

## RANDOMİZE-KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR Şüpheli olmakta hala yarar var!

Erdem DİKER, Sinan AYDOĞDU

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

### ÖZET

Bazı hastalıkların tedavisinin ölüm veya sakat kalma üzerine büyük etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu beklentinin nedeni, tedavinin bazı yan sonuçlar üzerindeki etkilerinden yola çıkarak, esas etkileri konusunda çıkarımlar yapmaktır. Örneğin kardiyak aritmilerin prognozu kötüleştiği ve antiaritmik ilaçların bu aritmileri azalttıkları bilinmektedir. Buna karşın, bir çok antiaritmik tedavinin, mortaliteyi azaltmak bir yana arttırdığı bile bulunmuştur. Dolayısıyla, çalışmalarda gerçek etkinliği görmek için ilaç ile kontrol grubunun karşılaştırılmasının yapılması gerekliliği ortaya çıkar. Kontrol grubu da, tedavi grubu gibi ilaç almalı ve karşılaştırma yapılmalıdır. İşte bu çalışmalara kontrollü çalışmalar denir. Randomize kontrollü çalışmalarda ise hastaların kontrol ve test tedavisi kollarına randomizasyonu söz konusudur. Randomizasyonun hastaların seçilmesinde taraf tutmayı önleme ve benzer grupların oluşması gibi yapıcı etkileri vardır. Bu nitelikteki çalışmalar altın-standardadır ve kanıta dayalı tıbbın kullanıldığı uygulama rehberlerine kaynak olmaktadır. Her ne kadar bu çalışmalar çok değerli ise de, sonuçların genellenmesi konusunda çok dikkatli olunmalıdır. Bu yazıda, randomize kontrollü çalışmaların bazı sıkıntılı noktaları tartışılmıştır. Klinikçiler randomize kontrollü çalışma sonuçlarını yorumlarken bu sorunlardan haberdar olmalıdırlar. **Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:213-218**

*Anahtar kelimeler:* Randomize çalışmalar, kontrollü çalışmalar

### SUMMARY

#### Randomized-Controlled Trials Benefit of Scepticism

Some treatments for diseases have been thought to produce large effects on death or disability. Such expectations might derive from extrapolation of the effects of treatment on surrogate outcomes. For example, cardiac arrhythmias are associated with poor prognosis, and antiarrhythmic drugs can markedly reduce their frequency. However, various antiarrhythmic regimens have been found to increase, rather than decrease mortality. So, trials of new therapies in medicine should typically compare the new treatment to a control group. The control group receives the treatment against which the test intervention is being compared. These trials as referred as controlled trials. Randomized controlled trials typically involve the randomization of patients to either the control or test treatments. Randomization has important constructive influences on selection bias or likelihood of comparable groups. These trials are the gold standard for evaluating new therapies, and they form the foundation for the highest levels of recommendation in practice guideline documents that stress evidence based medicine. Although such trials provide valid comparison of therapies, the generalization of results must be analyzed cautiously. In this article we discussed some possible drawbacks of randomized-controlled trials. Clinicians should be aware of the drawbacks of randomized controlled trials during the interpretation of results. **Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:213-218**

*Key words:* Randomized trials, controlled trials

**Yazışma adresi:** Taşkent Caddesi (1. Cadde), 69/10 Bahçelievler, 06500 Ankara

Tel: 0 532 277 2693

e-posta: erdem@marketweb.net.tr

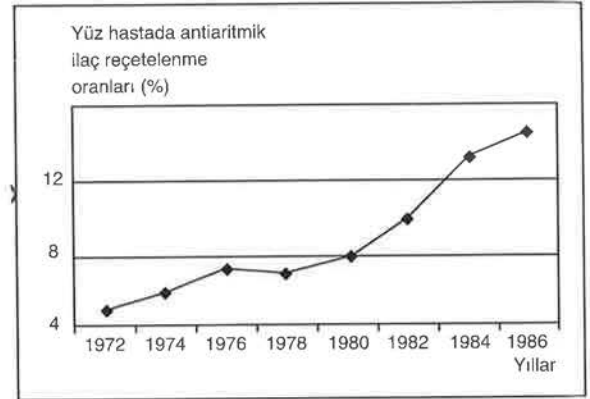
Alındığı tarih 23 Aralık 2002, revizyon 4 Şubat 2003

