

Klinik Araştırmalarda Randomizasyon

Prof. Dr. Hamdi Akan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı



Abstract

One of the two methods is preferred while conducting a clinical research: observational or interventional. The study is designed based on this selection. This manuscript elaborates randomization techniques used in the studies. The rationale for randomization is to avoid bias. Randomization is a core process that avoids not only conscious but also unconscious bias, unequal allocation of study participants with different characteristics, and ensures reliability of the study results. Block randomization or stratified randomization technique is used according to the context of the planned study. In block randomization, number of blocks is related to the total number of patients. Stratification allows equalizing patient characteristics that could affect the study results. Details of the randomization techniques used in the clinical studies are presented in this manuscript.

Klinik araştırma yaparken genellikle baştan iki seçenektan birisi tercih edilir; gözlemsel ya da girişimsel. Bu seçime göre çalışma tasarımı yapılır. Eğer gözlemsel bir çalışma yaparsanız işiniz nispeten kolaydır. Kohort ya da olgu kontrol çalışmaları en kolay uygulanan tasarımlardandır. Bu tarz çalışmalarda sizin işiniz olayları izleyip, kaydetmek ve sonra da gerekli hesapları yapmaktır. Eğer girişimsel bir çalışma tasarımı yaparsanız iş daha karışıktır. Çeşitli seçenekler ve tasarımlar olabilir. Körleme, kollara ayırma ve randomizasyon en çok uygulanan yaklaşımlardır. Bu yaklaşımların hepsinin kullanıldığı çok merkezli bir çalışma ise ideale yakındır. Çok merkezli, randomize, çift-kör bir çalışma hele de anlamlı sonuçlar vermişse düzenleyiciler, klinisyenler, ilgili firmalar ve geri ödeme organları tarafından karar vermede rahatlıkla kullanılabilir. Bu yazıda randomizasyon üzerinde duracağız.

Randomizasyon ya da rastgellemenin temel mantığı taraf tutmayı (bias) önlemektir. Ancak randomizasyon yapmak sadece bilinçli taraf tutmayı değil, farkında olmadan oluşacak taraf tutmayı ya da çalışmaya dahil edilen gönüllülerin özelliklerinin dengesiz dağılımını önlemek ve çalışma sonuçlarının güvenilirliğini sağlamak açısından da yapılan temel bir işlemdir. Buradaki taraf tutma kavramının yalnızca bilerek taraf tutmayı kapsadığını sanmayın, bilmeden yapılan taraf tutmalar da randomizasyon ile önlenebilir. Bu konulara değineceğiz.

Aslında yapılan iş basittir. Bütün mesele araştırmacının keyfine göre davranmasını önlemektir. En bilinen şekli ile yazı-tura atmak randomizasyonun en kolay şeklidir. Yaptığımız klinik çalışmanın iki ayrı ilacın karşılaştırılması olduğunu düşünelim. Bir gruba A ilacını, diğer gruba B ilacını vermek

istiyorsunuz. Çalışma kliniğine gelen gönüllülerden hangileri A ilacını, hangileri B ilacını alacaktır? Buna siz karar vermeye kalkarsanız, eğer belirli bir ilaca (A ya da B) eğiliminiz varsa bir süre sonra gönüllülerden daha iyi durumda olanları bir kola, genel durumu daha bozuk olanları diğer kola ayırmaya başladığımızı görürsünüz. Bu da her araştırmacının başına gelebilecek bir durumdur. Yabancı literatürlerde bu olaya "selection bias" yani "seçim yanlılığı" denir. Bir başka örnek verecek olursak; yaptığımız çalışmada reflü hastalığına etkili 2 ilacı karşılaştırdığımızı ve gönüllüleri 2 kola ayırdığımızı düşünelim. Bir süre sonra bir kolda obez ya da sigara içen gönüllülerin yığıldığını görebilirsiniz. Bu da çalışmanın sonuçlarını bozar (bu tip faktörlere karıştırıcı faktörler -confounding factors- denir). Eğer çalışmaya yeterli sayıda gönüllü alınmışsa, randomizasyon bu tip faktörlerin iki kola eşite yakın oranda dağılmasını da sağlar.

Verilen örneklerle açıklanmaya çalışıldığı üzere randomizasyon yapmak, hem keyfi davranmayı ve çalışma sonuçlarının istediğiniz gibi çıkması için önceden bazı ayarlamalar yapmanızı önler, hem de kollara ayrılan gönüllülerdeki özelliklerin eşit bir şekilde dağılmasına yardımcı olur.

Randomizasyon Eşit Dağılımı Sağlar mı?

