



COMMUNITY TOPLUM ve and HEKİM PHYSICIAN

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ YAYIN ORGANI-JOURNAL OF TURKISH MEDICAL ASSOCIATION

Kuruluş: 1978 • İKİ AYDA BİR YAYINLANIR • ISSN 1300-4387 • Eylül - Ekim 2010 • Cilt: 25 • Sayı: 5

Toplum ve Hekim Yayın Kurulu'ndan 321 - 322

KLİNİK ARAŞTIRMALAR

- Dosya Editörü'nden 323 - 324
Murat CİVANER, Onur HAMZAOĞLU
 - Tıpta ve Tüpte Afsun mu,
İlim mi? Bilim mi? Tarih Boyunca
Bilgi Üretme Biçimleri 325 - 338
Alaeddin ŞENEL
 - Bilimsel Bilgi Üretimini Belirleyenleri
ve Sorun Alanları 339 - 345
Murat CİVANER
 - Hekimler Geçerli ve Güvenilir Bilgi İçin
Tıbbi Literatüre Güvenmezler 346 - 379
Cem TERZİ
 - Üniversite Hastanelerinin
Bilimsel Özerkliği: Klinik Araştırmalar
Hakkında Yönetmelik 380 - 386
Onur HAMZAOĞLU
 - Klinik Araştırmalar ve Sözleşmeli
Araştırma Şirketleri 387 - 390
Alpay AZAP
- ### GÖÇ VE SAĞLIK
- İşçi Dövizlerinin 1998 Sonrası
Eğilimi ve Göçmenlerin Tasarruf
Davranışının Ekonomik Krizlere
Duyarlılığı Türkiye Örneği 391 - 400
Seçil PAÇACI ELİTOK

DOSYA / DERLEME

HEKİMLER GEÇERLİ VE GÜVENİLİR BİLGİ İÇİN TIBBİ LİTERATÜRE GÜVENEMEZLER

Özet*Cem TERZİ**

Tıbbi literatür çok sayıda ve önemli sorunlar içermektedir. Birkaç izole örnekle açıklanamayacak kadar çok sayıda yanlış ve çarpık çalışma yayımlanmaktadır. Genel bir okuyucu için hatalı çalışmaları saptamak neredeyse imkansızdır. Bu derleme makalede, birincil olarak, klinik araştırma ve tıbbi yayıncılık sistemlerindeki yanlışlık ve ticarileşmenin yarattığı sorunlara odaklanıldı. Pek çok dramatik olayın öyküleri üzerinden bilimde çarpıtma için kullanılan yollar incelendi. Pek çok çıkar grubu bağımsız ve dürüst bilimsel araştırmaları etkilemekte olup ve zayıflatmaktadır. Bu müdahaleler sayesinde tıbbi literatür hatalı makaleler ve çıkar çatışmaları ile doludur. Tıbbi araştırma sistemi finansmanı ve de tıp dergileri, özellikle en saygın olanları, ilaç endüstrisine bağımlıdır. Bu tip çalışmaların ilaç lehine sonuç bildirmesi, finansmanı bağımsız çalışmalardan dört kat daha fazladır. Tıbbi literatürde seçici basım nedeniyle sistematik olarak yanlışlık oluşmaktadır. Bir ilaç ya da ürünün etkin olduğunu gösteren araştırmaların basılma oranları, etkisiz olduğunu gösteren çalışmalara kıyasla çok daha fazladır. Kaçınılmaz biçimde sistematik derlemelere ve meta-analizlere daha çok pozitif sonuçlu çalışmalar dahil edilmekte ve bu derlemeler tedavi etkinliğinin abartılmasına yol açmaktadır. Yayıncılığın kalbi olan akran denetimi sistemi ciddi hatalar içermektedir. Dergilerdeki pek çok çalışma hileli yayınlardır. Yazarlar çoğu kez konuk yazardır ve yayında bildirdikleri işleri yapmamış durumdadırlar. Pek çok yazarın açıklamadığı çıkar çatışmaları mevcuttur. Editörler de kural dışı davranmaktadır. Dergilerin bilimsel kalitesinin göstergesi olması gereken impakt faktör sistemi, suistimal edilmiş ve manipülatiftir. Tıp yayıncılık sistemi, büyük çoğunluğu kamu kaynakları ile finanse edilmiş önemli yayınlara ulaşılmasını, dergi sahipleri para kazansın diye kısıtladığı için tamamen çarpık bir sistemdir. Günümüzde hekimler geçerli ve güvenilir bilgi için tıbbi literatüre güvenemezler.

Anahtar sözcükler: Tıbbi literatür, yanlışlık, ticarileşme, geçerli ve güvenilir bilgi

Physicians Can no Longer Rely on The Medical Literature for Valid and Reliable Information

Summary

Medical literature have many and important problems. There have been many biased and corrupt studies that can not be defined only as a matter of few isolated instances. For an ordinary reader it is nearly impossible to discover flawed articles. This review article primarily focused on the problems related to bias and commercialism in the clinical research system as well as in the medical publication system. Stories of dramatic cases are presented in order to analyze common pathways of corruption. There have been many interest groups that influence and undermine independent and honest research. Thus medical research is so pervasively flawed, and so riddled with conflict of interest that undermines the quality of the scientific literature. Medical research funding as well as medical journals, especially the most prestigious ones, are dependent on pharmaceutical industry. In the medical literature, because of the selected publication principal, there is a systemic publication bias. The publication rate of trials where the

*Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD

results show efficacy of a drug or a product, are much higher than the trials with negative results. Inevitably, such studies with positive findings are more likely to be included in systematic reviews and meta-analyses, and then the results of these reviews exaggerate the efficacy of the treatment. Peer review, the heart of the publication system, is deeply flawed. Many of the studies journals contain are fraudulent. The authors of the studies in journals are often guest authors, where they have had little to do with the work they are reporting and many have conflict of interest that are not declared. Editors themselves also misbehave. The impact factor system that is supposed to show scientific quality of the journal is misused and manipulative. The whole business of medical journals is corrupt because owners are making money from restricting access to important research, most of it funded by public money. We have to accept that in the current system, physicians can not rely on medical literature for valid or reliable information.

Key words: Medical literature, bias, commercialism, valid and reliable information

Makale başlığı olarak oldukça provokatif bir cümle ancak, bu cümleyi tırnak içine alarak yeniden yazdığım ve bu ifadenin en saygın tıp dergilerinden biri olan New England Journal of Medicine (NEJM)'in 20 yıllık editörü Dr. Marcia Angell'in, 2008 yılında Journal of the American Medical Association (JAMA)'da yayımlanan bir makalesinin (Angell, 2008) sonuç cümlesi olduğunu belirttiğim, amacımın provokasyon olmadığı anlaşılır umarım.

Angell tam olarak şöyle diyordu: "... **Resmin bütününe bakarsak, yanlılığın ("bias") sadece birkaç izole durum için söz konusu olduğunu söylemek saflık olur. Yanlılık tüm sisteme sızmıştır. Hekimler geçerli ve güvenilir bilgi için tıbbi literatüre güvenemezler. Son yirmi yılın New England Journal of Medicine editörü olarak, ne yazık ki ulaştığım son fikir budur ve son yıllarda daha da kuvvetlenmiştir...**" (Angell, 2008).

Editörler konuşuyor!

Tıp dergilerinde ve yayımladıkları bilimsel makalelerde yanlılık, saptırma, hatta ciddi hatalar olduğunu özellikle son yıllarda çok açık biçimde öğrenmiş bulunuyoruz. Bize bu imkanı, en saygın dergi editörlerinin yıllarca üstü örtülen bu konular hakkında artık açıkça konuşmaya ve yazmaya başlamaları sunuyor. Aşağıda örneklerini göreceğiniz gibi Science, NEJM, Lancet, JAMA, British Medical Journal (BMJ) dergilerinin editörleri tıbbi literatürün içinde bulunduğu ciddi sorunların farkındalar ve kamuoyunu bilgilendirmek üzere çok önemli açıklamalar yapmaktalar.

Tıbbi bilgilerin yanlılığında araştırma ve yayın sisteminin sorunluluğunu sorgulayan ilk editörlerden biri, NEJM editörü Arnold Relman'dır. **1983 yılında**

"... araştırmanın dürüst olup olmadığını öngörmeye imkan yok..." diye yazıyordu (Relman, 1983). 2002 yılına geldiğimizde Relman sorunu çok daha açık biçimde ortaya koydu: "... **linik araştırma sistemi tümünden kazanç elde etmek amacını gütmektedir. Son on yıldır çok talihsiz bir duruma tanıklık ediyoruz; ilaç endüstrisinden sponsor yardımı alan kurumlarda kabul edilmesi olanaksız çıkar çatışmaları söz konusudur ... bir zamanlar yüce idealleri olan ve açıkça kamunun çıkarlarını gözetken araştırma sistemi giderek yozlaşmıştır ... tıp araştırmalarının kazandığı ticari boyut hastaların esenliğine ve hasta hekim arasındaki özel ilişkiye gölge düşürmektedir. Bu ilişki günümüzde her yandan paranın saldırısına uğramaktadır...**" (Relman, 2002).

Girişte alıntı yaptığım NEJM'nin eski editörü Marcia Angell, tıp literatürünün sorunları ile ciddi biçimde uğraşan editörlerin başında gelmektedir. 2005 yılında ilaçların etkinliğini ve yan etkilerini değerlendiren klinik araştırmalar hakkında gözlemlerini şöyle tanımladı: "... **çok çeşitli numaralarla sonuçlar çarpıtılmaktadır.. bu sürekli yapılmaktadır ... Toplum sağlığı ile ilgili kolektif bilimsel bilginin bir kısmı, yöntemi ile oynanmış ya da verileri taraflı olarak yorumlanmış çalışmalardan oluşmaktadır...**" (Angell, 2005).

İlaç çalışmalarının büyük çoğunluğunu yayımlayan JAMA'nın editörü Dr. Catherine DeAngelis, yanlı ve kusurlu yayınların ayyuka çıktığı bir dönemde, 2006 yılında kendi dergisinde "... ben bir doktorum astrolog değil; yazarların akıllarında, kalplerinde ne olduğunu bilecek bir yeteneğe sahip değilim..." diyerek çaresizliğini ifade etti (DeAngelis, 2006).

NEJM eski editörlerinden Dr. Jerome P. Kassirer ise 2006'da yayımlanan bir yazısında klinik çalışmalarda "Food and Drug Administration" (FDA)'ya yapılan yan etki bildirimlerinin "**hatalı, bazen ciddi biçimde eksik ve açıkça aldatıcı**" olduğunu saptadı (Kassirer, 2006). Kassirer daha ileri giderek durumu, bir başka yazısında "... **ilaç endüstrisi pek çok hekimin ahlaki değerlerini saptırmıştır...**" cümlesi ile ifade etti (Kassirer, 2005).

Science'in editörü Dr. Donald Kennedy, benzer bir uyarıyı, "**Bilim adamları endüstri ürünleri aleyhine yayın yaptıklarında kişisel olarak saldırıya uğrayacaklarından, araştırma desteklerini kaybedeceklerinden hatta haklarında ticari kayba yol açmaktan davalar açılmasından korkmaktadırlar**" diyerek yaptı (Kennedy, 2006).

Lancet'in editörü Richard Horton, 2004 yılında "**dergiler ilaç firmalarının kirli çamaşırlarını yıkadıkları makalelerle dolu**" diye yazdı (Horton, 2004).

Yakın zamanda, pek çok tıp makalesinin bilimsel gerçekleri açıklamaktan uzak olduğunu, araştırma ve yayın sistemlerinin yanlı, yönlendirilmiş ve güvenilmez olduğunu konu eden kitaplar yayımlanmıştır (Bok, 2003; Krinsky, 2003; Angell, 2005; Kassirer, 2005; Smith, 2006; McGarity, 2008, Wagner, 2008).

Bu makaleyi yazarken bu kaynaklardan önemli ölçüde yararlandım. Bunlar içinde BMJ'nin eski editörü Richard Smith'in 2006 yılında yayımlanan kitabını ("The Trouble with Medical Journals") tüm okuyuculara bir başucu kitabı olarak öneririm (Smith, 2006). Bu kitap 21. yüzyılın en çok tartışma yaratacak tıp kitabı olmalı ve 1976'da Ivan Illich'in yazdığı tıbbın sınırlarını eleştiren "Medical Nemesis" in yarattığı patlayıcı etkiyi yapmalıdır.

Smith çok deneyimli olduğu tıbbi yayıncılığı bütün yönleri ile ele aldığı kitabında iki büyük sorun; tıp makalelerinde ve dergilerindeki ticarileşme ve yanlılık ("bias") nedeni ile sistemin güvenilir olmadığını ve radikal biçimde değişmesi gerektiğini belirtmiştir. Kitaba ulaşamayanlar için aynı yazarın 2005 yılında yayımladığı, başlığı "*Tıp dergileri ilaç firmalarının pazarlama kolunun bir uzantısıdır*" olan makalesini salık veririm (Smith, 2005).

Yayın politikaları ve süreçlerinin perde arkasını en iyi bilen kişiler olarak editörlerin yukarıda örnekleğim son yıllardaki cesur çıkışları ve yaptıkları

radikal değişim önerileri çok önemlidir. Çoğu kez dergiden ayrıldıktan sonra ama bazen de halen görevdeyken araştırma ve yayın sistemini eleştiren bu editörlerin seslerine kulak verilmelidir. Zira editörler, tüm yayın sürecinin merkezinde, büyük yetki ve sorumluluk taşıyan kişilerdir. Bir editörün temel görevi önemli ve düzgün biçimde gerçekleştirilmiş çalışmaları yayımlamaktır. Bunu yaparken kuşkusuz pek çok çalışmayı reddetmekte kaçınılmaz olarak kişisel yanlılıkları ile okuyucu veya toplum için en önemli buldukları neyse onu seçmek zorunda kalmaktadırlar. Karar süreçlerinin sorumlusu olarak editörler, bir yandan yazarlara bir yandan da topluma karşı sorumludur. Bu yüzden, son yıllarda tanık olduğumuz adeta 'editöryal sistem sorgulaması' olarak nitelendirebileceğimiz olağanüstü durum, bu bağlamda değerlendirilmelidir.

Kovulan Editörler

Son yıllarda *JAMA*, *NEJM*, *Annals of Internal Medicine* ve *Canadian Medical Association Journal*'in editörleri değişti. Bazılarının işine son verildi, bazılarının sözleşmeleri uzatılmayarak görevlerinden sessizce ayrılmaları sağlandı. Geçmişte olağan biçimde yaşanan editör değişimleri, yukarıda andığım dergiler için ciddi sıkıntılara yol açan süreçler olarak yaşandı. Hatta perde arkası öyküleri kamuoyuna mal oldu. Bu editör değişim öyküleri incelendiğinde, tıp dergilerinde editöryal bağımsızlıktan rahatsız kesimler olduğu ve yayın alanında çeşitli çıkar çatışmalarının yaşandığı kolayca anlaşılmaktadır. Oysa editöryal bağımsızlık, bir derginin güvenilir olabilmesi için birincil şarttır. Editörler, editör kuruluna, hakemlere, yazarlara, hekimlere, topluma, yayımcı kuruluşa ve hatta medyaya karşı sorumludurlar. Editöryal bağımsızlıktan bahsedebilmek için derginin içeriğine editör ve editöryal kurulun hiçbir etki altında kalmadan karar verebilmeleri gerekir. Çoğu dergi, hekim birlikleri ve uzmanlık dernekleri gibi organizasyonlara aittir. *JAMA* ve *Canadian Medical Association Journal*'daki işten çıkarma ve diğer kuşkulu editör değişikliklerinden tanık olunduğu gibi dergiler açıkça bu organizasyonların kontrolü, hatta baskısı altındadır (Satyanarayana, 2000).

The Massachusetts Medical Society'nin sahibi olduğu NEJM'nin editörü Jerry Kassirer'in işine son verilmesinin nedeni tamamen ticari idi. Dernek büyük gelir elde ettiği (NEJM'nin yıllık geliri yaklaşık 100 milyon ABD Doları'dır!) derginin ismini yeni alanlarda kullanarak daha fazla kazanç elde etmek istedi. Editör Kassirer ise bu ticari açılıma

derginin saygınlığını riske edeceğinden karşı çıkıyordu. Ciddi tartışmaların sonunda işini kaybetti. NEJM'nin başına uzun yıllardır yardımcı editör olan ve Kassirer'in arkasındaki güç olarak anılan Marcia Angell getirildi. Angell baş editörlük görevinde ancak 1 yıl kalabildi. Angell'dan sonra The Massachusetts Medical Society, ilaç endüstrisi ile çok güçlü bağları olduğu bilinen Jeffrey Drazen'i baş editör olarak atadı (Smith, 2006).

Bob Fletcher ve Suzanne Fletcher'in Annals of Internal Medicine'in editörlüğünden ayrılmasına yol açan olay ise tıp dergilerinde yayımlanan endüstriye ait çok sayıdaki reklamın yanıltıcı olduğuna ilişkin makale (Wilkes, 1992) oldu. İlaç reklamlarından ciddi gelir elde eden American College of Physicians bu makalenin basılmasından hoşnut olmadı ve yayına izin veren Fletcher'ler işlerini kaybettiler (Smith, 2006). Annals of Internal Medicine dergisi bu makaleyi bastığı için endüstri tarafından cezalandırıldı! Derginin reklam gelir kaybının 1-1,5 milyon ABD Dolar'ı olduğu hesaplanmıştır (Lexchin, 2006). BMJ 2004 yılında bir sayısını hekim endüstri ilişkilerine ayırdı. Bu sayı ilaç endüstrisinde ciddi tepkilere yol açtı. Smith derginin ilaç endüstrisi tarafından 750.000 İngiliz Sterlin'i reklam gelirini kaybetmekle tehdit edildiğini aktarmıştır (Smith, 2006).

Tıp dergileri oldukça kar getiren bir sektördür. Dünyada yaklaşık 10.000-20.000 tıp dergisi yayımlandığı tahmin edilmektedir. Küçük dergilerin (klasik araştırma dergileri) yıllık gelirleri 1 milyon İngiliz Sterlin'i civarındadır (Smith, 2006). NEJM gibi "top ten" dergiler ise bastıkları her bir ilaç çalışması için ilgili firmadan 1 milyon ABD Dolar'ı ayrı basım ("reprint") geliri elde etmektedir (Smith, 2003). Lancet'in editörü Richard Horton, ilaç firmalarının dergileri çok büyük sayıda reprint satın almakla çalışmalarını basmaya ikna ettiklerini ya da akran değerlendirme ("peer review") sonuçları eleştirel olduğunda çalışmalarını yayın sürecinden çekerek, vaat edilen geliri sağlamamakla tehdit ettiklerini açıklamıştır (House of Commons Health Committee, 2005).

2010 yılında yapılan bir çalışma, endüstri sponsorluğunda yapılmış klinik çalışmaların Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, BMJ, JAMA, Lancet ve NEJM gibi saygın dergilerde basılma oranının giderek arttığını ve bu durumun, bu dergilerin impakt faktörlerinin artmasında ciddi rol oynadığını göstermiştir (Lundh, 2010). Saygın dergilerde yayımlanan randomize çalışmaların ¾'ü endüstri sponsorluğunda gerçekleştirilmiş

çalışmalardır (Smith, 2006). Öte yandan bu çalışmalardan reprintlerin firmalara satılması ile elde edilen gelir, bu dergilerin yıllık cirolarının ciddi bir kısmını oluşturmaktadır (Lundh, 2010). Lundh ve ark.'nın bu çok önemli çalışması bize iki büyük kanıt sundu: Endüstrinin ilaç ya da biyomedikal ürünleri ile ilgili çalışmaları 'top ten' dergilerde basılmaktadır. Bu dergiler bu sayede çok büyük ticari kazanç elde etmektedir.

Okuyucuların tıp dergileri ve siyaset ilişkisini görebilmeleri için JAMA'nın editörünün kovulma öyküsünü de aktaracağım.

1999'da editör George Lundberg, JAMA'da Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bir ankette oral seksin cinsel ilişki ("sexual intercourse") olarak algılanmadığına dair bir anket çalışması yayımladı (Sanders, Reinisch, 1999). Bu çalışma 1998'de JAMA'ya kabul edilmiş ve yayımlanmak için sırasını beklemekteydi. Lundberg, makalenin basılmasını hızlandırdı. Bu hızlandırma müdahalesinin ABD Başkanı Bill Clinton'un seks skandalının soruşturma dönemine denk gelmesi tesadüf değildi. Lundberg egosantrik bir davranışla Clinton'a işini kaybetmemesi için küçük bir destek vermiş oldu ama derginin sahibi American Medical Association (AMA) makalenin yayın zamanlaması yüzünden Lundberg'in işine son verdi. AMA (ABD'deki hekimlerin %30'u üye) genellikle konservatif politikaları ve cumhuriyetçileri destekleyen bir organizasyon olarak demokrat başkana verilen bu desteği affetmedi. Lundberg ise JAMA editörü olmasına rağmen Clinton'un (yani demokratların) sağlık reformu planlarını (toplumun sağlık hizmeti erişimini artırmaya yönelik, ancak hekimler tarafından gelir kaybı endişesi ile pek de desteklenmeyen çabalar) desteklemekteydi ve zaman zaman AMA yönetimi ile ters düşmekteydi. Lundberg'den sonra JAMA'nın başına Catherine DeAngelis getirildi (Satyanarayana, 2000; Smith, 2006).

Endüstri ve klinik araştırmalar

Klinik çalışmaların endüstri sponsorluğunda yapılması aslında yeni bir durum değildir. 80'lerden önce de endüstri, akademik kurumlara finansal destek vererek araştırmalara sponsor oluyordu ancak, o dönemdeki akademisyen-endüstri ilişki biçimi incelendiğinde tüm sorumluluğun araştırmacılara ait olduğu görülmektedir. Araştırmacılar çalışmaları tasarlar, verileri analiz eder, makaleleri yazar, sonuçların nerede ve nasıl bildirileceğine karar

verirlerdi. Genel olarak ne araştırmacıların ne de akademik kurumların sponsor firmalarla başka finansal ilişkileri olmazdı. Ancak, son yıllarda sponsor firmalar ürünle ilgili çalışmaların her aşamasına dahil olmaktadır. Günümüzde klinik çalışmaları genellikle endüstri tasarlamakta, analizleri gerçekleştirmekte, makaleleri yazmakta ve sonuçların nerede, nasıl ve ne şekilde yayımlanacağına karar vermektedir (**Bok, 2003; Krinsky, 2003; Angell, 2005; Kassirer, 2005; Smith, 2006; McGarity, Wagner, 2008**). Çok merkezli bazı çalışmalarda yazarların, kendi verilerine bile erişemedikleri bilinmektedir.

