

# Bilimsel araştırma biçimleri

Tanju AKTUĞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

## Öz

Bu çalışmada, bilimsel araştırmaların ana yöntemi olan bağımsız ve bağımlı değişkenlerden yola çıkarak, araştırma türleri kısaca açıklanmış ve apandisit hastalığı çevresinde örnekler verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Klinik araştırma, cerrahi araştırma

## Abstract

### Scientific research modalities

Herein we report briefly the types of scientific research, mainly based on independent and dependent variables with clinical reference to appendicitis.

**Key words:** Clinical research, surgical research

## Giriş

Bilimsel çalışmalar iki değişkenin arasındaki ilişkiyi araştırmak temelinde gerçekleştirilir. Örneğin, apandisitli olgularda perforasyon olması kesi enfeksiyonu oranını nasıl etkiler? Bu örnekte perforasyon olup olmaması değişkeni ile enfeksiyon olup olmaması değişkeni arasındaki ilişki söz konusudur. Bu değişkenlere bağımsız değişken ve bağımlı değişken adı verilir. Perforasyon olup olmaması bağımsız değişkendir. Yara yeri enfeksiyonu gelişimi ise bağımlı değişkendir. Yanlış anlaşılan bir konu “bağımsız” değişken denince hiçbir şeyden etkilenmeyen bir “değişken” zannedilmesidir. Bağımsız ve bağımlı değişkenler araştırmaya özeldir, değişkenin genel özelliğini tanımlamazlar. Örneğimize dönüp, bağımsız değişkenimizi bağımlı değişken biçimine getiren yeni bir hipotez kurabiliriz: “Karın ağrısının süresi ile apandisit perforasyonu arasında bir ilişki var mı?”. Artık perforasyon olup olmaması bir şeyleri etkileyen “bağımsızlıktan” çıkmış, karın ağrısının süresinden etkilenebileceği düşünülen bir “bağımlı değişken” olmuştur. Bu konu konuşulurken bir genç arkadaşımın “doğal olarak kolay değişmeyecek şeyler, örneğin, hastanın cinsiyeti gibi, bağımsız değişkendirler” saptamasını unutamam. “Spermin taşıdığı seks kromozomu doğacak bebeğin cinsiyetini nasıl etkiler” konusunda yapılacak bir çalışmanın “bağımlı değişkeni” sizce ne olabilir?

Çalışmalar öncelikle iki türdürler. İki değişken arasındaki ilişkinin varlığını, derecesini araştıran çalışmalar “tarama çalışmaları” olarak bilinir. Öte yandan bir değişkenin “neden” olarak araştırıldığı çalışmalar ise genelde “deneysel çalışmalardır”. Tarama çalışmalarında bağımsız değişkenler üzerinde bir oynama yapılmadan, bağımsız değişkene etkileri araştırılır. Örneğin, apandisitli olgular toplanıp, perforasyon varlığı veya yokluğu durumunda kesi enfeksiyonu sıklığına bakılır. Deneysel çalışmalarda ise bağımsız değişken araştırıcı tarafından kontrol edilerek, bağımsız değişkene neden olup olmadığı araştırılır. Örneğin, deney hayvanlarında apandiks delinerek ve delinmeden apandisit oluşturularak yara yeri enfeksiyonu araştırılır.

**Olgu Serisi Tipi Çalışmalar:** Tarama çalışmalarının en basiti olgu serisi çalışmalarıdır. Herhangi farklı bir uygulama yapılmayan deneklerin verileri geriye dönük olarak değerlendirilir. Örneğin, “gebelerde cerrahi gerektiren akut karınlar” gibi bir seri toplanıp değerlendirilir<sup>(1)</sup>. “X - Y yılları arasında tedavi edilen apandisitli olgularda yara enfeksiyonu gelişimi” başlıklı bir değerlendirme tipik bir örnektir. O yıllar arasında kliniğin apandisitli olgulara yaklaşımı konusunda majör bir değişim olmamıştır, bu nedenle olguların toplanması ile hipotezimizdeki bağımsız değişkenin, bağımlı değişken ile ilişkisi fark edilebilir veya ortaya konabilir. Doğası gereği kesitsel bir çalışmadır ve hipotez geliştirilmesi açısından göreceli olarak ucuz ve kolay bir çalışma yöntemidir. Dikkat edilmesi gereken nokta ise, deneklerin seriye girmeleri ile ilgili çeşitli yönlendirmeler ciddi hata-