Basit randomizasyon ya da yazı-tura yöntemi ile gönüllülerin tedavi gruplarına dağılımının eşit olacağı varsayılır ama aslında durum pek de böyle değildir. Eğer yazı-tura atmaya başlar ve çıkan so-

nuçları kaydederseniz durumu daha net görürsünüz. Burada belirleyici olan attığımız yazı ve turaların sayısı yani başka bir deyişle gönüllü sayımızdır. Yapılan hesaplamalara göre eğer gönüllü sayımız 20 ise; yani 20 tane yazı-tura attıysanız bunların 60:40 oranında dağılması yani bir kola 12, diğer kola 8 gönüllü düşme olasılığı sadece %50'dir. Gönüllülerin 10:10 oranında dağılması olasılığı ise sadece %17.6'dır. Bu nedenle gönüllü sayısını, yani yazı-tura atma sayısını arttırmanız gerekir. Bu hesaplamayı "<http://faculty.vassar.edu/lowry/ch5apx.html>" internet adresinden online olarak yapabilir, "<http://gwydir.demon.co.uk/jo/probability/coins.htm>" internet sitesinde bir demosunu bulabilirsiniz. Bu sitede yirmi kere para atınca yazı-tura gelme olasılıklarının 50:50 oranından ne kadar uzak olduğunu göreceksiniz. Eğer yazı-tura atma sayısını 100 yaparsanız oranların 50:50'ye yaklaştığını, ancak çok nadir olarak bu oranın tam olarak tutturulabildiğini izlersiniz. Yüz atışta 60:40 oranı ya da daha iyi bir oran tutturma şansı %95'tir. Yazı-tura örneklerinde görüldüğü gibi 100 gönüllüsü olan bir çalışmada gönüllülerin tedavi kollarına dağılımlarının, ya da bir grup gönüllünün çalışma ilacını alması, diğer grubun ise kontrol grubunda olması olasılığının 50:50 oranında olması oldukça zordur.

Klinik araştırmalarda bu nedenle gönüllü sayısının yeterli olması önemlidir. Bu sayede randomizasyonun geçerliliğinden ya da gönüllülerin çalışma kollarına eşit olarak dağıldığından emin olabilirsiniz. Gönüllü sayısının az olması istatistik test yapmanızı ya da onun sonuçlarını değerlendirmenizi engellemez ancak, sonuçların duyarlılığını azaltır ve genellikle yayın aşamasında sorun yaratır. Klinik araştırmalarda örneklem sayısının yani çalışmaya kaç gönüllü alınmasının gerektiğinin hesaplanması için "<http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/>" ve "<http://cct.jhsph.edu/javamarc/SSP2/SSP2v4.htm>" gibi çeşitli internet sitelerinde örneklem sayısı hesaplama programları bulunmaktadır.

Eşit Dağılımı Nasıl Sağlayalım?

Bloklu randomizasyon

Klinik araştırmalarda gruplar arası dağılımlardaki dengesizlikleri önlemek çeşitli yöntemlerle

mümkün olabilir. Bu yöntemlerin başında bloklu randomizasyon tekniği gelir. Diyelim ki çalışma ilacı alan bir grup ve kontrol ilacını yani karşılaştırma ilacını alan bir grubu içeren bir araştırmaya 200 gönüllü alıyorsunuz ve bu gönüllülerin çalışma gruplarına 100'er gönüllü olacak şekilde dağılmasını istiyorsunuz. Bu durumda yapılması gereken bu 200 kişiyi bloklara ayırmak ve her bloğu kendi içinde randomize etmektir. Blokların sayısı 4, 8 vb. olabilir; bu sayı toplam hasta sayısı ile ilgilidir. Örneğin; 100 gönüllünün katıldığı bir çalışmada 8'li blok yapılması güçtür çünkü $100/8=12;5$ gibi bir rakam çıkar ki bu da 12 tane 8'li blok yaptıktan sonra son blokta 4 kişi kalması gibi bir durum doğurur. Bu nedenle az sayıda gönüllü olan çalışmalarda 4'lü bloklama daha iyidir (Şekil 1). Dörtlü bloklama yapılan 200 kişilik bir çalışmada bloklu randomizasyon sonucunda 50 tane blok elde etmiş olursunuz.

Çalışmaya dahil edilen ilk 4 gönüllü bu blokta yer alır ve blok içindeki bu 4 hastanın dağılımı randomize edilir. Tabii çeşitli olasılıklar oluşur. Bir kola A, diğerine B dersiniz: AABB, ABAB, ABBA, BABA, BAAB, BBAA, AAB... gibi. İkinci blok da bu şekilde dağıtılır. İkinci bloğa dahil edilecek ilk gönüllü gelince (çalışmaya dahil edilecek 5. kişi) A koluna gider, ikinci gönüllü gelince B koluna gider vb., dördüncü gönüllüden sonra ikinci blok da tamamlanmış olur ve üçüncü bloktan aynı şekilde devam edilir. Bu sayede çalışmanın her kolunda eşit sayıda gönüllü bulunması sağlanmış olur.

