

## HALK SAĞLIĞI ARAŞTIRMA VE UYGULAMALARI DERGİSİ

www.hasaud.com

## DERLEME

## Klinik Araştırmalarda Randomizasyon Randomization in Clinical Trials

Kübra Ecem Turgutkaya<sup>1</sup>, Pınar Okyay<sup>2</sup><sup>1</sup> Araş. Gör. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, ORCID: 0000-0002-0697-336X<sup>2</sup> Prof. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, ORCID: 0000-0002-3565-1490

### ÖZET

Bilimsel tıbbi kanıt elde etmek amacıyla yapılan randomize kontrollü çalışma tasarımlarında körlüme, randomizasyon ve kontrol grubu kullanılmaktadır. Bu yazıda randomizasyonun tanımı, amacı ve randomizasyon yöntemlerini incelemek amaçlanmıştır. Randomizasyon, katılımcıların araştırmacı tarafından öngörülen karıştırıcı faktör olabilecek tüm özellikler açısından homojen olarak çalışma gruplarına atanmasıdır. Randomizasyonun amacı ise seçim yanlılığının azalmasına yardımcı olarak tedavi grubuna mümkün olduğunca benzer bir kontrol grubu oluşturmak, bilinen ve bilinmeyen karıştırıcı faktörleri dengelemektir. Randomizasyon yapmak için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yazıda pratikte en çok kullanılan basit, blok ve tabakalı randomizasyon yöntemlerinden ayrıntılı olarak bahsedilecektir. Sonuç olarak randomizasyon, birden çok kolun olduğu klinik araştırmalarda önemini koruyan bir uygulamadır.

### Anahtar Kelimeler

Randomizasyon, rastgele dağılım, araştırma tasarımları

### ABSTRACT

Blinding, randomization and control group are used in randomized controlled trial designs to obtain scientific medical evidence. The aim of this article is to examine the definition and purpose of randomization and randomization methods. Randomization is the assignment of participants to study groups homogeneously in terms of all characteristics that may be confounding factors predicted by the investigator. The aim of randomization is to create a control group that is as similar as possible to the treatment group by helping to reduce selection bias and to balance known and unknown confounding factors. There are various methods for randomization. In this article, simple, block and stratified randomization methods, which are most commonly used in practice, will be discussed in detail. In conclusion, randomization is a practice that remains important in clinical trials with multiple arms.

### Keywords

Randomization, random allocation, research designs

**Sorumlu Yazar:** Kübra Ecem Turgutkaya, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

**E-posta:** [kturgutkaya@adu.edu.tr](mailto:kturgutkaya@adu.edu.tr)

## Giriş

Bilimsel tıbbi kanıt elde etmek amacıyla farklı araştırma tasarımları kullanılabilir. Randomize kontrollü çalışmalar ise yeni tıbbi müdahalelerin klinik etkililiğini araştırmak için genellikle en güvenilir araştırma tasarımı olarak kabul edilmektedir (1, 2). Randomize kontrollü çalışmalar körleme, randomizasyon ve kontrol grubu kullanılması olmak üzere üç temel metodolojik prensip içermektedir (3). Bu yazıda randomizasyonun tanımı, amacı ve randomizasyon yöntemlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Randomizasyon nedir?

Randomizasyon, katılımcıların araştırmacı tarafından öngörülen karıştırıcı faktör olabilecek tüm özellikler açısından homojen olarak çalışma gruplarına atanmasıdır. Fisher'in 1926'da yapmış olduğu tarımla ilgili bir çalışmada (4) randomizasyon fikrini ilk olarak ortaya atmasından sonra randomizasyon, tedavi gruplarının tarafsız şekilde karışlaştırılması için önemli bir araç olarak kabul edilmiştir (5). Fisher'in makalesinden beş yıl sonra tüberkülozla ilgili ilk randomize klinik çalışma yapılmıştır (6). Bu çalışmada 24 katılımcı yazı tura atılarak kontrol veya tedavi grubuna atanmıştır. Araştırmacılar, randomizasyon ile her katılımcıya gruplara atanmak için eşit şans tanımış; bununla da potansiyel ön yargıyı ortadan kaldırarak grupları bağımlı değişkene göre karışlaştırılabilir hale getirmek amaçlanmıştır (5).