**Alındığı tarih:** 8 Şubat 2016

**Kabul tarihi:** 11 Mart 2016

**Yazışma adresi:** Prof. Dr. Tanju Aktuğ, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

**e-mail:** tanju.aktug@gmail.com

lara yol açabilir. “Tüm apandisitli olguları topladım, ne hata olabilir ki?” sorusu gündeme gelebilir. Ancak kuramsal olarak bir üniversite kliniğinin olgularını topladığını, perforasyonu olan olguların perforasyon gelişene dek tanı güçlükleri nedeni ile başka yerler veya kliniklerde antibiyotikler ile tedavi gördüklerini, bu tedavilerin yara enfeksiyonu gelişiminde değişikliklere yol açtığını düşünelim. Böylelikle “tüm olgular” çalışmaya alınmış olsa da, önceki tedavilerdeki yanlılıklar sonucu ciddi oranda etkileyerek, hatalı sonuçlara yol açabilirler. Olgu serileri “değerli araştırmalar” gibi algılanmasalar da, gelişmekte olan hipotezleri hızla test ederek bilim için büyük gelişmelerin tetiğini çeken çalışmalar olarak aslında “değerli araştırmalardır”. Örneğin, McBurney noktasının duyarlılığının apandisit hastalığı varlığının delili olduğu saptaması basit bir olgu serisi sonucu saptanmış ve yayınlanmıştır <sup>(2)</sup>.

**Olgu - Kontrol Çalışmaları:** Bir sonuç, hastalık veya komplikasyon seçilip, bu sonucun geliştiği olgular ile gelişmediği olgular aranan neden konusunda araştırılır. Örneğin, apandektomi ameliyatı sonrasında yara yeri enfeksiyonu gelişmesi sonuç olarak, başka deyişle bağımlı değişken olarak seçilir. Yara yeri enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen olgular perforasyon sıklığı (bağımsız değişken) açısından karşılaştırılır <sup>(3)</sup>. Geriye dönük bir araştırma yöntemi olduğu için göreceli olarak kolay ve ucuzdur. Bilimsel dergilerde en fazla yayınlanan çalışma türü olmasının nedeni herhâlde bu ucuzluk ve kolaylık özelliği olsa gerektir. En önemli sorunu iki gruptaki olguların araştırılan neden dışında sonucu etkileyecek başka nedenler açısından fark içermemesinin sağlanmasıdır. Bu tür çalışmalarda sonuçların başlangıcında iki grup arasında fark olmadığını belirten bir dizi karşılaştırma yer alır. “Erkek/kız oranı %5 değişse de fark istatistiksel açıdan önemli değildir” benzeri bir dizi “önemsiz fark” içeren karşılaştırma görülür. Bu zayıflık akılda tutularak, gerçekten sonucu etkileyecek faktörler açısından fark olmamasına dikkat edilir ise, değerli çalışmalar gerçekleştirilebilir. Apandisit örneğimiz ile ilgili örnek vermeye devam edersek, ameliyat öncesi aynı antibiyotikleri kullanan, benzer süre ile antibiyotik almış olgular seçilerek olgu ve kontrol grubu oluşturulur ise, yara yeri enfeksiyonu açısından perforasyonun etkisi daha sağlıklı karşılaştırılabilir. Doğal olarak benzer kesi, benzer kapatma uygulanması gibi teknik faktörlerin de benzer olduğunun gösterilmesi gerekli olacaktır.

İstatistik değerlendirme yöntemlerinin gelişmesi ve gelişen bilgisayar teknolojisi ile kolay ulaşılabilir hale gelmesi olgu-kontrol çalışmalarına yepyeni bir özellik kazandırmıştır. Çoklu regresyon analizi uygulamaları ile araştırılan sonucun gerçekleştiği ve gerçekleşmediği gruplar bir tek özellik açısından değerlendirileceğine, saptanabilen tüm özellikler açısından toplu değerlendirme yapılabilmektedir. Bu özelliklerden hangilerinin sonucun gelişmesi üzerine etkili olduğu, hangilerinin etkisiz olduğu, hatta hangilerinin bir araya gelmesinin etkili olduğu saptanabilmektedir <sup>(4)</sup>.