Tıbbi uygulama son 10 yılda yeni bir kavramla şekillenmektedir. Kanıta dayalı tıp (KDT) ("evidence based medicine") olarak adlandırılan bu uygulama eski tıbbi pratikte 'ben bu hastalıkta bu ilacı kullanırım, hastalarımın da bu tedaviden yarar gördüğünü düşünüyorum' görüşünün çöpe atılmasına neden olmuştur. Artık çağdaşlık, verdiğiniz tedavinin hangi hastalarda, hangi açılardan, ne kadar faydalı olduğunu ölçeklendirmeyi gerektirmektedir. İşte bu nedenle KDT tıbbi uygulamada, bir çok dalda gittikçe daha sık anılmaktadır. Bundan on yıl önce kalp yetersizliğinde digoksin verilir görüşü, 'digoksin hastalarda yaşam süresini uzatır mı?' sorusuyla yeniden biçimlenmektedir.

Kanıta dayalı tıp, 1980' li yıllarda Kanada'da Mc Master Üniversitesi tarafından araştırma tabanlı delillerin, klinik deneyim ve hasta özellikleri ile birleştirilmesi ile ortaya çıkan bir tedavi stratejisi olarak ortaya atılmıştır<sup>(1)</sup>. İlk tanımda da belirtildiği gibi KDT uygulaması için ilk şart araştırma tabanlı kanıtların toplanmasıdır. Bu da randomize kontrollü çalışmalar yapılması demektir. Bilindiği gibi, randomizasyon bilinen ve bilinmeyen tüm ön yargı ve eğilimleri ("bias") en düşük düzeye indirir. Ayrıca, randomizasyon ile gruplarda temel değişkenlerin birbirine çok yakın olarak dağılması sağlanır.

Son 10-15 yılda sayısı gittikçe artan randomize kontrollü çalışmalar sayesinde bir çok tedavi yaklaşımımız değişmektedir. Bunun en iyi örneklerinden biri antiaritmik tedaviye yaklaşımımızdır. Bundan 20 yıl önce Bigger ve Ruberman gözlemsel çalışmalarında miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda ventriküler ektoptik aktivitenin mortaliteyi arttırdığını ortaya koymuşlardır<sup>(2-3)</sup>. Bundan yola çıkarak antiaritmik ilaçlarla ventriküler ektoptik aktiviteyi baskılayarak, mortalitenin azaltılabileceği çıkarımı yapılmıştır. Kolayca anlaşılabilir gibi bilimsel verilere göre mantıksal bir tedavi yaklaşımı kurulmuştur. Daha sonraki yıllar, ventriküler ektoptik aktiviteyi en iyi baskılayan, en güçlü antiaritmik ajanın arayışı ile geçmiştir. Şekil 1' de ABD' de 1972-1986 arasında 40 yaşın üzerindeki hastalarda antiaritmik ilaç reçetelenme hızları görülmektedir<sup>(4)</sup>. Şekilde de görüldüğü gibi 70'li yılların ortalarından 80' li yılların sonlarına kadar antiaritmik ilaç kullanımı artmaktadır. Bunun sebebi daha önce de belirtildiği gibi ventriküler ektoptik aktiviteğin mortaliteyi arttırdığını ortaya koyan gözlemsel çalışmalardır. Ventriküler ektoptik aktiviteğin