## Randomizasyonun amacı nedir?

Randomizasyonun amacı, seçim yanlılığının azalmasına yardımcı olarak tedavi grubuna mümkün olduğunca benzer bir kontrol grubu oluşturmak, bilinen ve bilinmeyen karıştırıcı faktörleri dengelemektir (7). Randomizasyon uygulanmazsa bir araştırmanın sonucunda bulunan farklılıklar, müdahaleden ziyade prognostik özelliklerin gruplar arasında dengelenememesine atfedilebilecektir (8). Randomizasyon sayesinde, her bir katılımcının herhangi bir çalışma grubuna atanma şansı bulunmaktadır ve bu şans yüzdesi  $\alpha$ -hatası olarak kabul edilen %5'ten azsa  $H_0$  hipotezi (Uygulanan iki

müdahalenin katılımcılar üzerinde aynı etkiye sahip olduğu) reddedilebilir (9). Randomizasyon yapılmadan böyle bir sonuca varılması her zaman doğru olmayabilir.

## Randomizasyon nasıl yapılır?

Randomizasyon basitçe yazı tura atılarak gerçekleştirilebilse de, daha uygun ve daha iyi randomizasyon yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Örneklem büyüklüğu, grup sayısı, kovaryantların varlığı ve sayısı gibi faktörlere bağlı olarak değişen randomizasyon yöntemleri aşağıda belirtilmiştir (10). Pratikte en çok kullanılan basit, blok ve tabakalı randomizasyon yöntemlerinden ise ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

- ❖ Basit (Tam-Completed) Randomizasyon
- ❖ Kısıtlı (Restricted) Randomizasyon
  - ✓ Blok (Permuted Block) Randomizasyon
  - ✓ Efron Yöntemi (Biased Coin Design)
  - ✓ Urn Yöntemi
- ❖ Başlangıç (Baseline) Risk Faktörlerine Göre Randomizasyon
  - ✓ Tabakalı (Stratified) Randomizasyon
  - ✓ Kovaryant Odaklı (Covariate Adaptive) Randomizasyon
    - Minimizasyon Yöntemi
    - Pocock-Simon Yöntemi
- ❖ Cevap Odaklı (Response Adaptive) Randomizasyon
  - ✓ Kazanana Oyna (Play-the-winner) Kuralı
  - ✓ Randomize Kazanana Oyna Kuralı
  - ✓ Tabakalı ve Randomize Kazanana Oyna Kuralı

## 1. Basit (Tam) Randomizasyon

Tek bir rastgele atama dizisine dayanan randomizasyon yöntemidir (11). Bu teknik, bir kişinin belirli bir gruba atanmasının tamamen rastgele olmasını sağlar. Basit randomizasyon için örnek yöntemler Tablo 1'de gösterilmiştir. Küçük örneklem büyüklüğüne ( $n < 100$ ) sahip klinik çalışmalarda randomizasyon sonucu gruplarda katılımcı sayısı eşit olmayabilir (5).

**Tablo 1: Basit Randomizasyon İçin Örnek Yöntemler**

Basit Randomizasyon İçin Örnek Yöntemler	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu
Yazı tura atmak	Tura gelenler (veya tersi)	Yazı gelenler (veya tersi)
Karıştırılmış kart destesinden kart çekmek	Çift sayı gelenler (veya tersi)	Tek sayı gelenler (veya tersi)
Zar atmak	1, 2 veya 3 gelmesi (veya tersi)	4, 5 veya 6 gelmesi (veya tersi)
Rastgele sayılar tablosundan seçim		
Bilgisayar tarafından oluşturulan rastgele sayılar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Random Number Generator (<a href="https://www.calculator.net/random-number-generator.html">https://www.calculator.net/random-number-generator.html</a>)</li> <li>• Random Sample Generator (<a href="https://mathcracker.com/random-sample-generator">https://mathcracker.com/random-sample-generator</a>)</li> </ul>	

## 2. Blok Randomizasyon

Blok randomizasyonda katılımcıların belirli özelliklere sahip olduğu bloklar içinden rastgele atama yapılmaktadır. Bu yöntem, gruplar arasında denge sağlamak ve sonuçların güvenilirliğini artırmak için kullanılmaktadır. Altman ve Bland'a göre, araştırmacı HASAUD 2024; 2(1): 10-13

tarafından belirlenen blok boyutu grup sayısının katları olmalıdır (11). Yani çalışmada 2 grup varsa blok boyutu 4 veya 6 kişiden oluşmalıdır.