Tıp literatürünün içinde bulunduğu durumu bir kriz olarak nitelemek abartılı olmayacaktır: Kanıta dayalı tıp kavramsallaştırmasıyla adeta kutsanan tıbbi bilgi hiyerarşisi aslında piyasaya dayalı tıp üretimine dönüşmüştür. Yanlılık sorunu öyle büyük bir boyuta ulaşmıştır ki editörler, hakemler, yazarlar, hekimler ve kamuoyu tıbbi literatürün içinde bulunduğu krizin farkında olmak, yayımlanmış her makaleyi özellikle de saygın dergilerde yayımlanmış makaleleri değerlendirirken kuşkucu olmak zorundadırlar.

Klinik araştırmalarda finansman etkisi

Günümüzde pek çok çalışma sponsor desteği uğruna çarpıtılmış ya da hatalı bilgilerle yayımlanmaktadır. Yayıncılıkta finansman etkisi ("funding effect") olarak adlandırılan bu durum, endüstri sponsorlu çalışmaların sonuçlarının sponsoru ve ürününü destekler nitelikte olmasıdır. Finansman etkisini kanıtlayan pek çok nitelikli çalışma mevcuttur (**Lesser, 2007; Ridker, Torres, 2006; Bhandari, 2004; Yaphe, 2001**).

Konu zaman içinde öyle bir noktaya ulaştı ki endüstrinin yanlılık oluşturan etkisini gözler önüne seren bir sistematik derleme yazmak 2003 yılında mümkün oldu (**Lexchin, 2003**). Bu derlemede 1140 biyomedikal araştırma incelendi. Otuz çalışmanın sonuçları sponsorluğunu ilaç endüstrisinin yayıp yapmaması üzerinden değerlendirildi. Endüstri destekli çalışma sonuçlarının, endüstri destekli olmayanlara kıyasla anlamlı biçimde endüstri lehine sonuçlandığı saptandı (**Lexchin, 2003**). Firmaların destekledikleri çalışmalarda kendi ürünlerini destekleyen sonuçlara ulaşma olasılığı 4 kat daha fazla bulundu. Sonuç olarak, bu makale bize firmaların çalışmalardan istedikleri sonucu elde edebildiklerini gösterdi.

Archives of Internal Medicine'da yayımlanan bir derlemede, artrit tedavisinde kullanılan

non-steroidal antiinflamatuar ilaçlarla ilgili 69 randomize çalışma incelendi (**Rochon, 1994**). Tüm çalışmalar endüstri sponsorluğunda yapılmıştı. Her bir çalışma için endüstri kendi ürünü ile ilgili çalışmaya sponsor olmuştu. Çalışmaların 2/3'ünde firma ilacı karşılaştıran ilaç kadar etkili, 1/3'ünde daha üstün bulundu. Tek bir çalışmada bile alternatif ilacın, sponsor firma ilacından daha etkili bulunmamış olması aslında çok garip bir durumdur. Açıkçası bu çalışmaların bilimsel değer taşıdıkları kuşkuludur. Bu çalışmalar daha çok ilaç kullanımını ve satışını artırmaya yönelik "postmarketing" (pazarlama sonrası çalışmalar) niteliğindedir. Tabii okuyucunun bunu anlaması imkansızdır. Daha endişe verici bir durum da firmaların aleyhine sonuç veren çalışmalarla kolay kolay karşılamamasıdır. Bunlar yapılmış olsalar bile basılmamaktadır.

Bir makalede kalsiyum kanal antagonisti ilaçları ile ilgili var olan toplam 70 klinik çalışma incelendiğinde, sonuçların 30 çalışmada ilacı destekler, 23 çalışmada ilaç aleyhine ve 17'sinde nötr sonuç bildirildiği saptandı. İlaç lehine sonuçlanmış çalışmaların neredeyse tamamında (%96) yazarlar ile ilaç firması arasında finansal ilişki vardı (**Stelfox, 1998**).

Yakın zaman önce ilaç firmaları 3. kuşak doğum kontrol ilaçları hakkında çok güçlü reklam kampanyaları yürüttüler. Pek çok genç ve sağlıklı kadın 2. kuşak yerine 3. kuşak doğum kontrol ilacı kullanmaya başladı. Bir süre sonra İngiltere'de Sağlık Bakanlığı bu ilaçların tromboembolik hastalık riskinde artışa yol açtığına dair bir uyarıda bulundu. Bu uyarı medyada büyük yankı buldu ve çoğu İngiliz kadını 3. kuşak doğum kontrol ilaçlarını almaktan vazgeçti (**Hope, 1996**). İlaç firmaları ise aksi yönde açıklamalarda bulunmaya ve reklamlara devam ettiler. 2000'li yılların başında çok sayıda çalışma yayımlandı. Sonuçlar çok rahatsız ediciydi: Endüstri destekli tüm çalışmalar tromboembolik hastalık riski artışı olmadığını göstermesine karşın, kamu destekli çalışmalar tam aksi yöndeydi (**Vandenbroucke, 2000**). Konuyu araştıran Hollandalı bir gazeteci endüstri destekli bir çalışmada risk artışı saptadığını ancak bu çalışmanın hiçbir zaman yayımlanmadığını ortaya çıkardı (**Sheldon, 2001**).

Ekonomik analiz yapan çalışmalarda da aynı sorun saptandı; beş çalışmanın beşinde de o firmanın ürünü lehine sonuçlara ulaşılmıştı (**Egger, 2001**).

Tüm bu örnekler bize finansal ilişkinin bir çalışmada sonucu belirleyen en önemli faktör olduğunu göstermektedir.

Çarpıtma stratejileri

İlaç endüstrisi hangi mekanizmaları kullanarak klinik çalışmalarda kendi istediği sonuçları elde ediyor? Dergilerin akran denetimi ("peer review") sistemi bu yanlı çalışmaların yayımlanmasını neden önleyemiyor? Bunlar yanıtlanması gereken çok önemli sorulardır. Lexchin ve ark.'nın sistematik derlemesinde ilaç firmalarının desteklediği çalışmaların yöntem kalitesi incelendiğinde oldukça iyi oldukları saptanmıştır (**Lexchin, 2003**). İlaç firmaları bu işe çok ciddi bir bütçe ayırmakta ve parlak bilim insanlarını kendi ürünleri ile ilgili çalışmaların sonuçlarını çarpıtmak üzere işe almaktadır. Yanlılık daha çalışmanın tasarlanması aşamasında başlamaktadır. Firma için çalışan bilim insanları çalışmaları kaçınılmaz biçimde sponsor firma lehine sonuçlandırarak şekilde tasarladıklarından yayınlar genellikle yanlı olmaktadır. Yayınlarda firma lehine yanlılık oluşturmanın pek çok yolu vardır. Örneğin, karşılaştırılan ilaç düşük dozda verilip sponsorun desteklediği ilacın daha etkin olduğu, ya da karşılaştırılan ilaç yüksek doz verilip sponsor ilacın daha düşük yan etki profili olduğu gösterilmektedir. Başka aldatmalara örnek olarak rofecoxib'in VIGOR çalışmasındaki (**Bombardier, 2000**) gibi ciddi yan etkilerin gizlenmesi ya da celecoxib'in CLASS çalışmasındaki (**Silverstein, 2000**) gibi sonuçların sadece olumlu olan ilk yarısının yayımlanması verilebilir. Yeni bir ilacın plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda da çoğu kez yanlılıkla karşılaşılmaktadır.

Firmaların kullandıkları stratejiler o kadar çeşitli, gizli ve incelikle yapılmaktadır ki bunları saptamak, yanlılığı fark etmek bir hekim/okuyucu için mümkün olmadığı gibi pek çok durumda dergi hakemleri için bile mümkün olmamaktadır. En sık kullanılan çarpıtma yöntemleri Tablo 1'de gösterilmiştir (**Smith, 2005**).

Bir kez daha vurgulamak isterim, finansman etkisi ile yanlı ve yönlendirilmiş yayın hissedildiğinden çok daha büyük bir sorundur zira, firma sponsorlu çalışmaların 2/3'ü JAMA, NEJM, Lancet gibi en saygın ("top ten") dergilerde yayımlanmaktadır.

Daha ötesi bu dergiler ilaç endüstri sponsorluğunda basılmaktadır (**Smith, 2006**) (Resim 1). Bu dergilerin editör ya da hakem kurullarında endüstri sponsorlu bilim insanları yer almaktadırlar.

Klinik uygulama kılavuzlarında yanlılık

Uzmanlık derneklerinin ya da ulusal sağlık otoritelerinin yayımladığı, yaygın olarak kullanılan klinik kılavuzlarda ("guideline"), tanı ve tedavi rehberlerinde hatta ABD'nin bir kurumu olmasına rağmen tüm ülkeler tarafından saygın ve geçerli bulunan FDA kararlarında yanlılığa yol açan çıkar çatışmaları mevcuttur. İki yüz klinik kılavuzu araştıran bir çalışmada, kılavuz yazarlarının üçte birinden fazlasının önerdikleri ilaçların firmalarıyla finansal ilişkileri olduğu bulunmuştur (**Taylor, 2005**).

Tablo 1. İlaç firmalarının klinik araştırmalarda istedikleri sonuçları elde etmek için kullandıkları çarpıtma yöntemleri (Smith,2005)

- Sizin ilacınıza karşı daha az etkin olduğu bilinen bir ilaca/televiyeye karşı çalışma yapmak/yaptırmak
- Kendi ilaçlarınızı rakip firmanın ilacını düşük dozda kullanarak karşılaştıran çalışmalar yapmak/yaptırmak
- Kendi ilacını rakip firmanın ilacını yüksek dozda kullanarak karşılaştıran çalışma yapmak/yaptırmak (böylelikle kendi ilacını daha az toksik göstermek)
- Rakip ilaçlarla bir fark göstermeyecek kadar küçük çalışmalar yapmak/yaptırmak (örneklem büyüklüğü istatistik anlamlılık için yetersiz olacağından sonuçlar rakip firma ilacı ile fark yoktur şeklinde çıkar)
- Çok sayıda "end point" (sonlanım) seçmek ve bu "end point"lerden ilacınız lehine olanları yayına göndermek (çalışmanın baktığı sonuçlardan aleyhte çıkanları yayına göndermemek)
- Çok merkezli çalışma yapmak ve sonuçları sizin lehinize olan merkezlerin sonuçlarından makaleyi yazmak (aleyhte sonuç alınmış merkezleri çalışma dışı/yayın dışı bırakmak)
- Subgrup (alt grup) analizleri yaparak ilacınız lehine olan analizleri yayımlamak
- Sonuçları okuyucuyu etkileyecek biçimde aktarmak (örneğin, mutlak risk azalmasını değil de görece risk azalmasını vermek)

Resim 1. En saygın tıp dergileri ilaç endüstrisi sponsorluğunda basılmaktadır. (Margaret Shear, Public Library of Science).



Bir örnek üzerinde çıkar çatışmasının kılavuzlarda nasıl yanlılığa yol açtığına bakalım: "American Heart Association" ve "American College of Cardiology" nin de katıldığı "National Institutes of Health (NIH)" tarafından finanse edilen 'Ulusal Kolesterol Eğitim Programı', düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerinde hızlı düşüş sağlamak üzere statin kullanılması için çağrıda bulundu. Bu programın 9 katılımcısından 8'inin, önerdikleri statini üreten firmalarla finansal ilişkisi olduğu görüldü (Tuller, 2004). Bu programdan kısa bir süre sonra web sayfalarında "statin ilaçları şehir sularına konmalıdır" gibi aşırı yorumlara tanık olundu (Bill, 2004). 2004 yılında dünyada statin satışları 15 milyar ABD Dolarına ulaştı. Pfizer'in Lipitor ve Merck'in Zokor adlı ilaçları en çok satış yapan ilaçlar oldu. Pfizer 2003 yılında Lipitor'dan 9, 2 milyar ABD Doları satış elde ederek dünyada en çok reçete edilen ilaç unvanını aldı (Bill, 2004). Shafiq ve ark., statin endikasyonları üzerine yaptıkları derlemede, statin ile ilgili yapılmış tüm klinik çalışmaları inceledikten sonra şu sonuca ulaştılar: "... var olan kontrollü çalışmalardan elde edilen endikasyon kanıtları oldukça zayıftır. Daha ötesi bu çalışmalar örneklem büyüklüğü küçük, çalışma gücü yetersiz, 'endpoint'leri bulanık ve izlem süresi kesin sonuçlara ulaşmak için

yetersiz çalışmalardır. Pek çok çalışmanın sonuçları birbiri ile çelişmektedir... " (Sha fiq, 2005). Günümüzde ABD'de yaşlıların %90'ı yüksek tansiyon, kadınların yarısı cinsel işlev bozukluğu ve 50 milyon kişi yüksek kolesterol tanısı almış durumdadır (Conrad, 2004; Conrad 2005).

American Psychiatric Association'ın "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (4. baskı) isimli kitabının 170 yazarının 95'inin, şizofreni ve duygudurum bozukluklarıyla ilgili bölüm yazarlarının ise hepsinin ilaç firmalarıyla bağlantısı vardır (Cosgrove, 2006).

1996 yılında onaylanan Paxil piyasaya sürüldüğünde ise halihazırda pek çok antidepresan kullanımdaydı. Bu nedenle GlaxoSmithKline Paxil için depresyonun yanı sıra anksiyete pazarını yarattı. İki yeni hastalık tanımlandı: Toplumsal Anksiyete Bozukluğu ("Social Anxiety Disorder SAD") ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu ("Generalizing Anxiety Disorder GAD"). SAD ya da diğer adıyla sosyal fobi, ısrarlı ve aşırı utanma korkusu, GAD ise kronik, aşırı anksiyete (en az 6 ay) olarak manuel'de yerini aldı! FDA, SAD için 1999'da, GAD için 2001 yılında Paxil kullanımı onaylandı. GlaxoSmithKline bundan sonra agresif bir reklam kampanyasına başladı. Kampanyanın temeli hemen herkesin SAD ya da GAD olabileceydi. Paxil'e ait bir reklam cümlesi; "imagine being allergic to people"(insanlara alerjiniz varsa) durumun vahametini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak Paxil, Viagra ve bir alerji ilacından sonra tüm dünyada tanınan üçüncü ilaç haline geldi. 2001'de reçete edilen ilaçlar arasında 6. sıradaydı. ABD'de 2001 yılında 2, 1 milyar dolarlık Paxil satıldı. Utanma ve endişelenme gibi doğal insan hissiyatları bir hastalığa dönüşürken tedavisi de Paxil oldu (British Medical Journal, 2002; Moynihan, 2006).

FDA'nın 16 ana komitesindeki çoğu üyesi ilaç firmalarıyla ilişki içindedir (Angell, 2008). Bu üyelerin FDA'daki görevleri ilaçlara FDA onayı verilip verilmemesi konusunda tavsiyelerde bulunmaktır. Bu kişilerden kendilerini finansal ilişkide oldukları firmaların ilaçları hakkındaki karar süreçlerinin dışında tutmaları beklenmesine rağmen bu kurala genellikle uymadıkları görülmüştür (Angell, 2008).

Endüstri sponsorlu çalışmaların yol açtığı diğer sorunlar

Bir makalenin aldığı atıf sayısı, derginin impakt faktörü (İF) ve yazarın akademik saygınlığı için kullanılan en yaygın ölçüttür. Günümüzde pek çok çalışma ile endüstri sponsorlu çalışmaların diğer

çalışmalara kıyasla genellikle daha çok atıf aldığı gösterilmiştir. Atıf alma oranını artıran çalışmalar çoğunlukla büyük ilaç çalışmaları olmaktadır (Kulkarni, 2007; Conen, 2008).

Diğer çok önemli bir sorun, endüstri çalışmalarının diğerlerine göre daha çok pozitif sonuçlu çalışmalar, yani ilacın etkin olduğunu gösteren çalışmalar olmasıdır (Lexchin, 2003). Pozitif sonuçlu endüstri destekli çalışmalar, negatif sonuçlu endüstri destekli çalışmalara göre daha çok atıf almaktadır (Kulkarni 2007; Conen, 2008). Bu bulgular klinik araştırma sisteminin ilaç kullanımını arttırmaya yönelik çalıştığını göstermektedir.

Daha ötesi sponsor firmalar kendi çalışmaları için farkındalığı arttırmaya yönelik pek çok taktik uygulamaktadır. Bu taktikler, hayalet yazarlara derleme makaleler sipariş edip, kendi çalışmalarına atıfta bulundurmaları (Ross, 2008; Healy, 2003; PLoS Medicine Editors, 2009), reprint (o makalenin yeni basımları) satın alarak, bunları yaygın biçimde dağıtmaları (Hopewell, 2003) ve basının dikkatini çekmek (Smith, 2003; Phillips, 1991) şeklinde özetlenebilir.

Bu taktikler hemen her zaman ilaç ya da ürün lehine sonuç veren çalışmalar için kullanılmaktadır. Bu nedenle hangi çalışmanın basılmasının firma için çekici olacağı bellidir. Editörler bu durumun ağır baskısı altında karar vermektedirler (Smith, 2005).

Bilimde çarpıtma stratejileri

2008 yılında yayımlanan kitaplarında McGarity ve Wagner, en sık kullanılan bilimde çarpıtma stratejilerini altı başlık altında topladı: (McGarity, Wagner, 2008)

1. Bilimi şekillendirmek ("Shaping science")

Firmaların özel bir sonucu göstermek üzere bir çalışmayı tasarlayarak yaptırılmasını sağlamaları. Firmalar, bilim insanlarına ücret karşılığında çalışma sipariş etmektedirler. Araştırmacılara sponsor kontrolünde gerçekleştirecekleri araştırma sözleşmesi imzalatılır. Sponsorların pek çok çalışmanın sonuçlarını kontrol ettikleri uzun yıllardır bilinen bir gerçektir. Sponsor firmalar, araştırmanın amacının belirlenmesinde, çalışma tasarımında, edit edilmesinde bazen hayalet yazar ("ghost writer") / profesyonel yazar aracılığı ile yazılmasında ciddi rol oynarlar. Böylelikle çalışmanın kendi ürünleri ile ilgili istedikleri sonuca ulaşmasını sağlarlar. Bu müdahaleler sonucunda oluşan sapma öylesine dikkatli ve ustaca gerçekleştirilir ki çoğu kez anlaşılmaz.

2. Bilimi saklamak ("Hiding science")

Firmalar bilime / bilgiye şekil vermekte başarısız olduklarında (çalışmadan firmanın istemediği bir sonuç çıktığında) bu kez de istemedikleri bilginin yayımlanmasını engellemeye çalışır. Bu çabalar ile gün ışığına çıkmayan bilgilerden bilim dünyası ve kamuoyu çoğu kez haberdar olamamaktadır.

3. Bilime saldırmak ("Attacking science")

Firmalar çıkarlarına uygun olmayan makalelere karşı onlara zarar verecek gayri meşru saldırılarda bulunmaktadır. Bu çalışmaların metodolojileri, veri analizleri, değerlendirme süreçleri aslında dayanaksız biçimde eleştirilerek okuyucunun, sağlık otoritelerinin ve kamuoyunun gözünde çalışmaların değeri düşürülmektedir. Bu saldırılar o kadar farklı kaynaklar kullanılarak yapılır ki araştırmacının tüm bunlarla başa çıkması mümkün olmamaktadır.

4. Bilim insanlarını taciz etmek ("Harassing scientists")

Aleyhte makaleler hedef alındığı gibi, araştırmacılar da çeşitli saldırıların hedefi olabilmektedir. Araştırmacılara dayanaksız suçlamalar yönelmek, araştırma sözleşmesine uymamakla suçlamak, firmayı ticari kayba uğratmak iddiası ile tazminat davaları açmakla tehdit etmek iyi bilinen örneklerdir.

5. Bilimi ambalajlamak ("Packaging science")

Ambalajlamanın en iyi bilinen örneği, ürün lehine derleme makale yazdırmaktır. Konsensüs raporlarının bir kısmı da bu nitelikte olabilmektedir. Bilim insanlarının görüşlerinin dengeli biçimde oluşturulması yerine konsensüs panelleri, ağırlıklı olarak ilaç ya da ürün lehine görüş verecek kişilerden oluşturulmaktadır. Bilimsel konuları hak ettiklerinden çok daha önemli "hot topic"ler haline getirme, bir ürünün popülerleştirme çalışmasının bir parçası olabilmektedir.

6. Bilimi yönlendirmek ("Spinning science")

Firmalar bilimsel çalışma sonuçlarını yorumlamak yerine araştırmanın orijinaline sadık kalmadan ekonomik çıkarları doğrultusunda sonuçları yönlendirilebilmektedir. Kamuoyunu etkilemekte uzman olan halkla ilişkiler şirketleri bu amaçla devreye sokulmakta, bazı çalışmaların aşırı önemsenmesi, bazı çalışmaların ise değersizleştirilmesi için uğraş verilmektedir.

Aşağıda bu stratejileri gerçek öyküler üzerinde inceleyeceğiz.

Dr. Thomas J. Walsh olayı

20. yüzyılın son yarısında bağıışıklık sistemi baskılanmış hastaların mantar enfeksiyonlarında kullanılan en önemli ilaç Venezüella'daki Orinoco nehrinde bulunan sporlardan üretilen amfoterisin B idi. Bu ilacın ender görülen ancak ciddi yan etkisi, bazı hastalarda böbrek yetmezliğine yol açmasıdır. Oldukça ucuz bir ilaçtır.

1990'larda bir ilaç firması daha etkin ve yan etkisi daha düşük yeni bir mantar ilacı keşfettiğini öne sürdü. FDA, 1994 ve 1995'te kamuya açık iki toplantıda üretici firma için çalışan bilim insanlarını ve yeni ilacın klinik çalışmaları yapan NIH'de görevli akademisyeni dinledi.

Bu toplantılarda NIH'de görevli ve ABD'nin mantar hastalıklarında önde gelen bilim insanlarından biri olan Dr. Thomas J. Walsh, yeni ilacın denendiği hasta serisini sundu. FDA komitesi bu çalışmaya iki eleştiri getirdi. Hasta grubu, kemoterapi alan kanser hastalarından lökosit sayısı düşük olan ve 4 gün ısrarlı ateşi olan hastalardan oluşmuştu. Bu hastalarda mantar enfeksiyonu olup olmadığına dair bir inceleme yapılmamıştı. İkinci eleştiri ise kontrol ilacı olarak kullanılan amfoterisin B dozunun düşük olmasıydı. Dr. Walsh 0.6 mg/kg amfoterisin B dozunun standart tedavi dozu olduğunu öne sürse de FDA komitesindeki uzmanlar 0.6-1 mg/kg dozunun daha uygun olacağını belirttiler. Dr. Walsh bu iki eleştiriye karşı *aspergillus* enfeksiyonunun saptanmasının çok güç olduğu ve daha yüksek dozda amfoterisin B'nin böbrek yetmezliği riski taşıdığı için tercih edilmediği açıklamalarında bulundu.