miyokard infarktüsü sonrası mortaliteyi arttırdığı gösterilmekle beraber, antiaritmik ilaçlarla bu aktivitenin baskılanmasının mortaliteyi azaltıp azaltmayacağına ait kanıt 1989 yılında CAST çalışmasından gelmiştir<sup>(5)</sup>. Miyokard infarktüsü sonrası ventriküler ektoptik aktivitenin antiaritmik ilaçlarla baskılanmasının mortaliteyi azaltacağı hipotezinden çıkan bu çalışma, antiaritmik ilaç kolunda ( bu kolda antiaritmik olarak özellikle enkainid ve flekainid kullanılmıştır) mortalitenin yüksek bulunması nedeniyle yarıda kesilmiş ve apar topar sonuçları yayınlanmıştır<sup>(5)</sup>. CAST çalışması kardiyovasküler tedaviler alanında KDT uygulamasının ne kadar önemli olduğunu gösteren en çarpıcı örneklerden biridir. Bu çalışma basit mantıksal yaklaşımların, test edilmeden uygulanmasının hatalı olduğunu göstermiş ve 1989 yılından sonra tanımlanan popülasyonda anti aritmik ilaç kullanımı hızla azalmıştır.



Şekil 1: ABD' de 1972-1986 yılları arasında antiaritmik ilaç reçetelenme oranındaki değişim. 1986'ya kadar oranının arttığına dikkat edin

Bugün geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını gözetmeden herhangi bir tedaviyi uygulamak hem hastalara zarar verebilmekte, hem de bir takım yasal sıkıntılara neden olmaktadır. ABD' de doktor ve hastane hataları konusunda uzmanlaşmış avukatlar, tanı ve tedavi ile ilgili randomize kontrollü çalışma sonuçlarını en az doktorlar kadar takip etmekte ve hekimler üzerinde yoğun baskı oluşturmaktadırlar. İşte bu noktada günümüzde yeni bir tartışma başlamıştır. Bu da 'randomize kontrollü çalışmalar gerçek dünyayı ne ölçüde yansıtmaktadır?' sorusudur. Çünkü tedavi ve kontrol grubunda homojenizasyonu sağlamak amacıyla çok sıkı çalışmaya alma ve dışlama kriterleri kullanılmaktadır. Bu da çok iyi tanımlanmış bir grupta

çalışma sonuçlarının geçerli olması anlamına gelmektedir<sup>(6)</sup>. Buna göre randomize kontrollü çalışma sonuçlarını tek tek olgulara uyarlarken ne kadar süzgeçten geçirmeliyiz. Duke Üniversitesinden Califf ve arkadaşları yıllar önce bu soruyu ele alıp bir analiz yapmışlardır. Bilindiği gibi CASS ve ECSS çalışmaları koroner arter hastalığı tedavisinde koroner bypass cerrahisi ile tıbbi tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalardır. Bu çalışmalar sonunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 50' nin altında olan, 3-damar hastalarında koroner bypass cerrahisinin, tıbbi tedaviye göre yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir<sup>(7-8)</sup>. Bu çalışma verilerine göre Califf ve arkadaşları<sup>(9)</sup> Tablo 1'de verilen, ejeksiyon fraksiyonu >%50 olan 2 örnek hastayı ele alıp, cerrahi ve tıbbi tedavi süreçleri sonunda, 1., 3. ve 5. yıl sonunda hayatta kalma olasılıkları ile ilgili bir analiz yapmışlardır (Tablo 2). Görüldüğü gibi CASS ve ECSS çalışmalarından cerrahinin tıbbi tedaviye üstün olmadığı gösterilen bu 2 hastada, hastaların kendilerine ait başka değişkenler nedeniyle farklı sonuç çıkmaktadır. Temelde ejeksiyon fraksiyonu > %50 olan, tek damar hastalarından birinde cerrahi tedavi yaşam süresini uzatırken, öbüründe uzatmamaktadır. İşte bu noktada, KDT'da randomize kontrollü çalışmaları kullanırken, tüm genellemeleri, tüm hastalara uygulanacak önermeler olarak görmemenin gereği ortaya çıkmaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların alt grup analizlerini de izlemeli, genel sonuçları bu alt grup analiz sonuçları ile beraber değerlendirmelidir. Randomize kontrollü çalışmalar bize temel bir yol çizmektedir, ancak hastaların özel dinamikleri de, o hastada tedavi yaklaşımını belirlerken gözardı edilmemelidir.