**Kohort Tipi Çalışmalar:** Bu kez bir neden (bağımsız değişken) seçilip, o nedenin gerçekleştiği grup ile gerçekleşmediği grup araştırılan sonuç (bağımlı değişken) açısından karşılaştırılır. Apandisit örneğimizden devam edersek, perforasyon gelişmiş olgular kohortu ile gelişmemiş olgular kohortu yara enfeksiyonu açısından karşılaştırılır <sup>(5)</sup>. Gruplar geriye dönük de oluşturulabilir. Ancak bu tür geriye dönük kohortların olgu - kontrol çalışmalarındaki gibi olgu seçiminde olası hataların sıklığının yüksek olabileceği için çalışmanın değeri düşük olur. Ancak, ileriye dönük kohort oluşturulmasında giriş kriterleri sıkı bir biçimde belirlenip, sonuç ile ilgili kriterler de sağlam biçimde belirlendiğinde çalışmanın değeri artar. Olgu - kontrol çalışmaları benzeri iki grup arasında diğer olası faktörler açısından fark olmadığını gösterilmesi çalışmanın değerini artırır. Kohort çalışmaları genellikle uzun süreler sürdürülürler ve geçen süre ile diğer bir zayıf yönleri açığa çıkar, herhangi bir neden ile izlenemeyen olgular sonuçları etkilemeye başlarlar. Örneğin, “Perforasyon gelişmesi apandisit sonrası tüp tıkanıklığını arttırarak kısırlık riskini yükseltiyor mu?” gibi bir çalışma için çocuk yaş grubundaki olgular yıllarca izlemek gerekir. Bu süre içinde “trafik kazası sonucu ölüm” nedeni ile bile izlenemeyen olgular sonuçların güvenilirliğini düşürür.

**Randomize Klinik Araştırma Çalışmaları:** Önceden sıkı kriterler ile belirlenen bir olgu grubuna rastgele seçim ile birden çok sayıda uygulama (bağımsız değişken) yapıp, belirlenen sonucun (bağımlı değişken) gelişme sıklığı açısından fark olup, olmadığı araştırılır. Örneğin, perfore apandisit saptanan olgular rast gele iki gruba ayrılarak, farklı antibiyotikler ile tedavi edilir ve gruplarda yara enfeksiyonu sıklığı karşılaştırılır <sup>(6)</sup>. Çalışmanın ileriye yönelik olması

istenir. Geriye yönelik yapıldığında, karşılaştırılan uygulamanın “rastgele seçimi” ile ilgili sorunlar değerini çok düşürür. Bu tür çalışmalar Kohort tipi tarama çalışmaları olarak nitelendirilmelidirler. Örneğin, farklı antibiyotik rejimi uygulayan iki hekimin olguları karşılaştırılırken, “olguların hangisinin nöbetinde geleceği rastgele olduğu için” benzeri bir açıklama çalışmayı randomize klinik araştırma yapamaz. Bu tür çalışmalarda giriş ve sonuç kriterleri sıkı olarak belirlendikten sonra en sık hata olguların randomize edilmesi sırasında yaşanır. “Tek dosya numaralı olgulara birinci yaklaşım, çift olanlara ikinci yaklaşım” benzeri “randomizasyonlar” çalışmanın değerini düşürür. İstene sayıda olgu için uygulanacak işlemleri veya girecekleri grubu belirleyen kapalı zarflar hazırlanıp, bu zarflardan çekiliş yapılarak gruplama uygulanabilir bir yöntemdir. Daha seçkin ve günümüzde uygulanması gereken biçim ise istatistik kaynaklarında kolayca bulunan “randomize sayılar” tablolarını kullanarak grupları ayırmaktır. Günümüzde bu çalışmalar “klinik deneysel çalışma” olarak da anılabilirler.

**Metaanaliz Çalışmaları:** Yayınlanmış çalışmaların birleştirilmesi ile çok daha yüksek sayıda deneğin sonuçları ile araştırılmak istenen değişkenler arası ilişki araştırılabilir. Bu tür çalışmalar metaanaliz olarak adlandırılmaktadır. Aynı çalışmaya giriş koşullarını (bağımsız değişken) içeren, aynı sonuç kriterlerini (bağımlı değişken) kullanan çalışmalar ile metaanalizler gerçekleştirilir. Bu nedenle öncelikle olgu seçim ve sonuç kriterleri saptanmalı ve bu kriterlere uygun yayınlar titizlikle seçilmelidir. Kriterlere uymayan yayınlar daha yüksek olgu sayısı içerseler de sonuç açısından daha hataya açıktırlar.