Oysa Dr. Walsh'ın da yazarlardan biri olduğu, dört yıl önce yayımlanmış bir çalışmada, amfoterisin B'nin *aspergillus* enfeksiyonu için etkin dozu 1.0-1.5 mg/kg olarak önerilmişti. Bu makalede 0.6 mg/kg'lık dozun yetersiz olacağı bilgisine de yer verilmişti. Bu eleştirilere rağmen sonuçta FDA komitesi, Dr. Walsh'ın yaptığı açıklamalardan tatmin oldu ve Dr. Walsh'ın sunduğu klinik çalışmanın yöntemini uygun bularak onayladı.

Bu onay sayesinde yeni ilaç için çok merkezli çalışmalar yapılmasının önü açıldı. İlk çok merkezli klinik çalışma Fuzisawa Corporation sponsorluğunda yapıldı ve amfoterisin B (0.6 mg/kg) ile Fuzisawa Corporation firmasının ürettiği yeni ilaç AmBisome (3 mg/kg), 687 hastada karşılaştırıldı. Sonuçlar, Dr. Walsh'ın birinci isim olduğu bir makale ile NEJM'de

yayımlandı (Walsh, 1999). Mortalite, amfoterisin B grubunda %10.5, AmBisome grubunda %7.3 olarak bulundu. Çalışma AmBisome'un amfoterisin kadar etkin olduğunu ancak, daha az nefrotoksik olduğunu bildirdi.

Haziran 1997'de Dr. Walsh FDA'ya bir sunum yaptı ve AmBisome'un invaziv mantar enfeksiyonlarının önlenmesinde ve mantar enfeksiyonuna bağlı ölümlerin azaltılmasında amfoterisin B'den daha etkin olduğunu belirtti. Bu sunumdan birkaç saat sonra FDA komitesi AmBisome'u daha etkili ve daha az toksik bir ilaç olarak onayladı. Oysa bir FDA istatistikçisi bu çalışmanın uygun bilimsel bir temele dayanmadığı itiraz notunu yetkililere iletmişti. Buna rağmen Haziran 1997'de AmBisome, FDA tarafından onaylanmış oldu. Bundan bir ay sonra Dr. Walsh, bir konferansta hekimlere AmBisome'un kanserli hastaların invaziv mantar enfeksiyonlarında amfoterisin B'den daha etkili tek ilaç olduğunu ilan etti.

AmBisome çalışması NEJM'de yayımlandıktan sonra derginin editörü makaleyi eleştiren mektuplar aldı. Üç Alman bilim insanı amfoterisin B dozunun 1 mg/kg olması gerektiği eleştirisinde bulunarak, kontrol grubundaki daha yüksek ölüm oranının kullanılan dozun düşük olmasına bağlı olabileceğini öne sürdü (Fisher, 1999).

2001 yılında British Society for Haematology, Dr. Walsh'ın çalışmasında amfoterisin B'nin düşük doz kullanılması yüzünden AmBisome lehine bir yanlılık oluştuğu konusunda hekimleri uyardı.

AmBisome'un FDA onayından iki yıl sonra Dr. Walsh, Merck firması ile yeni bir mantar ilacını araştırmak üzere sözleşme imzaladı. Dr. Walsh tıpkı bir önceki çalışmada olduğu gibi Merck'in yeni ilacı Candidas (caspofungin) için de FDA'yı mantar enfeksiyonu kanıtlı kanser hastaları yerine ateşi olan ve lökosit düzeyi düşük kemoterapi alan kanserli hastalarda çalışmaya ikna etti. Merck için çalışan bilim insanları ile birlikte Dr. Walsh'ın hazırladığı çalışma protokolü, 3.0 mg/kg AmBisome (oral) ile 50 mg/kg Candidas (intravenöz) karşılaştırılması şeklindeydi.

Candidas(caspofungin) çalışması Eylül 2004'te NEJM'de yayımlandı. Mortalite, Candidas grubunda %10.8, AmBisome grubunda %13.7 idi. Candidas, AmBisome kadar etkin, daha az toksik bir ilaç olarak bildirildi (Walsh, 2004). FDA, Candidas'ı Eylül 2004'te onayladı.

Tıpkı AmBisome yayınında olduğu gibi NEJM'in editörü pek çok bilim insanından bu çalışmayı da eleştiren mektuplar aldı. Eleştiriler bu kez de AmBisome dozunun düşük olmasına odaklanıyordu (**Kontoyiannis, 2005; Marty, Lowry, 2005**).

Prof. Dr. Curt Furberg, AmBisome ve Candidas çalışmalarının ikisini de değerlendirdikten sonra şunları yazdı: "...Tartışmalı karşılaştırmalar içeren çalışmalar tasarladığınızda herkesi yanıltma riski oluşturuyorsunuz; FDA gibi düzenleyici kurumları, hekimleri ve hastaları..." (**McGarity, Wagner, 2008**).

Buraya kadar olan ve bir hekimin kolay kolay öğrenemeyeceği iki klinik araştırmanın perde arkasını özetlersek; oldukça saygın ve etkili bir akademisyen olarak Dr. Walsh iki yeni ilacın FDA onayı almasına öncülük etmiş ve bunu yaparken her iki ilacın çalışmasında aynı yöntem zayıflıklarından yararlanmıştır. Peki niçin?

Dr. Walsh tam gün NIH çalışanıydı ve bu çalışmaların yapıldığı yıllarda Fuzisawa veya Merck ilaç firmaları ile hiçbir ilişkisi yok diye biliniyordu. NIH ve FDA rutin bir işlem olarak kendi elemanlarına ve çalışmalarını onay için sunan bilim insanlarına herhangi bir firma ile finansal ilişkilerinin olup olmadığını sormaktadır. Dr. Walsh, her iki kuruma bu firmalarla maddi ilişkisi olmadığını bildirmişti. Oysa daha sonra Fuzisawa yetkilileri tam tersi açıklamalarda bulundular (**Wilmann, 2006a**).

NIH gizli bir soruşturma gerçekleştirdi ve Dr. Walsh'ın firmalarla düzinelerce NIH'e bildirmediği maddi kazanç sağlayan anlaşmalar yaptığı ortaya çıktı (**Willman, 2006b**). Soruşturma sonunda büyük itibar kaybı yaşayan Dr. Walsh önemli bir ceza almadan bu işten sıyrılmayı becerdi!

AmBisome ve Candidas çalışmaları çok kritik sorunları gözler önüne serdi: İlaç firmalarının gizli amaçları, çalışmanın yanıtlamak istediği soruya, yöntem seçimine, veri toplama biçimine, verilerin yorumlanmasına, sonuçların sunulmasına sinsice emdirilebilir. Bu öyle bir ustalıklarla yapılmaktadır ki çok katmanlı mikro yanlışlıkları okuyucunun fark etmesi imkansızdır. Sıradan bir hekimden çok daha sofistike hakemler bile akran değerlendirme ("peer review") sürecinde bu müdahaleleri gözden kaçırabilir. Öte yandan çıkar çatışması ("conflict of interest") açıklaması zorunluluğu işe yarayan bir sistem değildir. Bilim insanları ve sponsor firmalar önemli finansal ilişkilerini ve çıkar çatışmalarını rahatlıkla gizleyebilmektedirler. Okuyucuların bu olası

ilişkileri ve yanlışlıkları fark etmeleri mümkün değildir (**Shamoo, Resnik, 2004**).

2005 yılında yapılan bir ankette ABD'de 320 bilim insanının %15'i sponsor baskısı ile çalışmalarının tasarımını, yöntemini ya da sonuçlarını değiştirdiklerini itiraf ettiler (**Wadman, 2005; Weiss, 2005**).

Günümüzde FDA tarafından onaylanmış pek çok klinik çalışma, ilaç endüstrisi tarafından yürütülmekte ve pek çok hekim ve bilim insanı bu iş için firmalardan ücret almaktadır.

Pasif sigara içiciliği, tütün endüstrisi ile bağı bulunan bilim insanlarının yayınlarında %74 oranında zararsız bulunmuştur. Bu oran, tütün endüstrisi ile bağı bulunmayan bilim insanlarının yayınlarında ise yalnızca %13'tür (**Barnes, Bero, 1998**).

Kemoterapi ilaçları ile ilgili olumsuz sonuç bildirme oranı, kar amacı gütmeyen kurumların desteklediği araştırmalarda %38, ilaç şirketlerinin desteklediği çalışmalarda ise %5 olarak saptanmıştır (**Friedberg, 1999**).

Tıp alanında endüstriye danışmanlık yapan akademisyen sayısı o kadar çoktur ki bir oran vermek imkansız hale gelmiştir. 1996 yılında yayımlanan bir çalışmada, tıp alanındaki akademisyenlerin en az %25'inin endüstriden araştırma desteği aldığı ve bu kişilerin yarısının yıllık gelirlerinin ¼'ünden fazlasının endüstri tarafından karşılandığı bildirilmiştir (**Blumenthal, 1996a**).

NEJM editöryal makalelerin yazarlarının firmalar ile herhangi bir finansal ilişki içinde olmaması kuralını getirdiğinde editöryal makaleler dramatik biçimde azaldı. Hatta romatoloji ve dermatoloji alanlarında finansal ilişkisi olmayan bir bilim insanı bulmaları neredeyse imkansız hale geldi. NEJM daha sonra bu kuralını 10.000 ABD Doları'ndan daha büyük miktarda finansal ilişkisi olanlar şeklinde değiştirmek zorunda kaldı (**Drazen, 2002**).

Vioxx olayı

Veri yorumlanmasındaki çarpıtmaların en meşhur örneklerinden biri Merck firmasının Vioxx çalışmasıdır (**Michaels, 2005**). Merck için çalışan bilim insanları, firma sponsorluğunda yapılan "postmarketing" klinik çalışmanın (bir ilacın FDA onayı alıp piyasaya verilmesinden sonra yapılan ilacın satışını artırmaya yönelik klinik çalışmalar) istatistik sonuçlarına baktıklarında Vioxx'u kullanan kişilerde

naproksen kullananlara kıyasla kalp krizi riskinin 5 kat daha yüksek olduğunu gördüler. Çalışmanın plasebo kolu yoktu. Bu durumda bu veri iki türlü yorumlanabilirdi: 1- Vioxx kalp krizi riskini %400 arttırmaktadır. 2- Naproksen kalp krizi riskini %80 azaltmaktadır. İkinci olasılık pek inanılır gibi olmamasına rağmen Merck'in istatistikçileri Naproksen'in kalp krizini azalttığı yorumunu tercih ettiler. Böylece Vioxx piyasada 5 yıl daha kaldı. Ne zaman ki Vioxx ile plasebo'yu karşılaştıran bir başka "postmarketing" çalışması, Vioxx alanlarda kalp krizi riskinin iki kat arttığını gösterdi, ilaç piyasadan çekildi. FDA'da çalışan bir bilim insanı, Vioxx'un beş yıl içinde 80.000-130.000 kalp krizinden sorumlu olduğunu bildirmiştir (McGarity, Wagner, 2008).

Dr. Aubrey Blumsohn olayı

İngiltere Sheffield Üniversitesi'nden Dr. Aubrey Blumsohn, 2002 yılında Procter and Gamble firması ile bedeli 180.000 İngiliz Sterlin'i olan bir çalışma protokolü imzaladı. Firmanın en çok satan ilacı actonel'in yaşlı kadınlarda kullanımı ile kemik kırıkları arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı (Revill, 2005a).

Firmanın bu çalışmayı yapmak istemesinin özel bir nedeni vardı. Son zamanlarda yayımlanan pek çok çalışmada Actonel'in kemik "turnover" supresyon oranının %30-40'larda pik yaptığı gösterilmişti. Actonel'in piyasada yarıştığı diğer firmanın ürünü Fosomax'ın kemik "turnover" supresyon değeri, actonel'den daha güçlüydü. Procter and Gamble, kemik "turnover" oranının daha fazla azaltılmasının klinik olarak bir işe yaramayacağını göstermek ve supresyon oranının %30-40'larda olmasının yeterli olduğunu kanıtlamak istiyordu.

Dr. Blumsohn'un laboratuvarına üç yıl boyunca Actonel kullanan binlerce kadından alınan kemik biyopsileri geldi. Her birinde kemik "turnover"ına bakıldı ve bu kadınlarda kemik kırığı olup olmadığı izlendi. Çalışma tamamlandığında ham veriler firma tarafından ABD'ye götürüldü ve çalışma kodu firma istatistikçileri tarafından burada kırıldı. Dr. Blumsohn'un sonuçları incelemesine kör ("blind") olarak izin verildi: Dr. Blumsohn'a hangi supresyon oranının hangi oranda kemik kırıkları ilişkisi olduğu gösterilmedi.

Çok doğal olarak Dr. Blumsohn firmanın yaptığı istatistik analizlerini görmek istedi. Bu talep oldukça ilginç gerekçelerle reddedildi. Procter and Gamble, Dr. Blumsohn'a kullandıkları istatistik yöntemleri öğrenmesinin zaman alacağını, özel bir eğitim

gerektirdiğini ve buna gerek olmadığını bildirdi.

Birkaç ay sonra Dr. Blumsohn, sonuçların firma için çalışan iki bilim insanı tarafından Minneapolis'te önemli bir kongreye bildiri olarak gönderildiğini öğrendi. Bu kongrede sonuçlar firmanın yaptığı istatistik analiz ile sunuldu. Kongreden bir iki gün sonra Dr. Blumsohn firmadan bir mektup aldı; Procter and Gamble makalenin yazılması için bir profesyonel yazar (hayalet yazar) ile anlaşmıştı. Gerekçe olarak da bu kişinin Actonel verisi ve firmanın anahtar mesajına aşina olduğu yazılmıştı! (Revill, 2005b). Çalışma hayalet yazar tarafından yazıldıktan sonra Dr. Blumsohn'un ismi ile yayımlanmak üzere bir dergiye gönderilecekti.

Dr. Blumsohn hemen itiraz etti. Yaptığı çalışmanın verilerini görmeden, istatistik analizini yapmadan ve tanımadığı bir kişi tarafından yazılmış bir makalenin kendi ismi ile yayımlanmasını kabul etmedi. Yoğun tartışmalardan sonra Dr. Blumsohn'a bir firma çalışanın bilgisayarında çalışmanın ilgili grafikleri gösterildi. Dr. Blumsohn bu kısa ve yetersiz inceleme imkanında bile analizde taraflı davranıldığını; verilerin %40'ının analizde kullanılmadığını fark etti. Bunların eklenmesi ile firmanın kendi ilacı lehine vardığı sonucun değişebileceğini öne sürdü. Büyük uğraşlardan sonra firma, bu verilerin de analize girmesini kabul etmek zorunda kaldı (Revill, 2005a; Revill, 2005b). Olay basına yansdı, büyüdü. Firma, yaptığı basın açıklamasında veriler üzerinde manipülasyon yaptığı iddiasını reddetti. Dr. Blumsohn'un baş araştırmacı da olsa 'firmaya ait olan verilere' ulaşmasının engellenmesinin endüstrinin yasal hakkı olduğu iddia edildi (Revill, 2005b).

Bu olay bize bir veri tabanı üzerinde istatistik analizle manipülasyon yapılabileceğini açıkça gösterdi. Özellikle baş araştırmacı, firmanın istatistiksel analiz sürecinin dışında tutulduğunda manipülasyon daha kolay yapılmaktadır. En önemlisi ise baş araştırmacının verilere ulaşması firma tarafından engellenebilmektedir.

Bu olaydan sonra "International Committee of Medical Journal Editors" kurallarını yenileyerek araştırmacılardan verilere ulaşmaları kısıtlayacak sözleşmelere imza atmamalarını istemişse de maalesef bu kural bağlayıcı olamamakta ve sorun büyüyerek devam etmektedir.

2004 yılında tıp fakültesi yöneticilerine yapılan bir ankette, üniversitelerde özel firmaların sponsorluğunda yapılan çalışmalarda, firmaların yaptığı istatistik analizlerin makaleye konmasına izin

verilip verilmediği sorulduğunda %24 olumlu, %49 oranında olumsuz yanıt alındı. Tıp fakültesi yöneticilerinin %29'u ise bu konuda bilgi sahibi değildi (Mello, 2005). Aynı ankette, makalelerin yayımlanmaya gönderilmeden önce firmalar tarafından incelenmesine ve düzeltmeler yapmasına izin verilip verilmediği soruldu. %50 olumlu, %40 oranında olumsuz yanıt alındı. Tıp fakültesi yöneticilerinin %10'u ise bilgilerinin olmadığını belirtti (Mello, 2005). İlaç firmalarının bilim insanları ile yaptıkları sözleşmelerde verilerin kendi onayları dışında yayımlanmasını engelleyecek maddeler koymasına izin verilip verilmediği sorulduğunda %41'i izin verildiğini, %34'ü ise izin verilmediğini bildirdi. %24'ünün bu konuda bilgisi yoktu (Mello, 2005).

Şirket sahibi araştırmacılar ve Bayh-Dole Patent Yasası

Son yıllara özgü bir diğer gelişme de piyasada kısa sürede ürüne dönüştürecek konularda çalışan araştırmacıların kendileri için şirketler kurması ya da iş adamlarının bu tür bilim adamlarını bularak onlarla ortak şirketler kurmasıdır (Weintraub, Barrett, 2006; Jacops, 2006). Bu durum yanlılık oluşturan ciddi bir sorundur. Bilim insanı bir şirket sahibi ya da ortağı olarak araştırma yapmaktadır!

1980'de ABD'de Bayh-Dole Patent Yasası çıktıktan sonra üniversitelerde kamu bütçesi ile yapılan araştırma sonuçlarından çıkan buluşlara patent alma yolu açıldı Bu yasa üniversite özel sektör işbirliğine yeni bir açılım sağladı. (Washburn, 2005a; Angell, 2005; Krinsky, 2003). Üniversiteler ve araştırma hastaneleri kendi patent portfolyolarını ve ticari çıkarlarını yönetecek birimler kurdular (Abelson, Saul, 2005; Bell, 2005).

Bayh-Dole yasası ile üniversitelerin federal araştırma fonunu yitirmeden ürün ve buluşları ticarileştirmesine ('teknoloji transferi') izin verilmiş oldu. Üniversitelerde çalışan bilim insanları ise yeni ürün ve aletleri test etmek üzere kendi şirketlerini kurmaya başladılar ("start-up companies"). Bayh-Dole yasasının biyoteknolojinin gelişmesine katkıda bulunduğu öne sürülür, ancak hastaların yansız tıbbi bilgiye muhtaç olduğu, akademisyenlerin sorumluluğunun ise bu bilgiyi üretmek olduğu unutulmamalıdır. Ana amacı hissedarlarına kar dağıtmak olan şirketler dünyası, çok karmaşık ilişki ağları ile etik olmaktan uzak bir sağlık endüstrisi yaratmaktadır.

Harvard Üniversitesine bağlı Massachusettes Eye And Ear Infirmary'den bir araştırmacı, bir klinik

çalışmada A vitamini içeren bir göz damlası (kendisinin yeni kurduğu şirketin ürünü) kullandı. Bu çalışmada, araştırmacının kendi ilacı lehine sonuçlar elde etmek için pek çok manipülasyon yaptığı ortaya çıktı (Leary, 1989; Gosselin, 1988). Toplanan veriler hiçbir zaman yayımlanmadı ve son analizde ilacın plaseboya kıyasla etkili olmadığı anlaşıldı. Ancak, araştırmacının kurduğu şirket hisse senedi satışlarından çalışma süresince en az 1 milyon ABD Doları kazanmıştı (Gosselin 1988).

Bir diğer olay 1999 yılında yaşanan Jesse Gelsinger olayıdır Bu hastaya Pensilvanya Üniversitesi'ne bağlı bir enstitüde gen tedavisi uygulandı. On sekiz yaşındaki Jesse Gelsinger bu deneysel tedavi sonrasında öldü. Enstitü başkanının, gen tedavisi araştırmasını yöneten kişi olması ve aynı zamanda araştırmayı finanse eden şirketin büyük ortaklarından biri olması kamuoyunda ciddi rahatsızlık yarattı (Bok, 2003).

Firmalar çalışmalarını kime yaptırıyor?

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları (SAK) ("Contract research organization" CRO) yeni bir iş kolu olarak çalışmalara hasta sokmak üzere hekimleri iletişim ağlarına ("network") bağlayan özel araştırma şirketleridir. Endüstri, üniversitelerin firma sponsorluğunda yapılan araştırmalar üzerindeki kısmi kontrol mekanizmalarından tamamen kurtulmak için klinik çalışmaları üniversite hastanelerinden özel sağlık sektörüne kaydırmaktadır. Bu yeni sistemde özel sektörde çalışan pek çok klinisyen SAK'lar aracılığı ile çalışmalara dahil edilmeye başlanmıştır (Angell, 2005; Kassirer, 2005). SAK'lar akademik hastaneler dışında, özel sektörde çalışan hekimlerin, özellikle ilaç çalışmalarına, bireysel olarak girebilmesi için çeşitli imkanlar yaratmıştır (Angell, 2005). Bu tip hekimlerin büyük çoğunluğu teknik bağlamda eğitilmiş araştırmacılar değildir. Bu kişiler genellikle 'kendilerine söyleneni yapan' hekimler olarak ilaç çalışmaları için yeni ve büyük bir kaynak haline geldiler (Angell, 2005). Hekimler çalışmaya soktukları hasta başına para almaya başladı. 2001'de yapılan bir çalışmada, hasta başına yaklaşık 7000 ABD Dolar'ı ödendiği, hızlı hasta dahil edildiğinde bonus ödemeler (teşvik primleri) yapıldığı saptandı (Angell, 2005; Eliot, 2001). SAK'lar aracılığı ile yapılan araştırmaların istatistik analizleri SAK'ların ya da ilaç firmalarının kendi istatistikçilerine yaptırılmaktadır. Her bir araştırmacının veri analizi ve istatistiksel analize katılması söz konusu değildir (Meier, 2004). Bu hekimlerle yapılan

sözleşmelerde verileri hatta kendi verilerini bile analiz etmeleri ve yayımlamalarına izin verilmemektedir (**Meier, 2004**). İlaç firmalarının tercih ettikleri bu yeni yol, NEJM'nin editörü tarafından endüstrinin ilaçlarının lehine sonuçlardan emin olmak için araştırma sisteminde kontrolü ele geçirmesi olarak nitelendirilmiştir (**Angell, 2005**).

