilik** ise yazılış itibarıyla birbiriyle karıştırılabilen iki farklı kavramdır. Türk Dil Kurumu sözlüğüne göre **geçerlik** “*yürürlükte olma, değerini sürdürme durumu*” şeklinde açıklanırken **geçerlilik** ise “*bir kavramın, bir yargının, mantıksal olarak*

onaylanabilir olması" şeklinde ifade edilmektedir.² Bu durumda ölçek geliştirme veya ölçek uyarlama işlemleri sırasında kullanılması gereken yazım şekli **geçerlik** değil **geçerlilik** olmalıdır. Sonuç olarak bu kavramların "**geçerlik ve güvenilirlik**" yerine "**geçerlilik ve güvenilirlik**" şeklinde yazılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı kanaatindeyiz.

Geçerlilik ve güvenilirlik kavramlarını işlemeden önce **ölçme** ve **ölçekler** konusunun da üzerinden geçilmesi faydalı olacaktır.

1.1. Ölçme

"Varlık veya olayların belli bir özelliğe (nitel veya nicel) sahip oluş derecelerini belirleme işlemidir".³ Bir başka tanımı da şöyledir: "Araştırma değişkenleriyle ilgili toplanan bilgileri belli kurallar çerçevesinde sayı ve sembollere dönüştürmektir".⁴ "Ölçme, **doğrudan ölçme** veya **dolaylı ölçme** olarak yapılabilir. Buna göre ele alınan bazı özellikler fiziksel, bazıları ise psikolojiktir. Fiziksel özellikler doğrudan gözlenebilen özellikler olmasına karşın, psikolojik özellikler doğrudan değil, ancak dolaylı olarak gözlenebilirler. İşte bu doğrudan gözlenebilen özellikler **doğrudan ölçme**, dolaylı gözlenebilen özellikler ise **dolaylı ölçme** yöntemiyle ölçülebilirler".⁵ "Ölçme işlemi ile elde edilen sayı veya sembollere **ölçüm** denir. Ölçümler hakkında karara varırken kullanılan kriterlere **ölçüt (criterion)** denir".⁶

1.2. Ölçek (scale)

"Ölçek terimi bazen birim yerine, bazen de belli birimde bölünmüş bir ölçme aracı anlamında kullanılmaktadır. Her ölçme işleminde, ölçülmek istenen bir özellik ile bu özelliğin ölçülmesine yarayan bir ölçek vardır. Ölçekleri de 'sınıflama ölçeği (nominal ölçek)', 'sıralama ölçeği (ordinal ölçek)', 'aralık ölçeği (eşit aralıklı ölçek)' ve 'oran ölçeği' olmak üzere dört grupta toplamak mümkündür".⁵

1.2.1 Nominal ölçek: Birimlerin (deneklerin, gönüllülerin) çeşitli özelliklerini (nitel özellikler) sınıflara veya kategorilere ayıran en zayıf ölçek türüdür; bu ölçekle elde edilen veriler matematik işlemleri yapmaya elverişli değildir. Veriler sayılarla kodlandığında, bu sayıların arasındaki uzaklığın bir anlamı yoktur; ayrıca mutlak bir sıfır noktası da yoktur.⁷

1.2.2 Ordinal ölçek: Birimler, sınıflara ayrılırken belli bir niteliği olma bakımından da **sıralanmaktadır**. Bu ölçek türü de matematik işlemleri yapmaya elverişli değildir; sayılarla kodlandıklarında bu sayıların sadece sırasının bir anlamı vardır; mutlak bir sıfır değeri bulunmaz.⁷

1.2.3 Aralık ölçeği: Birimlerin özelliklerini sadece büyük ve küçük olarak sıralamakla kalmaz, aynı zamanda bunların arasındaki uzaklığı da sayısal olarak gösterme imkanına sahiptir; bu uzaklık, ölçüm boyutunun tüm değerleri için aynı kalmaktadır.⁸ Matematik işlemlere elverişlidir; mutlak bir sıfır değeri yoktur. Nominal ve ordinal ölçeklere göre daha güçlüdür.⁷

1.2.4 Oran ölçeği: Aralık özelliklerinin tümünü taşıdığı gibi ayrıca mutlak sıfır değerine de sahip olup en güçlü ölçek türüdür.⁷

Geliştirilen bir testin veya ölçeğin **geçerlilik (validity)** ve **güvenilirlik (reliability)** şartlarını yerine getirmesi şarttır. Çünkü “ölçeği oluşturan maddeler birbiri ile ne ölçüde ilişkilidir, hangi maddeler en iyi ölçümü verebilir, hangi maddelerden oluşturulacak bir ölçeğin güvenilirliği ve geçerliliği daha yüksek olur” sorularına geçerlilik ve güvenilirlik testleri ile cevap vermek mümkündür. Bunlara ek olarak testin veya ölçeğin **kullanışlı olması** da istenir. Bir test veya ölçek için kullanışlılık: geçerli ve güvenilir şekilde ölçme, uygulanmasının ve puanlamasının kolay olması, ekonomik olarak masrafsız veya masrafinin karşılanabilir düzeyde olması şeklinde açıklanabilir.⁹

Ölçek geliştirmede amaç, daha güvenilir ve daha geçerli bir ölçme aracı elde etmektir. Geçerli olmanın ilk şartı güvenilir olmaktır. Ölçme sonucu elde edilen puanlar (skorlar) güvenilir değilse rasgele (random) hatalarla yüklü demektir. Böyle bir ölçek kullanılarak elde edilen puanlar hem kendi içinde hem de uygulamalar arasında tutarlı sonuçlar veremez. Yeterince güvenilir olmayan puanların geçerliliğini ise araştırmaya gerek yoktur (güvenilir olmayan sonuçlar aynı zamanda geçersiz demektir). Ölçek kullanılarak elde edilen puanların güvenilirliği ispatlanmış olsa bile bu durum tek başına yeterli değildir; aynı zamanda bunların geçerli olması da gerekir; aksi taktirde yine bir işe yaramazlar.¹⁰

Güvenilirlik ve geçerlilik, özellikle ölçek geliştirme ve ölçek uyarlama durumlarında kullanılmaktadır. Ancak tıpta tanı testleri geliştirilirken kullanılan “duyarlılık ve özgüllük” yanında “güvenilirlik ve geçerlilik” de incelenmelidir. Sözedilen kavramlar birbirine benzer görünse de aslında farklı ve birbirini tamamlayan kavramlardır.¹¹

2. GÜVENİLİRLİK (RELIABILITY)

Güvenilirlik, bir teste veya bir yönteme ait **ölçümlerin tutarlılığıdır**; tesadüfî hata ile ters orantılıdır.¹¹ Başka bir ifade ile bir ölçme aracının duyarlı, birbiriyle tutarlı ve kararlı ölçme sonuçları verebilmesi gücüdür.¹⁰ İdeal olarak, ölçülmek istenen özellikte, ölçümleri etkileyen bütün özellikler değişmiyor ve tekrarlanan ölçmelerde hep aynı değerde ölçümler elde ediliyorsa, ölçeğin güvenilirliği tamdır.⁵ Güvenilirlik, bir testin incelenen konuyu/olayı ne kadar güç ile belirleyip ortaya koyabildiğini belirleyen yöntemler olarak da tanımlanmıştır.⁷

Ölçümlerde gözlenen toplam değişkenlik içindeki hata kaynaklı pay arttıkça ölçeğin güvenilirliği düşmekte, bu pay azaldıkça ölçeğin güvenilirliği artmaktadır. Hatasız bir ölçüm yapmak, dolayısı ile ölçümün gerçek sonucunu bilmek mümkün

olamayacağı için ölçümün güvenilirliği doğrudan değil dolaylı bir şekilde tahmin edilmeye çalışılacaktır. Ölçümlerin tutarlılığı (güvenilirliğinin tahmini) iki yaklaşımla saptanabilir: Bunlardan ilki “ölçmenin standart hatasının bulunması (standart hata ne kadar küçükse ölçmenin güvenilirliği o kadar yüksektir)”, ikincisi “aynı objelerle ilgili iki ölçüm arasındaki korelasyonun hesaplanmasıdır (korelasyon katsayısı 0.70’in üstünde ise ölçümün güvenilir olduğu söylenebilir).⁵

Güvenilirliği ölçmek amacıyla kullanılan bazı testler aşağıda verilmiştir:

2.1 Test-tekrar test uyumu (test-retest reliability)

Testin, ölçümün tekrarlanmasıdaki değişkenliğinin göstergesidir.¹¹ Aynı ölçme aracı, aradan belli bir süre geçtikten sonra aynı gruba tekrar uygulanır ve bu iki uygulamadan elde edilen ölçüm sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyon) katsayısı hesaplanır. Bu katsayıya “devamlılık” ya da “kararlılık (istikrarlılık) katsayısı” adı da verilir. Bu katsayı, ölçme aracının kalıcı bireyde kalıcı özellikleri ne ölçüde ölçtüğünü belirler.⁵ Korelasyon katsayısı +1’e ne kadar yaklaşırsa testin o kadar güvenilir olduğu söylenir.⁹ Test-tekrar test uyumunda iki ölçüm arasında ne kadarlık bir süre olması gerekeceği önemli bir husustur. Bu konuda genel bir kural olarak şu söylenebilir: iki ölçüm arasında bırakılacak sürenin ölçülecek özellik bakımından cevaplayıcıların (ölçüm yapılan kişilerin) önemli ölçüde değişmelerine yetmeyecek kadar uzun; birinci ölçümdeki cevaplarını hatırlayacakları kadar kısa olmamasıdır.⁵ Yani bu süre tamamen uygulayıcının bilgi ve tecrübesine kalmıştır.

2.2 Paralel (eşdeğer) formlar tekniği

Ölçek geliştirilirken aynı güçlük düzeyinde veya aynı içerikte soru veya maddelerden oluşturulmuşsa ve bunlar iki paralel (eşdeğer) form haline getirilebiliyorsa bu teknik uygulanabilir.⁵

Yukarıda bahsedilen test-tekrar test uyumunda iki test arasındaki süre ve bu süre içerisinde ölçülen özellikle ilgili olarak yaşanabilecek değişimler test-tekrar test uyumunun güvenilirliğini azaltan etmenlerdir. Böyle bir durumda test-tekrar test uyumu yerine paralel testler tekniği kullanılabilir. Bu teknikte, eş özelliğe sahip iki form aynı anda uygulanır; bu iki formdan alına puanlar arasındaki korelasyon (Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı) hesaplanır. Elde edilen korelasyon katsayısına göre ölçeğin güvenilirliği konusunda karara varılır.¹² Bu testin en önemli sakıncalarından biri özgün test ile aynı özelliklere sahip ikinci testi hazırlamanın güçlüğüdür; paralel iki form; madde sayıları, niteliği, kullanılan ölçekleme tekniği (Likert, Thurstone gibi), faktör yapısı ve ölçtükleri davranış yönünden ***birbirine denk*** olmalıdır.⁵ Paralel testler tekniği de ölçeğin güvenilirliği hususunda yeterli bulunmaz ise “iki-yarım güvenilirliği” testi uygulanabilir.

2.3 Yarı test (split-half)/İki-yarım güvenilirliği

Uygulamada en sık kullanılan güvenilirlik tahmini yoludur. Ancak bireylerin zamana karşı yarıştıkları, yani zaman sınırlaması olan testlerde yanıltıcı sonuçlar verebilir. Bunun için tek bir test formu hazırlanır. Test uygulandıktan sonra herhangi bir yolla ikiye ayrılır ve testin iki yarısından alınan puanlar arasındaki korelasyon katsayısı hesaplanır. Testteki iki yarının neye göre saptanacağı, araştırmacının tercihinin olduğu kadar konunun kuramsal temeline de bağlıdır. Testteki maddeler (sorular) ikiye ayrıldığı için testin bir yarısı önce diğer yarısı ise sonra uygulanmış (test-tekrar test) olarak; testin bir yarısı birinci form, ikinci yarısı ikinci form (paralel testler) olarak kabul edilebilir. Böylece yukarıda anılan her iki test bir araya getirilmiş olur.¹²

Bir testin iki-yarımından alınan puanlar arasındaki korelasyon katsayısı testin yarısı hakkında fikir vereceğinden, tes-

tin tümünün güvenilirliğinin tahmin edilmesi gerekir. Bunun için aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:¹²

a) Testteki maddelerin önceden saptanmış doğru cevabı varsa ya da ölçekteki maddelere verilen cevaplar 1 ya da 0 şeklinde puanlanıyorsa, testin tümünün güvenilirliğini saptamak amacıyla **Kuder-Richardson 20** ve **Kuder-Richardson 21** numaralı eşitlikleri kullanmak daha doğru olur.

b) Soru ya da maddelere verilen cevapların “Doğru” veya “Yanlış” şeklinde değil, “Kesinlikle katılıyorum”, “Katılıyorum”, “Kararsızım”, “Katılmıyorum”, “Kesinlikle katılmıyorum” gibi derecelendirilmiş pek çok kişilik, tutum ve ilgi test ve envanterlerinde Kuder-Richardson eşitlikleri ile güvenilirliği bulmak mümkün değildir. Çünkü bu eşitlik ancak soruya verilen cevapların doğru ya da yanlış olmaları, diğer bir deyimle sorudan bireyin “bir” ya da “sıfır” puan aldığı testlerde kullanılmaktadır. Kişilik, ilgi ve tutum testleri gibi davranış test ve envanterlerinde eğer cevaplar “derecelendirilmiş” ise, o zaman Cronbach (1951) tarafından geliştirilen ve aşağıda verilen **Cronbach Alfa Katsayısı** olarak bilinen eşitlikten yararlanılabilir. İç tutarlık katsayılarının hemen hepsi testteki soruların hepsinin aynı niteliği ölçtüğü sayılına dayanmaktadır. Eğer testte birkaç nitelik bir arada ölçülüyorsa o zaman iç tutarlılık katsayıları düşük sonuçlar vermektedir. Testin hangi nitelikleri ölçtüğü ise “faktör analizi” ve “madde analizi” yöntemleri ile incelenebilir.¹³

c) Dereceli bir ölçek kullanılıyorsa; testi herhangi bir şekilde ikiye ayırdıktan sonra iki yarımın varyansları bulunup bu varyansların homojenliğine bakılır. Homojen varyanslar için **Spearman-Brown eşitliği**, homojen olmayan varyanslar için **Rulan** ya da **Guttman tekniği** kullanılır.