Blok randomizasyon yapmak için araştırmacı, çalışmaya başlamadan önce araştırmanın gereksinimine göre cinsiyet, yaş, hastalık şiddeti gibi

özelliklere göre eşit sayıda katılımcı içeren bloklar oluşturmaktadır. Daha sonra oluşturulan bloklardaki katılımcılar rastgele bir şekilde tedavi ve kontrol gruplarına atanmaktadır.

Örneğin, 80 katılımcıyı içeren plasebo ve ilaç tedavisi grubuyla yapılacak olan bir ilaç araştırması için, yaşa göre blok randomizasyon şöyle uygulanabilir: 8'er kişiden oluşan toplam 10 blok yaş aralığına göre oluşturulur ve her bloktaki katılımcılar rastgele olarak 4'ü plasebo, 4'ü ilaç tedavisi grubunda olacak şekilde

atanır (15-19 yaş bloğundaki 8 kişiden 4'ünün plasebo, 4'ünün ilaç tedavisi grubuna atanması gibi). Bۆylelikle 10 bloktan hem plasebo hem de ilaç tedavisi grubu için toplam 40'ar katılımcı seçilmiş olur.

Blok randomizasyonla iki çalışma grubunun ۆrneklem bۆyüklüğünde denge sağlanabilse de belirli ortak değişkenler açısından nadiren karşılaştırılabilir gruplar oluşturulabilir (12). ۆzellikle kűük çaplı klinik araştırmalarda istatistiksel yanlılığa neden olmaması için ۆrneklem bۆyüklüğü ve ortak değişkenler dengelenmelidir (5).

**Tablo 2: Blok Randomizasyon İçin ۆrnek Tablo**

	Yaş Aralığı	Bloktaki Kişi Sayısı	Plasebo Grubu	İlaç Tedavisi
<b>Blok-1</b>	15-19 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>Blok-2</b>	20-24 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>Blok-3</b>	25-29 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>Blok-4</b>	30-34 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>Blok-5</b>	35-39 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>Blok-6</b>	40-44 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>Blok-7</b>	45-49 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>Blok-8</b>	50-54 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>Blok-9</b>	55-59 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>Blok-10</b>	60-64 yaş	8 kişi	4 kişi	4 kişi
<b>TOPLAM</b>	15-64 yaş	80 kişi	40 kişi	40 kişi

### 3. Tabakalı Randomizasyon

Araştırmalarda sonucu etkileyebilecek bazı ortak değişkenler (karıştırıcı faktörler) olabilir. Tabakalı randomizasyon ile araştırmacılar çalışma grupları arasındaki ortak değişkenleri dengelemeyi amaçlamaktadır (13). Her bir ortak değişken kombinasyonu için özel bir tabaka oluşturulur ve katılımcılar, ilgili ortak değişken tabakasına atanır. Katılımcıları gruplardan birine atamak için ise her tabaka içinde basit rastgele seçim yapılmaktadır (5).

Örneğin, 600 katılımcıyı içeren kontrol ve tedavi gruplarıyla yapılacak bir klinik araştırma için tabakalı randomizasyon şöyle uygulanabilir: Araştırmacı tarafından uygun ortak değişkenler belirlenir. Bu alışma için yaş (<18 yaş, 18-65 yaş ve >65yaş olmak üzere 3 grup), cinsiyet (kadın, erkek olmak üzere 2 grup) ve bölge (A ve B hastanesi olmak üzere 2 grup) ortak değişken olarak belirlenmiş olsun. Bu durumda

$3 \times 2 \times 2 = 12$  adet tabaka oluřacaktır. Tablo 3'te verilen tabloya benzer bir tablo oluřturularak tabakalara uygun olan kiřiler yerleřtirilir. Örneđin, 1. Tabaka: A hastanesinden gelen ve 18 yařından kűük kadınlar, 60 kiřiden oluřmaktadır.