1990-2001 yılları arası incelendiğinde firma destekli araştırmaların akademik merkezlerde SAK'lara kaydı açıkça gösterilmiştir (**Steinbrook, 2005; Bodenheimer, 2000**).

SAK'lar yeni bir iş alanı olarak giderek büyümüş ve normatif değerler üzerinden araştırma yürüten akademik merkezlerin kontrollü ortamları yerine manipülasyona çok kolay imkan veren yeni bir araştırma atmosferi yaratmışlardır (**Bodenheimer, 2000**).

Üniversiteler de bu kayışa maalesef ilaç firmalarının desteklediği araştırmalar üzerindeki kontrol mekanizmalarını azaltarak, firmaların araştırmalara daha rahat müdahale etmelerine imkan tanımak üzere yanıt vermiştir (**Washburn, 2005b; Angell, 2005**). Üniversiteler etik değerler adına gelir kaybına tahammül edemediler!

Hayalet yazarlar

İlaç firmaları araştırmaların yazılması için makalenin yazarlar listesinde görülmeyen hayalet/profesyonel yazarlar kullanmaktadır. Genellikle genç ve parlak bilim insanları olan bu kişilerden, çalışmanın veri analizi ve istatistik değerlendirmesini firmanın istekleri doğrultusunda yapması ve makalenin bu doğrultuda yazılması istenmektedir. Hayalet yazar(lar) işini bitirdikten sonra makale çalışmayı yapan tanınmış bilim insanlarının isimleri ile yayımlanmak üzere bir dergiye gönderilmektedir. Makalede isimleri görülen yazarların genellikle çalışma tasarımına, veri toplanması ve analizine çok sınırlı bir katkısı olmaktadır. Bunun yerine ücreti karşılığında saygın isimlerini sunmaktadırlar! Makalede isimsiz hayalet yazara teşekkür de bulunmadığından okuyucu durumu hiçbir zaman öğrenememektedir.

Bilim insanlarına hayalet yazarın kaleme aldığı metni gözden geçirmeleri ve kendi isimleriyle bir dergiye göndermeleri için ortalama 3000-5000 ABD Dolar'ı ödenmektedir (**Kassirer, 2005**).

İlaç firmaları beğenmedikleri makaleler hakkında editöre mektup yazmak üzere de hayalet yazarları kullanmaktadır. Hatta hayalet yazarların misafir

yazarın yazı stilini başarı ile taklit ettikleri bilinmektedir (**Healy, 2004**). Hayalet yazarları profesyonel şirketler aracılığı ile bulmak oldukça kolay olmaktadır. Bu tip şirketlerin verdikleri reklamlarda, hazırladıkları materyaller arasında "klinik çalışmaları, derleme makaleleri, bildirileri, dergi eklerini, ürün tanıtım broşürlerini, uzman yorumlarını ve "text-book" bölümlerini" saymaktadır (**Kassirer, 2005**).

1998 yılında, Zoloft isimli antidepresan hakkında yazılan makaleler incelendiğinde elli beşinin bir hayalet yazar şirketi aracılığıyla ve geriye kalan kırk birinin koordine edilmeden yazıldığı anlaşıldı.

2006 yılında bir makalede, önemli akademisyenlerin isimleri ile yayımlanmış endüstri sponsorlu çalışmaların %90'ının aslında hayalet yazarlar tarafından kaleme alındığını gösterildi (**Vedentam, 2006**).

Bu bulgular bize ciddi bir etik kusur olan hayalet yazarlığın bir sistem haline geldiğini ve yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir.

Daha ötesi hayalet yazar kullanan bilim insanlarının diğer bilim insanlarına kıyasla üç kat daha fazla makale yayımladıkları ve bu tip makalelerin diğerlerinden üç kat daha fazla atıf aldığı gösterilmiştir (**Healy, 2004**).

Hayalet yazarlığın bilim ve akademi normları ile bir ilişkisinin bulunmadığı açıktır (**Kassirer, 2005**). Hayalet yazarlık dergi editörlerinin kabul etmediği bir uygulamadır. Ancak saptanması oldukça zordur (**Tierney, Gerrity, 2005**).

Hayalet yazarlık süreçlerine daha yakından bakıldığında bazen bir bilim insanının hayalet yazarın yazdığı metni okuduktan sonra ismini vermekten vazgeçtiği (**Bodenheimer, 2000a**) ancak bu metnin bir süre sonra bir başka bilim insanının ismi ile yayımlandığı (**Healy, 2004**) görülmektedir. Bilim insanları bazen hayalet yazarın yazdığı metin üzerinde çok ciddi düzeltmeler/değişiklikler yapmakta ancak, bunlar firmanın çıkarları ile bağdaşmıyorsa dikkate alınmamaktadır (**Healy, 2004**). Eğer bilim insanı ile firma arasında hayalet yazarlık yüzünden ciddi bir anlaşmazlık çıkarsa firma çalışmayı yayımlamaktan vazgeçebilmekte ve araştırmayı çöpe atabilmektedir (**Kassirer, 2005**).

Hayalet yazarlığın iyi bilinen örnekleri olarak kilo kaybettirici ilaç Fen-phen (**Rampton, Stauber, 2001**) ve antidepresan Efexor'un yan etkilerinin gizlendiği (**Healy, 2003**) makaleler verilebilir.

Redundan / gereksiz makaleler

İlaç firmalarının bir diğer tekniği de redundan (ihtiyaç fazlası) yayınlardır. Tek bir çalışmanın sınırlı verisinden çok sayıda makale yayımlayarak ürünleri hakkında giderek büyüyen bir ilgi ve kanıt üretimi havası yaratılmaktadır (**Gabe, Bury, 1996**). Redundan yayın çok uzun süren çalışmalar için kaçınılmaz olabilir, ancak sponsor firma aynı çalışmayı farklı yazarların isimleri ile farklı dergilerde çapraz referans vermeden yayımlarsa bu durumda sanki birbirinden bağımsız çalışmalarla ürünlerinin desteklendiği algısı yaratılmış olmaktadır. Meta-analizlere alınan bu çalışmalar tek bir sonucun çok abartılı bir etki yapmasına yol açmaktadır (**Kassirer, 1995; Angell, 1995**). Bu durum dergi editörleri tarafından iyi bilinmesine rağmen önlenememektedir (**Kassirer, Angell, 1995**).

Bilim insanları bilimin çarpıtılmasına neden alet oluyor?

Bilim insanları niçin ilaç firmalarının amaçları uğruna bilimin yanlış yönlendirilmesine neden olmaktadır? Yanıt basit; çıkar çoğu kez de maddi çıkar uğruna.

İlaç firmalarına konsültan ya da uzman görüşü vermek üzere çalışan bilim insanlarının yıllık kazancı kabaca yarım milyon ABD Doları olarak hesaplanmıştır (**Parloff, 2005**).

Basılmış biyomedikal araştırmaların yaklaşık %25'inde sponsor ilaç endüstrisidir (**Bekelman, 2003**). ABD'de iki ulusal anketin sonuçlarına göre önemli üniversitelerdeki akademisyenlerin %25'i endüstriden destek almaktadır ve araştırma yürüten firmaların %90'ının üniversite ile ilişkisi vardır. Akademisyenlerin %50'si firmalardan konsültan ücreti almıştır (**Blumenthal, 1996a; Blumenthal, 1996b**).

Dr. Sheldon Krinsky, endüstrinin araştırma sistemindeki yerinin bilim adamları ile toplum arasında ciddi çıkar çatışması yaratacak önemli bir sorun düzeyine ulaştığını yazmıştır (**Krinsky, 2003**). Akademisyenler ticarileştikçe araştırma değerleri artık bilim değerleri tarafından değil piyasa değerleri tarafından yönetilmektedir (**Krinsky, 2003; Bradley, 2000; Shamoo, Resnik, 2004**).

Üniversitede kadrolu bilim insanlarının yol açtıkları etik sorunlar kamuoyuna yansımaya başlayınca 2002'de National Academies of Science (NAS), "Integrity in Scientific Research" isimli raporu yayınladı ve çıkar çatışması açıklaması başta olmak

üzere pek çok yeni kural getirildi. "Integrity in Scientific Research" raporu küçük de olsa bir etkide bulundu. Örneğin, ABD'nin önemli bir bilim adamı çıkar çatışması kuralına uymadığı, finansal ilişkisi olduğunu açıklamadan bir tıbbi cihaz lehine makaleler yazdığının anlaşılmasından sonra Neuropsychopharmacology dergisinin editörler kurulundan istifa etmek zorunda kaldı. Maalesef bu tür örnekler çok azdır ve tüm çabalara rağmen çıkar çatışmalarının yarattığı etik sorunlar artarak devam etmektedir.

Bety Dong olayı

1987 yılında Boots ilaç firması, hipotiroidizmde çok kullanılan Synthroid isimli ilacının piyasada jenerik ilaçlara karşı önemli pazar kaybına uğraması üzerine yeni bir çalışma yaptırmaya karar verdi. San Francisco'da California Üniversitesi'nden Dr. Betty J. Dong ile 256 000 ABD Doları tutarında bir sözleşme imzaladılar. Yapılacak çalışma Synthroid ile piyasada yarışan diğer ilaçların biyoeşdeğer olup olmadığını araştıracaktı. (**Krinsky, 2003; Washburn, 2005a; Birch, Cohn, 2001**). Sözleşmede tüm verilerin gizli olduğu ve Boots'un izni olmadan yayımlanamayacağı şeklinde bir madde vardı (**Krinsky, 2003**). Dr. Dong sözleşmesini imzalamadan önce bu madde ile ilgili endişelerini dile getirdi. Firma yetkilileri sözel güvence vererek, kendisini verilerin yorumlanması konusunda kısıtlamayacaklarını ifade ettiler. Kuşkusuz bu sözel güvencenin yasal geçerliliği yoktu. Çalışma altı ayda tamamlandı ve Synthroid ile piyasadaki diğer jenerik ilaçlar biyolojik olarak eşdeğer bulundu. Bunun anlamı, Boots'un öne sürdüğü Synthroid'in diğer jenerik ilaçlardan daha etkin olduğu argümanının geçersiz kalmasıydı. Boots çalışma sonuçlarını reddetmeyi tercih etti ve sonuçların güvenilir olmadığını öne sürerek Dr. Dong'u üniversite yöneticilerine şikayet etti (**Birch, Cohn, 2001**). Üniversitede bir soruşturma komisyonu kuruldu. İki bağımsız bilim insanı görevlendirildi. Denetçilerden biri çalışmada kolaylıkla düzeltilebilecek minör hatalar saptadı. Diğer ise çalışmanın düzgün yapıldığını, Boots'un eleştiri ve iddialarının aldatmaya yönelik, kendi çıkarları ile ilişkili olduğunu bildirdi.

Dr. Dong çalışmasını JAMA'ya gönderdi. Beş hakem değerlendirmesinden sonra yayımlanmaya kabul edildi. Bu aşamada Boots, Dr. Dong'u sözleşme dışı davranmakla suçladı ve firmanın bu yayından sonra uğrayacağı ekonomik kayıpları tazmin etmek üzere mahkemeye vermekle tehdit etti. JAMA'ya da Dr. Dong'un çalışmasını eleştiren bir mektup yazarak

basılmamasını talep etti. Üniversitenin avukatları da Dr. Dong'a çalışmayı yayımlamamasını önerdi. Aksi takdirde kendisini mahkemede savunmayacaklarını belirttiler. Kendi üniversitesinin avukatlarını da yanında bulamayan Dr. Dong makalesini geri çekti.

Firma Dr. Dong'un verilerini Boots için çalışan bilim adamlarına teslim etti ve bu kez sonuçlar Synthroid lehine bulundu! Çalışma bu haliyle, firma için çalışan bilim insanlarından birinin editörü olduğu başka bir dergide yayımlandı. Bu yayında Dr. Dong ve arkadaşlarına en azından verileri topladıkları için teşekkür bile edilmemişti.

Bu yayından bir yıl sonra Dr. Dong ile görüşen bir gazeteci öyküyü Wall Street Journal'da yayımladı. Bunun üzerine FDA, firmayı Dr. Dong'un çalışmasını yayımlamasını engellemekle suçladı. Güç durumda kalan Boots, Dr. Dong'un analizlerini kendi ismi ile başka bir çalışma olarak yayımlamasına izin verdi. Dr. Dong çalışmasını 1997'de JAMA'da yayımladı. Boots 1997 Nisan ayına kadar Synthroid ilacı ile aynı derecede etkili ancak, çok daha ucuz jenerik ilaçların kullanılmaması sayesinde, yılda 336 milyon ABD Doları kazandı (Bok, 2003; McGarity, Wagner, 2008).

Cleveland Klinikte Çıkar Çatışması Örnekleri

Bir çalışma, sponsor firmanın sözleşme aracılığı ile kontrol ettiği bir araştırma ise ya da ilaç firması için çalışan bilim insanları araştırmaya ciddi katkıda bulunmuşlar ise bu durumun çalışma yayımlandığında, açıklanması gerekir. Buna rağmen bilim insanları çalışmalarını genellikle sponsorluk ilişkilerini açıklamadan yayımlamaktadır (Krimsky, 2003; Anderson, 2001; McCrary, 2000). Dergilerin bu yöndeki talepleri (çıkar çatışması açıklamaları) yaygın olarak görmezden gelinmektedir. Üstelik bazı dergiler bu konuya tamamen duyarsız kalmakta ve yazarlardan çıkar çatışması açıklaması talep etmemektedir. Çıkar çatışması açıklamasının yanlış ya da eksik yapıldığı anlaşılan yazarları cezalandırmak dergi editörleri için neredeyse imkansızdır.

Dr. Jay Jadav, Cleveland Klinik'te çalışan bir bilim adamıydı. Özel bir kan filtresi keşfetti. Bu filtre damar stentlerine yerleştirildi ve karotid arter cerrahisine alternatif bir tedavi yöntemi olarak bilim dünyasına sunuldu. Dr. Jadav patent almak üzere çalışma arkadaşları ile birlikte bir şirket kurdu. Bu şirket daha sonra 40 milyon ABD Doları karşılığında başka bir şirkete satıldı. Dr. Jadav yeni şirketten keşfin sahibi

olarak ödemeler almaya devam etti. Dr. Jadav Cleveland Klinikte filtrelili stentlerle ilgili pek çok klinik çalışma yaptı. Bu yayınların hiç birinde Dr. Jadav'ın çıkar çatışması bilgileri tam olarak yer almadı (Rutchick, 2006). 2006 yılında etik sorunlara yol açtığı için Cleveland Klinik, Dr. Jadav'ın işine son verdi (Treffinger, 2006).

Dr. Nancy Olivieri olayı

Dr. Nancy Olivieri Toronto Çocuk Hastanesi'nde pediatri uzmanı olarak çalışmaya 1980'lerin ortalarında başladı (Shuchman, 2005; Krimsky, 2003; Weber, 1998). Bu hastane Toronto Tıp Fakültesi ve Harvard Tıp Fakültesi ile afiliye idi.

1988'de Dr. Olivieri, Kanada Sağlık Araştırmaları Enstitüsü'nden aldığı bir destek ile talasemili hastalarda deferiprone isimli yeni bir ilaç için pilot çalışma yaptı. Bu pilot çalışmanın uzun dönem izlem çalışmasını yapabilmek için aynı kuruma tekrar başvurdu, ancak, destek alamadı.

Bunun üzerine Dr. Olivieri araştırma desteği için büyük bir firmaya, Apotex'e yöneldi. Apotex firması çalışmaya destek vermeyi kabul etti ve Deferiprone isimli ilacın jeneriğini üretti. Çalışma 1993'te başladı. Üç yıl sürdü. Çalışma sözleşmesinde Dr. Olivieri'nin tüm verileri firmaya vermesi ve izin almadan yayımlanmaması maddesi yer almıştı.

Apotex, 1994 yılında Dr. Olivieri'yi kendilerine veri vermemekle suçladı. Apotex firması ile Toronto Üniversitesi'nin ilişkileri çok iyi idi. Firmanın üniversiteye ciddi mali desteği vardı.

Dr. Olivieri'nin Apotex ile yaşadığı sorunlar büyüyerek devam etti. Firma sürekli olarak çalışmanın verilerini denetlemek istiyor Olivieri bu talepleri karşılamıyordu. Bir aşamada Olivieri kendisine destek olmalarını istemek üzere konuyu çalıştığı hastanenin yöneticilerine götürdü ise de karşılık bulamadı.

Olivieri, 1995 yılında, NEJM'de Deferiprone'un standart ilaç Desferal kadar etkili olduğunu, ancak oral bir ajan olduğu için hastalar tarafından daha kolay kullanıldığını ve önemli yan etkileri olmadığını bildiren makalesini yayımlandı (Shuchman, 2005).

Ancak, Dr. Olivieri uzun dönem izlemde ilacın bazı hastalarda hiç işe yaramadığını gördü. Yeni bir çalışma ile bu durumu araştırmak istedi. Bu çalışma için de Apotex desteğine başvurdu. Firma yetkilileri yeni çalışmayı desteklemeyi önce kabul ettiyse de

Olivieri'nin hastalara imzalatıldığı aydınlatılmış onam belgelerindeki "Deferiprone hastaların küçük bir kısmında etkili olmaktadır" cümlesini görünce çalışmayı desteklemekten vazgeçtiler. Apotex firması Dr. Olivieri'yi uzun dönem verilerini açıklamaması için uyardı ve aksi halde yasal yollara başvuracaklarını bildirdi (**Shuchman, 2005**).

Dr. Olivieri 1996'da, ABD'de Hematoloji Kongresi'nde Deferiprone ile ilgili daha önceki sonuçlarının uzun dönemde değiştiğini ilacın etkinliğinin uzun dönemde ciddi olarak azaldığını ve önemli yan etkiler (hepatik fibrozis) ortaya çıktığını bildirdi. Kongrede bulunan Apotex firması için çalışan bir bilim adamı (Dr. Spino) söz alarak, Dr. Olivieri'nin görüşlerine karşı çıktı ve kendisinin bu verileri sunma yetkisinin olmadığını dile getirdi. Kongredeki tebliğinden hemen sonra Dr. Olivieri hastane yönetimine şikayet edildi ve Olivieri'nin bölüm başkanlığı görevine son verildi.

1998'de Dr. Olivieri Hematoloji Kongresi'nde sunduğu yeni bulgularını içeren makalesini NEJM'de yayımladı. Bunun üzerine ilaç FDA tarafından onaylanmadı ancak, Kuzey Amerika dışında 25 ülkede onay aldı ve kullanıldı (**Shuchman, 2005**).

Dr. Olivieri olayı bize firmaların çıkarları söz konusu olduğunda toplum yararını kolaylıkla askıya alabildiklerini bir kez daha göstermiştir. Firmalar kendi ürünlerine zarar verecek bilginin kamuoyuna ulaşmaması için her türlü yola başvurmakta ve bilim insanlarına baskı uygulamaktadır.

AneuRx stent olayı ve asla yayımlanmayan çalışmalar

AneuRx stenti, FDA onaylı aort anevrizmalarında kullanılan bir stenttir. Üretici firmanın ve stenti kullanan hekimlerin FDA'ya gönderdikleri yan etki raporlarını topluca inceleyen üç FDA bilim insanı, Michigan Tıp Fakültesi'nden bir başka akademisyen ile birlikte stent kullanılan hastaların kısa ve uzun dönem mortalitelerinin geleneksel cerrahi tedavi gören hastalardan daha yüksek olduğunu bildiren bir çalışmayı Journal of Vascular Surgery dergisine gönderdiler. Çalışma hakem incelemesinden sonra yayına kabul edildi ve derginin web sayfasında "online" olarak yayımlandı. Bunun üzerine stenti üreten firma, FDA'ya gönderilen yan etki raporlarının çalışma için kullanılmayacağını, bunların ticari sır olduğunu ve firma onayı olmadan yayımlanamayacağını iddia etti. FDA makaleyi geri çekmek zorunda kaldı ve bu çalışma bir daha yayımlanmadı (**Mathews, Burton, 2004**).

Avandia olayı

Nissen ve ark., JAMA'da 2010 yılında yayımlanan makalelerinde, Rosiglitazone isimli ilaçla ilgili RECORD ("Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation glycemia in diabetes") adlı klinik çalışma hakkında yürütülen senato soruşturması sonuçlarını özetledi (**Nissen, 2010**). Soruşturma sonucunda, üretici Glaxosmithkline (GSK) firmasının ilacın diabetiklerde kardiovasküler riskleri arttırdığını yıllar önce saptanmış olmasına rağmen hastalar ve FDA'nın uyarılmadığı anlaşıldı. Tam aksine GSK yöneticileri, Avandia (rosiglitazone)'nın açtığı kardiovasküler riskleri minimize etmek üzere stratejiler uygulamıştı (**Nissen, 2010; DeAngelis, Fontanarosa, 2010; Harris, 2010a, Harris2010b**). Avandia olayı bir kez daha ilaç firmalarının daha çok kar elde edebilmek için bilimsel araştırma sonuçları ile oynadıklarını ve hastaları riske attıklarını göstermiştir.

Nissen ve ark.,'nın JAMA'da yayımlanan makalesi üzerine derginin editörü DeAngelis, Avandia olayı ile ortaya çıkan etik dışı, hileli tutumları açıklamaya çalışan aşağıda yer verdiğim soruları sordu: 1- Prestijli bir derginin akademisyen olan hakemi niçin etik standartları hiçe sayarak kendisine değerlendirmesi için gönderilen bir makaleyi gizlilik kurallarını çiğneyerek kar amacı güden bir firma ile paylaşır? 2- Bir ilaç firmasının hekim olan yöneticileri, niçin görmeleri yasak olan hakem değerlendirmesi sürecindeki bir makaleyi temin edip buradaki gizli bilgileri kendi firmalarının lehine, rakip firmaların aleyhine kullanmak için çaba gösterir? 3- Kar amaçlı bir firmada çalışan bir hekim niçin firmanın bu etik dışı davranışına ortak olur / hoş görür / durdurmaya çalışmaz? 4- Bir araştırmacı niçin orijinal çalışma planında yer almayan bir teklifi kabul ederek klinik çalışmanın ara sonuçlarını rapor etmeye ikna olur? 5- Çalışmada gözlemci olarak görev yapan bir hekim ilacın olası zararlarını görmesine rağmen niçin sessiz kalır? 6- Bir dergi, veri yönetimi ve istatistiksel analizin doğru ve etik olduğundan emin olmadan bir çalışmayı niçin yayımlar? (**DeAngelis, Fontanarosa, 2010**)

Soruların kendisi yanıtlarından daha önemli aslında. Çünkü yanıtı biliyoruz artık: Para, para, para, para, para, para.