2.4 Gözlemciler arası uyum (inter-rater veya inter-observer reliability)

Farklı gözlemciler arasındaki değişkenliğin göstergesidir.¹¹ Farklı sayıda (2, 3, ...) gözlemcinin aynı ölçüm üzerindeki uyumu olarak da ifade edilebilir.⁶

2.5 Gözlemci içi güvenilirlik (intra observer reliability)

Aynı test veya ölçümü aynı kişi tekrarladığında uyumlu bir sonuç elde edilmesi gerekir.¹¹ Başka bir ifadeyle aynı gözlemcinin “önce-sonra” ya da “önce-sonra-daha sonra, ...” ölçümleri arasındaki uyumdur.⁶

2.6 Yöntemler arası uyum (intra method veya parallel forms reliability)

Aynı şeyi ölçen yöntemler arasındaki değişkenliğin göstergesidir.¹¹

2.7 İç tutarlılık (içsel tutarlılık) uyumu (internal consistency reliability)

Testin bileşenleri arasındaki korelasyonun ölçümüdür.¹¹

3. GEÇERLİLİK (VALIDITY)

Bir test veya ölçeğin ölçülmek istenen şeyi (özellği) **ölçebilme derecesidir.**¹¹ Üstelik bu ölçek, ölçtüğü özelliği başka özelliklerle karıştırmadan ölçmelidir.¹² Başka bir ifadeyle geçerlilik, bir ölçme aracı ile ölçülmek istenen özelliğin ölçülerini, başka özelliklerin ölçüleri ile karıştırmadan elde edebilme derecesidir.¹⁰ Ölçülmek istenen özellik soyutlaştıkça; elle tutulan, gözle görülen ve iyice bilinen özelliklerden uzaklaştıkça, amaç hizmet gücü olmayan ya da amaca hizmeti çok sınırlı olan ölçeklerle çalışma durumu ortaya çıkacaktır.⁵

Geçerliliğin farklı bileşenleri veya türleri bulunmaktadır.^{5,11} Geçerlilik ve güvenilirlik basit ve tartışmasız kabul gören alanlar değildir; bu nedenle literatürde farklı adlarla ve birbiriyle binişen işlemler de söz konusu olmaktadır. Örneğin ölçüt veya kapsam geçerliliği için toplanan veriler aynı zamanda kapsam geçerliliği için de destek sağlamaktadır.¹⁴ Belirli bir geçerlilik türü her çıkarım ya da ölçme aracı kullanımı için en iyisi anlamına gelmemekte; yapılan çalışmanın niteliğine göre de geçerlilik arayışları, kullanılacak geçerlilik türleri çeşitlenmektedir. Terminolojik ve tanımsal farklılıklara rağmen ölçek geliştirmede geçerlilik türleri genelde kapsamla bağlantılı, ölçütle bağlantılı ve yapıyla bağlantılı olarak gruplandırılmaktadır.⁵

Geçerlilik türleri aşağıda sıralanmıştır:

3.1 İçerik (kapsam) geçerliliği (content validity)

Ölçekteki soruların (maddelerin) ilk bakışta ölçülmek istenen şeyi ölçüp ölçemeyeceğinin, pratikte uygulanabilir spesifik bir ölçüm aracı olup olamayacağının değerlendirilmesidir.¹¹ Bir test veya ölçeği oluşturan maddelerin (soruların) ölçülmek istenen özelliğin tüm boyutlarını kapsaması mümkün değildir; çünkü bu özelliğin ölçülmesine yönelik sınırsız sayıda madde bulunabilir; buna madde evreni denir. Testin veya ölçeğin kapsam geçerliliğinin incelenmesi, ölçülecek özellikle ilgili maddeler evreninin sınırlarının belirlenmesi; ardından test veya ölçekteki maddelerin bu evrenin tarafsız bir örnekleme olup olmadığına karar verilmesi sürecidir. Dolayısı ile kapsam geçerliliği bir korelasyon katsayısı değildir.¹² Sonuç olarak geliştirilen test veya ölçek, incelenen konuların tüm alt konularını içeriyorsa testin kapsam geçerliliğini olduğu söylenir.⁶ Kapsam geçerliliğinin belirlenmesine yönelik farklı yaklaşımlar vardır. “Uzman görüşüne başvurma” ve “aynı kapsamı ölçtüğü bilinen başka bir testle yeni test arasındaki korelasyon katsayısının hesaplanması” bu yaklaşımlar arasındadır.⁶

3.2 Yüzeysel (görünüş) geçerliliği (face validity)

Genelde kapsam geçerliliği içinde değerlendirilir. Bir ölçme aracının hangi özelliği ölçtüğü hakkındaki uzman görüşüdür ve geçerlilik düzeyi sayısal değerlerle belirlenemez; kanaatlere göre bir kabul sözkonusudur; ölçek geliştirilirken genellikle ilk başvuru olan geçerlilik türüdür.⁵

3.3 Yapı (kavram, kuram hipotez) geçerliliği (construct validity)

Ölçümün gerçek hayattaki neden sonuç ilişkisi ile uyumu anlamındadır.¹¹ Bir ölçeğin yapı geçerliliği, sonuçların ve sonuçların ne ile bağlantılı olduğunun açıklanmasına olanak sağlar.¹⁴ Diğer bir ifadeyle ölçeğin soyut bir olguyu (kavram, boyutu) ne derecede doğru ölçebildiğini göstermekte olup; bunlar doğrudan gözlenmesi ve ölçülmesi güç, hatta olanaksız davranışlardır.⁵ Psikolojik ölçekler için yapı geçerliliği birinci derecede önem taşır. Madde analizi işlemlerinin temel amacı, bir yapıyı diğer yapılarla karıştırmadan ölçebilecek maddeleri seçerek kendi içinde tutarlı bir ölçek oluşturmaktır.¹⁰ Uyumlu olması gereken parametrelerle uyumu, farklılık göstermesi gereken parametrelerle ilişkisizliği yapı geçerliliğinin incelediği noktalar.¹¹

3.4 Tanısal geçerlilik (diagnostic validity)

Testin doğruluğu, duyarlılık ve seçiciliği gibi özelliklerini içermektedir.¹¹

3.5 Araştırmaların iç ve dış geçerliliği (internal validity, external validity)

Yapılan bir çalışmanın hedeflediği neden sonuç ilişkisine (iç) ulaşabilmesi ve bu sonuçların genellenebilir olması (dış) bakımlarından geçerliliğinin değerlendirilmesidir.¹¹

3.6 Kriter geçerliliği (ölçüt geçerliliği, criterion validity)

Yapılan ölçme ile ölçülmeye çalışılan kavramın diğer ölçüm yöntemleri ile gerek eş zamanlı olarak uyumunu gerekse bunların zaman içindeki değişimlerini tahmin kapasitesini inceler.¹¹ Bir ölçekle elde edilen puanların, bu ölçekle ölçülmek istenen özelliğe sahip olanlarla olmayanları, ölçülen özellik boyutunda birbirinden ayırt edebilmesidir.¹⁰ Ölçeğin, ölçmeyi amaçladığı özelliği ne kadar başarıyla yordadığı (tahmin ettiği) sorusuna cevap verir. Zamandaş (eşzaman) ve yordama geçerliliği olarak iki türü vardır.⁵

3.6.1 Zamandaş (eşzaman) geçerlilik (concurrent validity)

Test veya ölçek uygulanmak suretiyle elde edilen puanlarla birlikte aynı zamanda ölçüt sonuçları da elde edilmektedir. Bu tür geçerlilik, özellikle sınıflandırma ve tanı amacı güden test veya ölçeklerde çok yararlıdır. Örneğin şizofreni tanısı konan bireylere uygulanan bir test, kendi ölçütlerine göre şizofren olan ve olmayan bireyleri ayırdıktan sonra bu bireylere konan tanı ile test puanları arasında yüksek bir korelasyon varsa; test, zamandaş geçerliliğe sahip demektir. Zamandaş geçerlilik için korelasyon katsayısı hesaplanırken, ölçüt değişkenin, test puanlarından bağımsız olarak ölçülmesi gerekmektedir.¹²

3.6.2 Yordama (kestirim) geçerliliği (prediction validity)

Standart ölçümü kestiren test ya da değişkenlerden elde edilen bir skoru kullanarak standardın kestirilmesi (yordanma) derecesi olarak tanımlanabilir.⁶ Bilinen veya gözlenen durumlardan yola çıkarak bilinmeyen veya gözlenmeyen durumlar hakkında ileriye (geleceğe) yönelik tahminde bulunmaktır. Ölçek ya da test, ilgili ölçüt değişkenlerini kapsıyorsa, bu ölçek ya da testteki puanlar yardımıyla gelecekte, konuyla ilişkili bir alanda, bireylerin konumunu yordamak mümkün olur. Dolayısı

ile yordama hatasızsa ya da yordama hatası en düşük düzeyde ise ölçek ya da test geçerli demektir. Örneğin bir zeka testinin yordama geçerliliği, test uygulanan bireylerin gelecekteki akademik başarılarına göre saptanabilir. Zeka düzeyi yükseldikçe akademik başarının da artması beklenir. Bireylerin zekası ölçüldükten sonra zaman içerisinde bireylerin akademik başarıları ölçülür ve zeka puanları ile akademik başarı arasındaki korelasyona bakılır; elde edilen korelasyon katsayısı aynı zamanda testin geçerlilik katsayısıdır.¹²

3.7 Ölçekteki maddelerin ölçeğe katkısına ilişkin yaklaşımlar [madde (item) analizi]:

Ölçeği oluşturan maddeler üretildikten sonra, ölçekteki maddelerin ölçeğe katkısını incelemek için yapılan işlemlerdir. Madde analizi aşağıdaki alt başlıklara göre yapılır:⁹

a)Maddelere ilişkin ortalama, standart sapma ve korelasyon katsayısının incelenmesi,

b)Bir madde ile bu madde dışındaki diğer maddeler toplamı (bütün) arasındaki korelasyonlar (madde-bütün korelasyon katsayısı) (item-total-correlation),

c)Madde silindiğinde ortalamalardaki değişim,

d)Madde silindiğinde güvenilirlik katsayısı,

e)Çoklu belirtme (açıklayıcılık) katsayısı (R^2),

f)Konuya ilişkin diğer yaklaşımlar.

3.8 Faktör analizi:

Birbiriyle ilişkili olan değişkenlerin daha genel bir değişken ya da kavram altında bir araya getirilmesi esasına dayanmaktadır.¹⁵

4. DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR:

Eğer gözlemci varyasyonu yoksa; aynı kişiden, aynı anda alınan iki serum örneğinde aynı yöntemle yapılan ölçüm sonuçlarının (kolesterol, lipid, trigliserid seviyeleri gibi) teorik olarak aynı veya birbirine çok yakın olması beklenir. Çeşitli değişkenlere ait gözlem ve ölçümler aynı koşullarda tekrar edildiğinde aynı veya birbirine çok yakın sonuçların alınamamasının bazı sebepleri:¹¹

- Ölçmede kullanılan araç-gereçlerin doğruluğu,
- Gözlem ve ölçümleri yapan kişilerden (gözlemcilerden) kaynaklanan varyasyon.
- Gözlenen/ölçülen değişkenin biyolojik olarak veya fiziksel koşullara göre varyasyon gösterip göstermemesi, aynı hastalığın farklı şekillerde klinik seyir göstermesi ve bilgi veren kişilerden kaynaklanan hatalar.

Her değişken biyolojik, fizik ve diğer koşullarla ilgili değişim gösterip göstermediği de saptanarak tutarlılık denetimlerinde değerlendirmeye katılmalıdır. Gözlemlerin ve ölçümlerin tutarlılığını arttırmak, yani gözlemciler arası veya gözlemci içi varyasyonu azaltmak için, ayrıca rutin hizmetleri sunarken veya bir araştırmayı yaparken dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:¹¹

- Çeşitli ölçümleri yapmak için gerekli araç-gereçlerin önceden kontrol edilmesi, varsa arızalarının giderilmesi,
- Yöntemlerin standardizasyonu.
- Kullanılacak araç-gerecin ön denemesinin yapılması,
- Gözlemcilerin çalışma yapılmadan önce eğitilmesi,
- Uygulama sırasında denetim/denetimlerin yapılması.