Daha sonra, katılımcıları tedavi ve kontrol grubuna atamak için her tabaka içinde basit rastgele seçim yapılır. Bۆylelikle her bloktaki kişilerin yarısı tedavi, yarısı kontrol grubuna atanmış olur. Örneđin, 1. Bloktaki 60 kişinin 30'u tedavi, 30'u kontrol grubuna atanacaktır. Tabakalı randomizasyon, ۆzellikle kűük çaplı klinik araştırmalarda oldukça basit ve pratik bir yöntem olmasına rağmen çok sayıda ortak değişkenin kontrol edilmesi gereken durumlarda uygulaması karmaşık hale gelebilmektedir (14). Therneau, toplam tabaka sayısının ۆrneklem boyutunun yarısına yaklaştığında ortak değişkenlerdeki dengenin bozulmaya başladığını ۆne sűrmektedir (15).

**Tablo 3: Tabakalı Randomizasyon İçin ۆrnek Tablo**

		Yaş		
		<18 yaş	18-65 yaş	>65 yaş
<b>A Hastanesi</b>	<b>Kadın</b>	60	70	30
	<b>Erkek</b>	40	60	20
<b>B Hastanesi</b>	<b>Kadın</b>	70	80	20
	<b>Erkek</b>	50	70	30

### Blok Randomizasyon ve Tabakalı Randomizasyonun Farkları Nelerdir?

Birbirine aslında oldukça benzeyen bu iki randomizasyon yönteminde de çalışma gruplarını homojenleştirmeye yönelik stratejiler kullanılmakta fakat farklı teknikler uygulanmaktadır.

Blok randomizasyonda, çalışma öncesi belirlenen, eşit sayıda kişiden oluşan homojen bloklar oluşturulur ve bu

bloklar içinde randomizasyon uygulanarak gruplara eşit sayıda kişi atanır. Tabakalı randomizasyonda ise var olan ۆrneklem belirli ۆzelliklere göre tabakalara ayrılır ve oluşan tabakaların kendi içinde yapılan randomizasyonla çalışma gruplarına atama yapılır.

Blok randomizasyonda bloklar içindeki kişi sayıları eşit iken tabakalı randomizasyonda bu eşitlik sağlanamamış olabilir.

## Sonuç

Randomizasyon, araştırmalarda içsel geçerliliği artırması, gruplar arası farkı ortadan kaldırması ve neden-sonuç ilişkisini güçlendirmesi nedeniyle yeni tedavilerin etkililiğinin değerlendirilmesi, yeni ilaç geliştirme ve hastalıkların tedavisi üzerine bilgi edinme için temel bir araştır (16). Gelecekte genetik ve moleküler çalışmalar geliştikçe, randomizasyonun katılımcıları belirli genetik profillere göre gruplandırmasıyla kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi sağlanabilir (17).

Randomize kontrollü çalışmalar için hazırlanmış olan CONSORT 2010 kontrol listesinde, araştırma makalesinin metot bölümünde kullanılmış olan randomizasyon yönteminin yazılması gerektiği belirtilmiştir (18). Bu kontrol listesinde belirtildiği Şekilde randomizasyon yöntemi kullanılan araştırma makalelerinin metot bölümünde hangi randomizasyon tiplerinin nasıl uygulandığı açıklanmalıdır.

DeneySEL çalışmalarda, çalışma gruplarına eşit olmayan sayıda hasta atanması veya çalışma gruplarının prognozunu etkilediği bilinen veya bundan Őüphelenilen karıştırıcı faktörler açısından dengesiz olması durumlarında, uygulanan randomizasyon tekniği başarısız olmuş olur (8). Randomizasyon sürecinin bazen araştırmacının n bilgisi veya ön yargıları tarafından etkilenebileceği de savunulmaktadır. Bu n yargılardan arınmak için daha fazla sayıda karıştırıcı faktörü kontrol etmek amacıyla uygun istatistiksel teknikler uygulanabilir ve gözlemsel araştırmaların uygun bir Şekilde çalışmaya entegrasyonu sağlanabilir. Bu durum, araştırmacıların daha kapsamlı ve çeşitli veri setlerini değerlendirme yeteneklerini artırabilir. Eleştirel bir bakış açısıyla süreci yönetmek araştırmacıların randomizasyon yöntemlerini daha etkili ve güvenilir kılmak için alternatif yaklaşımları değerlendirmelerine ve geliştirmelerine yardımcı olabilir.