**Tablo 1:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon>%50 olan örnek hasta

Hasta 1	Hasta 2
64 yaşında erkek	51 yaşında erkek
Sık anginaları var	Seyrek anginaları var
EKG'de ST-T değişikliği var	EKG normal
Eski MI'li	Eski MI'li yok
Periferik arter hastalığı var	Periferik arter hastalığı yok
EF %51	EF %64
LAD proksimalde % 95 darlık var	LAD ortada % 75 darlık var

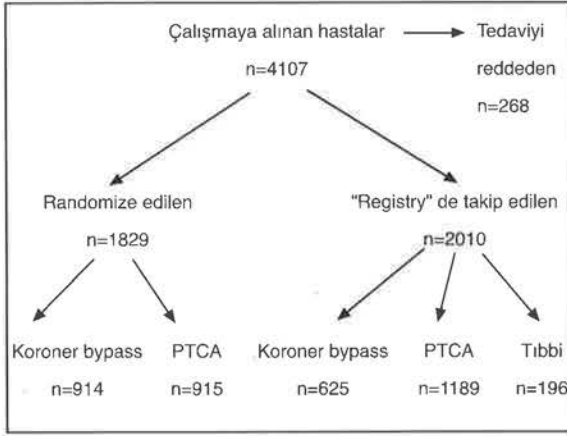
**MI:** Miyokard infarktüsü, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **LAD:** Sol inen koroner arter

**Tablo 2:** Bir önceki tabloda belirtilen hastaların 1., 3. ve 5. yıl hayatta kalma oranları

	Hasta 1		Hasta 2	
	Medikal (%)	Cerrahi (%)	Medikal (%)	Cerrahi (%)
1. yıl	82	94	98	98
3. yıl	58	88	95	98
5. yıl	42	82	92	97

Bu konuya daha iyi bir örnek BARI çalışmasından gelmektedir. Bilindiği gibi BARI çalışmasında çok damar hastalığı, şiddetli anginası olan 1829 hastadan 915'i PTCA, 914'ü koroner bypass koluna randomize edilmiştir (11). PTCA koluna randomize edilenlerde 5 yıllık yaşam % 86 iken, koroner bypass koluna randomize edilenlerde bu oran % 89 bulunmuştur (p>0.05). Ancak, alt grup analizi yapıldığında diyabetik popülasyonda PTCA kolunda 5 yıllık yaşam % 65 iken, bypass kolunda % 80 gibi büyük bir fark içermektedir (p=0,003). Bu gün için diyabetik çok damarlarda revaskülarizasyon stratejisi olarak bypass'ın seçilmesi BARI'nin bulguları doğrultusunda standart bir tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. Ancak, çalışmaların yayınlanan çalışma kollarının dışında, bir de çalışma kriterlerine uyduğu için çalışmaya alınmış, fakat randomize edilmemiş bir takip-kayıt ("registry") kolu da olabilir. Gerçek dünyayı yansıtan bu kol da bize çok ilginç bilgiler sunabilir. BARI çalışmasında başlangıçta 4039 çok damar koroner arter hastası değerlendirmeye alınmış, bunlardan 1829'u randomize edilmiş, 2010 hasta ise "registry" de takip edilmiştir (Şekil 2). Şekil 2'de de görüldüğü gibi bu "registry" hastalarında, çoğunlukla doktor tercihinin göre bir kısmı ilaç tedavisinde kalırken, bir kısmına PTCA, bir kısmına ise koroner bypass uygulanmıştır. Bu hastaların 7 yıllık hayatta kalma oranları Tablo 3'da gösterilmiştir<sup>(11)</sup>. Tabloda da görüldüğü gibi "registry" grubunda diyabetik hastalarda PTCA veya koroner bypass'ın revaskülarizasyon stratejisi olarak seçilmesi hayatta kalmayı etkilememektedir. Bu BARI çalışması ile çelişen bir bulgudur. Fakat, "registry" e daha dikkatli bakıldığında proksimal sol inen koroner arter (LAD) lezyonu, uzun lezyonu, komplike lezyonu olan hastalarda daha çok koroner bypass'ın tercih edildiği gözlenmektedir. Bu durumdan çıkan sonuç, diyabetik olsa bile bir hasta, hastaya ait değişkenler nedeniyle

(hastaya göre biçimlendirilmiş bir tedavi stratejisi belirlendiğinde) PTCA'dan en az koroner bypass kadar yarar görebilir. Buna göre, randomize çalışma sonuçları, tüm hastalara giydirilebilecek bir elbise değildir. Hastalara en uygun tedavi bu çalışma sonuçlarına göre biçimlendirilmelidir.