Şüphesiz ki bu yöntem çalışma kollarına eşit gönüllü sağlanması bakımından çok yararlıdır ancak, her konuda olduğu gibi bu yöntemin de bazı zayıflıkları vardır. Başta da belirttiğimiz gibi randomizasyonun en önemli nedeni taraf tutmanın önlenmesidir. Yani araştırmacı, ya da gönüllü ya da



Şekil 1. Dörtlü bloklama



sponsor hangi hastanın hangi tedaviyi alacağını önceden bilemez.

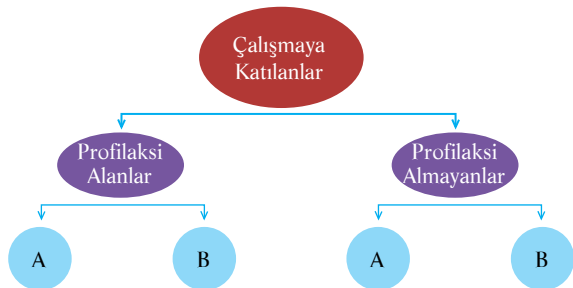
Dörtlü bloklama örneğini ele alalım. Eğer körleme uygulanmadı ise ilaçların ne olduğu bellidir, sadece hangi gönüllünün hangi ilacı alacağı belli değildir. Çalışmaya dahil edilen ilk 3 hastada sorun yoktur. A, B, A gibi bir dağılım varsa ilaçlar ona göre verilir, ancak 4. hastanın ne alacağını artık önceden bilmiş olursunuz; bu kombinasyonda B alacağı kesindir ve siz de B ilacına uygun hasta seçebilirsiniz, yani çalışmaya alınan gönüllülerin %25'ini önceden belirleme şansınız vardır.

Bloklı randomizasyonda karşılaşılan ikinci sorun çok merkezli çalışmalarda ortaya çıkar. Planlanan toplam gönüllü sayısına ulaşılabilmesi için her çalışma merkezinin çalışmaya alacağı gönüllü sayısı sınırlıdır. Örneğin bir merkez 4 gönüllü alacağını öngörmüştür ve ona göre bloklama yapılmıştır, an-

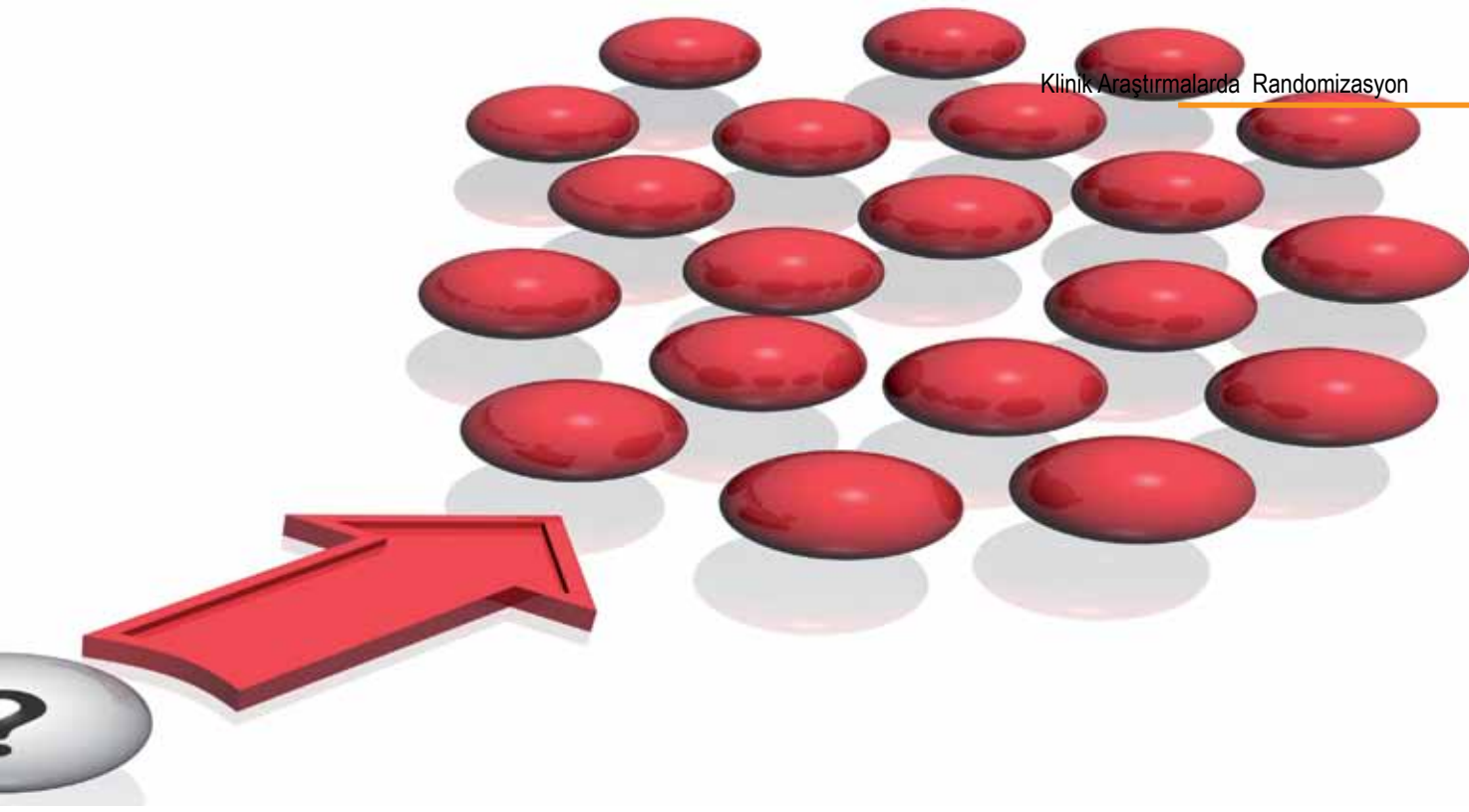
cak çalışma dahilinde sadece 3 hasta alabilmiştir. Bu durumda dörtlü bloğa göre 4. hastaya verilmesi gereken araştırma ürünü verilememiş olacaktır. Bu olay diğer çalışma merkezlerinde de tekrarlırsa çalışma genelindeki gönüllülerin gruplara göre eşit dağılıma olasılığı biraz düşer.