Mahkeme salonlarından sızanlar

Son yıllarda kamuoyuna mal olmuş pek çok dava dokümanı bilim insanları tarafından incelenerek endüstrinin klinik araştırmaları çarpıtma yollarının iyi anlaşılması için makale konusu yapılmaktadır.

Pfizer ve Parke-Davis şirketlerinin endüstri dokümanlarını inceleyen iki çalışmada (**Guidelines on postmarketing surveillance, 1988; Lise, 2003**) misafir ve hayalet yazarlık örnekleri ayrıntılı olarak saptanmıştır.

Yakın zamanda Merck and Co Inc.'e rofecoxib isimli ilaçları nedeniyle açılan dava belgeleri kamuoyu ile paylaşıldı (**Ross, 2008**). Bu belgeler incelendiğinde pek çok makalenin Merck için çalışan bilim insanları tarafından yayına hazırlandığı ve ardından bir 'dış yazar' (genellikle ünlü bir akademisyen) ile ilişkiye geçilerek makalede misafir yazar olarak bu kişinin yer almasını sağladıkları görüldü (**Ross, 2008**) (Resim 2).

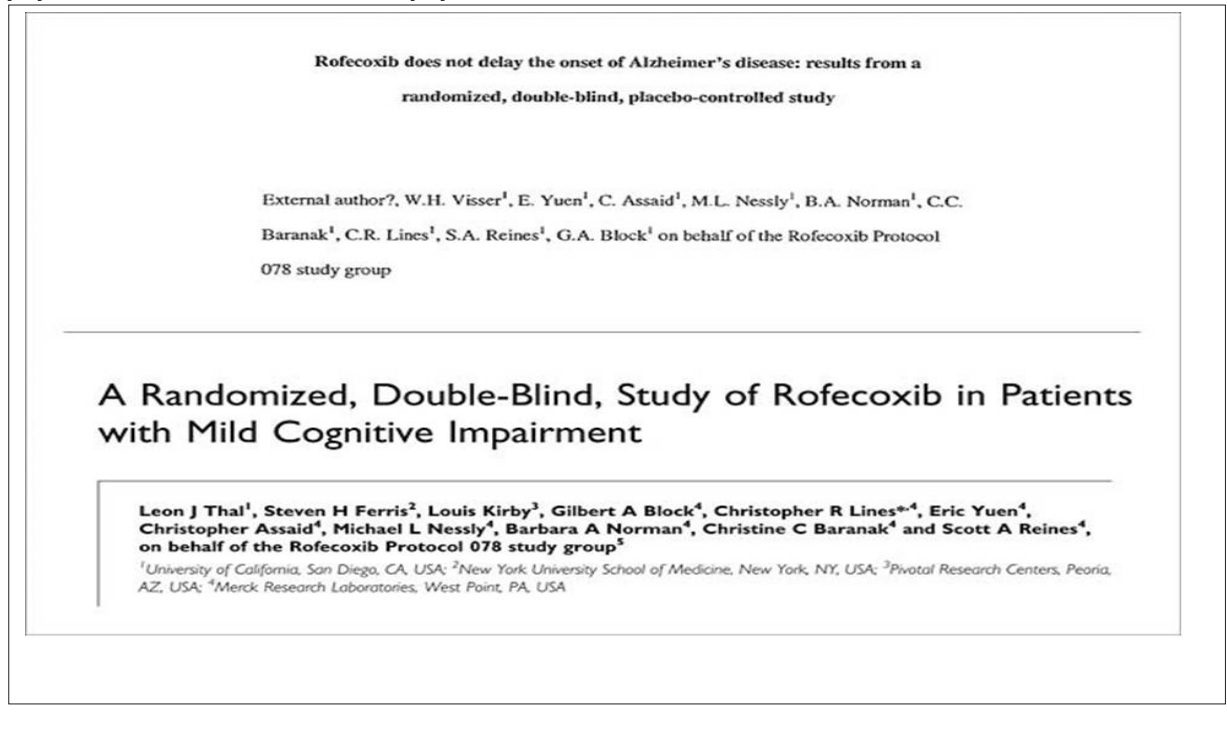
Merck'in 078 çalışması (rofecoxib'in hafif bilişim bozukluğu olan kişilerde Alzheimer hastalığının başlamasını geciktirip geciktirmediğini araştırarak çift kör, randomize çalışma) temel olarak Merck çalışanları tarafından tasarlandı ve gerçekleştirildi. Resim 2'de makalenin "draft" (taslak) ve basılmış versiyonları görülmektedir (**External author, 2004; Thal, 2005**). Taslakta dış yazar ("external author") şeklinde ilk isim boş bırakılmış, sonradan makale yayımlandığında burada birinci, ikinci ve üçüncü isim olarak üç akademisyen misafir yazar olarak konmuştur. Bu isimlerden sonra da Merck için çalışan bilim insanlarının isimleri sıralanmıştır.

Merck'in e-posta trafiği mahkemede incelendiğinde bir Merck çalışanının taslağı gönderdiği bir akademisyene "..Bence yaptığınız katkılardan dolayı siz birinci isim olmalısınız..." diye yazdığı saptanmıştır (**Lines, 2004**). Aslında bu misafir yazarın makaleye neredeyse hiçbir katkısı olmamıştır. Taslak ile basılan makale incelendiğinde çok az değişiklik olduğu görülmektedir. Bu durum tipik bir misafir yazarlık örneği olarak ciddi etik ihlal kusuruyla mahkeme konusu olmuştur.

Aynı çarpıtma Merck'in 901 protokollü çalışmasında da yaşandı (**Ross, 2008**). Rofecoxib ile Naprokseni karşılaştıran çalışmada Merck'in iç yazışmaları, makalenin Merck çalışanlarınca yazıldığını ve sonradan Avrupa'daki ve Asya'daki bazı akademisyenlerin isimleri ile basıldığı gösterildi (**Lines, 2004**).

Merck'in ADVANTAGE çalışması da (Vioxx ile Naprokseni karşılaştıran) Merck çalışanları tarafından tasarlanmış, sponsorluğu Merck tarafından yapılmış, çalışmayı Merck gerçekleştirmiş ardından bir akademisyene "sizinle makale üzerinde çalışmak istiyoruz" şeklinde yaklaşmıştır (**Berenson, 2005**). Bu akademisyen çalışmanın aslında Merck tarafından yazıldığını, kendisine edit için gönderildiğini itiraf etmiştir (**Berenson, 2005**).

Resim 2. Hayalet yazarlık belgesi. Merck çalışanları makaleyi yazdıktan sonra ilk isim olarak "external author" yeri açmış, daha sonra misafir yazarlar bularak makaleyi onların ismi ile yayımlamıştır (alttaki makale yayımlanmış halidir).



Vioxx'un gastrointestinal etkilerini araştıran VIGOR çalışması da pek çok benzer sorun içermektedir (**Bombardier, 2000**). Yazarların ve Merck'in NEJM'de yayımlanan eleştirilere verdikleri yanıtlar endişeleri giderememiştir (**Curfman, 2005; Bombardier 2006; Reicin, 2006**).

Mahkeme incelemeleri Merck'in çok sayıda çalışma (010, 029, 033, 034, 035, 040, 041, 044, 045, 050, 058, 068, 072, 085, 088-VIGOR-, 090, 097, 098, 102-ADVANTAGE-, 103, 120, 121, 901 ve 902) protokollerinin Merck tarafından başlatılan ve

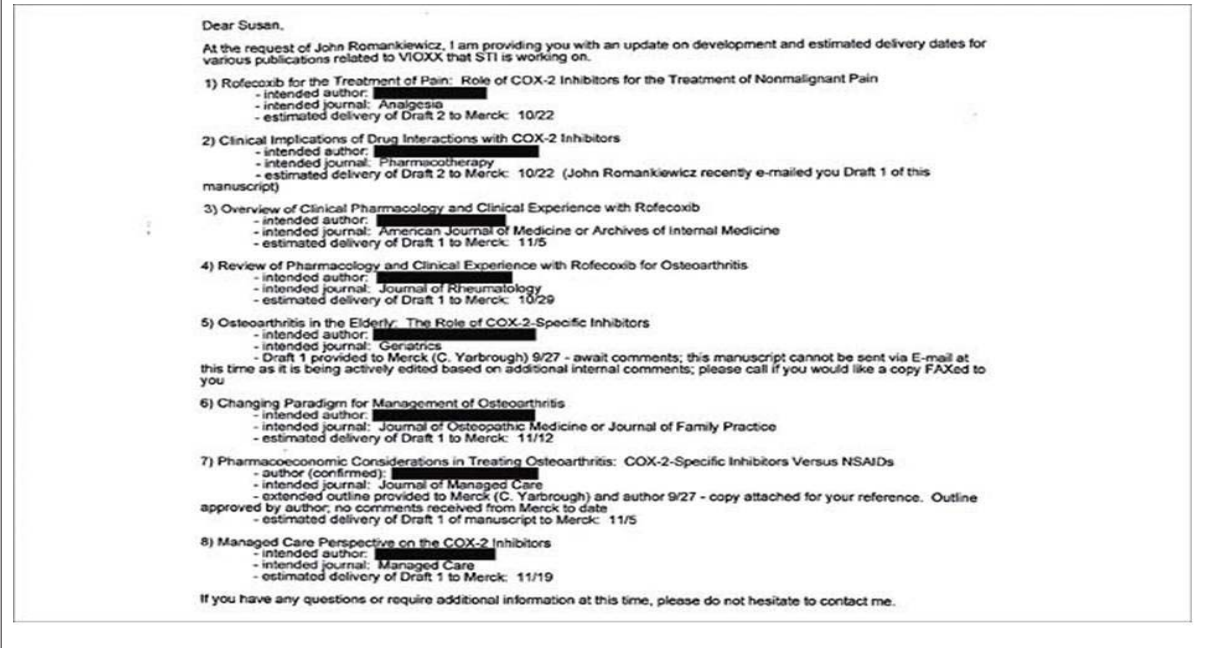
sonradan çeşitli dış akademik yazarların davet edilmesiyle (çoğu kez bu isimlerin birinci isim olduğu) bastırılan makaleler olduğunu gösterdi (**List of current article, 2000**).

Mahkeme incelemeleri Merck'in makaleleri için makale yazan şirketleri kullandığını açığa çıkardı (**Ross, 2008**). Örneğin, Resim 3'te işi tıbbi makale yazmak olan Scientific Therapeutics Information isimli şirketin bir Merck çalışanına yazdığı mektup görülmektedir. Bu mektuptan makalenin taslak metnini hazırladıkları ve edit için Merck çalışanına

Resim 3. Bir hayalet yazarlık firmasından ilaç firmasına gönderilen ısmarlama makalenin tamamlanmış olduğunu bildiren mektup



Resim 4. Merck'in Scientific Therapeutics Information firmasına Rofecoxib ile ilgili ısmarladığı makalelerin listesi



gönderdikleri anlaşılmaktadır (Johnson, 2000). Tipik bir hayalet yazarlık örneği olarak VIOXXC-1 çalışması, aslında çalışma ile 'yazmak' dışında hiçbir ilgisi olmayan profesyonel yazarlara yazdırılmıştır.

Aynı şirketin Merck'e gönderdiği bir e-postada rofecoxib ile ilgili sekiz makalenin bu firma tarafından hazırlandığı görülmekte ve planladıkları birinci isim yazarlar (misafir yazarlar) da belirtilmektedir (Resim 4) (Kistner, 1999). Resim 5, Merck'in 23.841 ABD Doları karşılığında Health Science Communications isimli profesyonel makale yazım şirketine kardiyoloji alanında 20 sayfalık bir derleme makale yazdığını göstermektedir. Derleme, yazarlarını bulmak dışında yayına gönderilmeye hazır halde Merck'e teslim edilmiştir (Broder, 2001a). Nefroloji ve aile hekimleri için de iki ayrı derlemenin ısmarlandığı görülmüştür (Broder, 2001b; Broder, 2001c).

İlginç bir ayrıntı olarak e-posta kayıtlarından Scientific Therapeutics Information firmasının ücreti karşılığında hakemlerden gelen eleştirileri ve önerileri de yanıtladıkları anlaşılmıştır (Schad, 2001).

Merck profesyonel yazım firmalarına hazırlattığı derleme makaleleri görüş almak üzere bazı bilim insanlarına "honoraria" (onursal ücret) ödeyerek okutmaktadır. Bu iş için 750-2500 ABD Doları ödemektedir (Ross, 2008).

Çıkar çatışması açıklamaları açısından da Merck firması maalesef çok düşük standart sergilemektedir. Merck'in basılmış 96 çalışması incelendiğinde, yirmi dört klinik araştırmanın yirmi ikisinde (%92)'sinde Merck'in sponsor olduğunun açıklandığı, yetmiş iki derleme makalenin %50'sinde Merck'in sponsorluğundan hiç bahsedilmediği görülmüştür (Ross, 2008).

Tohumlama ("seeding") çalışmaları

Bir ilaç/ürün FDA onayı aldıktan sonra bu ilacın pazar payını artırmak üzere aslında bilimsel bir amaç taşımayan klinik çalışmalar yaptırılmaktadır. Bu tip çalışmalarda, birincil amaç ilacın pazarlanmasıdır (Hill, 2003; Guidelines on postmarketing surveillance, 1988). Firmalar, tohumlama çalışmaları adı verilen bu klinik araştırmalar sayesinde piyasaya sürdükleri yeni ilaçları hekimlere 'çalışma' adı altında kar getiren bir şekilde kullandırmaktadır.

Merck'in Vioxx (rofecoxib) için yaptığı ADVANTAGE çalışması (Lisse, 2003) böyle bir çalışmadır (Hill, 2008). Bu çalışma için araştırmacılara ilacın gastrointestinal yan etkilerinin araştırılacağı söylenmiştir (Proceedings of the ADVANTAGE, 2008). Çalışmaya altı yüz araştırmacı katılmıştır. İki bin iki yüz yetmiş iki hastaya naproksen, 2785 hastaya Vioxx verilmiştir. Üç ay süren çalışma FDA'nın Vioxx'u onaylamasından iki ay önce

Resim 5. Sipariş derleme makale belgesi

health science
COMMUNICATIONS

Submitted by: Health Science Communications, Inc.
16 W. 22nd Street, 7th Floor
New York, NY 10010

Attention: Susan Baumgartner, PharmD
Marketing Manager
Analgesic & Anti-inflammatory
Therapeutic Business Group
US Human Health Division
Merck & Co., Inc.
UG2A-96
351 North Sunnyside Pike
North Wales, PA 19454-2505

Contact: Michael Broder
Telephone: 212-822-6764
Facsimile: 212-462-2831
Email: mbroder@hsci.com

HSC Job Code #: TBD

Title of Project: REVIEW MANUSCRIPT #1 for Cardiology Audience
Author(s): TBD
Submission Date: December 2001
Length of Manuscript: Twenty (20) pages, double spaced, plus references and charts/figures/tables
Number of Graphics: Six (6) charts/figures/tables
Number of Revisions: Two
Scope of Work: From manuscript development to journal submission
Re-Submission: Will constitute a revised estimate if to a new journal
Deliverable: Manuscript draft with charts/tables/figures for initial author review;
journal-ready manuscript for author submission to journal

Program Total: \$23,841.00

başlamıştı. Sonradan mahkeme dokümanlarında yer alan Merck'in iç yazışmaları, firma için ADVANTAGE çalışmasının amacının Vioxx'un lansmanını yapmadan önce araştırmacılara alışkanlık kazandırmak olduğu anlaşılmıştır (Yarbrough, 1999). Vioxx belgeleri incelendiğinde, bu çalışmanın pazarlama bölümü sorumluluğunda tasarlandığı ve pazarlama amaçları doğrultusunda yapıldığı, verilerin pazarlama bölümünde toplanıp analiz edildiği anlaşılmıştır. Oysa hiçbir araştırmacıya pazarlama amaçlarından bahsedilmemişti. Bu çalışma için araştırmacı olarak birinci basamak hekimlerinin seçilmesi de pazarlama amaçlarına yöneliktir (Hill, 2008). Zira analjezi ve artrit reçetelerinin %60'ı birinci basamak hekimleri tarafından yazılmaktadır (McKines, 1999). Merck'in ADVANTAGE çalışmasından ilk çıkan makalenin birinci isim yazarı Dr. Jeffrey R. Lisse (bir akademisyen) "...ben sadece edit yaptım.." demişti (Berenson, 2005). Merck'in firma içi raporlarında bu çalışma sayesinde, hekimlerin Celebrex yerine Vioxx reçete etme alışkanlığı kazandıkları ve amaçlarına ulaştıkları bilgisine yer verilmişti (Hill, 2008).

Hiç çarpıcı olmayacak biçimde ADVANTAGE "top ten" dergilerden birinde yayınlandı. Bu yayında en az bir büyük hata/suç vardır: Hastaların aydınlatılmış onamı alınırken çalışmanın gerçek amacı söylenmemiş, hastalar aldatılmıştır. ADVANTAGE çalışması mahkemeye konu olmasaydı, şirket içi yazışmalar görülmeseydi, aslında bir tohumlama çalışması olduğu hiçbir zaman anlaşılamayacaktı.

Tıbbi literatür pek çok tohumlama ("seeding") çalışması ile dolu olmasına rağmen bunları kanıtlamak çok güçtür.

Tıbbi literatürün yanlılık sorunu: Pozitif sonuçlu çalışmalar yayımlanmaktadır!

Sonuçları çarpıcı ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmış olan çalışmaların daha çok yayımlanma imkanı elde ettiği pek çok araştırma ile gösterilmiştir. Tıbbi literatürün pozitif sonuçlar lehine yanlı olması çok ciddi bir zayıflıktır.

Health Technology Assessment (HTA) 2000 ve 2010 yıllarında iki raporunda yayın yanlılığının ciddi bir sorun olduğu sonucuna varmıştır. Sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olan ya da pozitif olan çalışmaların yayımlanma olasılığı, sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ya da negatif olan çalışmalara kıyasla çok daha yüksektir (Hopewell, 2009; Song, 2000).

Bu sorun özellikle sağlık alanında politika belirleyen kişiler tarafından dikkate alınmalıdır. Kanıta dayalı sağlık hizmeti adı altında yürütülen programların temel aldığı meta-analizler ve sistematik derlemeler yanlı bilgiler içeriyorlarsa, ilaçların / tedavi yöntemlerinin / tıp teknolojilerinin etkinlikleri gerçekte olduklarından daha etkin gösteriliyorsa, bunlara dayanarak geliştirilen sağlık hizmeti güvenilir ve geçerli olmayabilir. Pek çok çalışma ile bu durumun sistematik derleme ve meta - analiz sonuçlarına yanıltıcı nitelikte yansdığı gösterilmiştir (Song, 2010;

Connor, 2008; Turner, 2008; Williamson, 2005).

2008 yılında NEJM'de yayımlanan bir makalede FDA tarafından onaylanmış antidepresanlarla ilgili yetmiş dört çalışma incelendi (**Turner, 2008**). Toplam otuz sekiz çalışmada sonuçlar antidepresan ilaçların etkin olduğu göstermişti: Bu pozitif sonuçlu çalışmaların otuz yedisi en saygın dergilerde yayımlandı. Diğer otuz altı çalışmada antidepresan ilaçlar etkili bulunmadı. Negatif sonuçlu bu çalışmalardan yalnızca üçü yayımlanmıştı. Bu durumda antidepresan ilaçların etkinliği ile ilgili literatürde toplam kırk çalışma yer almaktadır. Bunlardan bir derleme makale hazırlandığında otuz yedi pozitif sonuca karşın yalnızca üç negatif sonuçlu çalışma irdelenerek antidepresanların etkili olduğu rahatlıkla ilan edilecektir. Oysa otuz üç negatif çalışma yayın şansı bulamadığı için ulaşılan bu sonuç yanlıdır; yanıltıcıdır.

Öte yandan dili İngilizce olmayan çalışmaların etkisi oldukça zayıftır. Meta-analiz ve sistematik derlemelere İngilizce olmayan çalışmaların alınmaması da önemli bir yanlılık sorunudur (**Song, 2010**).

Sonucu negatif çalışmalar (ilaçları/tedavileri etkisiz olarak bildiren) pozitif çalışmalardan çok daha ender olarak yayımlandığından basılı literatür çoğu tedavi türü için ümit dolu bir tablo çizer. Bu duruma pek çok faktör yol açmaktadır: Negatif çalışmalar, genellikle dergi editörleri tarafından geri çevrilmiştir (**Olson, 2001; Connor, 2008**). Sponsorlar ve araştırmacılar negatif sonuçlanacak araştırmalara girişmemektedir (**Dickersin, 1990; Dickersin, Min, 1993**). Araştırmacılar negatif sonuçlu çalışmaları makale haline getirmemektedir. Oysa çalışmanın sorusu önemliyse negatif çalışma pozitif çalışmalar kadar değerlidir. Örneğin, 2008'de yayımlanan negatif sonuçlu bir çalışma bilime ciddi katkı yapmıştır. Sprung ve ark., septik şokta yaygın olarak kullanılan düşük doz hidrokortizonun plaseboya kıyasla sağkalımı artırmadığını göstermiştir (**Sprung, 2008**).

Daha önce ayrıntılı olarak belirttiğim üzere ilaç şirketlerinin desteklediği çalışmalarının pozitif sonuç vermesi diğer çalışmalara göre daha olasıdır. Bu sayede ilaç endüstrisi, neyin yayınlanacağı konusunda tıbbi literatür üzerinde ölçsüz bir etkiye sahip olmaktadır. (**Liesegang, 2008; Lexchin, 2003; Kjaergard, Nielsen, 2002**).

Bilindiği gibi günümüz araştırma paradigması tip I hata yapılmasını önlemeye dayanır. Negatif

sonuçlu çalışmaların yayımlanmasına imkan vermeyen yayıncılık sistemi, bu durumda, ironik biçimde, sürekli pozitif sonuçlu çalışmaları yayımlayarak literatürde tip I hata oranını artırmaktadır. Zira tip II hata sadece negatif çalışmalarda yapılabilir. Günümüz literatüründe tip II hata ile karşılaşılması ender bir durumdur; negatif sonuçlar ender olarak yayımlanmaktadır. Aşağıda ayrıntılı biçimde inceleyeceğim bir makalede loannidis, 1990 yılından bu yana yayımlanmış 45 en çok atıf alan çalışmanın %16'sının sonuçlarının, daha sonra yapılan başka çalışmalar ile tezat olduğunu göstermiştir (**loannidis, 2005b**). Bu oran bir anlamda en kaliteli araştırmalardaki tip I hata oranını göstermektedir (%16). Daha düşük profilli araştırmalarda bu oranın daha yüksek olması şaşırtıcı olmaz. Bu analiz ile tıbbi literatürde tip I hata oranı ciddi boyuttadır diyebiliriz.