Şekil 2: BARI çalışmasının planı

Tablo 3: BARI "registry" sinde diyabetik ve diyabetik olmayan popülasyonda koroner bypass ve PTCA yapılanlarda 7 yıllık takipte hayatta kalma oranları

	7 yıllık yaşam		
	Koroner bypass	PTCA	P
Diyabet yok	% 88.5	% 88.3	0.45
Diyabet var	% 74	% 74	0.80

Randomize çalışmaları yaparken ve değerlendirirken, farklı bir gözlükle bakma alışkanlığını hem okuyucu, hem de çalışmayı yapan araştırmacıların edinmesi gerekir. Örneğin Coronary Drug Project çalışmasının bir analizinde klofibrat kullanımına çok iyi uyum sağlayan hastalarda 5 yıllık mortalite % 15 bulunurken, uyum sağlayamayanlarda bu oran % 24 bulunmuştur ( $p=0.0001$ )<sup>(12)</sup>. Ancak, plasebo kolunda yapılan bir analizde de plaseboya çok iyi uyum sağlayanlarda mortalite % 15 iken, sağlamayanlarda % 28 olarak bulunmuştur ( $p=0.0001$ )<sup>(12)</sup>. Sonuçta, randomize kontrollü olsa bile çalışmaya biraz farklı gözle bakmak, çok ilginç sonuçların görülmesini sağlayabilir.

Diğer taraftan çalışmalardan, çalışmanın mantıksal ilişki beklentisinin ötesinde de sonuçlar çıkarmamak,

böyle çalışma planlamamak, bu tip yorumları çok dikkatli yapmak gerekir. Örneğin ISIS-2 çalışmasında miyokard infarktüsü geçirenlerde, miyokard infarktüsü sırasında aspirin verilenlerde verilmeyenlere göre 1 aylık mortalite azalması % 28 bulunmuştur ( $p<0.00001$ )<sup>(13)</sup>. Bu çalışmadaki hastalar astrolojik takvime göre 12 gruba ayrılırsa, terazi ve ikizler burçlarında doğanlarda, aspirin ile plasebonun aynı oranda etkili olduğu görülür. Buradan hemen terazi ve ikizler burçlarında olan insanların aspirinden yarar görmediği sonucunu çıkartmaktan çok, bunun bir şans bulgusu olduğunu düşünmekte yarar vardır. Mantıksal ve bilimsel ilişkinin olduğu konularda araştırma ve yorumlar yapılmalıdır. Son yıllarda moda olduğu gibi QT dispersiyonu ile ayak büyüklüğü ilişkisine kadar giden konularda araştırma yapılmasının tıbbi literatüre hiçbir katkısı yoktur. Büyük randomize çalışmaları yorumlarken de bu tip aşırı sansasyonel yorumlara dikkat etmek gerekir.