Metaanaliz ile “literatürün gözden geçirilmesi” arasındaki fark ender olarak gözden kaçırılabilir. Metaanalizde yapılan işlem yayınlardaki rakamların toplanarak o sayı üzerinden sonuç verilmesi değildir. Yapılması gereken işlem her yayının rakamlarını, sanki bir çalışmada deneklerden elde edilen sonuçmuş gibi görüp, onlar ile istatistiksel bir değerlendirme yapılmasıdır. Bu konuda dalımız ile ilgili ilginç bir olay anlatılan yaklaşım için çok değerli bir örnektir. 1997 yılında yayınlanan bir çalışmada metaanaliz uygulandığı söylenerek tek taraflı fitiği olan çocuklarda karşı tarafta fitik oluşması olasılığı %7 olarak bulunmuştur (7). Yedi yıl kadar sonra bir istatistikçi bu yayından

haberdar olarak, çalışmadaki verileri metaanaliz istatistiksel birleştirme yöntemi ile yeniden analiz etmiş ve fitik oluşma olasılığını %9 olarak belirlemiştir. Bu örnek belki de bir yayına yazılan en geç editöre mektuptur, ancak ilk çalışma adını kullansa da metaanaliz yapmayı, yalnızca rakamları toplamakla yetindiği için 7 yıl sonra da olsa yapılan yanlışın düzeltilmesi için ilgili editöre mektup yayınlanmıştır (8).

Olgu serileri ve olgu-kontrol çalışmaları ile de metaanalizler gerçekleştirilebilir. Ancak, her iki çalışma tipinin doğalarında olan yüksek hata payları nedenleri ile verilerin birleşimi ile doğacak hata da eklenince sonuç alınması veya sonuçların “kanıt” olarak kullanılması zor olmaktadır. Buna karşın randomize klinik çalışmaların birleştirilmesi çok daha güvenilir ve “delil” oluşturucu olabilmektedir. Doğası gereği ileriye yönelik, giriş ve sonuç kriterleri kesin olarak belirlenmiş randomize klinik araştırmaların birleştirilmesi işlemi çok daha sağlam olabilmektedir. Apandisit tedavisi ile ilgili bir metaanaliz örneğini Mason ve ark.’nın (9) çalışmasında bulabilirsiniz. Cochrane veri tabanı belli konularda yayınlanmış randomize klinik araştırmaları o konudaki metaanalizlere ekleyip, metaanalizi güncel tutarak hekimlere daha sağlam deliller ile uygulama olasılığı sağlamaktadır (10).

**Deneysel Çalışmalar:** Genellikle araştırılan değişkenler arasında neden sonuç ilişkisinin varlığını göstermek için planlanırlar. Araştırma gruplarının araştırılan bağımsız değişken dışındaki etkenler açısından fark göstermemesi açısından en sağlam kurgunun gerçekleştirilebileceği çalışmalardır. Örneğin, deneklerin çift yumurta ikizlerinden seçilmesini bile sağlayabilirsiniz. Deneysel çalışmaların en önemli gruplarından birisi kontrol grubudur. Araştırılan bağımsız değişkeni içermeyen bu grup ile bağımsız değişkeni içeren grup sonuç açısından karşılaştırılır. Örneğin, perfore apandisit oluşturulan iki grup denek farklı antibiyotikler veya farklı peritoneal lavajlar ile tedavi edilerek yara enfeksiyonu gelişip gelişmediğine bakılır (11). “Kohort çalışmadan veya randomize klinik çalışmadan ne farkı oldu?” diye sorabilirsiniz. Öncelikle grupların diğer etkenler açısından farkı olmadığı denek seçimi ile garanti edilebilir. İkincisi sonuç açısından kuşkuya yer bırakmayacak kriterler konabilir. Örneğin, yara enfeksiyonu varlığının yaranın mikroskopik değerlendirilmesi ile saptanması gibi.

Cerrahi girişim uygulanan deneysel çalışmalarda hiç işlem yapılmamış kontrol grubu yanı sıra, uygulanan cerrahi girişimin bire bir benzerine yakın, ancak araştırılan son işlemin yapılmadığı “sahte deney grubu”, “sham grubu” adı ile anılan bir grup da oluşturulmalıdır. Örneğin, apandiks delinerek oluşturulan perfore apandisit modeli ile bir çalışma yapılacak ise bir grup denek yalnızca apandiks mobilize edilecek kadar ameliyat edilerek sahte deney grubu oluşturulmalıdır. Böylece model gelişimi için gerçekleştirilen anestezi, cerrahi girişimin sonucu etkileme durumu da değerlendirilebilir.