Klinik çalışmalardaki seçici yayın ve yanlılık iddiaları klinik araştırmalarda saydamlık talebi doğurmuş (**Levin, 2005**), International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) klinik çalışmaların başladıklarında merkezi bir kayıt sistemine kaydedilmesini önermiştir. Pozitif ya da negatif tüm çalışma sonuçlarını elde edilebilir hale getirmek için yapılan bu öneri yeterli yankı bulamamıştır (**DeAngelis, 2004**). Bu sorunu aşmak için Dünya Sağlık Örgütü de devreye girmiş, tüm klinik çalışmaların prospektif olarak bir izlem merkezine kayıt yaptırmasını ("International Clinical Trial Registry Platform") önermiştir (**Hopewell 2009; Gülmezoğlu 2005**).

Aslında bir çalışma yapıldıktan sonra çalışmacının sonuçları yayımlamaması ciddi bir etik hatadır. Zira çalışmaya gönüllü olan insanlar ve çalışmanın finansmanını sağlayan kamu ya da özel sektör bu desteği bilginin üretilmesi ve yayımlanması için vermektedir. Bilgi kamuoyuna ulaşmıyorsa herhangi bir katkı da yapmamış demektir.

Tıbbi literatürün yanlılık sorunu: Negatif sonuçlu çalışmalar yayımlanmamaktadır

Yayın yanlılığı (pozitif sonuçlu çalışmaların daha hızlı ve daha çok yayımlandığı) uzun zamandır kanıtlanmış bir sorundur (**Dickersin, 1993; Easterbrook, 1991, Sterne, 1997; loannidis, 1998a; Chan, 2004a; Chan, 2004b; Chan, 2005**).

Çok atıf yapılan çalışmalar aslında seçilmiş pozitif sonuçlu çalışmaları temsil etmektedirler. Önemli dergiler bu tip çalışmaları tercih etmektedir. Pozitif

sonuçlu bir çalışmanın sonraki negatif sonuçlu çalışmalarla reddedilmesinin uzun yıllar aldığı gösterilmiştir (Young, 2008). Ünlü bir dergide basılmış bu tip bir çalışmanın aşırı etkisini düzeltmek genellikle sistematik derlemelere kalmaktadır (Goodman, 2008). Ancak, bu yıllar alabilir ya da sistematik derlemeler de daha önce bahsedilen zayıflıklarından dolayı aynı aşırı/yanlı sonuçları tekrarlayabilirler (Bassler, 2007; Ioannidis, 2008).

Literatürdeki negatif veri azlığı alarm verici düzeydedir (Young, 2008). Bazı alanlarda yayımlanmış çalışmaların neredeyse tamamı anlamlı sonuçlar göstermektedir (Kavvoura, 2007; Kyzas, 2007). Kanıtlanması güç olsa da seçici yayımlama ("selective reporting") önemli boyuttadır.

Tıp dergilerinin durumu oligopolisi çağrıştırmaktadır (Young, 2008). Yayımlanan makale sayısındaki artış ile üretilen veri sayısındaki artış oranı yayımlanan makalelerin aleyhindedir. Scopus indeksindeki dergilerde yayımlanan makale sayısı 1997'de 590,807'den 2007'de 883,853'e çıkmıştır. Aynı dönemde bilimsel araştırmalarda üretilen veri miktarında ve veri üretim hızındaki artış çok daha fazladır (Nature, 2008). Bu üretimi karşılayacak bir yayın politikası olmadığı apaçıktır. Zira saygın dergiler saygınlıklarını makale ret oranları ile kanıtlamaya çalışmaktadırlar. Saygın dergiler ilgi çekecek ve karlı reprint satışı getirecek makaleleri yayımlamaya çalışırlar. "Kazanan hepsini alır" anlayışı bilimsel çalışmaların büyük çoğunluğunun yayımlanması için küçük bir şans bırakmaktadır. Dergilerin seçici yayımlama, politikası 'en çok reddetme' yarışına dönüşmüş durumdadır. Haftada 170 makale basılmak üzere Nature'a gönderilmektedir. Bunların büyük bir kısmı hakemlere gönderilmeden editörler tarafından reddilmektedir. Nature dergisinin yayın kabul etme oranı %10'dur (Nature, 2008). Yılda 12,000 makale yayım için Science'a gönderilmektedir. Science dergisinin yayımlama oranı ise %8'dir (Science, 2008). Çoğu makale günümüz dijital çağında ironik olarak basılı sayfa sayısı ("printed page space") yetersizliği gerekçe gösterilerek ret edilmektedir. Aslında bu durum yapay bir talep kısıtlamasıdır!

2008 yılında yayın yanlılığı ("publication bias") ve sonuç yanlılığını inceleyen bir sistematik derleme yayımlandı (Dwan, 2008). Bu sistematik derleme yazarları aralarında Douglas Altman'ın da olduğu dünyanın önemli akademik merkezlerinde çalışan istatistikçiler ve bilim insanları tarafından yapılmıştır.

Bu sistematik derlemede, günümüzde meta-analizlerin ve sistematik derlemelerin öneminin artması üzerine yayın yanlılığı sorununun çok önemli bir hale geldiğini vurgulanmaktadır. Zira çok değer verdiğimiz meta-analizlerin sonuçları yayın yanlılığı nedeniyle değersiz olabilir!

Bu derlemede yayın yanlılığını konu almış on altı çalışma inceledi ve şu sonuca ulaşıldı: Pozitif ya da anlamlı sonuçların yayımlanma oranı anlamlı olarak yüksektir (Dwan, 2008).

Yayımlanmayan bilim: Gri literatür

Lüksemburg konvansiyonu ile tanımlanan gri literatür, hükümetlerin, akademik merkezlerin, biyomedikal özel sektörün ürettiği (basılı ya da elektronik formatta), ancak bir dergide yayımlanmamış literatür demektir. Örnek olarak kongre ve konferans bildirimleri, araştırma raporları, kitap bölümleri, yayımlanmamış araştırma verileri, tutum - görüş - plan dökümanları verilebilir (Hopewell, 2007).

Kongre ve konferanslarda bildiri olarak sunulan çalışmaların yaklaşık yarısı (%56) daha sonra (yaklaşık 3 yıl) tam metin olarak dergilerde yayımlanmaktadır. Bir başka deyişle çalışmaların yaklaşık yarısı hiçbir zaman yayımlanmamaktadır.

Yayımlanmayan bilgi yayımlanmış olan bilgide yanlılık sorununa yol açmaktadır. Pek çok çalışmada, gri literatürün sistematik derlemelere ve meta - analizlere dahil edilmemesi yüzünden önemli bir yanlılık sorunu yaşandığı gösterilmiştir (Mc Auley 2000, Sterne 2000). Gri literatür dahil edilmeden yapılan meta - analizlerde hemen her zaman tedavi etkisi abartılmaktadır.

2008 yılında yapılan bir Cochrane analizinde (Hopewell, 2007) yayımlanmış çalışmalarda tedavi etkisi, gri literatüre kıyasla daha büyük bulundu. Yayımlanmış çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuç bildirme oranı gri literatürden daha yüksektir. Bu nedenle gri literatürün sistematik derlemelerde ve meta - analizlerde değerlendirme dışı tutulması bu meta - analizlerin ve sistematik derlemelerin sonuç ve yorumlarının yapay olarak pozitif sonuçlar lehine olmasına yol açmaktadır. Özellikle az sayıda çalışma ile yapılmış olan meta - analizlerde bu tip bir yanlılık olma olasılığı ciddi bir sorundur (Egger 2003).

Gri literatürün meta - analizlere dahil edilmesi kolay değildir; ulaşılması çok güç ve zaman alıcı bir süreçtir. Öte yandan yayımlanmamış çalışmaların meta - analizlere dahil edilmesi bu çalışmaların

tamamlanmamış ve yöntem kalitesi belirsiz çalışmalar olma olasılığı nedeni ile eleştirilmektedir. 1990'ların başında yapılan bir ankette yayımlanmamış çalışmaların meta - analizlere alınıp alınmaması konusunda meta - analiz uzmanları / yöntem bilimciler ile dergi editörleri arasında ciddi görüş farklılığı ortaya çıktı (**Cook, 1993**). Birinci grup %78 oranında alınmalı derken dergi editörlerinin yalnızca %47'si bu görüşü destekledi.

Son yıllarda meta-analizlerin ve sistematik derlemelerin adeta kalıtsal biçimde sahip olduğu yanlılık sorununu azaltmak üzere gri literatürün sistematik derlemelere ve meta - analizlere dahil edilmesi çabalarına tanık olmaya başladık. Cochrane grubu gri literatürdeki yayımlanmamış, ancak bildiri olarak sunulmuş pek çok çalışmanın araştırmacıları ile kişisel ilişkiye geçerek bu çalışmaların verilerine ve sonuçlarına ulaşmakta, yöntem ve analizleri uygun olanları meta - analiz ve sistematik derlemelere almaya çalışmaktadırlar (**Hopewell, 2007**).

Yayımlanmış araştırma sonuçlarının çoğu yanlıştır

"Yayımlanmış araştırma sonuçlarının çoğu yanlıştır." Bu cümle bana ait değil. Ioannidis'in 2005 yılında PLoS Medicine'de yayımlandıktan sonra en çok indirilen makale unvanını taşıyan "Why Most Published Research Findings Are False" makalesinin vardığı sonucu buraya taşıdım (**Ioannidis 2005a**).

Prof. Dr. Ioannidis, kariyerini tıbbi literatürü yanlı, çarpık, uygunsuz ve yetersiz araştırmalardan arındırmaya adanmış önemli bir bilim adamıdır. Ioannidis "meta-researcher" olarak tanımlanmakta ve tıp araştırmalarının kalitesini değerlendirme konusunda dünyadaki en ünlü uzmanlardan biri olarak anılmaktadır.

Pek çok çalışması ile hekimlerin günlük tıbbi uygulamaları için dayanak oluşturan güncel araştırma sonuçlarının büyük bir kısmının aslında hatalı sonuçlar olduğunu göstermiştir. Çalışmaları bilim dünyasında büyük bir ilgi ve saygı uyandırmıştır. Yaşayan en etkileyici bilim insanlarından biri olduğu öne sürülmüştür.

Ioannidis, mevcut araştırma ve yayın sisteminin kronik biçimde yanlı bilgi ürettiğine ve bu bilginin kamuoyuna kabul ettirildiğine inanmaktadır. Ioannidis'e göre bilimsel araştırma çok karmaşık bir süreçtir ve araştırmacılar çoğu kez verileri yanlı yorumlamakta ya da yanlılığa yol açmaktadırlar. Bu sorun bazen bilinçsizce ya da kaçınılmaz olarak,

bazen de kişisel çıkarlar yüzünden oluşmaktadır. Yayınlardaki yanlılık bazen çok açıktır, bazense keşfedilmesi çok güçtür. Araştırmacılar çalışmalarını istedikleri sonuçları almak üzere gerçekleştirebilmektedir. Bilimsel sürecin nesnel olduğu öngörüsü pek çok örnek için doğru değildir. Bu sürecin her bir aşamasında sonuçları çarpıtmak mümkündür ve araştırmacılar bu yollara sıklıkla başvurabilmektedir.

Ioannidis, çalışmaları ile bilimdeki çarpıtmanın izole örneklerden ibaret olmadığını göstermiştir.

Bir ilacın ya da tıbbi müdahalenin etkin olduğunu gösteren bazı araştırmalardan sonra yapılan benzer çalışmalar tam tersi sonuçlanabilmekte ya da en azından orijinal çalışmanın iddia ettiği kadar güçlü sonuçlara ulaşamayabilmektedirler. Bu tür birbiri ile çelişen çalışma sonuçları klinik pratikte karmaşıklığa yol açmaktadır. Bu durumu açıklamaya çalışan pek çok çalışma yapılmıştır. Örnek sayısı küçük olan çalışmaların daha sonra büyük çalışmalarla farklı sonuçlara ulaşıldığı iyi bilinen bir konudur (**LeLorier, 1997; Cappelleri, 1996**). Bunun gibi, bazı epidemiyolojik çalışmalar ve randomize çalışmalar arasında da çelişkiler olduğu gösterilmiştir (**Benson, Hartz, 2000; Concato, 2000; Ioannidis, 2001a**). Ioannidis ise çok kritik bir sorunun yanıtını arayarak tam bu noktada devreye girmiştir: Çok sayıda atıf alan, etki gücü yüksek çalışmalar için de benzer bir durum olabilir mi?

Ioannidis, geçmiş on beş yılda yayımlanmış kırk dokuz en saygın (en iyi dergilerde basılmış ve en çok atıf almış) araştırmayı inceledi (**Ioannidis, 2005b**). Bu araştırmalar tıp dünyasında köşe taşı makaleler olmuştu. Sonuçları tüm dünyada uygulanan popüler tedavilere yol açmıştı. Örneğin, menopozdaki kadınlara hormon replasman tedavisinin verilmesi, E vitamini ile kalp krizi riskinin azaltılması, düşük doz aspirin ile kalp krizlerinin ve inmelerin önlenmesi. Ioannidis kırk dokuz makaleden kırk beşinin etkin tedaviler öneren çalışmalar olduğunu saptadı. Bu çalışmalardan otuz dörtünün öne sürdüğü iddialar daha sonradan başka çalışmalar ile yeniden test edilmişti. Yeni çalışmaların sonuçlarına göre, 14 (%41) indeks çalışmanın iddiaları ya yanlış ya da ciddi biçimde abartılı bulundu. Ioannidis, bize sonuçları kabul görmüş çalışmaların en az 1/3'ünün güvenilir olmadığını gösterdi.

Ioannidis'in bu çalışmasında 1990-2003 yılları arasında üç saygın dergide (NEJM, JAMA, Lancet) ya da impakt faktör değeri yediden yüksek diğer

saygın dergilerde (National Cancer Institute, Gastroenterolgy, Annals of International Medicine, Circulation gibi) yayımlanan ve 1000'den fazla atıf alan tüm klinik araştırmaları incelendi (**Ioannidis, 2005b**).

Bu kriterlere uyan her bir çalışma (indeks çalışmaları) saptandıktan sonra o çalışma ile aynı soruyu konu alan başka klinik çalışmalar olup olmadığı tarandı. Bulunan çalışmalardan örneklem büyüklüğü aynı ya da daha fazla olan çalışmalar ve çalışma tasarımı/yöntemi daha iyi olan çalışmalar değerlendirilmeye alındı.

Adı geçen dergilerde 1990-2003 yılları arasında yayımlanan 1000'den fazla atıf alan toplam yüz on beş makale saptandı (91'i NEJM, JAMA ve Lancet'te basılmıştı). Bunlardan kırk dokuzu bu çalışmanın amacıyla tanımlanan klinik çalışmalardı.

Kırk dokuz çalışmanın kırk yedisi NEJM, JAMA ve Lancet'te yayımlanmıştı. Kırk üçü randomize çalışma, dörtü prospektif kohort ve ikisi olgu serisiydi.

Kırk dokuz çok atıf almış indeks klinik çalışmadan kırk beşi bir tedavinin etkili olduğunu öne süren çalışmalardı. Bunlardan yedisinin (%16) sonuçları ile daha sonra aynı konuda yapılmış çalışmaların sonuçları tezat idi. Yedisindeki (%16) sonuçlar sonraki çalışmalardan daha güçlü etkinlik bildirmişti. Yirmisi (%44) sonraki çalışmalarla teyit edilmişti. On birinin ise (%24) sonradan benzeri bir çalışma yapılmamıştı.

Sonuç: "...en çok okunan ve tıp camiasını en çok etkileyen indeks klinik araştırma sonuçlarının çelişkili ya da abartılı olması ender bir durum değildir..."(**Ioannidis, 2005b**).

Son on beş yılda basılmış olan en çok atıf alan ve bir tedavinin etkili olduğunu gösteren klinik çalışmaların %16'sının sonuçları daha sonra yayımlanan çalışmaların sonuçları ile tezattır. %16'sının gösterdiği sonuçlar sonraki çalışmalarda benzer güçte etkili bulunmamıştır. Bu durum randomize çalışmalar için de geçerlidir.

Bu saptamalar, sonraki çalışmaların ilk indeks çalışmadan daha doğru olduğu anlamına gelmemelidir. Sonraki çalışmaların daha büyük ya da kontrol grubunun daha iyi olması bunların tamamen doğru, öncekinin tamamen yanlış olduğunu göstermez. Farklı sonuçlar için hastalık spektrumunun farklı olması gibi alternatif açıklamalar olabilir (**Lau, 1998**). Buna rağmen bu farklılıkların klinik uygulamalarda ciddi bir belirsizliğe yol açtığı yadsınamaz.

Aynı soruya yanıt arayan farklı çalışmalar tipik olarak birbirinin sonuçlarını tekrarlamaz. Bu farklılığın kendisi başlı başına ilginçtir, zira verilerin dikkatlice incelenmesi ve inandıklarımızın gözden geçirilmesi için eşsiz bir fırsat yaratırlar. Zaten sonradan tersi gösterilmiş pek çok çalışmanın atıf almaya devam ettiği görülmektedir.

Tıbbi literatürde pek çok klinik sorunun yanıtı küçük ya da randomize olmayan çalışmalar ile verilmiş durumdadır (**Ioannidis, 1998b**). Küçük çalışmaların ve meta-analizlerin sonuçları daha sonra yapılan büyük çalışmalar ile tersine çevrilebilir (**LeLorier, 1997; Cappelleri, 1996**).

Burada ayrıntılarına giremediğim, ancak Ioannidis'in altını çizdiği ve gösterdiği diğer bir durum da güçlü pozitif sonuçların zaman içinde etkinliğini yitirebildiğidir (**Ioannidis, 2001b**). Bazı çalışmalar bir tedaviyi etkin olarak bulmuş olabilir, ancak daha uzun izlemlerde tedavinin etkin olmadığı ya da ilk çalışmada gösterildiği kadar etkili olmadığı saptanabilmektedir (**Ioannidis, 2005b**). Bu nedenle özellikle erken dönem sonuçların yayımlandığı klinik çalışmalar hakkında hemen karar verilmemelidir. Etkin olduğu gösterilmiş bir ilaç ya da uygulamanın bu etkisinin zaman içinde devam edip etmediği, genelleştirilip genelleştirilemeyeceği, uygulanabilirliği konularında ihtiyatlı olunmalıdır. Özellikle yeni ve şaşırtıcı bir tedavi önerildiğinde....

Anımsamamız gereken sonucu tekrar yazıyorum: Ioannidis bize en çok atıf alan klinik çalışmaların en az 1/3'ünün gösterdiği sonuçların, aynı kalitede hatta daha kaliteli sonraki çalışmalarla teyit edilmediğini gösterdi!

Çalışmalarda tezat sonuçlar

Nurses Health Study (prospektif kohort çalışma), hormon replasman tedavisi alan kadınlarda koroner arter hastalık riskinde %44 görece risk azalması saptadı (**Stampfer, 1991**). Bir başka küçük randomize çalışmada (**The writing group for the PEPI Trial, 1998**) hormon replasman tedavisi alan kadınlarda fibrojen düzeylerinde azalma saptandı ve bu bulguların koroner arter hastalığı riskini ciddi ölçüde azaltılabileceği öne sürüldü. Daha sonra The Women Health Initiative tarafından yapılan büyük randomize bir çalışmada (**Rossouw, 2002**) postmenopozal kadınlarda östrojen ve progesteronun kalp krizi riskinde görece artış (%29) saptandı. HERS çalışması ("Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study") diğer bir büyük randomize çalışma olarak bu sonucu teyit etti (**Hulley, 1998**).

İki çok büyük kohort çalışma (**Rimm, 1993; Stampfer, 1993**) E vitamininin kalp krizi riskini ciddi oranda azalttığını gösterdi. 2002 hastada yapılan diğer bir çalışmada %47 görece risk azalması saptandı (**Hansson, 1998**). Ancak, daha sonra yapılan daha büyük randomize bir çalışmada (**Yusuf, 2000**), E vitamininin kalp krizi üzerinde hiçbir olumlu etkisinin olmadığı gösterildi.

Çalışmaların birbirinin sonuçlarının tam tersi olmasının olası nedenleri incelenmiş ve sonuçların başka çalışmalarla tekrarlanamaması fenomenine yol açan faktörler şu şekilde sıralanmıştır: Küçük etki ("small effects"), küçük çalışmalar ("small studies"), popüler konular ("hot fields"), ciddi çıkarlar ("strong interest"), geniş veri tabanları ("large databases"), fleksibl istatistikler ("flexible statistics") (**Ioannidis, 2005a**). Çok atıf alan çalışmalarla sonraki farklı sonuç gösteren çalışmalar karşılaştırıldığında ikinci grubun daha çok negatif sonuçlu çalışmalar olduğu anlaşılmaktadır (**Ioannidis, 2005a**). Buraya kadar tıp literatürünün içinde bulunduğu krizin en önemli iki nedeni (ticarileşme ve yanlılık) üzerinde durdum. Şimdi de tıbbi yayıncılığın üzerine kurulduğu iki temel sistemi inceleyeceğim: Akran denetimi ve impakt faktör.

Boş bir silah: Akran denetimi

Richard Smith 2010'da 'Klasik akran denetimi: Boş bir silah' isimli makalesinde (**Smith, 2010**) deneyimli bir BMJ editörü olarak bilimsel üretimin merkezinde yer alan süreci irdeledi.

Bir makalenin yayımlanıp yayımlanmamasına akran denetimi ("peer review") sonucunda karar verilmektedir. Smith, akran denetimini sisteminin doğru çalıştığı ve yararlı olduğunu gösteren bir kanıt olmadığını öne sürdüğü makalesinde, pek çok can alıcı soruya yanıt aramaktadır: Kanıt olmadan hiçbir şeye inanmayan günümüz bilim insanları bilimin temelini oluşturan bu süreç ile ilgili hiçbir kanıt olmamasına rağmen akran denetimine nasıl inanabilirler? Akran denetimi kaç kişi tarafından yapılmalıdır? Akran denetiminin koşulları nelerdir? Yazarlar ve okuyucular hakemlerin kim olduklarını bilmeli midir? Hakem kim olmalıdır? Aynı bilim dalında herhangi biri mi? Hakemler özel eğitim almalı mıdır? Bu soruların, üzerinde uzlaşmış yanıtları yoktur.