Randomize çalışmalar yorumlanırken çalışma grubunun büyüklüğü de önemli bir konudur. Bu çalışmanın gücünü gösterir. Güç, hipotez yanlış olduğunda boş hipotezi ("null hypothesis") reddetme olasılığı veya doğru olduğunda kabul etme olasılığı olarak tanımlanır<sup>(14-15)</sup>. Çalışmanın gücü, eğer gerçek bir fark varsa, bunu ortaya çıkarabilmesidir. Güç hesaplamaları, farklı sonuca ulaşabilecek örneklem büyüklüğünü bulmak için mutlaka yapılmalıdır. Örneklem büyüklüğünün çalışma sonucunu nasıl etkilediğini bulmak için trombolitik tedavi çalışmalarına bir göz atmak gerekir. 1950-1980'li yıllar arasında yapılmış bir çok küçük çalışmada akut miyokard infarktüsünde fibrinolitik tedavinin etkinliği araştırılmıştır<sup>(16)</sup>. Ancak, bunların bir çoğu hasta sayısı 1000'in altında olan çalışmalardır ve bu çalışma sonuçlarına göre akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavinin net üstünlüğü gösterilmemiştir. 1980'li yılların ortalarında yapılan ve her biri 10000'den fazla hastayı içeren GISSI ve ISIS çalışmaları trombolitik tedavinin akut miyokard infarktüsünde etkili bir mortalite azaltıcı tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir<sup>(13,17)</sup>.

Diğer taraftan, çok büyük pazar olan ilaç ve tıbbi malzeme pazarı kafamızı karıştıracak bir takım çalışmaların yapılmasına veya çalışmaların biraz kafa karıştıracak şekilde yorumlanmasına neden olabilir. Bilindiği gibi çok büyük ümitlerle ortaya çıkan glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) antagonistleri

mortalitede azalma gibi sert bir hedefe teğet geçerek, ölüm, kalp krizi, hedef damar revaskülarizasyonun beraberce azaltılması gibi yumuşak bir son noktada başarılı olabilmıştır. Stentin kullanıldığı perkütan koroner girişim işlemlerinde GP IIb/IIIa antagonistlerinin olumlu etkilerinin ilk gösterildiği çalışma EPISTENT çalışmasıdır<sup>(18)</sup>. Bu çalışmada, pahalı bir ajan olan “abciximab” in stentli koroner girişim sonrası kombine son noktayı (ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef damar revaskülarizasyonu) plaseboya göre azalttığı, ayrıca diyabetik hastalarda bu olumlu etkinin diyabetik olmayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ardından, farklı bir GP IIb/IIIa antagonisti olan “eptifibatide” ile yapılan benzer bir çalışma olan ESPRIT çalışmasında da benzer bir etki gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. Ancak, bu çalışmanın talihsizliği, diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlardan farklı bir sonuca ulaşılamamış olmasıdır. Bu talihsiz durum (!), çalışmanın ön sonuçları yayımlandıktan sonra düzeltilmiş ve diyabetikler lehine bazı olumlu noktalara ulaşılmıştır<sup>(20)</sup>. Bu durum, ilk rapordan farklı olarak, aynı hasta grubunun uzun süreli izlemine içeren raporlarda diyabetik hasta grubunun artışı ile dikkati çekmiştir. Diyabetiklerle, diyabetik olmayan hastalar arasında ilacın etkinliğinin farklı olmadığını gören araştırmacılar, diyabetli hasta tanımını değiştirmişler ve diyetle regüle diyabetik hastaları da izlemede diyabetik gruba almışlardır. Böylece “eptifibatide” verilerek stentli koroner girişim yapılan diyabetik hastalarda daha olumlu etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir<sup>(20)</sup>. Veri veya analiz manipülasyonu olarak değerlendirilen bu konu bir takım etik sorunları da karşımıza getirmektedir. Bu noktadan hareketle büyük mali çıkarların olduğu çalışmaları da dikkatli yorumlamamız gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bütün bunları biz kolaylıkla fark etmesek de, konuyla ilgili rakipler her türlü ayrıntıyı çok dikkatli takip etmekte, ciddi tartışma platformları oluşmakta, biz son kullanıcılar da bu bulgulara göre tedavilerimizi şekillendirmekteyiz.