Gözlem ve ölçümlerdeki tutarsızlıkların bir kaynağı da bazı değişkenlerin biyolojik olarak varyasyon göstermesidir.¹¹ Bu nedenle tutarlılık kontrollerinde bu hususun da dikkate alınması gerekir. Örneğin:

- Ölçülen değişkenin değeri, numune alınan kişinin yediği yemek, dinlenme durumu, vücut pozisyonu, gece-gündüz arasındaki farklar sebebiyle değişkenlik gösterebilir.
- Aynı hastalık, farklı kişilerde farklı bir klinik tablo sergileyebilir (hastalık yoktur, hasta vardır).
- Anket formundaki soruları kişi anlamayabilir.

SONUÇ

Geçerlilik ve güvenirlik ile ilgili yayımlanmış kitap bölümleri ve makalelerden uygun görülenler bu yazıda toparlanmıştır. Ölçek geliştirme ve ölçek uyarlama gibi kıymetli çalışmaların ülkemizde arttığı şu dönemlerde araştırmacıların bilgi ihtiyacını topluca karşılamaya yönelik olarak hazırlamış olduğumuz bu yazının faydalı olmasını umuyoruz.

KAYNAKLAR

- 1.Özdamar K. Paket programlar ile istatistik veri analizi 1, Kaan Kitabevi, Eskişehir 2004.
- 2.TDK Sözlüğü: <https://sozluk.gov.tr/>
- 3.Özçelik DA. Okullarda ölçme ve değerlendirme, ÜSYM Eğitim Yayınları: 3, Ankara 1981.
- 4.Gliner AJ, Morgan GA, Leech NL. Research methods in applied settings (Uygulamada araştırma yöntemleri), İkinci basımdan çeviri, çeviri ed: Selahattin Turan, Nobel, Ankara 2015.
- 5.Tavşancıl E. Tutumların ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi, Nobel, Ankara 2002.
- 6.Alpar R. Uygulamalı istatistik ve geçerlik-güvenirlik, 5. baskı, Detay Yayıncılık, Ankara 2018.
- 7.Lorcu F. Örneklerle veri analizi (SPSS uygulamalı), Detay Yayıncılık, Ankara 2015.
- 8.Karagöz YS, Ekici S. Sosyal bilimlerde yao-pılan uygulamalı araştırmalarda kullanılan istatistiksel teknikler ve ölçekler, CÜ İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi 2004, 5(1): 25-43.
- 9.Alpar R. Uygulamalı çok değişkenli istatistiksel yöntemlere giriş 1, Nobel, Ankara 2003.
- 10.Tezbaşaran AA. Likert tipi ölçek geliştirme kılavuzu, Türk Psikologlar Derneği Yayınları, Ankara 1977.
- 11.Hayran M, Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik, Omega Araştırma Organizasyon Eğitim Danışmanlık Ltd. Şti., Ankara 2011.
- 12.Hovardaoğlu S. Davranış bilimleri için araştırma teknikleri, Ve-Ga, Ankara 2000.
- 13.Baştürk S, Dönmez G ve Dicle AN. Geçerlik ve güvenirlik. S. Baştürk (Ed.), Bilimsel Araştırma Yöntemleri, Vize Yayıncılık, Ankara 2013.
- 14.Amerikan Eğitim Araştırmaları Birliği, Amerikan Psikoloji Birliği ve Eğitim Ölçümleri Konseyi (1997). Eğitimde ve psikolojide ölçme standartları (çev: Selim Hovardaoğlu ve Nilhan Sezgin), Türk Psikologlar Derneği Yayınları, Ankara 2019.
- 15.Aksu G, Eser MT, Güzeller CO. Açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizi ile yapısal eşitlik modeli uygulamaları, Detay Yayıncılık, Ankara 2017.

ETİK İLE İLGİLİ KONULAR

Prof. Dr. Barış KARADAŞ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

İnsanlar üzerinde araştırma yapılması tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıkı kurallara bağlıdır. Klinik araştırmalar, bir araştırma ürününün klinik ve farmakolojik etkilerini ortaya çıkarmak için yapılan, güvenliliğinin ve/veya etkililiğinin teyit edilmesi için, gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalardır. İnsanlar üzerinde yapılan İlaç Klinik Araştırmaları, İlaç Dışı Klinik Araştırmaları, tıbbi cihazlarla yapılan klinik araştırmaları, Kozmetik Klinik Araştırmaları, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının klinik araştırmaları ve Kök Hücre Araştırmaları gibi her türlü klinik araştırma bu kapsamda değerlendirilir. Klinik öncesi (kimya deneyleri, hücre, doku ve hayvan çalışmaları vb.) araştırmalardan geçmiş yeni bir ilaç, tıbbi cihaz veya cerrahi teknik, insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalardan sonra topluma sunulmak zorundadır. Bu araştırmalar yetkin araştırmacıların denetim ve gözetiminde sınırları iyi belirlenmiş olarak gerçekleştirilmelidir. Tıbbi araştırmanın öncelikli amacı yeni bilgilere ulaşmak olsa da bu hedef hiçbir zaman bireylerin hak ve menfaatlerinin önüne geçemez. Etik, evrensel insani değerlere dayanan iyi, doğru ve gerçek düşünce ve davranışlar içinde bulunmaktadır. Uluslararası anlaşmalar ve ulusal yasalarla tıbbi araştırmalarda uyulması gereken kurallar belirlenmiştir. Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi-İnsan gönüllüler Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler, bu konuda öncü olup ilk 1964 yılında oluşturulmuştur.

Türk Ceza Kanunu'na göre insan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin cezai sorumluluk gerektirmemesi için "Deneyle ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması" şart olarak düzenlenmiştir. Gerekli izinleri almadan insan üzerinde bilimsel bir deney yapan kişi, bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.¹

Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'na göre herhangi bir tedavi yöntemi veya aracının veyahut ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkiplerinin, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünler, kozmetik ürünler ve hammaddeleri ile tıbbi cihazların bilimsel araştırma amacıyla insanlar üzerinde kullanılabilmesi için Sağlık Bakanlığı veya ona bağlı kuruluşlarından izin alınmasının yanında; yapılacak araştırmayı ilgili etik kurulun uygun görmesi gerekmektedir.²

Beşerî Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelik'in amacı, taraf olunan uluslararası anlaşmalar ile Avrupa Birliği standartları ve iyi klinik uygulamaları çerçevesinde, beşerî tıbbi ürünler ile yapılan klinik araştırmaların yürütülmesi ve gönüllülerin haklarının korunmasına dair usul ve esaslar ile Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu ve etik kurulların teşkili, görevleri, çalışma usul ve esaslarını düzenlemektir.³

Beşerî Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelik, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları dâhil ruhsat veya izin alınmış olsa dahi tüm beşerî tıbbi ürünlerin klinik araştırmalarını, düşük riskli bilimsel çalışmaları, araştırma yerlerini ve bu araştırmaları gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsar. Beşerî tıbbi ürünlerin gözlemsel çalışmaları dahil tüm müdahalesiz çalışmalar ve retrospektif çalışmalar bu yönetmeliğin kapsamı dışındadır.³

Müdahale, alanında uzman, hekim ya da diş hekimi tarafından yapılan, insan sağlığının korunması veya yeniden kazandırılması amacıyla kişinin bedensel ve/veya ruhsal bütünlü-

ğüne yönelik gerçekleştirilen her türlü fiziksel veya manipülatif önleyici, teşhis veya tedavi edici ürün uygulamasını, eylem veya prosesi temsil etmektedir.³

1. Beşerî Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmalarının Değerlendirilmesi

Beşerî Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları hakkındaki yönetmelik, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları dâhil, ruhsat veya izin alınmış olsa dahi insanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ürünler ve bitkisel tıbbi ürünler ile yapılan ilaç dışı klinik araştırmaları, klinik araştırma yerlerini ve bu araştırmaları gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsamaktadır. Retrospektif çalışmalar bu yönetmeliğin kapsamı dışında tutulmuştur. Çocukların, gebeler, lohusalar ve emziren kadınların, engellilerin, yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerin araştırmaya iştirak etmeleri konusu ilgili yönetmelikte bulunan Madde 23, Madde 24 ve Madde 25'te belirtilmiştir. İnsanlar üzerindeki Klinik araştırma dönemleri sırasıyla 4'e ayrılır:³

a)Faz I veya I. Dönem Klinik Araştırma: Araştırma ürününün klinik güvenliliğinin, farmakokinetik özelliklerinin, toksisitesinin, vücut fonksiyonlarına etkisinin ve güvenli doz aralığının tespit edilebilmesi için, araştırmanın niteliğine ve içeriğine göre seçilmiş yeterli sayıda sağlıklı gönüllüye veya sağlıklı gönüllülerde çalışılmasına imkân olmayan durumlarda hasta gönüllülere uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir. Klinik öncesi araştırmaları tam yapılmadan Faz I veya I. Dönem klinik araştırmalarına geçilemez.

b)Faz II veya II. Dönem Klinik Araştırma: Araştırma ürününün terapötik doz sınırlarının, klinik etkililiğinin ve güvenliliğinin araştırılması amacıyla, araştırmanın niteliğine ve içeriğine göre seçilmiş yeterli sayıda hasta gönüllüye uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir.

c)Faz III veya III. Dönem Klinik Araştırma: Faz III araştırmaya başlamak için yeterli ve uygun düzeyde etkililik ve güvenlik verisine sahip araştırma ürününün, araştırmanın niteliğine ve içeriğine göre seçilmiş, yeterli sayıda hasta gönüllüye uygulanarak, etkililiği, güvenliliği, yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni veriliş yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırma dönemidir.

d)Düşük Riskli Bilimsel Çalışma: Türkiye’de ruhsat almış beşerî tıbbi ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik güvenliliğinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda hasta gönüllü üzerinde tedavi amaçlı gerçekleştirilen bilimsel çalışmaları ifade eder.

Biyoeşdeğerlik, farmasötik olarak eşdeğerlik gösteren veya birbirinin farmasötik alternatifi olan aynı etkin maddeyi içeren iki beşerî tıbbi ürünün aynı molar dozda aynı veriliş yoluyla uygulanmasından sonra biyoyararlanımlarının (hız ve derece) önceden belirlenmiş kabul edilebilir sınırlar dâhilinde olması durumunu ifade eder.³

Biyoyararlanım ise etkin maddenin veya terapötik etkiden sorumlu kısmının farmasötik şekilden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda (genellikle serum veya plazmada) var olma hızı ve derecesini ifade eder.³

İlaç ve biyolojik ürünlerin klinik araştırmaları hakkında yönetmeliğe göre, etik kurullara başvuru gerekliliği açısından ise tıbbi araştırmaları şu şekilde gruplayabiliriz:

1.1 Klinik Araştırma Çalışmaları: Beşerî tıbbi ürünlerin klinik araştırması, biyoyararlanım çalışması ve biyoeşdeğerlik çalışmasını ifade etmektedir.³

1.2 Beşerî Tıbbi Ürünün Gözlemsel Çalışmaları: İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, Sağlık Bakanlığı’nın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontane reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalar olarak tanımlanmıştır.⁴

1.3 Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları: Hastalar, kullanıcılar ve diğer kişiler için sağlığın yüksek seviyede korunması esas alınarak, tıbbi cihazlar için yüksek kalite ve güvenilirlik standartları belirlenerek, insan kullanımına yönelik tıbbi cihazların ve bunların aksesuarlarının piyasaya arz edilmesi, piyasada bulundurulması veya hizmete sunulmasıyla ilgili usul ve esaslar tıbbi cihaz yönetmeliğinde belirtilmiştir. Bu yönetmelik ayrıca, tıbbi cihazlara ve aksesuarlarına ilişkin yürütülen klinik araştırmalara da uygulanarak klinik araştırmalardan elde edilen verilerin güvenilir ve sağlam olmasını ve klinik araştırmaya katılan gönüllülerin güvenliğinin korunmasını sağlamayı da amaçlar. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ise “Bir cihazın güvenliliğini veya performansını değerlendirmek üzere yürütülen, bir veya daha fazla gönüllünün dâhil olduğu her türlü sistematik araştırma” olarak tanımlanmıştır.⁶

Klinik araştırmalar CE işareti alan veya CE işareti almamış olan tüm tıbbi cihazlar için yapılır. Bu çalışmalar akademik ve ticari amaçlı olmak üzere ikiye ayrılır. Klinik araştırmalar geriye dönük (retrospektif) veya ileriye yönelik (prospektif) şekilde yapılabilir.⁶

1.4 Piyasaya Arz Sonrası Çalışma: Tıbbi Cihaz Yönetmeliğine uygun olarak üzerine CE işareti ilâştirilerek piyasaya arz edilmiş cihazların imalatçısı tarafından belirlenmiş kullanım amaçlarına uygun olarak kullanılması kaydıyla cihazın performans veya güvenlik verilerinin toplanmasına yönelik gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarını ifade eder.⁶

1.5 Kök Hücre Çalışmalarının Değerlendirilmesi: Kök hücre uygulaması ile ilgili dünyada henüz deneysel araştırmalar devam etmektedir. Bu alanda henüz yeterli sayıda çalışma olmadığından uygulamanın başarısı veya uzun vadede uygulamanın hastada meydana getirebileceği etkiler/yan etkiler konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Bu çalışmaların standart tedavi olarak kabul edilebilmesi için gerekli deneysel çalışmalardan ve klinik araştırmalardan olumlu sonuç alınması gerekmektedir. İnsan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yeterli deney yapmadan ya da yapıldığını göstermeden veya literatürde insan üzerinde yapılmış deney sonuçlarını göstermeden doku, hücre ve bunlara dayalı ürünlerin hastalara klinik uygulama seçeneği olarak sunulması suç teşkil etmektedir. Bakanlıktan izin alınmadıkça, çalışma sonuçlarından ve sonuçlar bakanlığa bildirilmeden şahıs ve kurumlar tarafından ürünlerin isimleri ve sonuçlarıyla ilişkili reklam veya halkla ilişkiler çalışmaları yapılamayacağı gibi, bilimsel verilere dayanmayan insanları yanıltıcı, paniğe sevk edici davranış ve açıklamalarda bulunulamaz.⁷

1.6 Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT): Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği'ne göre geleneksel bitkisel tıbbi ürün bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye'de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az on beş yıldır, diğer ülkelerde ise otuz yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış; terkip ve kullanım amaçları itibarıyla, hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi ya da tedavi takibi olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan, geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları olan, oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzarları ifade eder ve bu yönetmelik insan sağlığını koruyucu ve tedavi edici etkileri olan, geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin endüstriyel olarak üretil-

mesi veya ithal edilmesi ile ilgili başvuruların değerlendirilmesi, gerekli ruhsatların verilmesi ile bunlar için ruhsat başvurusunda bulunan ve/veya ruhsat verilmiş olan gerçek ve tüzel kişileri kapsar.⁸

1.7 Kozmetik Klinik Araştırmalar: 20 Eylül 2015 Tarih ve 29481 Sayılı Resmî Gazete’de yayınlanmış “Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” gereğince gönüllüler üzerinde yapılacak olan kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinlik çalışmaları, güvenlik çalışmaları veya klinik araştırmalar TİTCK’nın ilgili biriminden alınan izin ile yürütülmektedir.⁹ Kozmetik ürün veya hammaddeler üzerinde çalışma veya araştırma yapılacak ise, çalışma veya araştırmanın önce insan dışı deney ortamında yapılmış olması gerekir.