Smith'e göre akran denetimi olarak tanımlanan süreç makale basılmadan önceki değerlendirme sürecidir. Aslında makale basıldıktan sonra yeni bir akran denetimi süreci başlar ve belki de asıl önemli

olan budur. Nihayetinde makalenin önemli olup olmadığına okuyucu karar verecektir. Pek çok çalışma bir kez bile atıf alamamaktadır. Bazı makalelerin ise uzun yıllar süren ciddi etkileri olmaktadır.

Akran denetimindeki değerlendirme ile makalenin kaderi arasında bir ilişki olmadığı diğer bilim alanlarında uzun yıllardır tartışılmaktadır (**Song, 2000**). Akran denetiminde averaj puan alan pek çok makale yayımlandıktan sonra önemli etkiler yapmıştır. Akran denetiminde çok yüksek puan alan pek çok makalenin ise yayımlandıktan sonra hiçbir etkiye yol açmadıkları görülmüştür.

Bir Cochrane sistematik derlemesinde akran denetimi sistemi araştırılmış, biyomedikal araştırmanın kalite güvencesi ile bir ilişkisi olduğuna dair çok az kanıt olduğu sonucuna ulaşılmıştır (**Jefferson, 2002**).

Akran denetiminden geçmesine rağmen pek çok çalışmanın "false" (hatalı) olduğu sonradan gösterilmiştir (**Altman, 2002**).

Bir başka çalışmada 100 en iyi dergide yayımlanan çalışmalardan klinisyenler için yararlı çalışma oranı %1 bulunmuştur (**Haynes, 1993**). Akran denetimi klinisyene yararlı çalışmalarını seçmekte güvenilir olamayabilmektedir.

Pek çok çalışmanın istatistik standartları çok düşüktür (**Altman, 2002**). Akran denetimi makalenin istatistik analiz kalitesini değerlendirmekte yetersiz kalabilmektedir.

Yaşayan en önemli istatistikçilerden bir olan Douglas Altman, araştırmacıların isteyerek ya da bilmeyerek yanlış teknikleri kullandıklarını, doğru teknikleri yanlış biçimde kullandıklarını, sonuçları yanlış yorumladıklarını, sonuçların tamamını değil, seçerek yayımladıklarını ve haklı olmayan yargılara vardıklarını, bu durumun bir bütün olarak yaygın bir fenomen halinde olduğunu ve tıbbi literatür için bir skandal olduğunu belirtmiştir (**Altman, 1994**).

2011 yılında Altman bir sunumunda 1994 yılında yaptığım bu değerlendirmeler malesef bugünde tamamen geçerlidir demiştir (**Altman 2011**).

Basılan bazı çalışmaların bilimsel olarak yetersiz olmaları bir yana, topluma zarar verdikleri pek çok örnekle bilinmektedir. Lancet'te yayımlanan ve karma aşının otizm ile ilişkili olduğunu iddia eden çalışma, anne babalar da büyük bir endişeye, pek çok çocuğun aşılınmamasına ve nihayetinde kızamık salgınlarının yeniden ortaya çıkmasına yol açmıştır (**Smith, 2006**). Lancet geçtiğimiz yıl bu çalışmayı

hatalı olduğu için geri çekmiştir. Ancak, bu süre zarfında makale topluma ciddi zarar vermiştir.

Akran denetimi sistemi, hakemlere bir ödeme yapılmamasına rağmen pahalı ve zaman alıcı bir süreçtir. Bir makalenin akran denetimi maliyeti 100 İngiliz Sterlini olarak hesaplanmıştır. Bu makale yayın için kabul edilirse maliyet 1000 Sterline ulaşmaktadır (**Smith, 2010**).

"The Research Information Network" akran denetimi sisteminin küresel maliyetinin 1.9 milyar Sterlin olduğunu öne sürmüştür (**Research Information Network, 2008**). Zaman açısından maliyet çok daha yüksektir. Pek çok bilim insanı akran denetimine ayıracakları zamanı doğrudan araştırma yapmaya ayırmayı tercih etmektedirler.

Makaleler bir dergiden diğerine yayımlanma şansı bulmak için dolaşmaktadır. Bir makale 'en saygın' olarak anılan dergileri dolaşıp kendine yer bulamazsa sonunda yerel bir dergide yayımlanmaktadır. Dolayısıyla belki de aynı hakemler, aynı çalışmayı birkaç kez değerlendirmektedir. Deneyimler, yazarın yeterince sabırlı ve ısrarlı olması halinde eninde sonunda çalışmasını bastıracağı bir dergi bulunduğunu göstermektedir.

Zaman alıcı ve maliyetli olmasına rağmen bu sistem, önemli makalelerin önemli dergilerde yayımlanmasını sağlayan bir sistem değildir. Yukarıda açıkça tartışıldığı üzere iyi dergi, iyi makale demek değildir. Aksine saygın dergilerin 'seçici yayın politikası' tıbbi literatürde ciddi boyutta yanlışlık sorununa yol açmaktadır.

Öte yandan akran denetimi çok yavaş bir süreçtir, aylar bazen yıllar almaktadır. Üstelik standartlardan yoksun ve değişkendir (**Smith, 2010**).

Akran denetimi sistemini, makalelerdeki hataları, etik sapmaları bulmakta çok yetersizdir. Akran denetimi sistemini test eden bir çalışma için yayımlanmak üzere BMJ'ye kabul edilen bir makaleye, kasıtlı olarak 600 kelime ve 8 hata eklenerek 300 hakeme gönderildi. Hakemlerin bu hataları saptama oranı %20, bulunan ortalama hata sayısı iki olarak saptandı (**Schroter, 2008**).

Akran denetim sistemi ciddi yanlışlıkları olan hatta önyargılı bir sistemdir. Bu durumu kanıtlayan ilginç bir çalışma Behavioral and Brain Sciences'da yayımlandı (**Peters, Ceci, 1982**). Yazar, saygın psikiyatri dergilerinde yayımlanmış ve saygın kurumlardan gönderilmiş on iki çalışmayı seçti. Bunları bire bir yeniden yazdı, sadece başlıklarını, özetlerini, yazar ve gönderildikleri kurumların

isimlerini değiştirerek yeniden aynı dergilere, sanki yeni makalelermiş gibi gönderdi. Yalnızca üç dergi bu makaleleri daha önce bastıklarını fark etti. Dokuz dergi ise makaleleri reddettiler. Ret gerekçeleri makalelerin orijinal olmaması ve kalitelerinin yetersiz olmasıydı!

Bu çalışma bize tanınmayan yazar ve kurumlar için ciddi bir önyargı olduğunu kanıtlamaktadır. Özellikle üçüncü dünya ülkeleri için, mevcut yayın sistemi önyargılıdır.

Akran denetim sistemine getirilen eleştirilerden biri de statükocu bir sistem olmasıdır. Yeni ve orijinal fikirleri algılamaya müsait olmadığı yönünde eleştirilmektedir. Bu yönde görüş bildirenler ironik örnekler vermektedir: Hans Krebs'in Nobel Ödülü kazanan sitrik asit döngüsü çalışması yayın için reddedilmişti. Solomon Berson'un sonradan Nobel Ödülü alan radyoimmünoassay keşfi yayın için reddedilmişti (**Horrobin, 1990**).

Akran denetimi suiistimallere açık bir sistemdir. Hakemler fikirleri çalabilmekte ya da rekabet halinde oldukları yazarların makalelerinin yayımlanmaması için kasıtlı çabalar gösterebilmektedir. NEJM'nin yardımcı editörü Drummon Rennie bu durumu bir örnekle anlatmaktadır (**Rennie, 2001**): Bir makaleyi hakem olarak Vijay Soman'a gönderir. Soman makaleyi eleştirir ancak, ciddi bir kısmını kopyalayarak kendi ismi ile başka bir yazı olarak JAMA'ya gönderir. JAMA akran denetimi için makaleyi tesadüfen ilk makalenin yazarına gönderir. Yazar kendi makalesinin aşırıldığını hemen anlar. Olay bir şekilde örtbas edilir! Ancak Soman'ın çalıştığı kuruma bir uyarı yazılır. Bu kurumun yaptığı soruşturma sonucunda Soman'ın veri uydurduğu saptanır. Soman kurumu ve ülkeyi terk etmek zorunda kalır.

İmpakt faktör oyunları

1963 yılında Eugene Garfield ("Institute of Scientific Information - ISI kurucusu) bilimsel dergilerin kalitesini ölçecek bir kılavuz geliştirdi (**Garfield, 1955**). İmpakt faktör (İF) hızla tüm dergilerin kabul ettiği, derginin kalitesini ve saygınlığını gösteren bir değere dönüştü. Bu sistem için 'journal citation index' oluşturuldu. Okuyucular derginin İF'si ile kalitesi hakkında ön fikir edinir oldular.

İF hesabı, bir dergide birbirini izleyen 2 yıl içinde yayımlanmış makalelerine belli bir dönemde aldıkları atıf sayısı aynı 2 yılda atıf almış yayın sayısına bölünerek yapılır (**Garfield, 1955**).

İF denklemi (X dergisinin 2005 yılı için İF= X dergisinde 2003-2004 yıllarında basılmış tüm makalelerin 2005 yılında aldığı atıflar (Thomson Scientific tarafından indekslenen dergilerdeki) / X dergisinde 2003-2004 yıllarında basılmış Thomson Scientific tarafından "citable" olarak bulunan makale sayısı) incelendiğinde Thomson Scientific tarafından "citable" olarak bulunan makale sayısının sonucu belirlemede büyük rol oynadığı anlaşılmaktadır (**Editorial, 2006**). İF dergideki tüm makalelerin aldığı atıflardan hesaplandığı için bu sistem bize spesifik bir araştırmanın ya da araştırmacının kalitesi hakkında hiçbir bilgi vermez. Bu durum, günümüzde dergilerin İF'lerinin yayımladıkları derleme makaleler (daha çok atıf alırlar) ile arttığına anlaşılmaması ile daha da aşikar olmuştur.

Öte yandan zaman içinde dergi editörleri İF'yi artırmak için çeşitli yollarla başvurmaya başladı (**Garfield, 1999**). Editörler dergilerinin İF'sini artırmak için özel stratejiler geliştirdi. İmpakt faktör oyunları diye nitelenen bu stratejiler ticari yayıncılık yüzünden günümüzde hız kazanmış durumdadır. Bilim yayıncılığı karlı bir iş alanıdır. Ticari yayınevleri giderek akademik merkezleri, uzmanlık derneklerini ve kar amaçlı olmayan çeşitli kuruluşları yayıncılık alanından uzaklaştırmakta, piyasayı ele geçirmektedir.

Eugene Garfield, 1999 yılında 'İF'nin yapıcı bir rol oynayacağını düşünmüştüm ama yanlış ellerde kötüye kullanıldığını gördüm' demek durumunda kalmıştır (**Garfield, 1999**).

İF'nin bilimsel dergilerin değerlendirmesi için etkin bir yöntem olup olmadığı başlı başına tartışma konusudur. Bunu bir yana bırakacak olsak bile İF'nin yanlış ve kötüye kullanılması artık standart uygulama haline gelmiştir ve İF yayınevi sahipleri ve editörlerin elinde bir manipülasyon aracına dönüşmüştür.

Editörler dergilerinin atıf alma oranlarını yapay yolla artırabilmek için kendilerine gönderilen makalelerin revizyon aşamasında yazarlardan kendi dergilerinde daha önce yayımlanmış makalelere atıfta bulunmalarını istemektedir (**Falagas, Alexiou, 2007**). Bu yaklaşım, yazarları aşığılamakla kalmayıp orijinal metnin mesajını değiştirme riski de taşımaktadır.

Diğer bir taktik her yılsonunda 'geçen yıl ne yayımladık' başlığı altında yayımların özetlerini ve ilgili atıf bilgilerini yayımlamaktır. Üçüncü strateji, kendi kendine atıfta bulunmak için editörden köşesini, editöre mektuplar köşesini kullanarak

yayımladıkları makalelere buralardan atıfta bulunmaktır. En etkin taktiklerden birisi de derleme makale yayımlamaktır (**Seglen, 1997**). Derlemeler orijinal makalelerin aksine çok sayıda atıf alırlar. Dikkat edilirse İF'si en yüksek dergilerin çok sayıda derleme yayımladıkları görülür. Dergilerin olgu sunumlarını yayımlamamaları İF'lerini artırmaya yönelik bir stratejidir, zira olgu sunumlarının atıf alma oranları çok düşüktür.

Negatif sonuçlu çalışmaların bilimsel değerleri yöntem, veri analizi, istatistiksel analiz gibi kriterler açısından pozitif sonuçlu çalışmalardan daha düşük olmasına rağmen dergi editörleri, İF oyunları adına ciddi bir yanlılık sergileyerek bu çalışmaların yayımlanmasını tercih etmezler (**Mahoney, 1977**).

Editörler yazarların eski çalışmalarının atıf alma olasılığı daha yüksek olsun diye çok yazarlı geniş araştırma gruplarının makalelerini yayımlamaya daha yatkın davranmaktadır. Bu durum ünlü yazarlar için de geçerlidir. Oysa editör ve hakem değerlendirmesi bir yazarın önceki çalışmalarından, yayınlarından bağımsız olmalıdır. Gerçek hayatta dergi editörleri prestijli, araştırma kapasiteleri yüksek yazarların çalışmalarını basmaya o çalışmanın gerçek değerine bakmadan öncelik vermektedirler. Bir diğer sorun daha çok atıf alma olasılığı nedeni ile daha popüler konuları ya da tartışmalı alanları içeren çalışmalara yayımda öncelik tanınmasıdır. Tüm bu nedenlerle İF sistemi, tıp dergileri için artık bir kalite ölçüğü değil manipülasyon aracıdır.

Son söz

Tıbbi literatürde ticarileşme ve yanlılık sorunları izole birkaç örnek değil sistemin yeniden ürettiği yaygın bir fenomendir.

Genel bir okuyucu için hatta hakemler için bile hatalı/hileli çalışmaları saptamak neredeyse imkansızdır.

Başta biyomedikal endüstri olmak üzere pek çok çıkar grubu, bağımsız ve dürüst bilimsel araştırmaları sürekli etkilemeye ve sonuçları zayıflatmaya çalışmaktadır. Bu müdahaleler sayesinde tıbbi literatür hatalı makaleler ve çıkar çatışmaları ile doludur.

Araştırma sistemi finansmanı ve tıp dergileri, özellikle en saygın tıp dergileri, ilaç endüstrisine bağımlıdır.

En saygın dergilerde yayımlanan randomize çalışmaların ezici çoğunluğu endüstri

sponsorluğunda gerçekleştirilmiş çalışmalardır. Bu tip çalışmalarda endüstri lehine sonuç bildirme oranı bağımsız çalışmalara kıyasla çok daha yüksektir. Tüm bu gerçeklere rağmen okuyucuya çoğu kez sponsor hakkında ya hiç bilgi verilmemekte ya da yanlış bilgi verilmektedir.

Tıbbi literatürde, sonuçları birbiri ile çelişkili hatta tezat yayımların bu kadar çok sayıda olması açıklanması zor bir durumdur. Köşe taşı olarak nitelendirilen, tüm dünyada tıbbi uygulamalara yön veren, en iyi dergilerde yayımlanan, binlerce atf alan pek çok çalışmanın sonuçları daha sonra yapılan ve daha kaliteli çalışmalar tarafından geçersiz kılınmasına rağmen, bu makaleler, yürürlükteki saygın (!) dergilerin seçici (!) yayın politikaları sayesinde, etkilerini uzun yıllar sürdürmeyi başarabilmektedirler.

Seçici yayın politikası tıbbi literatürün sistematik olarak yanlış olmasına yol açmaktadır. Bir ilaç ya da ürünün etkin olduğunu gösteren araştırmaların basılma oranları, etkisiz olduğunu gösteren çalışmalara kıyasla çok daha fazladır. Kaçınılmaz biçimde sistematik derlemelere ve meta-analizlere daha çok pozitif sonuçlu çalışmalar dahil edilmekte ve bu derlemeler tedavi etkinliğinin abartılmasına yol açmaktadır. Tanı ve tedavi rehberleri, uygulama kılavuzları, konsensüs raporları da sistematik yanlılıktan ve çıkar gruplarının etkilerinden muaf değildir.

Yayıncılığın kalbi olan akran denetimi sistemi ciddi hatalar içermektedir. Dergilerdeki pek çok çalışma hileli yayınlardır. Akran denetim sistemi hileli yayınları elemekten uzaktır.

Yazarlar, çoğu kez misafir yazardır ve yayında yaptıklarını bildirdikleri işleri aslında yapmamış durumdadırlar. Çalışmalar endüstri tarafından tasarlanmakta, yürütülmekte ve yazılmakta ya da profesyonel şirketlere yazdırılmaktadır. Çalışmacıların verilere, analizlere erişmesi engellenmektedir. Ürün aleyhine sonuçlanan çalışmalar çoğu kez yayımlanmamaktadır. Saygın (!) bilim adamlarının yılda yüzlerce makaleyi nasıl yazabildikleri, yayımlatabildikleri açıklanması çok zor bir olgu olarak önümüzde durmaktadır.

Çıkar çatışması açıklaması kuralı işlememektedir. Pek çok yazarın açıklamadığı çıkar çatışmaları mevcuttur.

Editörler kural dışı davranmaktadır. Dergilerin bilimsel kalitesinin göstergesi olması gereken impakt faktör, suiistimal edilmiş, manipülatif bir sistemdir.

Dergilerin ezici çoğunluğu Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'ye aittir.

Tıp literatürünün dili ezici biçimde İngilizcedir. İngilizce dışı dillerde yayımlanmış çalışmaların sistematik derlemeler, meta analizlere, kılavuzlara etki etmesi neredeyse imkansızdır.

Yayın sistemi üçüncü dünya ülkelerinden gönderilen araştırmalara karşı ön yargılıdır.

Yayın politikalarını dünyadaki 6 milyar insanın ihtiyaçlarından daha çok 'moda konular' ya da ilaç endüstrisinin ihtiyaçları belirlemektedir.

Tıp yayıncılık sistemi, büyük çoğunluğu kamu kaynakları ile finanse edilmiş önemli yayınlara ulaşılmasını dergi sahipleri para kazansın diye kısıtladığı için tamamen çarpık bir sistemdir.

Tıp dergilerinin ve editörlerin amacı, bilimsel bilginin yayılmasını sağlamak ise PubMed üzerinden makalelere ücretsiz ulaşılmasına izin vermeleri beklenir. Özellikle finansmanı kamu tarafından yapılmış çalışmaların kamuoyuna ücretsiz sunulması çok doğal bir beklentidir. Ancak, dergiler gelir kaybı gerekçesi ile buna asla yanaşmamaktadır.

Günümüzde hekimler geçerli ve güvenilir bilgi için tıbbi literatüre güvenemezler.

Bu yozlaşmış bilimsel üretim ve yayın süreçlerinde bir yandan radikal reform çabaları yürütürken bir yandan da bu sistemden tamamen koparak alternatif bilimsel üretim ve yayın sistemi geliştirmekten başka çare yoktur.

KAYNAKLAR

Abelson R., Saul S. (2005). Ties to Industry Cloud a Clinic's Mission, NYT, December 17, A1.

Altman DG. (1994) The scandal of poor medical research. BMJ; 308:283-284.

Altman DG. (2002). Poor-quality medical research: what can journals do? JAMA, 287;2765-2767.

Anderson W.L., Parsons B.M., Rennie D. (2001) Daubert's Backwash: Litigation-Generated Science, University of Michigan Journal of Law Reform 34.

Angell M. (2005) The Truth About the Drug Companies, Random House, , NewYork.

Angell M. (2008) Industry-sponsored clinical research: a broken system. JAMA,;300(9):1069-71.

Barnes D.A., Bero L.A. (1998) Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. JAMA,; 279: 1566.

- Bassler D., Ferreira-Gonzalez I., Briel M., Cook D.J., Devereaux P.J., Heels-Ansdell D., Kirpalani H., Meade MO, Montori VM, Rozenberg A, Schünemann HJ, Guyatt GH.** (2007) Systematic reviewers neglect bias that results from trials stopped early for benefit. *J Clin Epidemiol*; 60: 869-873.
- Bekelman J.E., Li Y., Gross GP.** (2003) Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical research, *JAMA*; 289: 454.
- Bell J.** (2005) "Industry Ties Testing Schools", *Baltimore Sun*, May 8, A1.
- Berenson A.** (2005) Evidence in Vioxx suits shows intervention by Merck officials. *New York Times*. April 24, A1.
- Benson K, Hartz AJ.** (2000) A comparison of observational studies and randomized, controlled trials, *Am J Ophthalmol*; 130(5):688.
- Bhandari M., Busse J.W., Jackowski D., Montori V.M., Schünemann H., Sprague S., Mears D., Schemitsch E.H., Heels-Ansdell D., Devereaux P.J.** (2004) Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *170(4):477-80.*
- Bill A.** (2004) The stoke of statins. [<http://www.smartmoney.com/barrons/index.cfm?story=200406143> June 14 2004. Accessed 9 September 2004.
- Birch D.M., Cohn G.** (2001). Standing Up to Industry, *Baltimore Sun*, June 26,.
- Blumenthal D., Campbell E.G., Causino N., Louis K.S.** (1996a) Participation of life science faculty in research relationships with industry. *N Engl J Med*; 335:1734.
- Blumenthal D., Campbell E.G., Causino N., Louis K.S.** (1996b) Relationships between Academic Institutions and Industry in the Life Sciences-An Industry Survey". *N Engl J Me*; 334: 368.
- Bodenheimer T.** (2000) Uneasy Alliance - Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry. *N Engl J Med*; 342: 1539-1544.
- Bok D.** (2003) Universities in the marketplace. The commercialisation of higher education. Princeton University Press, New Jersey.
- Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K., Schnitzer T.J.** (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*; 343(21):1520-1528.
- Bombardier C., Laine L., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K., Schnitzer T.J., Weaver A.** (2006) Response to expression of concern regarding VIGOR study. *N Engl J Med*; 354(11):1196-1199.
- Bradley S.G.** (2000) "Managinig Conflicting Interests" in Francis L. Macrina, ed., *Scientific Integrity: an introductory Text with Cases*. Washington DC: ASM Press, , 1131-133.
- British Medical Journal.** (2002) Special issue on medicalization. 234:859-926.
- Broder M.** (2001a) Health Science Communications Inc. Invoice for review manuscript #1 for cardiology audience [attn: Susan Baumgartner, PhD, on September 25,]. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio03x10>. Bates Nos. MRK-ADF0003422 through MRK-ADF0003423
- Broder M.** (2001b) Health Science Communications Inc. Invoice for review manuscript #2 for nephrology audience [attn: Susan Baumgartner, PhD, on September 25,]. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio04x10>. Bates No. MRK-ADF0003424
- Broder M.** (2001c) Health Science Communications Inc. Invoice for review manuscript #4 for primary care audience [attn: Susan Baumgartner, PhD, on September 25,]. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio05x10>. Bates Nos. MRK-ADF0003428 through MRK-ADF0003429).
- Cappelleri J.C., Ioannidis J.P., Schmid C.H., de Ferranti S.D., Aubert M., Chalmers T.C., Lau J.** (1996) Large trials vs meta-analysis of smaller trials: how do their results compare? *JAMA*; 276(16):1332-8.
- Chan A.W., Krolez-Jeric K., Schmid I., Altman D.G.** (2004a) Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health research, *CMAJ*; 171(7):735-740.
- Chan A.W. Hróbjartsson A., Haahr M.T., Gøtzsche P.C., Altman D.G.** (2004b) Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles, *JAMA*; 291(20):2457-65.
- Chan AW, Altman DG.** (2005) Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors, *BMJ*; 330(7494):753.
- Concato J., Shah N., Horwitz R.I.** (2000) Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*; 342(25):1887-92.
- Conen D., Torres J., Ridker P.M.** (2008) Differential citation rates of major cardiovascular clinical trials according to source of funding: a survey from 2000 to 2005. *Circulation*; 118:1321-1327.
- Connor JT.** (2008) Positive reasons for publishing negative findings. *Am J Gastroenterol*; 103(9): 2181-3.
- Conrad P, Leiter V.** (2004) Medicalization, Markets and Consumers. *Journal of Health and Social Behavior*; 45:158-176.
- Conrad P.** (2005) The shifting engines of medicalization. *Journal Health and Social Behavior*; 46:3-14.