Son olarak metaanalizlerin sonuçlarına da çok dikkatli yaklaşılması gerektiği kanısındayız. Bilindiği gibi metaanalizlerde aynı konuyu araştıran benzer çalışmalar aynı sepete konup, özel bir analiz ile daha çok hastadan bir sonuç çıkartılmaya çalışılır. LeLorier’ in 1997 yılında “New England Journal of Medicine” dergisinde yayınlanan makalesinden sonra metaanaliz sonuçlarına daha dikkatli yaklaşmak gereği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada “impact factor” ü yüksek, 4 büyük “peer-

review” dergide çıkan metaanalizler ile randomize kontrollü çalışma sonuçları karşılaştırılmıştır<sup>(21)</sup>. Burada amaç daha önce yapılan küçük ölçekli çalışmaları kullanan metaanalizlerin verdiği sonuç ile, daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarını karşılaştırmak ve metaanalizler ile doğru sonuçların ne derece öngörülebileceğini bulmaktır. Bu çalışmanın sonunda metaanalizler ile randomize kontrollü çalışmaların % 35 oranında tahmin edilemediği (yani uyumlu olmadığı) gösterilmiştir. Örneğin akut miyokard infarktüsünde geç uygulanan trombolitik tedavinin mortaliteyi azalttığı metaanalizde gösterilmesine karşın, bu durum randomize kontrollü bir çalışmada teyit edilmemiştir<sup>(21)</sup>. Yine başka bir metaanalizde akut miyokard infarktüsünde nitrogliserin kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiş iken, konuyla ilgili randomize kontrollü bir çalışmada plasebodan farklı olmadığı bulunmuştur<sup>(21)</sup>. Bu uyumsuzluklar göz önüne alınarak, metaanalizlere hak ettiği kadar değer verilmeli, metaanalizler soru işaretlerine cevap veren son nokta olarak görülmemelidir.

Günümüzde randomize kontrollü çalışmalar KDT’ in vazgeçilmezidir. Tüm bilgilerimiz bu çalışmaların bulgularına göre yeniden şekillenmektedir. Ancak, bu çalışma sonuçlarını tıbbi uygulamalara yansıtarken sadece sonuç-yargı (“conclusion”) bölümünü okuyup karar vermemeliyiz. Çalışmaya alınan hasta sayısı, çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri, dışlanan hasta sayısı, hastaların temel karakteristik özellikleri, tedavinin hangi parametreyi ne kadar etkilediği dikkatle değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Rosenberg W, Donald W. Evidence based medicine: an approach to clinical problem solving. *Brit Med J* 1995;310:1122-6
2. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, et al. The multicenter post-infarction research group. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-5
3. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, et al. Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977;297:750-7
4. Marinchak RA, Rials SJ, Kowey PR. Asymptomatic ventricular ectopic activity and chronic ischemic heart disease. In Greenspon AJ, Waxman HL.(ed) *Contemporary Management of Ventricular Arrhythmias*. F.A Davis Company, 1992, p181-205

5. CAST investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. *N Engl J Med* 1989;321:406-12
6. Celemajer DS. Evidence base medicine: How good is the evidence ? *MJA* 2001;174:293-5
7. CASS principles investigators and their associates. Myocardial infarction and mortality in CASS randomized trial. *N Engl J Med* 1984;310:750-8
8. ECSS group. Long term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;320:1173-81
9. Califf RM, Pryor DB, Greenfield JC. Beyond randomized clinical trials: Applying clinical experience in the treatment of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1986;74:1191-4
10. BARI investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25
11. Feit F, Brooks MM, Sopko G, et al. Long term clinical outcome in bypass angioplasty revascularization investigation registry: Comparison with the randomized trials. *Circulation* 2000;101: 2795-802
12. Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in coronary drug project. *N Eng J Med* 1980;303:1038-41
13. ISIS-2 Colloborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:249-60
14. Brown RA, Beek JS, Medical statistics on personal computers. *BMJ Publishing Group*. Second Edition, 1994 p.119
15. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and clinical biostatistics. *Appleton & Lange* 1996. pp 64
16. Yusuf S, Collins R, Peto R, et al. Intravenous and intacoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985;6:556-85
17. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarto miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402
18. EPISTENT investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor for stenting. *Lancet* 1988;352:87-92
19. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: The ESPRIT trial: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2468-73
20. Reclassification of diabetic patients in ESPRIT follow-up sparks controversy. [www.theheart.org](http://www.theheart.org). *Heartwire*>News; Dec 11,2002.
21. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997;337:536-4