Yerel Etik Kurul onayına ek olarak;

a)Ruhsat veya izin alınmış olsa dahi insanlar üzerinde, ilaç ve terkipleriyle yapılacak ilaç klinik araştırmaları Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı’ndan,¹⁰

b)Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı’ndan,¹⁰

c)Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Tıbbi Cihaz Daire Başkanlığı’ndan,⁶

d)Kozmetik hammadde veya ürünlerle yapılacak klinik araştırmalar Kozmetik Daire Başkanlığı’ndan izin alınmalıdır.¹⁰

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nden İzin alınması gereken çalışmalar:¹⁰

a)İnsanlar üzerinde gerçekleştirilecek olan yeni bir cerrahi yöntem araştırması, kök hücre nakli araştırması, doku nakli araştırması veya organ nakli araştırması

b) Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının klinik araştırmalar

2. Bilimsel Çalışmaların Değerlendirilmesi

Beşerî Tıbbi Ürünler Hakkındaki Yönetmeliğin Madde 2-2'ye göre Beşerî tıbbi ürünlerin gözlemsel çalışmaları dahil tüm müdahalesiz çalışmalar ve retrospektif çalışmalar bu yönetmeliğin kapsamı dışındadır. Bilimsel çalışmaların değerlendirildiği etik kurullarda bu kapsam dışındaki çalışmalar değerlendirilmektedir.

3. Etik Kurulların Yapısı

Etik kurullar, gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması amacıyla klinik araştırmada yer alan gerçek veya tüzel kişileri, klinik araştırma yapılan yerleri, klinik araştırma başvuru dosyasında sunulması gereken bilgi ve belgeleri, bununla birlikte gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve materyalleri bilimsel ve etik yönden değerlendirmek üzere oluşturulur.³

Etik kurullar, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu veya Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurulu şeklinde teşekkül ettirilir.³

Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurulu, sadece biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarını bilimsel ve etik yönden değerlendirmek için kurulur.³

Etik kurul oluşturulurken üyelerin sayısının uzmanlık, yaş ve cinsiyet yönünden dengeli bir dağılım göstermesi esastır.³

Üyelerinin çoğunluğu doktora veya tıpta uzmanlık seviyesinde eğitilmiş sağlık meslek mensubu olmalıdır. Tüm üyeler Kurum tarafından düzenlenen veya onaylanan temel iyi klinik uygulamaları eğitiminden temin edilmiş başarı belgesine sahip

olmalıdır. Etik kurul en az yedi ve en çok on beş asıl, en az asıl üye sayısı kadar yedek üyeye sahip olmalıdır. Ayrıca her bir zorunlu üye için aynı nitelikte en az bir yedek üye belirlenmesi zorunludur.³

Klinik araştırmalar etik kurulunda asgari olarak aşağıda belirtilen nitelikteki üyeler bulunur:³

a)İyi klinik uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş uluslararası en az bir veya ulusal en az üç klinik araştırmaya sorumlu araştırmacı veya araştırmacı olarak katılmış olan, tıbbın dahili, temel ve cerrahi bilimlerinden uzmanlığını almış veya doktorasını yapmış birer kişi.

b)Farmakoloji alanında doktora yapmış tıp doktoru veya eczacı veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış tıp doktoru.

c)Hukukçu.

d)Sağlık mesleği mensubu olmayan, sağlıkla ilgili bir kurum veya kuruluşta çalışmayan ve klinik araştırmalarla ilgisi bulunmayan kişi.

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik etik kurulunda asgari olarak aşağıda belirtilen nitelikteki üyeler bulunur:³

a)Farmakoloji alanında doktora yapmış tıp doktoru veya eczacı veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış tıp doktoru.

b)Biyoistatistik alanında doktora yapmış bir kişi veya tıpta uzmanlık eğitimi almış halk sağlığı uzmanı veya halk sağlığı alanında doktorasını yapmış kişi.

c)Biyofarmasötik, farmakokinetik, farmasötik biyoteknoloji veya farmasötik teknoloji alanında doktora yapmış eczacı.

d)Farmasötik kimya veya analitik kimya alanında doktora yapmış eczacı ya da bu alanlarda doktora yapmış kimyager ya da kimya mühendisi.

e)Hukukçu.

f)Sağlık mesleği mensubu olmayan, sağlıkla ilgili bir kurum veya kuruluşta çalışmayan ve klinik araştırmalarla ilgisi bulunmayan kişi.

Zorunlu üyelere ek olarak etik kurula yapılan araştırma başvurularının yoğunluğuna bağlı olarak yeterli sayıda ilgili alanda doktorasını veya uzmanlığını tamamlamış hekim veya dış hekiminin görevlendirilmesi esastır.³

Bilimsel çalışmalar etik kurulu üye yapısı ve görevleri ile çalışma usul ve esasları kurumların kendileri tarafından belirlenmelidir. Bilimsel çalışmalar etik kurulu Beşerî tıbbi ürünlerin Klinik Araştırmaları hakkındaki yönetmeliğin kapsamı dışında kalan araştırmaları değerlendirmek amacıyla bünyelerinde teşekkül ettirebilirler.

4. Etik Kurulun Çalışma Usul ve Esasları

a)Etik kurullar, klinik araştırma başvurularını bilimsel ve etik yönden değerlendirme ve karar verme hususlarında bağımsızdır.

b)Etik kurul üyeleri, kendilerine ulaşan her türlü bilgi için gizlilik ilkesine uymak ve çıkar çatışması konusunda özen göstermek zorundadır.

c)Etik kurul üyeleri ve sekreterleri, Kurum tarafından hazırlanan gizlilik sözleşmesi ve çıkar çatışması taahhütnamesini imzalayarak görevlerine başlar. Gizlilik sözleşmesi ve çıkar çatışması taahhütnamesi her yıl ocak ayında ve verilen beyanda değişiklik olduğu durumda yenilenir.

d)İncelenen araştırmayla ilişkisi bulunan veya araştırmada görevi olan etik kurul üyesi, bu araştırmanın etik kuruldaki tartışmalarına ve oylamasına katılamaz, etik kurul kararını imzalamaz.

e) Etik kurul üyeleri üye tam sayısının üçte iki çoğunluğu ile toplanır ve üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verir. Asil üyelerle üçte iki çoğunluğun sağlanamadığı durumlarda yedek üyeler toplantıya davet edilerek çoğunluk sağlanır.

f) Etik kurulda üye yapısında bulunması zorunlu olan üyeler her etik kurul toplantısında yer almalıdır ve tüm araştırmalara görüş bildirmelidir. Zorunlu asil üyenin katılım sağlayamadığı durumlarda aynı niteliklere haiz yedek üye toplantıya davet edilmeli ve araştırmaya ilişkin görüş bildirmelidir.

g) Etik kurul üyelerinin görev süresi iki yıl olup, görev süresi dolan üyeler ihtiyaç doğrultusunda yeniden seçilebilir. Görevlerine devam edecek üyelerin yeniden görevlendirilmesinde 61 inci maddenin yedinci ve sekizinci fıkralarında belirtilen usul geçerlidir.

h) Üyeliği süresince mazeretsiz olarak üst üste üç toplantıya veya aralıklı olarak beş toplantıya katılmayan üyelerin üyeliği düşer.

i) Etik kurullar ihtiyaç durumunda konu ile ilgili daldan veya yan daldan uzman kişilerin yazılı görüşünü alır ve bu kişileri danışman olarak toplantıya davet edebilir.

j) Gerekli durumlarda dış hekimliği alanında yapılan klinik araştırma başvurularında ilgili alanda uzman dış hekimi tarafından araştırmanın bilimsel ve etik açıdan uygunluğunun değerlendirilmesi ve müspet görüşünün alınması gerekir.

k) Etik kurulların çalışma yöntemleri Kurum tarafından belirlenir ve Kurumun internet sitesinde yayımlanır. Etik kurullar, çalışmalarını belirlenen bu standartlar çerçevesinde yürütür.

l) Etik kurul üye yapısında asgari olarak bulunması zorunlu olan bir asil üyenin görev süresinin dolması veya üyeliğinin düşmesi durumunda aynı niteliklere haiz olan ve Kurum tara-

findan halihazırda onaylanan bir yedek üye asil üye olarak atanarak faaliyetine devam eder. 61 inci maddenin on yedinci ve on sekizinci fıkralarında belirtilen gerekliliklerin yedek üyeler ile de karşılanamadığı durumlarda etik kurul faaliyet gösteremez, alınan kararlar geçersiz sayılır.³

Etik kurullar, araştırma başvurusu hakkında görüş oluştururken asgari olarak;

- a)Araştırmadan beklenen yarar, zarar ve risklerin analizini,
- b)Araştırmaya ilişkin risk yönetim planını,
- c)Araştırmanın bilimsel verilere ve yeni bir hipoteze dayanıp dayanmadığını,
- d)İnsan üzerinde ilk defa yapılacak araştırmalarda, araştırmanın öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması zaruretinin,
- e)İnsan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından araştırmanın insan üzerinde yapılabilecek olgunluğa erişip erişmediği ve bunun insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılması hususunu,
- f)Araştırma protokolünü,
- g)Araştırmacı broşürünün içeriğinin değerlendirilmesini ve usûlüne uygun düzenlenip düzenlenmediğini,
- h)Araştırma ürünü dosyasını,
- i)Araştırma ile ilgili olarak verilen yazılı bilgileri, gönüllü olurlarının alınması amacıyla izlenen yöntemi, kısıtlılar, çocuklar, gebeler, lohusalar ve emziren kadınlar, yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişiler üzerinde yapılacak araştırmalara ait gerekçenin yeterliliğini,

j) Araştırma sebebiyle ortaya çıkması muhtemel kalıcı sağlık problemleri de dâhil olmak üzere yaralanma veya ölüm hallerinde, sorumlu araştırmacının, araştırmacının ve destekleyicinin sorumluluğunu,

k) Araştırmaya bağlanabilecek bir yaralanma veya ölüm durumunda tazminat verilmesini,

l) Gönüllülerin araştırmaya alınmasına ilişkin düzenlemeleri,

m) Araştırmada görev alan araştırma ekibinin araştırmacının niteliğine göre uygunluğunu, değerlendirir.³

5. Klinik Araştırma Ekibinin Uygunluğu

Beşerî tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları kapsamındaki klinik araştırmalar, sorumlu araştırmacının başkanlığında, araştırmanın niteliğine uygun bir ekiple yürütülür. Sorumlu araştırmacının gözetiminde uygun niteliklere haiz ve yeterli sayıda araştırmacı, klinik araştırma hemşiresi, saha görevlisi ve tercihen klinik araştırma eczacısı ile diğer yardımcı araştırma personeli görevlendirilir. Bir klinik araştırmanın yürütülmesinde görev alan kişiler, görevlerini yerine getirmek için eğitim, öğretim ve deneyim açısından uygun niteliklere sahip olmalıdır. Faz I klinik araştırmaları ile biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında araştırma ekibinde uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakolog bulunması zorunludur. Araştırma ekibinde yer alan tüm kişilere ait bilgiler, bu kişiler araştırma ekibinde görevlendirilmeden önce etik kurul ve kuruma bildirilir.³

