



Randomize kontrollü çalışmalar

Randomize controlled studies

M. Erol Yayla¹

¹⁾ Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Başasistanı, Evde Bakım Hizmetleri Sorumlusu, Uz. Dr., Adana, Turkey

Sayın editör,

Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) kanıt değeri en yüksek çalışmalardır. RKÇ'nin öncülü sayılabilecek ilk klinik çalışma, İskoç cerrah James Lind'in denizcilerde narenciye ürünlerinin skorbüte iyi geldiğinin keşfedildiği çalışmaydı. "Sıra ile dahil etme" yöntemi kullanılan çalışmalar (alternate allocation) 1900'lerde kullanılmaya başlanmış, ancak gerçek anlamda çalışmaya rastgele dahil etme; epidemiyolojist ve istatistikçi Austin Bradford Hill zamanında başlanmıştır. 30 Ekim 1948 yılında akciğer tüberkülozu tedavisi için streptomisin kullanılan bir çalışma bu yöntemle yapılan ilk çalışma olarak kabul edilir.^{1,2}

1970 yılından itibaren Amerika'da Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından her ilaca ait iyi kontrollü ve uygun araştırmalar zorunlu tutulmaya başlanmıştır. Bu tarih öncesinde uzman görüşleri ve vaka raporları yeterli kabul edilmekteydi. 1961'de uzman görüşü ve vaka raporları ile ruhsat verilip gebelerde kullanılan Talidomit'in, birçok yenidoğanda fokomeli ve ameli oluşturması gibi trajik etkileri gözlenene kadar bu kural değişmemiştir.

Randomize kontrollü çalışmalar kanıt değerleri yüksek olsa da, klinisyenler / araştırmacılar tarafından her zaman dikkate alınmayabilirler. Bu durum araştırma sonuçlarının klinik kararlara yansıtılmamasıyla sonuç-

İletişim adresi:

Uz.Dr. M. Erol Yayla
meyayla76@yahoo.com

Geliş tarihi: 11.04.2016

Kabul tarihi: 24.04.2016

Çevrimiçi yayın tarihi: 15.05.2016

Alıntı Kodu: Yayla E. Randomize kontrollü çalışmalar. Jour Turk Fam Phy 2016; 07 (2): 42-44. Doi: 10.15511/tjtfp.16.02642

lanabilir. Çalışmalar, bel incinmesine yönelik üç haftalık bilişsel davranışçı tedavi ile spinal füzyon ameliyatının arasında belirgin bir fark olmadığını göstermiş olmasına rağmen; dejeneratif disk hastalığına bağlı spinal füzyon ameliyatlarının sayısı gittikçe artmıştır.³⁻⁵ Bunun üzerine kuzey Carolina'da bu ameliyatın bedelini ödemeyen sigorta şirketleri sayesinde ameliyatlar bu bölgede azalmıştır.⁶

Yine benzer bir durum; 2009'da arterde yapılan iki randomize kontrollü çalışmada, vertebroplastinin plasebo ile karşılaştırılmasında yaşanmış, yapılan ameliyatla kontrol grubunda yaşanan ağrı düzelmesinin birbirine benzer olduğu görülmüştür.^{7,8} Ancak bu ameliyatlar artarak devam etmektedir. Aynı durum artroskopik lavaj ve debritlemede de yaşanmakta, diz osteoartriti olan hastalarla kontrol grubu arasında sonuçlar fark göstermektedir.⁹ Hekimlerin RKÇ'lere karşı dirençlerinin farklı nedenlerinden söz edilebilir. Özellikle usta çırak ilişkisinin söz konusu olduğu cerrahi branşlarda, hekimler geleneksel olarak öğrendikleri yöntemleri uygulamaya devam etme eğiliminde olabilirler.

Ayrıca önerilen yöntemin klinik alan için uygun olmadığı yönünde algılar ya da yerleşik yargılar olabilir. Örneğin psikoterapinin son derece bireyselleşmiş uzun dönemli tedavi olduğuna dair görüşler RKÇ'lerin psikoterapi alanı için uygunsuz ve imkansız olduğu yönünde görüşlere yol açabilir. Ya da cerrahi hakkında yapılan eleştirilerde de olduğu gibi; her hasta kendine has patolojik bulgulara sahip, her cerrahin yeteneği farklı, her ameliyat sayısız anestezi, premedikasyon, cerrahi yaklaşım, enstrümantasyon, postoperatif bakıma sahip olduğu ileri sürülerek RKÇ'lere güven duyulmuyor olabilir. Cerrahiye ait ilk yorumlar koroner arter baypas greftleme için yapılmış, katılımcılar çok sağlıklı, cerrahlar çok deneyimsiz, ameliyat mortalitesi çok yüksek, istatistiksel analiz şüpheli şeklinde yorumlanmıştır.