Deney hayvanlarının gereksiz acı çekmesi, yaşamlarını yitirmeleri gibi etik sorunlara çok dikkat edilmelidir. Günümüzde artık deney tüplerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalar ile birçok değişkenin ilişkisini araştırmak olasıdır.

Sonuç olarak, bilimsel çalışmalar çeşitli biçimlerde topladıkları veriler ile bağımsız bir değişkenin, bağımlı bir değişken üzerindeki etkilerini araştırırlar. Söz konusu veriler, etkiler ve farklar olunca istatistiksel yöntemler için içinde veya yolu tam ortasında yer alırlar. Bu nedenle daha araştırma planlanırken hangi istatistiksel yöntemin kullanılacağı, ne kadar veri toplam gerektiği belirlenmelidir. Örneğin, %60 olan bir oranın %40’a indiğinin ispat edilmesi için %95 güven aralığında, başka bir deyiş ile  $p < 0,05$  diyebilmek için her iki grupta en az 97 deneğin verisi olması gerekmektedir. Eğer bu sayıya ulaşamazsanız, %20’lik farkı gösterecek, ancak farkın önemsiz olduğunu söyleyeceksinizdir. Benzer rakamları kabaca bulabilmek için basit internet sayfalarından yararlanabilirsiniz <sup>(12)</sup>. Ulaşmanız gereken rakama iki, üç yıldan daha uzun sürede ulaşabilecekseniz o çalışmaya başlamamanız önerilmektedir.

Klinik çalışmalarda giderek artan merkezler nedeni ile yüksek sayılara ulaşmak gittikçe güçleşmektedir. Geline engel aşmanın yolu çok merkezli çalışmalara başlamaktır. Özellikle ileriye yönelik veri toplanarak gerçekleştirilecek kohort, randomize klinik çalışma türü araştırmalar birçok merkezin olgularını sağlam biçimde birleştirerek, sağlam kanıtların oluşmasını sağlar.

## Kaynaklar

1. Unal A, Sayharman SE, Ozel L, et al. Acute abdomen in pregnancy requiring surgical management: a 20-case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:87-90.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.028>
2. McBurney CH. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *N Y Med J* 1889;21:676-684.
3. Youatou Towo P, Ramadan ASE, Ngatchou W, et al. Predictors of early outcome after acute appendicitis: is delaying surgery for acute appendicitis an option? A retrospective study. *Eur J of Trau and Emerg Surg* 2012;38:641-646.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00068-012-0208-8>
4. van den Boom AL, Gorter RR, van Haard PM, et al. The impact of disease severity, age and surgical approach on the outcome of acute appendicitis in children. *Pediatr Surg Int* 2015;31:339-345.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00383-015-3677-0>
5. Obinwa O, Peirce C, Cassidy M, et al. A model predicting perforation and complications in paediatric appendectomy. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:559-565.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00384-015-2120-2>
6. Foster MC, Morris DL, Legan C, et al. Perioperative prophylaxis with sulbactam and ampicillin compared with metronidazole and cefotaxime in the prevention of wound infection in children undergoing appendectomy. *J Pediatr Surg* 1987;22:869-872.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(87\)80658-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(87)80658-9)
7. Miltenburg DM, Nuchtern JG, Jaksic T, et al. Meta-analysis of the risk of metachronous hernia in infants and children. *Am J Surg* 1997;174:741-744.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)00182-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(97)00182-7)
8. Barnett AG. Meta-analysis of the risk of metachronous hernia in infants and children: an updated analysis. *Am J Surg* 2005;189:126-127.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.08.031>
9. Mason RJ, Moazzez A, Sohn H, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or phlegmon) appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2012;13:74-84.  
<http://dx.doi.org/10.1089/sur.2011.058>
10. Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008359.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008359.pub2>
11. Kubota A, Goda T, Tsuru T, et al. Efficacy and safety of strong acid electrolyzed water for peritoneal lavage to prevent surgical site infection in patients with perforated appendicitis. *Surg Today* 2015;45:876-879.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00595-014-1050-x>
12. <http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/> (erişim: 20.01.2016)