Düşük riskli çalışmalar ve beşerî tıbbi ürünlerin gözlemsel çalışmaları dışındaki klinik araştırmalara katılacak gönüllüler için ilgili mevzuat gereğince sigorta yaptırılması zorunludur. Ancak, bu durum ilaç dışı klinik araştırmalarda araştırmacının niteliğine göre belirlenir. Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün, ürünlerin kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemeler ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli des-

tekleyici tarafından karşılanır. Bu bedel, gönüllüye veya sosyal güvenlik kurumlarına ödettirilmez. Araştırmayı yapacak olan gerçek veya tüzel kişilerin araştırmanın finansmanını ve bütçesini başvuru dosyasında ayrıntılı olarak belirtmesi zorunludur. Ancak hasta için rutinde yapılması gereken tanı ve tedavi masraflarının, SGK tarafından ödeneceği, rutin dışı araştırma ile ilgili masrafların ise SGK tarafından ödenmeyeceği görüşü hâkimdir. Bu konuda resmi bir tebliğ veya genelge henüz yoktur. Eski yönetmelikte geçen rutin işlemlerin masrafı için SGK ya bildirim şartı (etik kurul kararında araştırmacıya bildiriliyordu) bu yönetmelikte kaldırılmıştır.³

Araştırmadan beklenen bilimsel faydalar ve kamu menfaati, araştırmaya iştirak edecek gönüllü sağlığından veya sağlığı bakımından ortaya çıkabilecek muhtemel risklerden ve diğer kişilik haklarından daha üstün tutulamaz. Elde edilecek faydaların araştırmadan doğması muhtemel risklerden daha fazla olduğuna etik kurulca kanaat getirilmesi hâlinde, etik kurul onayı ve Kurum izni alındıktan sonra araştırma başlatılabilir. Araştırmaya katılacak gönüllülerden, kişilik hakları gözetilerek, usulüne uygun bir şekilde bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmalıdır. İlgili etik kurulun onayı ve Faz I, Faz II, Faz III ve düşük riskli bilimsel çalışmalar, tıbbi cihaz klinik araştırmaları, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları, biyobenzer ürünler için kıyaslanabilirlik çalışmaları, ileri tedavi tıbbi ürünleri ile yapılacak klinik araştırmalar, gözlemsel ilaç çalışmaları, gözlemsel tıbbi cihaz çalışmaları, endüstriyel ileri tıbbi ürünlerle ve endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürünlerle yapılacak klinik araştırmalar, gen tedavisi klinik araştırmaları, kök hücre nakli araştırmaları, organ ve doku nakli araştırmaları ve yeni bir cerrahi metod araştırması için Bakanlık izni alındıktan sonra araştırma başlatılabilir. Araştırma ancak bu şartların devamı hâlinde yürütülür.^{3,12}

Etik kurul kendisine yapılan başvurulardan onay alanları, gerektiğinde araştırma sırasında ve yerinde izleyebilir. Araştırmanın tamamlanmasından sonra klinik araştırmaya ve gönüllülere ait bilgi ve belgeler yönetmelikteki belirtilen sürelerde muhafaza edilmelidir.¹⁰

Etik kurullara başvururken ilgili etik kurulun istediği form ve evraklar internet ortamındaki kendi ağ sayfalarından elde edilmektedir. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılacak başvurular için kılavuz ve formlar <http://www.titck.gov.tr> ağ sayfasından indirilebilir. Araştırma tipine göre bazı çalışmalar bakanlık onayının alınmasından sonra başlatılabilir. Bu durum etik kurul tarafından kararda bildirilir. Bakanlığının haberdar edilmesi gereken tüm çalışmalarda etik kurul ve bakanlığa aynı anda başvurulabilir.

Klinik araştırmalar etik kurulu dışında çalışmaların içeriğine göre Kozmetik Klinik Araştırmaları Etik Kurulu, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Klinik Araştırmaları Etik Kurulu ve Kök Hücre Araştırmaları Etik Kurulu oluşturulabilir. Kök hücre araştırmaları ve Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının etik kurulu Sağlık Bakanlığı'na bağlı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından onaylanarak hizmet vermektedir. Kozmetik Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Dairesi tarafından onaylanarak hizmet vermektedirler.

6. Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esasları

Deney hayvanları üzerinde yapılan tıbbi araştırmaların koşulları uluslararası ortamda açık şekilde belirlenmiştir. Ülkemizde de bu duruma paralel olarak 2006 yılında hayvan çalışmaları için bir yönetmelik çıkarılarak, bu çalışmaların nasıl ve hangi kurallarla yapılacağı kesin sınırlarla çizilmiştir. Hayvan Deneyleri etik kurul yönetmeliğine göre Hayvan Deneyleri

Merkezi Etik Kurulu ve hayvan deneyleri yerel etik kurulları oluşturularak bunların kuruluş ve çalışma esasları belirlenmiştir. Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu, Çevre ve Orman Bakanlığı'nın bünyesinde başka bakanlık ve kurumlardan da katılımı ile geniş bir ekiple oluşturulurken, hayvan deneyleri yerel etik kurulları ise üniversitelerin bünyesinde oluşturulmuştur. Hayvan deneylerinde yer alan araştırmacılardan birinde deney hayvanı sertifikası bulunmalıdır.¹³

Sonuç olarak bir bilimsel araştırmaya başlayabilmek için belirli etik kurullardan izin alınması gerekmektedir. Önce yapılacak araştırma için hangi etik kurula başvurulması gerektiği tespit edilerek gerekli bürokratik işlemler yerine getirilir ve etik kurul onayından sonra araştırma başlatılır. Etik Kurulların, araştırmaların yürütülmesi ve gönüllülerin güvenliğinin sağlanmasındaki önemi büyüktür.

KAYNAKLAR

- 1-Türk Ceza Kanunu 5237, madde 90, 1. Bendi
- 2-3359 Sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu "Ek Madde 10", Resmî Gazete Tarihi: 07.05.1987, Resmî Gazete Sayısı: 19461
- 3-Beşerî Tıbbî Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Resmî Gazete Tarihi: 27.05.2023, Resmî Gazete Sayı: 32203
- 4-Ulusal Klinik Araştırma Altyapı Ağı (TUCRIN) Uygulama ve Araştırma Merkezi <http://tucrin.deu.edu.tr>
- 5-Klinik Araştırmalar ve Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurullarının Standart Çalışma Yöntemi Esasları, 14 Mayıs 2020 rev.06
- 6-Tıbbî Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, Resmî Gazete Tarihi: 08.07.2022, Resmî Gazete Sayısı: 31890
- 7-T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 54567092 Sayılı Kök Hücre Çalışmaları Konulu Genelge, 05.04.2018
- 8-Geleneksel Bitkisel Tıbbî Ürünler Yönetmeliği, <https://www.titck.gov.tr/>
- 9-Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Resmî Gazete Tarihi: 20.09.2015, Resmî gazete sayısı: 29481
- 10-Etik Kurullara Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuz, 01.12.2019
- 11-Klinik Araştırmalarda Yapılacak Olan Sigorta Teminatına İlişkin Kılavuz, 13.11.2015
- 12-Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının Klinik Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelik, İkinci Bölüm, Madde 5, Resmî Gazete Tarihi: 09.03.2019, Resmî Gazete Sayı: 30709
- 13-Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, 15.02.2014

META-ANALİZ: KANITLARA SİSTEMATİK BİR YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Üyesi Elif KESKİN ARSLAN

İzmir Bakırçay Üniversitesi

Prof. Dr. Yusuf Cem KAPLAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

1. META-ANALİZE GİRİŞ

1.1 Meta-analizin tanımı ve amacı

İnternet teknolojisinin gelişmesi ve yaygınlaşması özellikle 2000'li yıllardan sonra yayınlanan biyomedikal çalışma sayısını ciddi şekilde arttırmıştır. İlk bakışta kanıta dayalı karar verme açısından çok olumlu gözükken bu gelişme aslında önemli bir zorluğu da beraberinde getirmektedir. Yayınlanan çalışma sayısındaki bu ciddi artış sağlık hizmeti sağlayıcılarının çalıştıkları alanda üretilen bilgi ve kanıtları sürekli tarayıp, değerlendirmelerini ve bu şekilde bilgilerini güncellemelerini neredeyse imkansız hale getirmektedir. Buna ek olarak farklı çalışmalardan ortaya çıkan çelişkili sonuçlar bu süreci daha da zorlaştırmaktadır.¹

Meta-analiz yayınlanmış çoklu çalışmaların sonuçlarını birleştirerek araştırma sorusuna daha sağlam ve doğru sonuçlar elde etmeyi amaçlayan bir araştırma yöntemidir. Meta-analizin amacı bir araştırma sorusu hakkındaki var olan kanıtları sentezlemek ve o konu hakkındaki bilginin güncel durumuna dair ayrıntılı ve objektif bir genel bakış sunmaktır.

Bu özelliğiyle meta-analiz, kanıta dayalı karar verme sürecinde kritik bir rol oynamaktadır. Meta-analizin kullanılması karar vericilerin karar verme sırasında değerlendirmeye aldıkları bireysel çalışmalardaki olası yanlılık, sonuçsuzluk ya da yetersizliklerden korunmalarını sağlar. Bu nedenle meta-analiz klinik pratik ya da sağlık politikalarının belirlenmesi gibi kanıta dayalı karar vermenin sık gerektiği alanlarda başvurulacak yöntemlerin başında gelmektedir.

1.2 Meta-analizin basamakları

Meta-analiz genel hatları ile şu basamakları içerir. Bu basamaklarla ilgili ayrıntılı bilgiler bir sonraki bölümde verilmiştir.

a.Araştırma sorusunun tanımlanması ve dahil etme kriterlerinin belirlenmesi.

b.Veri tabanı seçimi

c.Arama terimlerinin formüle edilmesi ve aramanın gerçekleştirilmesi

d.Çalışmaların kalite değerlendirmesi

e.İstatistiksel analiz

f.Sonuçların yorumlanması ve sunumu

2. META-ANALİZİ NASIL PLANLARIZ?

Sistematik derleme ve meta-analizlerin geliştirilmesine ve raporlanmasına ilişkin çeşitli kılavuzlar ve standart protokoller mevcuttur. Bu kılavuzların en bilineni Cochrane'nin el kitabıdır.² Özellikle randomize kontrollü çalışmalar için 27 maddelik "PRISMA" (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020 kontrol listesi ve gözlemsel çalışmalar için 35 maddelik "MOOSE" (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology checklist) kontrol listesi sıklıkla tercih edilir.^{3,4} Bu kılavuz, protokol ve kontrol listeleri kullanılarak daha kaliteli ve standart sistematik derleme ve

meta-analizler üretilirken hakem ve editörler açısından ise çalışmaya olan güven duygusu artar.

2.1 Araştırma sorusunun belirlenmesi

Bir araştırmanın kapsamı; araştırmanın amacı, araştırma ekibi, süre, teknolojik donanım ve alt yapı gibi pek çok faktöre bağlıdır. Bu nedenle yapılacak olan sistematik derleme ve meta-analizin kapsamına uygun, açık ve cevaplanabilir bir araştırma sorusu belirlenmelidir.⁵ Dar bir araştırma sorusu ile daha hızlı ve kolay bir araştırma yapılmakla birlikte ulaşılan sonuç da kısıtlı olacaktır. Öte yandan çok geniş bir araştırma sorusu, deneyimi az olan ya da tez gibi süre kısıtlaması olan çalışmalardaki araştırmacılar için zorluklar yaratabilir.

FINER kriterleri kullanılarak, dikkat edilmesi gereken noktaları ele alan bir araştırma sorusu geliştirilebilir. **“Feasible; Uygulanabilir”, “Interesting; İlgi çekici”, “Novel; Yeni”, “Ethical; Etik”** ve **“Relevant; İlgili”** olmak üzere bu beş kriter göz önüne alınarak hipotez kurulmalı ve araştırma sorusu belirlenmelidir.⁵

Araştırma sorusunun geliştirilmesinde ve dahil etme kriterlerinin belirlenmesinde kullanılan bir başka araç ise PICO kriterleridir. **“Population; Hasta grubu”, “Intervention; Müdahale”, “Comparison; Karşılaştırma”, “Outcome; Sonuç”** bölümlerinden oluşmakla birlikte PICOS (S-Study design; Çalışma tasarımı), PICOC (C-Context; bağlam), and PICOT (T-timeframe; zaman çerçevesi) gibi farklı varyasyonları da mevcuttur.⁵

Örneğin statin kullanan kişilerde kullanmayanlara göre kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi ile ilgili bir çalışmada PICO kriterleri aşağıdaki gibi oluşturulabilir (Tablo1).

Tablo 1: *PICO kriterleri ile dahil etme ve dışlama kriterlerinin belirlenmesi*

PICOS kriterleri	Dahil etme kriterleri	Dışlama kriterleri
P opulation; Hasta grubu	40 yaş üstü kardiyovasküler hastalık öyküsü ve riski olmayanlar	Dislipidemi Diyabet Hipertansiyon Sigara içimi
I ntervention; Müdahale	Statin grubu ilaç	Ek ilaç kullanımı
C omparison; Karşılaştırma	Plasebo	Ek ilaç kullanımı
O utcome; Sonuç	Kardiyovasküler hastalık	
S tudy design; Çalışma tasarımı	Randomize kontrollü çalışmalar	Non-randomize çalışmalar Gözlemsel çalışmalar

Belirlenen alanda daha önce bir çalışma yapıp yapılmadığını öğrenebilmek adına ön bir literatür taraması gerçekleştirilebilir.⁶ Bu tarama ile varsa hem araştırmacının çıktılarına içeren bazı makalelere hem de aynı araştırma sorusunu soran meta-analizlere ulaşılabilir. Bu sayede araştırmacı zamanını ve eforunu harcamadan önce aynı araştırma sorularını soran güncel bir meta-analizin olup olmadığını ya da yürütülen bir sistematik derlemenin kayıtlı olup olmadığını belirleyebilir. Öte yandan var olan literatüre aşina olmak adına da bu ön tarama kıymetlidir.