RKÇ'lerle ilgili bir başka şaşırtıcı gerçek de, özellikle ilaç şirketlerinin finanse ettiği çıkar çatışması olan çalışmalarda, sonuçların çıkar çatışması olmayan çalışmalara göre, daha olumlu ya da daha az olumsuz olmasıdır.

Bilimsel araştırmalarda oluşan çıkar çatışmasının ortaya konması amaçlı yapılan bir Cochrane derleminde, kalp hastalıklarından psikiyatrik hastalığa kadar çeşitli alanlarda yapılmış çıkar çatışması bulunan 48 makale bulunmuştur. Şirketler tarafından sponsor olunan çalışmalarda, sponsor olunmayan çalışmalara göre, daha büyük ilaç yararlılıkları (RR:1,24) veya daha az zarar rapor (RR:1,87) edilmiş, çalışma sonuçları çıkar çatışması bulunmayan çalışmalara göre, genel olarak daha olumlu rapor edilmiştir (RR:1,31).¹⁰

Plos Medicine dergisinde yapılan bir meta-analize göre, Amerika'da yapılan çalışmaların yaklaşık yarısı bitirilmemektedir.¹¹ Amerikalılar buna önlem olarak, yapılan araştırmaları bildirmenin zorunlu olduğu bir veri tabanı oluşturmuşlardır. 2007 yılından bu yana, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından <https://clinicaltrials.gov/> veri tabanı kurulmuş, yapılan ilaç çalışmaları ile ilgili bildirimde bulunulmaması yasadışı kabul edilmeye başlanmış, günlük gecikme için yüksek para cezaları verilmeye başlanmıştır. Benzer bir veri tabanı Dünya Sağlık Örgütü tarafından da oluşturulmuştur.¹²

Sonuç olarak:

Klinisyenler tedavi seçiminde verilecek kararlarında kanıtlara başvurmalıdır. Geleneksel usta çırak ilişkisi ile öğrenilenler kadar, bilimsel kanıtların varlığını da yadsımamalı, ancak ilaç şirketlerinin yanlış yayınları nedeniyle başvuru kanıtların güvenilirliklerini de göz önüne almalı, çıkar çatışması olan kanıtları değerlendirirken, ilaç şirketlerinin aşırı iyimser olabileceği gerçeğini de unutmamalıdır.



Kaynaklar

1. Bothwell LE, Podolsky SH. The Emergence of the Randomized, Controlled Trial. *N Engl J Med* 2016; 375:501-4. doi: 10.1056/NEJM1604635
2. A Medical Research Council Investigation. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Br Med J* 1948;2(4582):769-82.
3. Mirza SK, Deyo RA. Systematic Review of Randomized Trials Comparing Lumbar Fusion Surgery to Nonoperative Care for Treatment of Chronic Back Pain. *Spine* 2007;32(7):816-23. doi: 10.1097/01.brs.0000259225.37454.38.
4. Deyo RA, Nachemson A, Mirza SK. Spinal-Fusion Surgery-The Case for Restraint. *N Engl J Med* 2004; 350:722-726 doi: 10.1056/NEJMsb031771.
5. Hiroyuki Yet al. National trends in the surgical treatment for lumbar degenerative disc disease: United States, 2000 to 2009. *The Spine Journal* 2015;15(2):265-71.
6. Martin BI, Deyo RA, Lurie JD, Carey TS, Tosteson AN, Mirza SK. Effects of a Commercial Insurance Policy Restriction on Lumbar Fusion in North Carolina and the Implications for National Adoption. *Spine* 2016;41(11):647-55. doi: 10.1097/BRS.0000000000001390.
7. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Fractures. *N Engl J Med* 2009;361:557-68. doi:10.1056/NEJMoa0900429.
8. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Osteoporotic Spinal Fractures. *N Engl J Med* 2009;361:569-79. doi: 10.1056/NEJMoa0900563.
9. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med* 2002;347:81-88. doi: 10.1056/NEJMoa013259.
10. Bero L. Industry Sponsorship and Research OutcomeA Cochrane Review. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):580-1. doi:10.1001/jamainternmed.2013.4190
11. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P. Timing and Completeness of Trial Results Posted at ClinicalTrials.gov and Published in Journals. *PLoS Med* 10(12): e1001566. doi:10.1371/journal.pmed.1001566
12. Jones N. Half of US clinical trials go unpublished.Results are reported more thoroughly in government database than in journals. *Nature News* 2013. <http://www.nature.com/news/half-of-us-clinical-trials-go-unpublished-1.14286> adresinden 07.11.2016 tarihinde erişilmiştir. doi:10.1038/nature.2013.14286.