Cook D.J., Guyatt G.H., Ryan G., Clifton J., Buckingham L., Willan A., McIlroy W., Oxman A.D. (1993) Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA*;269(21):2749-53.

Cosgrove L., Krinsky S., Vijayaraghaven M., Schneider L. (2006) Financial ties between DSM-IV panel members and the pharmaceutical industry. *Psychother Psychosom*;75(3):154-160.

Curfman G.D., Morrissey S., Drazen J.M. (2005) Expression of concern: Bombardier et al., "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis," *N Engl J Med*, 2000;343:1520-8. *N Engl J Me*;353(26):2813-2814.

De Angelis C., Drazen J.M., Frizelle F.A., Haug C., Hoey J., Horton R., Kotzin S., Laine C., Marusic A., Overbeke A.J., Schroeder T.V., Sox H.C., Van Der Weyden M.B. International Committee of Medical Journal Editors. (2004) Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*; 351:1250-1251.

DeAngelis C.D. (2006) The influence of money on medical science. *JAMA*;296(8):996-8.

DeAngelis C.D., Fontanarosa F.B. (2010) Ensuring Integrity in Industry-Sponsored Research, *JAMA*;303(12):1196-1198.

Dickersin K. (1990) The existence of publication bias and the risk factors for its occurrence. *JAMA*; 263:1385-1389.

Dickersin K., Min Y.I. (1993) Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad. Sci*;703: 135-146.

Drazen J.M., Curfman G.D. (2002) Financial associations of editors. *N Engl J Med*; 346:1901-2.

Dwan K., Altman D.G., Arnaiz J.A., Bloom J., Chan A.W., Cronin E., Decullier E., Easterbrook P.J., Von Elm E., Gamble C., Ghera D., Ioannidis J.P., Simes J., Williamson P.R. (2008) Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One*. 3(8):e3081.

Easterbrook P.J., Berlin J.A., Gopalan R., Matthews D.R. (1991) Publication bias in clinical research. *Lancet*; 337: 867-872.

Editorial [No authors listed] (2006) The impact factor game. It is time to find a better way to assess the scientific literature. *PLoS Med*;3(6):e291.

Egger M., Bartlett C., Juni P. (2001) Are randomised controlled trials in the BMJ different? *BMJ*. 323:1253.

Egger M., Juni P., Bartlett C., Hohenstein F., Sterne J. (2003) How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews?

Empirical study. *Health Technol Assess*;7(1):1-76.

Eliot C. (2001) "Pharma Buys a Conscience", *American Prospect*, September 24, A1.

External author?, Visser WH, Yuen E, Assaid C, Nessly M.L, Norman B.A., Baranak C.C., Lines C.R., Reines C.R., Reines S.A, Block G.A. on behalf of the Rofecoxib Protocol 078 Study Group. Draft version 2: rofecoxib does not delay the onset of Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebocontrolled study. <http://dida.library.ucsf.edu/pdf/vio07x10> [Bates Nos. MRK-AFV0431065 through MRK-AFV0431102.]

Falagas M.E., Alexiou V.G. (2007) Editors may inappropriately influence authors' decisions regarding selection of references in scientific articles *Int J Impot Res*;19, 443-445.

Fisher T., Theussel G., Huber C. (1999) letter, *NEJM*;341:1152.

Friedberg M., Saffran B., Stinson T.J., Nelson W., Bennett C.L. (1999) Evaluation of conflict interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAM*; 282:1453.

Gabe J., Bury M. (1996) "Anxious Times: The Benzodiazepine Controversy and the Fracturing of Expert Authority" in Peter Davis, ed., *Contested Ground*, New York: Oxford University Press.

Garfield E. (1955) Citation indexes for science; a new dimension in documentation through association of ideas. *Science*; 122: 108-111.

Garfield E. (1999) Journal impact factor: a brief review. *CMA*;161:979-980.

Goodman S.N. (2008) Systematic reviews are not biased by results from trials stopped early for benefit. *J Clin Epidemiol*; 61: 95-96.

Gosselin P.G. (1988) Flawed Study Helps Doctors Profit on Drugs. *Boston Globe*, October 19, 1.

Joint committee of ABPI, BMA, CSM, and RCGP. (1988) Guidelines on postmarketing surveillance. *Br Med J (Clin Res Ed)*;296:399-400.

Gulmezoglu A.M., Pang T., Horton R., Dickersin K. (2005) WHO facilitates international collaboration in setting standards for clinical trial registration. *Lancet*;365(9474):1829-31.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlöf B., Elmfeldt D., Julius S., Ménard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S. (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet*;351(9118): 1755-62.

Harris GA. (2010a) Face-off on the safety of a drug for diabetes. *New York Times*. <http://www.nytimes.com/2010/02/23/health/23niss.html>. February 22, 2010. Ulaşım tarihi: 3 Mart 2010.

Harris G.A. (2010b) Research ties diabetes dry to heart woes. *New York Times*. February 20.

Haynes RB. (1993) Where's the meat in clinical journals? *ACP J Club*,119;A22-A23.

Healy D., Cattell D., (2003) Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. *Br J Psychiatry*,;183: 22-27.

Healy D. (2004) , Let them eat Prozac, NewYork: NewYork University Press.

Hill KP, Stephens MD. (2003) Marketing aspects of company-sponsored postmarketing surveillance studies. *Drug Saf*,;8:1-8.

Hill K.P., Ross J.S., Egilman D.S., Krumholz H.M. (2008) The ADVANTAGE seeding trial: A review of internal documents. *Ann Intern Med*,;149:251-8.

Hope S. (1996) Third generation oral contraceptives. 12% of women stopped taking their pill immediately they heard CSM's warning. *BMJ*,;312(7030):576.

Hopewell S, Clarke M. (2003) How important is the size of a reprint order? *Int J Technol Assess Health Care*,;19: 711-714.

Hopewell S., McDonald S., Clarke M., Egger M. (2007) Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev*,;(2):MR000010.

Hopewell S, London K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. (2009) Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results, *Cochrane Database Syst Rev*,;(1):MR000006.

Horrobin DF. (1990) The philosophical basis of peer review and the suppression of innovation. *JAMA*,;263:1438-1441ç

Horton R. (2004) The dawn of McScience. *New York Rev Books*,;51(4):7-9.

House of Commons Health Committee. (2005) The influence of the pharmaceutical industry. Fourth report of session 2004-2005, Volume II. March 2005. Available: <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42ii.pdf>. Ulaşım tarihi: 11 Şubat 2011).

Hulley S., Grady D., Bush T., Furberg C., Herrington D., Riggs B., Vittinghoff E. (1998) Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*,;208:605-613.

Ioannidis JP. (1998a) Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA*,;279:281-286.

Ioannidis J.P., Capelleri J.C., Lau J. (1998b) Issues in comparisons between meta-analyses and large trials. *JAMA*,;279:1089-1093.

Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG,

Contopoulos-Ioannidis DG, Lau J. (2001a) Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA*,;286:821-830.

Ioannidis JP, Lau J. (2001b) Evolution of treatment effects over time: Empirical insight from recursive cumulative meta analyses, *PNAS*,;98 (3):831-836.

Ioannidis JP. (2005a) Why most published research findings are false, *PLoS Med*,;4(6):e215.

Ioannidis JP. (2005b) Contradicted and Initially Stronger Effects in Highly Cited Clinical Research, *JAMA*,;294(2): 218-28.

Ioannidis JP. (2008) Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology*,;19: 640-648.

Jacobs P. (2006) "How Profits, Research Mix at Stanford Med School", *San Jose Mercury News*, July 10, A1.

Jefferson T., Rudin M., Brodney Folse S., Davidoff F. (2007) Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies. *Cochrane Database Syst Rev*;MR000016.

Johnson GE. (2008) VIOXX C-1 manuscript (protocol 116) [letter to Deborah Matzura-Wolfe on October 9, 2000]. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio13x10>. [Bates No. STI0023352].

Kassirer JP, Angell M. (1995). Redundant Publication: A Reminder. *NEJM*,;333(7):449-450.

Kasirer JP (2005) On The Take, New York: Oxford University Press.

Kassirer JP. (2006) When physician-industry interactions go awry. *J Pediatr*,;149(1 Suppl):S43-6.

Kavvoura F.K., Liberopoulos G., Ioannidis J.P.A. (2007) Section in reported epidemiological risks: An empirical assessment, *PLoS Med*,;4:e79.

Kennedy D. (2006) Prologue to Wendy Wagner and Rena Steinzor (eds.) *Rescuing Science from Politics: Regulation and the Distortion of Scientific Research*, New York, Cambridge University Press.

Kistner U. (2008) Update on VIOXX manuscripts [e-mail to Susan Baumgartner, Sabrina Mauer, Judy Fallon, Virginia Schad, Peggy Protapadakis, Merry Saba, and John Romankiewicz on October 8, 1999]. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio16x10>. [Bates Nos. STI0032791 through STI0032792].

Kjaergard LL, Als-Nielsen B. (2002) Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published by the BMJ. *BMJ*,;325:249.

Krimsky S. (2003) *Science in the Private Interest*, Oxford: Rowman & Littlefield.

Kontoyiannis D., Lewis R.E. (2005) letter, *NEJM*,;352: 410.

Kulkarni AV, Busse JW, Shams I. (2007) Characteristics associated with citation rate of the medical literature. *PLoS Med*,;2: e403.

- Kyzas P.A., Denaxa-Kyza D., Ioannidis J.P.**, (2007) Almost all articles on cancer prognostic markers report statistically significant results. *Eur J Cancer*; 43:2559-2579.
- Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH.** (1998) Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet*;351(9096):123-7.
- Leary WE.** (1989) Business and Scholarship: A New Ethical Quandary, *NYT*, June 12, A1.
- LeLorier J., Grégoire G., Benhaddad A., Lapierre J., Derderian F.** (1997) Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med*;337(8):536-42.
- Lesser L.I., Ebbeling C.B., Gozner M., Wypij D., Ludwig D.S.** (2007) Relationship between funding source and conclusion among nutrition-related scientific articles. *PLoS Med*;4(1):e5.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O.** (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*;326(7400):1167-70.
- Lexchin J, Light DW.** (2006) Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ*;332: 1444-1447.
- Levin L.A., Gottlieb J.L., Beck R.W., Albert D.M., Liesegang T.J., Hoyt C.S., Dick A., Bhisitkul R., Schachat A.P.** (2005) Registration of clinical trials. *Arch Ophthalmol*;123:1263-1264.
- Liesegang T.J., Albert D.M., Schachat A.P.** (2008) Not for your eyes: information concealed through publication bias. *Am J Ophthalmol*;146:638-640.
- Lines CR.** (2008) Vioxx Prot 078 paper [e-mail to Eric Yuen, Alise Reicin, Barry Gertz, et al, on January 27, 2004]. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio01x10>. [Bates Nos. MRKAAC0139936 through MRK-AAC0139937]
- Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, Dixon ME, Polis AB, Mollen AJ, Geba GP; ADVANTAGE Study Group.** (2003) Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*;139:539-46.
- List of current article submissions and publication plans on January 12,** (2000). <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio02x10>. 2008. Bates Nos. MRK-ABK0098260 through MRKABK0098281.
- Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, Gøtzsche PC.** (2010) Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue - cohort study. *PLoS Med*;7(10):e1000354.
- Mahoney MJ.** (1977) Publication prejudices: An experimental study of confirmatory bias in the peer review system. *Cognit Ther. Res*;1, 161-175.
- Marty F.M., Lowry C.M.** (2005) letter, *N Engl J Med*; 352: 410.
- Mathews AW, Thomas M.** (2004) "After Medtronic Lobbying Push, the FDA had Change of Heart", *WSJ*, July 9, A1.
- McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D.** (2000) Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet*;356(9237):1228-31.
- McCrary SV, Anderson CB, Jakovljevic J, Khan T, McCullough LB, Wray NP, Brody BA.** (2000) A National Survey of Policies on Disclosure of Conflicts of Interest in Biomedical Research, *N Engl J Med*; 343:1621.
- McGarity TO, Wagner WE.** (2008) *Bending Science How Special Interests Corrupt Public Health Research*, Cambridge, Harvard University Pres.
- McKines C, Sherwood L.** (1999) Memo to Merck Marketing. Best Physician Program Award. 4 January 1999. Bates No. MRK-ACJ0000495. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio21x10>.
- Meier B.** (2004) Contracts Keep Drug Research out of Reach, *NYT*, November 29, A1.
- Mello M, Clarridge BR, Studdert DM.** (2005) *Academic Medical Centers' Standards for Clinical-Trial Agreements with Industry*, *N Engl J Med*;352: 2202.
- Michaels D.** (2005) Doubt Is Their Product, *Scientific American*, June, 100.
- Moynihan R, Cassels A.** (2006) Satılık Hastalıklar. Çev. Gökçesu T, Evren Y. 1. Baskı İstanbul Hayykitap.
- Nature, 2008 Getting published in Nature. The editorial aprocess. Available: http://www.nature.com/nature/authors/get_published/index.html.
- Nissen SE.** (2010) Setting the RECORD straight, *JAMA*;303:(12):1194-95.
- Olson CM, Rennie D, Cook D Dickersin K, Flanagan A, Hogan JW, Zhu Q, Reiling J, Pace B.** (2001) Publication bias in editorial decision making. *BMJ*;323:2825-2828.
- Parloff R.** (2005) Diagnosing for Dollars, *Fortune*, June 13, 50.
- Peters D, Ceci S.** (1982) Peer-review practices of psychological journals: The fate of submitted again. *Behav Brain Sci*; 5:187-255.
- Phillips DP, Kanter EJ, Bednarczyk B, Tastad PL.** (1991) Importance of the lay press in the transmission of medical knowledge to the scientific community. *N Engl J Med*; 325: 1180-1183.
- PLoS Medicine Editors** (2009) Ghostwriting: the dirty little secret of medical publishing that just got bigger. *PLoS Med*;6: e.
- Proceedings of the ADVANTAGE Study Investigators Meeting** (1999) Los Angeles,

California, 25 March 1999. Bates Nos. MRK-APU0025051 to MRKAPU0025303. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio29x10>.

Rampton R, Stauber J. (2001) *Trust Us, We're Experts* New York: Putnam, , 200.

Relman AS. (1983) Lessons from the Darsee affair. *N Engl J Med.*;308(23):1415-7.

Relman AS. (2002) Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med.*;346(4):290-2.

Rennie D, Gunsalus CK. (2001) Regulations on scientific misconduct: lessons from the US experience. *In*fraud and Misconduct in Biomedical Research. 3rd edition. Edited by Lock S, Wells F, Farthing M. London: BMJ Boks:13-31.

Reicin A, Shapiro D. (2006) Response to expression of concern regarding VIGOR study. *N Engl J Med.*;354(11):1196-1199.

Research Information Network. (2008) Activities, cross, and funding flows in the scholarly communications system [<http://rin.ac.uk/ourwork/communicating-and-disseminating-research/activities-costs-and-funding-flows-scholarly-commu>]

Revell J. (2005a) "How the Drug Giant and a Lone Academic Went to War", *Guardian*, December 4, , A10.

Revell J. (2005b) "Doctor Accuses Drug Giant of 'Unethical' Secrecy", *The Observer*, December 4, .

Ridker PM, Torres J. (2006) Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA.*;295(19):2270-4.

Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med.*;328(20):1450-6.

Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker KL, Chalmers TC. (1994) A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med.*;154(2):157-63.

Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz, HM. (2008) Guest Authorship and Ghostwriting in Publications Related to Rofecoxib. *JAMA.*;299(15):1800-1812.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.*;288(3):321-33.

Rutchick J. (2006) "Clinic Executive Out", *Cleveland Plain Dealer*, August 18, , A1.

Sanders S A and Reinisch J M. (1999) Would you say you "had sex" if...? *JAMA.*;281(3):275-7.

Satyanarayana K. (2000) *JAMA, NEJM and beyond - Journal editing in the new millennium.* *Current Science.*; 78(3):1-3.

Schad V. (2008) 1439 journal article [e-mail to Marion Phillips on May 14, 2001]. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio17x10>. 2008. Bates No.STI 0034921.

Schoter S, Black N, Evans S, Godlee F, Osoria L, Smith R. (2008) What errors to peer reviewers detect, and does training improve their ability to detect them? *JR Soc Med.*;101:507-514.

Science (2008). About science and AAAS. Available: <http://www.sciencemag.org/help/about/about.dti>.

Seglen PO. (1997) Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research. *BMJ.*;314, 498-502.

Shamoo AE, Resnik D. (2004) *Responsible Conduct of Research* New York: Oxford University Press, 121.

Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Grover A. (2005) The "Statintin" wonder of the world: a panacea for all illnesses or a bubble about to burst. *J Negat Results Biomed.*;4:3.

Sheldon T. (2001) Research on third generation pill remains unpublished. *BJM.*;322:1086.

Shuchman M. *The Drug Trial* Toronto, Ont.:Random House Canada, 2005.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA.*;284(10):1247-1255.

Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. (2000) Publication and related biases. *Health Technol Assess.*;4(10):1-115.

Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, Hing C, Kwok CS, Pang C, Harvey I. (2010) Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess.*;14(8):iii, ix-xi, 1-193.

Smith R. (2003) Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ.*;326: 1202-1205.

Smith R. (2005) Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med.*;2(5):e138.

Smith R. (2006) *The Trouble with Medical Journals*, Royal Society of Medicine Press, London, .

Smith R. (2010) Classical peer review: an empty gun. *Breast Cancer Res.*;12 Suppl 4:S13ç

Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R,

Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.*;358(2):111-24.

Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. (1991) Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med.*;325(11):756-62.

Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med.*;328(20):1444-9.

Steinbrook R. (2005) "Gag Clauses in Clinical-Trial Agreements", *N Engl J Med.*;352: 2160.

Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. (1998) Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med.*;338(2):101-6.

Sterne JM, Simes RJ. (1997) Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ.*;315(7109):640-5.

Sterne J, Bartlett C, Juni P, Egger M. (2000) Do we need comprehensive literature searches? A study of publication and language bias in meta-analyses of controlled trials. 3rd Symposium on Systematic Reviews: Beyond the Basics; Jul 3-5; Oxford, UK.

Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, Block GA, Lines CR, Yuen E, Assaid C, Nessly ML, Norman BA, Baranak CC, Reines SA; Rofecoxib Protocol 078 study group. (2005) A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology*; 30(6):1204-1215.

Taylor R, Giles J. (2005) Cash interests taint drug advice. *Nature.*;437(7062):1070-1071.

The Writting Group for the PEPI Trial. (1998) Effects of estrogen or estrogen/progestin regiments on heart disease risk factors postmenopausal women. *JAMA*; 273:199-208.

Tierny WM, Gerrity MS. (2005) "Scientific Discourse, Corporate Ghostwriting, Journal Policy, and Public Trust", *Journal of General Internal Medicine*; 20: 550.

Treffinger S. (2006) "Clinic Weighs Conflict of Interest", *Cleveland Plain Dealer*, September 21, B2

Tuller D. (2004) Seeking a fuller picture of statins. *New York Times*. July 20, D5.

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. (2008) Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy, *N Engl J Med*;358:252-260.

Vedentam S. (2006) "Comparison of Schizophrenia Drugs Often Favors Firm Funding Study", *WPOST*, April 12, A1

Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. (2000) Competing interests and controversy about third generation oral contraceptives. *BMJ* readers should know whose words they read. *BMJ.*;320(7231):381-2.

Wadman M. (2005) "One in three scientists confesses to having sinned", *Nature.*;435:718-719.

Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. (2004) Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med.*; 351: 1391.

Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. (1999) Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med.*;340:764, 764.

Washburn J. (2005) "Hired Education", *American Prospect*, February, 29

Washburn J. (2005) *University, Inc.* New York: Basic Books,.

Weber J. (1998) "The Doctor vs the Drugmaker", *Business Week*, Nonember 30, , 87.

Weintraub A, Barrett A. (2006) "Medicine in Conflict", *Business Week*, October 23, , 76.

Weiss R. (2005) "Many Scientists Admit to Misconduct", *WPOST*, June 9, A3.

Wilkes MS, Doblin BH, Shapiro MF. (1992) Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts' assessments. *Ann Intern Med.* 116(11):912-9.

Willman D. (2006a) "Drug Trials with a Dose of Doubt", *LAT*, July 16, , A1.

Willman D. (2006b) "NIH Audit Criticizes Scientist's Dealings", *LAT*, September 10, A1.

Yaphe J, Edman R, Knishkowsky B, Herman J. (2001) The association between funding by commercial interests and study outcome in randomized controlled drug trials. *Fam Pract.*;18(6):565-8.

Yarbrough C. (1999) E-mail to Dixon M, Geba G. ADVANTAGE presentation. 14 July 1999. Bates Nos. MRK-AGV0131386 to MRK-AGV0131401. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/vio28x10>.

Young NS, Ioannidis PA, Al-Ubaydli O. (2008) Why current publication practices may distort science, *PloS Med.*; ;5(10):e201.

Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. (2000) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E Supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*;342:154-160.