Uluslararası bir veri tabanı veritolan The International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) içinde aynı araştırma sorusunu soran devam eden bir çalışma olup olmadığı kontrol edilebilir ve PROSPERO'ya sistematik derleme ve meta-analizin kaydı yapılabilir.⁷

2.2 Dahil etme ve dışlama kriterlerinin belirlenmesi

Dahil etme kriterleri bir çalışmanın meta-analize dahil edilip edilmeyeceğini belirleyen kurallar dizisidir. Dahil etme kriterleri

araştırma sorusuyla ve araştırma sorusuyla ilişkili çalışmaların karakteristikleri ile yakından ilişkilidir. Seçme aşamasındaki yanlılığı önlemek için dahil etme kriterleri genel olarak iyi tanımlanmış, objektif ve şeffaf olmalıdır. Dahil etme kriterleri çalışmaları arama basamağından daha önce tanımlanmalı ve meta-analiz protokolünde açık bir şekilde belirtilmelidir.

Örnek olarak dahil etme kriterlerinde meta-analize sadece gözlemsel çalışmaların dahil edileceği, çalışma popülasyonunun belirli bir cinsiyette ya da yaş aralığında olacağı veya sadece belirli bir şekilde uygulanan girişimin dahil edileceği belirtilebilir. Dahil etme kriterleri araştırma sorusu ile ilişkili olabilecek tüm çalışmaları içerecek kadar geniş, aynı zamanda da araştırma sorusu ile ilişkili olmayan çalışmaları dışlayabilecek kadar da spesifik olmalıdır. Dahil etme ve dışlama kriterleri tüm tarama ve derleme sürecinde tutarlı bir şekilde uygulanmalıdır.

2.3 Veri tabanı seçimi

Sonraki aşamada taranacak veri tabanları belirlenir. Sadece MEDLINE’da yapılan aramalar yeterli değildir. Daha çok çalışmaya ulaşabilmek, seçim yanlılığını en aza indirebilmek, objektif ve tekrar edilebilir bir sistematik derleme için bir dizi kaynakta arama yapılmalıdır.⁸ Kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analizde, Cochrane Central Register of Controlled Trials® ve MEDLINE® veri tabanları mutlaka taranmalı mümkünse EMBASE®’e de ulaşılmalıdır. Bilinen veri tabanları dışında gri literatür olarak adlandırılan ulusal ve bölgesel veri tabanları, çalışma konusuna özel veri tabanları, kongre özetleri, tezler, raporlar, derleme ya da kılavuzlar da taranmalıdır. Dahil edilen ya da ilgili olan makalelerin referansları el ile taranmalıdır. Hem tam metin hem de sadece özet bilgisi olan çalışmalar dahil edilerek yayın yanlılığının üstesinden gelinmelidir. Gerek duyulursa, yayınlanmamış veriler e-posta yolu ile yazarlardan rica edilmelidir.

2.4 Arama Terimlerinin Formüle edilmesi

Ön literatür taramasından edinilen bilgiler ve araştırma sorusu kapsamında “Arama Terimleri” belirlenir. Arama terimleri; açık, net ve araştırma sorusu ile alakalı olmalı, kelimenin eş anlamlısı ya da çoğul hali gibi alternatif seçenekleri de içermelidir.⁶ PubMed/MEDLINE® taramalarında “MeSH terimleri” kullanılarak potansiyel olarak ilgili tüm çalışmalar daha kolay bulunur. Spesifik bir arama için; “Boolean mantığı” kullanılarak arama terimleri arasına “OR” ve/veya “AND” ve/veya “NOT” uygun bir biçimde yerleştirilir ve çeşitli arama terimi kombinasyonları oluşturulur. Belirlenen veri tabanlarında bu aramalar gerçekleştirilir ve sonuçlar uygun bir tarama programında birleştirilmek üzere kayıt altına alınır.

2.5 Arama stratejileri

Arama terimleri ile belirlenen veri tabanlarından yapılacak olan aramanın sağlam olduğunu bilmek ve hiçbir kaydı kaçırmadığından emin olmak için; bir tıp/sağlık hizmetleri kütüphanecisi veya bilgi uzmanının becerilerinden ve uzmanlığından yararlanılarak yapılması önerilir.⁸ Bir sonraki aşama, farklı kaynaklardan elde edilen arama sonuçlarının havuzlanması ve en az iki farklı araştırmacı tarafından bağımsız ve kör olarak dahil etme ve dışlama kriterlerine göre taramanın ve seçimin yapılmasıdır. Bazen binlerce kaydın değerlendirildiği, zaman alıcı ve zahmetli bu aşama için tercih edilebilecek ücretli ya da ücretsiz yazılım araçları (Covidence®, Rayyan®, EPPI-Reviewer®, CADIMA®, DistillerSR® vb) geliştirilmiştir.^{8,9}

PRISMA Akış Diyagramı; tanımlanan, dahil edilen ve hariç tutulan kayıtların sayısını ve arama stratejisini akış diyagramı içinde gösteren bir araçtır.¹⁰ Araştırmacılar PRISMA Akış Diyagramının doğasına uygun, dahil etme ve dışlama kriterlerine göre makaleleri seçip reddetmeye karar veren ortak bir düzen oluşturmalıdır. Çalışmaların “Başlık”, “Özet” ya da “Tam

metinleri” üzerinden tanımlayıcı bazı etiketler kullanarak manuel ya da bir yazılım aracı ile tarama ve seçim yapılmalıdır. Elde edilen süreç ile ilgili PRISMA Akış Diyagramı oluşturulur.

2.6 Çalışmaların kalite değerlendirmesi

Farklı çalışma alanlarına ve farklı çalışma tasarımları için geliştirilmiş öge (item), ölçek ya da kontrol listeleri kullanılarak çalışmaların metodolojik kalite değerlendirmesini yapmak mümkündür. Metodolojik kalite değerlendirme araçlarına bazı örnekler şunlardır; randomize kontrollü çalışmalar için “Cochrane Collaboration’s Tool” ile “RoB 2”, kohort ve vaka-kontrol çalışmaları için “Newcastle-Ottawa Scale” (NOS), non-randomize müdahale olan çalışmalar için “Methodological Index for Non-Randomized Studies” (MINORS), kesitsel çalışmalar için “Agency for Healthcare Research and Quality” (ARHQ).¹¹ Sistematik derleme ve meta-analize dahil edilen her çalışma için araştırmacılar bağımsız şekilde kalite puanlarını belirler ve sonuç karşılaştırılarak karara varılır.

3. VERİ TOPLAMA VE ANALİZİ

3.1 Çalışmalardan veri toplama stratejileri

Bir sistematik derleme ve meta-analizlerin bulgusu; dahil edilen çalışmaların bulgularında yer alan verilere ve bu verilerin nasıl değerlendirildiğine bağlıdır. Bu sebeple çalışmalardan veri toplanması sırasında insan hatası ve yanlılık en aza indirilmeli, doğru ve eksiksiz veriler toplanmalıdır. Başarılı ve güvenli veri toplamanın yolu; yapılandırılmış veri toplama formlarının kullanılması ile gerçekleşir. Derlemede yer alacak tablo ve figürlerin ana hatlarının belirlenmesi ise veri toplama formlarının tasarımını kolaylaştırmaktadır. Kolay kullanılabilen, yeterli ve kesin bilgiyi içeren yapılandırılmış formlar oluşturulmalıdır. Bu formlar gerektiğinde kullanılmak üzere arşivlenmelidir.¹²

Veri toplama formunda asgari olarak; veri çekimine ilişkin bilgi, çalışma metodu, veri toplanan ülke, veri tabanı, çalışmanın dahil etme ve dışlama kriterleri, müdahale ve kontrol grubuna ait bilgiler (sayısı, müdahalenin zamanı gibi), çalışmadan elde edilen dikotom veriler ya da nokta tahmin değerleri yer almalıdır.¹² Bu başlıkları içeren bir ya da daha fazla form yazarlar tarafından geliştirilebilir. Örneğin; çalışmanın karakteristik özelliklerini içeren veriler bir formda kayıt altına alınıp ileride makalenin bir tablosu olarak sunulabilir iken, analiz kısmında kullanılacak numerik veriler ayrı bir formda kayıt altına alınabilir.

3.2 Veri havuzlama ve analiz

Meta-analize dahil edilen her makaleden araştırılan çıktının etki büyüklüğü ve %95 güven aralıkları (%95 CI) elde edilmelidir. *Etki büyüklüğü*; gruplar arasındaki farkın büyüklüğünü ya da değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü ifade eder.¹³ *Güven aralığı*; herhangi bir tahminin doğasında olan belirsizlik nedeniyle makul ölçüde emin olabildiğimiz gerçek etkinin yer aldığı değer aralığını tanımlar.¹⁴

Etki büyüklüğü, çalışma dizaynına ve çıktısına göre farklı indekslerde (odds oranı; OR, risk oranı; RR, standartlaştırılmış ortalama fark; SMD, tehlike farkı; HR, risk farkı; RD) ifade edilebilir. Örneğin; sürekli değişkenlerin incelendiği ve gruplar arası ortalama değerlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda etki büyüklüğü için SMD kullanılırken gruplar arası dikotom sonuç değişkenleri karşılaştırıldığında etki büyüklükleri oranlardaki farka dayalı olarak RR ya da OR olabilir.⁶ Genel olarak vaka-kontrol çalışmalarında etki büyüklüğü daha çok odds oranı (OR) ile hesaplanırken, kohort çalışmalarında genellikle risk oranı (RR) ile verilir. Bununla birlikte çalışmada etki büyüklüğü yer alıyorsa, etki büyüklüğünü hesap etmek için dikotom verilerden odds oranı ya da risk oranı hesaplanabilir.^{15,16}

Çeşitli çalışmalardan toplanan bu etki büyüklükleri çalışma sorusuna cevap verebilmek için meta-analiz yazılımları kullanılarak birleştirilebilir. Bu amaçla kullanılabilecek başlıca meta-analiz yazılımları ReviewManager® (RevMan) (Cochrane Collaboration, Oxford, U.K.), Comprehensive Meta-Analysis® (Biostat Inc., Englewood, NJ 07631 USA) Stata® (StataCorp, College Station, TX, USA) ve R® (www.r-project.org) şeklinde listelenebilir.¹⁵

Veri havuzlamada başvurulmuş iki temel etki modeli vardır. Bunlar Sabit Etki Modeli ve Rastgele Etki Modeli'dir.

Sabit Etki Modeli, incelenen çalışmaların homojen olduğunu ve benzer etki büyüklüklerine sahip olduğunu varsayar. Bu model, çalışmaların altında tek bir gerçek değerin yattığı ve varyansın sadece çalışma içi varyanstan kaynaklandığı prensiplerine dayanır. Örneğin, bir ilaç firmasının, belirli bir ilacın etkisini değerlendirmek için aynı metodoloji, doz ve araştırmacılarla yürüttüğü bir dizi çalışmayı ele alalım. Bu durumda, çalışmaların sonuçları arasında anlamlı bir varyasyon beklenmez ve Sabit Etki Modeli, bu tür homojen veri setleri için uygundur.¹⁶ Sabit etki metodunda, dikotom veriler için Mantel-Haenszel metodu ve odds oranları için Peto metodu kullanılır.¹⁶

Rastgele Etkiler Modeli ise etki büyüklüğünün çalışmalar arasında farklı olabileceğini ve havuzlanmış etki büyüklüğünün etki büyüklüklerinin ortalaması olduğunu, varyansın hem çalışma içi hem de çalışmalar arası varyanstan kaynaklandığını kabul eder. Rastgele Etki Modeli böylece bu heterojenliği dikkate alarak, daha geniş ve çeşitli veri setleri üzerinde daha güvenilir sonuçlar üretir.¹⁶ En yaygın kullanılan rastgele etkiler metodu DerSimonian metodu ve Laird metodudur.¹⁶

Bu bağlamda, birçok meta-analiz için rastgele etkiler modeli, sabit etki modeline göre daha avantajlıdır. Çünkü gerçek dünya verileri genellikle heterojendir ve çalışmalar arasındaki

etki büyüklüklerinin farklı olması, bu tür verilerle daha uyumlu sonuçlar elde edilmesini sağlar. sabit etki modeli, bu tür heterojenliği yeterince dikkate almadığı için, geniş ve çeşitli veri setleri üzerinde sınırlı bir uygulama alanına sahiptir.¹⁴

3.3 Heterojenite ve alt grup analizleri

Meta-analizde elde edilen sonuçların birbiri ile ne kadar devamlılık arz ettiği önemli bir konudur. Çalışmaların sonuçlarında elde edilmiş olan güven aralıkları genel olarak örtüşmüyor ise istatistiksel bir heterojenitenin varlığından bahsetmek mümkündür ve Ki-kare testi ile de bu çalışmalar arasında olası bir heterojenitenin varlığı ölçülebilir. Ancak yapılacak olan Ki-kare testinin yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Meta-analize dahil edilen çalışma sayısı düşük ya da çalışmaların örneklem büyüklüğü küçük ise bu testin gücü düşük olacaktır. Böyle bir durumda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç anlamlı bir heterojeniteye işaret ederken, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sonuç heterojenitenin olmadığına dair kesin bir bilgi sağlamaz. Bu durum istatistiksel anlamlılığı değerlendirmek için neden bazen P'nin geleneksel seviyesi olan 0.05 olarak değil de 0.10 şeklinde kullanıldığını açıklamaktadır. Bu testle ilgili diğer bir problem de, meta-analizdeki çalışma sayısının yüksek olduğu durumlarda testin gücünün artarak klinik olarak önemli olmayan düşük miktarda bir heterojeniteyi tespit edebilmesidir.