Sonuç olarak randomizasyon, birden çok kolun olduğu klinik araştırmalarda önemini koruyan bir uygulamadır.

## KAYNAKLAR:

1. Byar DP, Simon RM, Friedewald WT, Schlesselman JJ, DeMets DL, Ellenberg JH, et al. Randomized clinical trials. Perspectives on some recent ideas. *N Engl J Med.* 1976;295(2):74–80. doi: 10.1056/NEJM197607082950204
2. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):674–8. doi: 10.1056/NEJMs1901642
3. CHMP. ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. Ema/CHMP/ICH/544570/1998 [Internet]. 2019;8(October 2021):1–25. [Erişim tarihi: 16 Kasım 2023] Erişim adresi: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-8-general-considerations-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-8-general-considerations-clinical-trials-step-5_en.pdf)
4. Fisher RA. Arrangement of Field Experiments. *J Minist Agric.* 1926;(33):503–13. [Erişim tarihi: 17 Kasım 2023] Erişim adresi: <https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/bitstream/2440/15191/1/48.pdf>
5. Kang M, Ragan BG, Park JH. Issues in outcomes research: An overview of randomization techniques for clinical trials. *J Athl Train.* 2008;43(2):215–21. doi: 10.4085/1062-6050-43.2.215
6. Amberson J.B, McMahon B.T PMA. Clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1931 Feb;24:401–35. doi: 10.2105/AJPH.15.2.144
7. HASAUD 2024; 2(1): 10-13

8. Berger VW, Bour LJ, Carter K, Chipman JJ, Everett CC, Heussen N, et al. A roadmap to using randomization in clinical trials. *BMC Med Res Methodol.* 2021;21(1):1–24. doi: 10.1186/s12874-021-01303-z
9. Verbeek WJ, Kroon AA, Kessels AGH, Nelemans PJ, Van Ree JW, Lenders JWM, et al. Comparison of randomization techniques for clinical trials with the data from the HOMERUS-trial. *Blood Press.* 2005;14(5):306–14. doi: 10.1080/08037050500331538
10. Raymond J, Valvassori L, Darsaut TE. Understanding the role of randomization in clinical research and practice. *Neurochirurgie.* 2023;69(6):101492. doi: 10.1016/j.neuchi.2023.101492
11. Kanik EA, Taşdelen B, Erdoğan S. Klinik denemelerde randomizasyon. *Marmara Med J.* 2011;24(3):149–55. doi: 10.5472/MMJ.2011.01981.1
12. Altman DG, Bland JM. How to randomise. *Br Med J.* 1999;319(7211):703–4. doi: 10.1136/bmj.319.7211.703
13. Hedden SL, Woolson RF, Malcolm RJ. Randomization in substance abuse clinical trials. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2006;1(1):1–17. doi: 10.1186/1747-597X-1-6
14. Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(3):221–32. doi: 10.4097/kja.19049
15. Weir CJ, Lees KR. Comparison of stratification and adaptive methods for treatment allocation in an acute stroke clinical trial. *Stat Med.* 2003;22(5):705–26. doi: 10.1002/sim.1366
16. Therneau TM. How many stratification factors are “too many” to use in a randomization plan? *Control Clin Trials.* 1993;14(2):98–108. doi: 10.1016/0197-2456(93)90013-4
17. Caparrotta TM, Dear JW, Colhoun HM, Webb DJ. Pharmacoepidemiology: Using randomised control trials and observational studies in clinical decision-making. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(9):1907–24. doi: 10.1111/bcp.14024
18. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med.* 2023;29(1):49–58. doi: 10.1038/s41591-022-02160-z
19. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 2010 Dec 24;8(1):18. doi: 10.1186/1741-7015-8-18