Tabakalı randomizasyon

Tabakalama ya da stratifikasyon çalışma sonuçlarını etkileyebilecek hasta özelliklerinin çalışma kollarına eşit dağılmasını sağlayan bir yaklaşımdır. Bir örnek üzerinden giderek açıklayacak olursak; kanser hastalarında mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan iki ilacı karşılaştırmak istiyorsunuz. Bir kola A, diğer kola B ilacını vereceksiniz ancak bu sırada fark ettiniz ki hastaların bir kısmı mantar enfeksiyonu için koruyucu ilaç (profilaksi) alıyor, dolayısıyla bu ilacı almak sizin sonuçlarınızı etkileyebilir ve siz de her iki kolda da profilaksi alan gönüllü sayısının aynı (eşit) olmasını istiyorsunuz. Bu durumda yapılacak iş şu olabilir: randomizasyonu hemen yapmazsınız, gönüllüyü çalışmaya almadan önce profilaksi alıp almadığını sorarsınız. Yanıtı göre gönüllüler önce 2 gruba ayrılır: profilaksi alanlar ve almayanlar. Randomizasyon bu aşamada yapılır, yani profilaksi alanlar A ve B kollarına, almayanlar da ayrıca A ve B kollarına randomize edilir. Sonuçta A ve B kollarında eşit sayıda profilaksi alan ve almayan hasta olur (Şekil 2). Bu işlemi yaş grupları, cinsiyet, hastalık



Şekil 2. Tabakalı randomizasyon



evresi gibi değişkenlerde de yapabilirsiniz. Her iki kolda da erkek ve kadın sayısının dengede olmasını istiyorsanız da bu yöntemi uygulayabilirsiniz. Bu yaklaşım karıştırıcı (*confounding*) değişkenlerin etkisini ortadan kaldırdığı gibi, alt grup analizlerinin de düzgün yapılmasını sağlar. Yukardaki örnekte A ve B ilacının etkisini hem tüm grupta, hem profilaksi alanlarda, hem de almayanlarda ayrı ayrı hesaplamak mümkün olur.

Bu yöntem iyi bir yaklaşım olmakla birlikte fazla sayıda tabakalandırma yapmak bazı durumlarda sakıncalı olabilir. Eğer çalışmaya katılan gönüllü

sayınız çok yüksekse fazla tabaka yapılabilir (Şekil 3). Örneğin erkek ve kadınlar, 40 yaş üzerinde olanlar ve olmayanlar, hipertansiyonu olanlar ve olmayanlar gibi. Böylece sonunda $2 \times 2 \times 2 = 8$ ayrı grubunuz olur. Böyle bir çalışma 1000 gönüllü ile yapılacaksa her gruba $1000/8$ yani 125 gönüllü düşeceği için istatistiki karşılaştırma anlamlı sonuç verebilir. Ancak, aynı çalışmayı 80 gönüllü ile yapıyorsanız her gruba 10 olgu düşer ki, bu da istatistik analizleri anlamsız hale getirebilir.