Bazı yazarlar bir meta-analizde her zaman klinik ve metodolojik çeşitlilik olduğunu ve istatistiksel heterojenitenin kaçınılmaz bir durum olarak ortaya çıktığını savunmaktadırlar. Bu nedenle de heterojenitenin bizim tespit edip edememizden bağımsız olarak her zaman var olacağını öne sürmektedirler. Buradan hareketle de çalışmalar arasındaki tutarsızlığı değerlendirirken heterojenitenin varlığından ziyade meta-analiz sonuçlarını ne kadar etkilediğini ölçmenin daha mantıklı olduğunu

önerilmektedir. Tutarsızlığı ölçmek için kullanılan bir yöntem I^2 'dir ve Figür 1'de yer alan aşağıdaki formülle ifade edilir.¹⁷

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

Figür 1. I^2 fomülü.¹⁷

Burada Q, ki-kare istatistiğidir ve df onun serbestlik derecesini tanımlamaktadır. I^2 değeri, toplam varyansın ne kadarının çalışmalar arasındaki gerçek farklardan kaynaklandığını gösterir. Yüzde olarak ifade edilen bu değer, %0'da hiç heterojenite olmadığını, %100'de ise tüm heterojenitenin çalışmalar arasındaki farklardan kaynaklandığını belirtir.

Cochrane I^2 değerine göre heterojenite derecesini kabaca aşağıdaki gibi sınıflandırmaktadır (Tablo 2). Bu tabloda özellikle orta ve daha üst derecedeki heterojeniteye karşılık gelen I^2 değerinin önemi etkinin büyüklüğüne ve yönüne ve heterojenite için kanıtların gücüne (örn. Ki-kare testinden P değeri veya ya da I^2 için güven aralığı) bağlıdır.¹⁷

Tablo 2. I^2 değerine göre heterojenite derece sınıflaması.

Yüzde aralığı	Değerlendirme
%0 - %40	Heterojenite önemli olmayabilir
%30 - %60	Orta derecede heterojenite olabilir
%50 - %90	Önemli derecede heterojenite olabilir
%75 - %100	Hatırı sayılır derecede heterojenite olabilir

Farklı çalışmalarda gözlemlenen heterojeniteyi açıklamak veya kontrol altına almak için alt grup analizleri veya meta-regresyon analizleri yapmak faydalı olabilir.

4. META-ANALİZDE YANLILIK

Yanlılık, sonuçlardaki sistematik hata ya da gerçek değerden sapma olarak tanımlanır. Yanlılık, gerçek müdahalenin etkisini eksik ya da fazla tahmin edilmesine yol açabilir. Bu

durum özellikle tedavi etkisini araştırıldığı ve neticesinden hastanın zarar görebileceği çalışmalar için çok önemlidir.¹⁴

Meta-analiz çalışmalarında ise yanlılık araştırmanın geçerliliğini tehdit eder. Bu nedenle meta-analizde ele alınması gereken önemli bir unsurdur. Pek çok yanlılık çeşidi bulunmakta olup bunlardan bazıları; yayın yanlılığı, sonuç seçimi yanlılığı, dil yanlılığı, tekrarlama yanlılığı, atıf yanlılığı, gri literatür yanlılığı, veri tabanı yanlılığı, yayın yeri yanlılığıdır.^{18,19, 20}

4.1 Potansiyel yayın yanlılığının araştırılması

Bir meta-analizin sonuçlarını en çok etkileyen; geniş etki büyüklüğüne sahip çalışmaların küçük etki büyüklüğüne sahip çalışmalardan daha çok yayınlanması ile ortaya çıkan yayın yanlılığıdır.¹⁹ Editörler tarafından büyük örneklem sayısına sahip, pozitif bulguların yer aldığı çalışmaların yayınlanma ihtimali çok daha yüksek olduğu için literatür taramasında özellikle küçük örneklem sayısına sahip ve negatif bulguları öneren çalışmalar gözden kaçırılabilir. Bu yüzden meta-analizlerde yayınlanma yanlılığının üstesinden gelmek için huni saçılım grafikleri kullanılır.^{20,21,22}

Huni saçılım grafiklerinde, küçük örnekleme sahip araştırma sonuçları, grafiğin alt kısmına geniş çaplı bir şekilde yayılır ve daha büyük örnekleme sahip araştırmalar ise grafiğin üst bölümünde dar bir alanda yer alır. Eğer analizde yanlılık yok ise grafik ters dönmüş, simetrik bir huni şeklinde olacaktır. Yanlılık var ise asimetrik bir grafik elde edilir.^{20,21,22}

4.2 Küçük çalışma etkisinin (Small study effects) değerlendirilmesi ve bunların meta-analiz sonuçları üzerine etkisi

Küçük çalışma etkisi; örneklem sayısı daha küçük olan çalışmaların daha büyük olanlara göre farklı ve genellikle daha geniş etki göstermesi olgusunu tanımlar. Bu durumun sebeple-

rinden biri yayın yanlılığıdır. Çünkü küçük çalışmaların yayınlanma ihtimali güçlü bir etki gösterdiğinde artar. Bir başka nedeni ise yazarlar tarafından en olumlu sonuçların seçilerek onların raporlanması olan sonuç seçimi yanlılığıdır. Böyle bir durumda ise meta-analizin sonuçlarında sapma meydana gelir.²³ Bir meta-analizde küçük çalışma etkilerinin bulunup bulunmayacağına dair görsel bir değerlendirme huni saçılım grafikleri ile yapılır.¹⁷ Huni saçılım grafiklerinde asimetrisinin değerlendirilmesi için meta-analizin istatistiksel yöntemine göre uygun bir test seçilip uygulanabilir. Bu testlerin en bilinenleri; Begg ve Mazumdar'ın (1994) sıra korelasyon testi, Egger ve arkadaşlarının (1997) regresyona dayalı testi, Harbord ve arkadaşlarının (2006) modifiye regresyon testi, Duval ve Tweedie (2000) Kırp ve Doldur testi.²⁴

4.3 Meta-analiz çalışmalarında yanlılığın üstesinden gelme

Meta-analizde yanlılığı tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir. Ancak yanlılık riskini en düşük düzeye indirmek mümkündür. Bunun için yapılması gereken en önemli basamak kapsamlı, dikkatli, sistematik, şeffaf bir literatür taraması planlamak ve gerçekleştirmektir. Araştırmacı literatür taramasında mümkün olduğunca fazla veri tabanını taramalı, gri literatür olarak adlandırılan konferans bildirilerine, tezlere, devlet raporlarına ve teknik raporlara da ulaşmalıdır.^{14,18} Çalışmaların kalite skorlaması yapılmalı ve randomize olmayan çalışmalar için ROBINS-I aracı kullanılarak yanlılık değerlendirilmesi gerçekleştirilmelidir. Bu araçlar araştırmaya veya alt grup analizlerine dahil edilecek çalışmaların seçilmesi ve sonuçların yorumlanması açısından yol gösterici olup meta-analizin güvenilirliğini artırır.²⁵

5. META-ANALİZİN SONUÇLARININ SUNULMASI

Meta-analizlerde sentezlenen sonuç “Orman Grafiği” kullanılarak gösterilmektedir. Bir orman grafiğinde her çalışma için ayrı ayrı etki büyüklüğü ile güven aralıkları ve meta-analiz için özet sonuç yer almaktadır. Orman grafiğinin yapısına bakacak olursak; ilk sütunda analize dahil edilen çalışmalar birinci sıradaki yazarın soy ismi ve yayın tarihi ile genellikle alfabetik ya da kronolojik olarak listelenir.²⁶ Çalışmalardan dikotom veriler elde edildiyse “maruziyet ve kontrol grubundaki sayılar”, OR ya da RR elde edildiyse “log[risk ratio]” ve “standart hata (SE)”, SMD elde edildiyse maruziyet ve kontrol grubundaki “mean”, “SD”, “n” verileri sütunlarda yer alır. Sonraki sütunda çalışmanın analizdeki ağırlığı yüzde şeklinde belirtilir. Son sütunda, her çalışmanın etki büyüklüğü ile güven aralıkları listelenir. Bu değerlerin orman grafiğinde gösterimi ise şu şekildedir. Her bir çalışma için etki büyüklüğü bir “kare” ile ifade edilir. Karenin yeri müdahale etkisinin yönü ile, karenin büyüklüğü ise çalışmanın analizdeki ağırlığı ile ilişkilidir.¹⁴ Karelerin her iki yanından uzanan yatay çizgi ise güven aralığını (%95 güven düzeyi ile) gösterir. Grafiğin alt kısmında yer alan meta-analizin özet sonucu ise nokta tahmin değerinde (%95 güven aralıkları boyunca) yer alan “elmas” şekli ile temsil edilir.¹⁷ Bazı grafiklerde yer alan elmas şeklinin iki yanına uzanan çizgiler ise tahmin aralığını verir. Güven aralığı ve tahmin aralığı farklı bilgileri gösteren iki farklı değerdir. Güven aralığı ortalamanın doğruluğunu ölçer ve %95 olasılıkla ortalama etki büyüklüğü bu aralıktadır. Tahmin aralığı ise yeni bir çalışma yapıldığında %95 etki büyüklüğünün yer alacağı sınırları gösterir. Bir çalışmadaki örneklem sayısı arttıkça güven aralığının tutarlı bir şekilde daraldığı gözlenirken tahmin aralığında belirgin bir düşüş olmaz.¹⁴ Güven aralığı ne kadar dar ise etki büyüklüğü o kadar kesindir, genişledikçe belirsizlik artar. Bununla birlikte ek çalışmaların meta-analizdeki heterojenliği arttırması ve rast-

gele etkiler modelinin kullanılması halinde güven aralığı genişliğinin artması da olasıdır.²⁷ Orman grafiğinde yer alan Tau^2 , Chi^2 ve I^2 değerleri yorumlanarak heterojenite değerlendirilir.

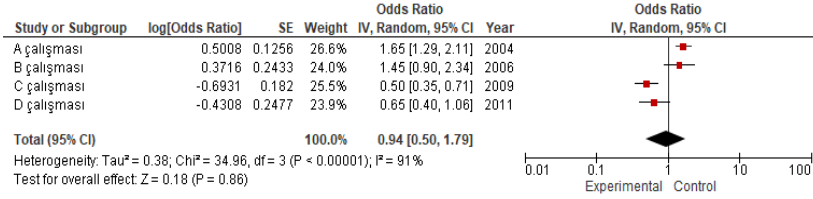
Meta-analiz sonuçları ayrıca “Bulgular Özeti” tablosu ile verilmesi önerilir. Bu tabloda araştırılan her çıktı için katılımcı sayısı, çalışmalardaki müdahalelerin karşılaştırılması, göreceli ve mutlak etki büyüklükleri, mevcut kanıt miktarı ve mevcut kanıtların kesinliği (veya kalitesi) hakkında temel bilgiler yer alır.²⁸

5.1 Yorumlama ve sonuç çıkarma

Bir meta-analizin sonucu nokta tahmin değeri ve ilişkili %95 güven aralığından oluşur.²⁷

Meta-analize dahil edilen çalışmaların ve meta-analiz sonucunun orman grafiğinde olası sonuçlarının gösterilmesi ve yorumlanması amacıyla varsayımsal rakamların kullanıldığı bir analiz gerçekleştirilmiş olup Figür 2’dedir. Bu analizin tamamen eğitici amaçla yapıldığı unutulmamalıdır. Gerçek hayatta bu verilerin yüksek heterojenite nedeniyle meta-analizde birleştirilmesi daha uygun olacaktır. Örneğimize baktığımızda; gebelikte A ilacı kullanımı sonrası konjenital malformasyon riskinin araştırıldığı gözlemsel çalışmaların meta-analizi varsayımsal olarak oluşturulmuş ve orman grafiği Figür 2’de sunulmuştur. Orman grafiği ele alındığında; yıllara göre sıralanmış, etki büyüklüğü olarak odds oranını veren dört çalışmanın analiz edildiğini görmekteyiz. Horizontal aksta yer alan deney grubunu ve kontrol grubunu, vertikal olarak ikiye bölen çizginin adı “etkisizlik çizgisidir”. Etkisizlik çizgisi, OR ya da RR gibi logaritmik değerlerin analizinde “1” değerinde yer alırken SMD gibi sürekli değişkenlerin analizinde “0” değerinde yer alır ve sonuçlar buna göre değerlendirilir. Bir çalışmanın güven aralığı etkisizlik çizgisini kesiyor ise o çalışmanın sonucunda müdahale grubunda kontrol grubuna göre “istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı” ifade eder. Benzer şekilde meta-analizimizin

nokta tahmin değerini ve güven aralığını temsil eden “elmas” şeklinin iki ucu etkisizlik çizgisinde yer alıyor ise “istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı” çıkarımında bulunulur. Çalışmaların ve meta-analiz sonucunun ne ifade ettiği Tablo 3’de verilmiştir.



Figür 2. Gebelikte A ilacı kullanımı sonrası konjenital malformasyon riski; gözlemsel çalışmaların varsayımsal meta-analizi.

Tablo 3. Figür 2’de sunulan meta-analiz sonucu açıklaması.

Çalışma	OR [%95 Güven Aralığı]	Ne ifade ediyor?
A çalışması	1.65 [1.29, 2.11]	Müdahale ile olayın deney grubunda görülme olasılığı daha yüksek ve istatistiki olarak anlamlı fark var.
B çalışması	1.45 [0.90, 2.34]	Müdahale ile olayın deney grubunda görülme olasılığı daha yüksek ama istatistiki olarak anlamlı fark yok
C çalışması	0.50 [0.35, 0.71]	Müdahale ile olayın deney grubunda görülme olasılığı daha az ve istatistiki olarak anlamlı fark var
D çalışması	0.65 [0.40, 1.06]	Müdahale ile olayın deney grubunda görülme olasılığı daha az ama istatistiki olarak anlamlı fark yok
Meta-analiz sonucu	0.94 [0.50, 1.79]	Müdahale ile olayın deney grubunda görülme olasılığı daha az olmakla birlikte gruplar arası istatistiki olarak anlamlı fark yoktur. Tau ² , Chi ² ve I ² değerlendirildiğinde; hatırı sayılır derecede heterojenite vardır.

Analizlerin ne ifade ettiği iyi irdelenmeli, sonuçların yorumlanmasında daha çok etki tahminleri ve güven aralıkları üzerinde durulmalı “istatistiksel olarak anlamlı” ve “istatistiksel olarak anlamlı değil” kavramlarını kullanmaktan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.²⁷ Araştırmacılar, P değerleri için eşiklere gereğinden fazla güvenmemeli, ancak güven aralığını tam P değeriyle birlikte rapor etmelidir.

5.2 Yanlılık riskinin tartışılması

Farklı araştırmacılar tarafından aynı araştırma sorusunu soran birden fazla meta-analiz yapılabilmektedir. Bu meta-analizler arasındaki en önemli fark iyi ve şeffaf olarak yapılandırılmış metodolojik süreç, objektif olarak değerlendirilen yanlılık riski ve beraberinde ortaya çıkan kalitedir.

Meta-analizin yanlılık riski ve elde edilen kanıtın kesinlik ve kalite değerlendirilmesi için en yaygın uygulanan yöntem GRADE yaklaşımıdır. GRADE (The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation); kanıtların kesinliği hakkında bilgi vermek amacıyla spesifik kanıt derecelendirme sistemini kullanılarak gerçekleştirilen bir yaklaşımdır. Her çıktı için önyargı riski, etki tutarlılığı, belirsizlik, dolaylılık ve yayın yanlılığından oluşan beş GRADE değerlendirmesi kullanılır. GRADE yaklaşımı, bir kanıt kümesindeki kesinliği sonuca göre ‘yüksek’, ‘orta’, ‘düşük’ veya ‘çok düşük’ olarak sınıflandırır.²⁸

6. META-ANALİZİN GÜÇLÜ VE ZAYIF YÖNLERİ

Meta-analizler ile kanıtlar objektif bir şekilde ele alınır ve kanıtın kesinliğinde artış sağlanır. Bireysel çalışmaların ortaya koymadığı soruları yanıtlar ve literatürde çelişkili olan durumları çözme fırsatı doğar. Öyküsel derlemelerden en önemli farkı matematiksel ve istatistiksel kurallara göre rakamsal yeni bir sonucun sentezlenmesidir. Dahil edilen çalışmalar büyüklüklerine göre ağırlıklandırılmış bir şekilde sonuca katkı sağlar.

Meta-analiz ile örneklem büyüklüğü ve istatistiksel güç artırılır. Çalışmalardan elde edilen verileri birleştirerek küçük ancak klinik açıdan anlamlı etkiler saptanabilir.²⁹

Bir meta-analizin kalitesini dahil edilen çalışmaların kalitesi belirler. Düşük kalitede ve temel hatalara sahip çalışmalar meta-analizin sonucunu da etkileyecektir. Genel bir tabir ile meta-analiz için “döküntü girerse döküntü çıkar” eleştirileri mevcuttur.¹⁴ Bunun için çalışmalar belirli bir dahil etme kriterlerine göre seçilmekte, çalışmaların kalite değerlendirmesi skala ve ölçekler kullanılarak objektif olarak ele alınmaktadır.

Bir başka eleştiri “elmalar ve armutların birleştirilmesi” olarak bilinen farklı çalışma türlerinin birleştirilirken özet etkinin çalışmalar arasındaki önemli farklılıkları göz ardı edebilmesidir. Meta-analizlerde bireysel çalışmalardan daha geniş soruları ele aldığı unutulmamalıdır. Bu sebeple hem “elmalardan” hem de “armutlardan” değerli veriler alınabilecek “meyveler” hakkında bir cevabın araştırılmasına benzetilebilir. Farklılıkların doğru şekilde ele alındığı ve şeffaf bir şekilde sunulduğu meta-analizler çok daha güçlü olacaktır.^{14,29}

Meta-analiz için tek bir sayı ile büyük miktarda değişen araştırma alanını özetlenemeyeceği çünkü uygulama etkilerinin çalışmadan çalışmaya değişebileceği durumunun göz ardı edildiği yolunda eleştiriler vardır. Tutarlı etkilerin sentezlendiği ve heterojenlik varsa bunu irdeleyen analizler yapılmalıdır.¹⁴

Meta-analize dahil edilen çalışmaların popülasyonları, müdahaleleri, kontrolleri ve sonuçları açısından homojen olması istenir ancak bu her zaman mümkün değildir. Heterojenite varlığı tespit edilirse alt grup analizleri ya da meta-regresyon ile kaynağı araştırılmalıdır.²⁹

Meta-analizlerden elde edilen sonuçlar, yayın ve raporlama yanlılığı başta olmak üzere yanlılıklara ve çalışma uygunluk

kriterleri seçimlerine karşı hassastır. Bu sebeple dahil edilen çalışmalaradaki yanlılık iyi değerlendirilmeli, çalışmalar arasındaki varyasyon göz önüne alınmalıdır.¹⁷

SONUÇ

7.1 Anahtar noktaların özeti

Meta-analiz, iki veya daha fazla ayrı çalışmanın sonuçlarının istatistiksel birleşimidir. Ancak sistematik derleme olmadan meta analiz yapılmamalıdır.

Dahil edilen çalışmadan elde edilen veri türlerine (örneğin ikili, sürekli) aşına olmak ve müdahale gruplarını karşılaştırmak için uygun istatistik yöntemini seçmek iyi bir meta-analiz için önemlidir.¹⁷

Uygun dahil etme ve hariç tutma kriterleri belirlenmeli, gri literatürün de dahil edildiği kapsamlı bir kayıt taraması yapılmalı, şeffaf ve tekrar edilebilir bir yöntem ile çalışmalar seçilmelidir.

Birçok meta-analiz için rastgele etki modeli, sabit etki modeline göre daha avantajlıdır çünkü gerçek dünya verileri genellikle heterojendir ve çalışmalar arasındaki etki büyüklükleri farklıdır.

Rastgele etki modelinde altta yatan etkilerin normal bir dağılım izlediğini varsayarak heterojenliğe izin verir ancak sonuç dikkatli şekilde ele alınmalıdır. Rastgele etki modeli kullanılan meta-analizlerde tahmin aralıkları, çalışmalar arasındaki varyasyonun boyutunu yani heterojeniteyi sunmayı sağlar.¹⁷

Heterojenliği tanımlamada basit eşik değerlerinin kullanımı; az sayıda çalışmanın yer aldığı analizlerde I^2 ve Tau^2 gibi ölçümlerde çok fazla belirsizlik bulunduğundan kaçınılmalıdır.¹⁷

GRADE yaklaşımı ile kanıtın kesinliği ve yanlılık riski değerlendirilmelidir.

Duyarlılık analizleri gerçekleştirilerek tüm bulguların potansiyel olarak etkili kararlar açısından sağlam olup olmadığı araştırılmalıdır.¹⁷

7.2 Meta-analizin geleceği

Meta-analiz kanıt piramidinin en üst basamağında yer alan araştırma türüdür. Bununla birlikte diğer araştırma türlerinde olduğu gibi sistematik derleme ve meta-analizlerin sonuçları da eleştirel bir şekilde ele alınıp kanıt düzeyinin imkan verdiği çerçevede yorumlanmalıdır.

İnternet teknolojisinin ilerlediği, biyomedikal çalışmaların hızla yayınlandığı, mevcut literatüre kolaylıkla ulaşılan günümüz dünyasında sağlık uygulayıcılarının kanıta hızla ve güvenli ulaşmasının en objektif yolu sistematik derleme ve meta-analizlerdir. Sağlık otoriteleri ve sağlık politika üreticileri tarafından kanıta dayalı olarak klinik uygulamaların belirlenmesi ve geliştirilmesinde sistematik derleme ve meta-analizin önemli bir yeri vardır. Bu bağlamda sistematik derleme ve meta-analizlere olan talep giderek artmaktadır.

Yazılım teknolojisinde çığır açan gelişmeler biyomedikal araştırmalar ve dolayısı ile meta-analizlerde araştırmacının rolünü tehdit etmektedir. Öte yandan bu teknolojilerin sağladığı imkanların finanse edilerek meta-analiz süreçlerine dahil edilmesi ile araştırmacılar tarafından daha kompakt, objektif ve kaliteli meta-analizlerin yayınlanması kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

- 1.Wang XM, Zhang XR, Li ZH, Zhong WF, Yang P, Mao C. A brief introduction of meta-analyses in clinical practice and research. *J Gene Med*. 2021 May;23(5):e3312.
- 2.Cochrane Training. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. Date: 12.07.2023. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
- 3.Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372 :n71.
- 4.Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D. et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. *JAMA J Am Med Assoc*. 2000; 283(15):2008-12.
- 5.Cochrane Training. Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. Date: 20.08.2023. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-02>.
- 6.Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annu Rev Psychol*. 2019; Jan 4;70:747-70.
- 7.NIHR. PROSPERO International prospective register of systematic reviews. National Institute for Health and Care Research. Date: 20.08.2023. Available: <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>.
- 8.Cochrane Training. Chapter 4: Searching for and selecting studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. Date: 20.08.2023. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>.
- 9.Cowie K, Rahmatullah A, Hardy N, Holub K, Kallmes K. Web-Based Software Tools for Systematic Literature Review in Medicine: Systematic Search and Feature Analysis. *JMIR Med Inform*. 2022 May 2;10(5):e33219.
- 10.PRISMA. Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. 2023. Date: 20.08.2023. Available: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>.
- 11.Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: A systematic review. *J Evid Based Med*. 2015;8(1):2-10.

- 12.Cochrane Training. Chapter 5: Collecting data. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. Date: 30.08.2023. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-05>.
- 13.Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. J Grad Med Educ. 2012; Sep;4(3):279-82.
- 14.Dinçer S. Meta-Analize Giriş. (Editörler: Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR). 2.Baskı, Anı Yayıncılık, Ankara 2016.
- 15.Elif KESKİN ARSLAN. (2020). Prenatal Dönemde Makrolid Antibiyotiklere Maruziyet Sonrası Gebelik Sonuçları: Sistematik Derleme ve Meta-Analiz. (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ulusal Tez Merkezi. Tez No: 623561.
- 16.Haidich A. Meta-analysis in medical research. Hippokratia. 2010;14(Suppl 1):29-37.
- 17.Cochrane Training. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. Date: 05.09.2023. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>.
- 18.Fisun KAŞKIR KESİN. (2022). Meta Analizinde Yanlılık Değerlendirme Yöntemlerinin Karşılaştırılması. (Yayınlanmamış Doktora tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- 19.McKenzie JE, Beller EM, Forbes AB. Introduction to systematic reviews and meta-analysis. Respirology. 2016;21(4):626-37.
- 20.Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Br Med J. 1997;315:629-34.
- 21.Haidich A. Meta-analysis in medical research. Hippokratia. 2010;14(Suppl 1):29-37.
- 22.Dekkers OM, Vandenbroucke JP, Cevallos M, Renehan AG, Altman DG, Egger M. COSMOS-E : Guidance on conducting systematic reviews and meta-analyses of observational studies of etiology. PLoS Med [Internet]. 2019;16(2):e1002742.
- 23.Schwarzer, G., Carpenter, J.R., Rücker, G. (2015). Small-Study Effects in Meta-Analysis. In: Meta-Analysis with R. Use R!. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0_5.
- 24.Hong C, Salanti G, Morton SC, Riley RD, Chu H, Kimmel SE, Chen Y. Testing small study effects in multivariate meta-analysis. Biometrics. 2020 Dec;76(4):1240-1250.
- 25.Cochrane Training. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. Date: 05.09.2023. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-25>.

- 26.Andrade C. Understanding the Basics of Meta-Analysis and How to Read a Forest Plot: As Simple as It Gets. *J Clin Psychiatry*. 2020 Oct 6;81(5):20f13698. doi: 10.4088/JCP.20f13698. PMID: 33027562.
- 27.Cochrane Training. Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4, 2023. Date: 18.09.2023. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-15>.
- 28.Cochrane Training. Chapter 14: Completing ‘Summary of findings’ tables and grading the certainty of the evidence. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4, 2023. Date: 18.09.2023. Available: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-14>.
- 29.Lee YH. Strengths and Limitations of Meta-Analysis. *Korean J Med*. 2019;94(5):391-395.

