

## Allen Carr'ın Easyway programının uzman davranışsal ve farmakolojik sigara bırakırma desteği hizmetiyle karşılaştırılması: randomize bir kontrollü deney

Daniel Frings<sup>1</sup>, Ian P. Albery<sup>1</sup>, Antony C. Moss<sup>1</sup>, Helen Brunger<sup>1</sup>, Meda Burghlea<sup>1</sup>, Sarah White<sup>2</sup> & Kerry V. Wood<sup>1</sup>

Bağımlılık Davranışları Araştırma Merkezi, London South Bank Üniversitesi, Londra, BK1 ve Halk Sağlığı Araştırma Enstitüsü, St George's University of London, Londra, BK2

### ÖZET

**Artalan ve Amaçlar:** Sigaranın bırakılmasında davranışsal ve farmakolojik desteğin optimal yaklaşım olduğu kabul edilmektedir. Allen Carr'ın Easyway (ACE) programı 38 yıldır kullanılmakta olan tek seanslık ve farmakoterapi kullanılmayan bir programdır. ACE programının etkinliğini İngiltere'de ulusal standartlara göre uygulanan davranışsal ve farmakolojik destekle karşılaştırdık. **Tasarım:** İki kollu, paralel-gruplu, tek-kör, randomize kontrollü deney. **Çalışma yeri ve zamanı:** Londra, BK, Şubat 2017- Mayıs 2018. **Katılımcılar:** Analize toplam 620 katılımcı dâhil edilmiştir (ACE grubunda 310 ve kombine davranışsal ve farmakolojik destek grubunda 310). Sigarayı bırakmak isteyen yetişkin ( $\geq 18$  yaş) içiciler 1: 1 oranında rastgele ayrıldılar. Örneklemde tamamında ortalama yaş 40.8 yıldı, %53.4'ü erkekti. Katılımcıların başlangıçtaki karakteristikleri (etnisite, öğrenim düzeyi, önceki bırakma teşebbüslerinin sayısı, nikotin bağımlılığı) tedavi grupları arasında dengeli dağılmıştı. **Müdahale ve karşılaştırma çalışmaları:** Müdahale ACE sigara bırakma yöntemiyle yapıldı. Bu yöntem 4.5-6 saatlik grup desteği seansı, daha sonra gönderilen metin mesajları ve gerekirse tamamlayıcı seanslara dayanır. Sigara içenleri sigaranın onlara fayda getirmediğine ikna ederek sigaranın bırakılmasını kolaylaştırmayı amaçlar. Karşılaştırma çalışması bir uzman tarafından verilen ve ulusal standartlara uygun olarak davranışsal ve farmakolojik destekle verilen sigara bırakırma hizmeti idi (SSS). **Ölçümler:** Birincil sonuç hastaların kendilerinin rapor ettikleri bırakma/ yeniden bırakma sonrasında 26 haftalık verilen abstinens ve bunun nefeste karbon monoksit ölçümünün  $< 10$  ppm olmasıyla doğrulanmasından oluşuyordu. İkincil sonuçlar: farmakoterapi kullanımı, advers olaylar ve 4-12 haftaya kadar abstinens. **Bulgular:** Tedaviye toplamda 468 katılımcı devam etti (255 ACE ve 213 SSS,  $P < 0.05$ ). Devam edenler arasında 100'ü altı aylık ölçümleri tamamladılar (%23.7 ACE ve %20.7 SSS). ACE +19.4 (310 kişide 60) ve SSS müdahalesinde %14.8 (310 kişide 46) 26 haftalık sürekli abstinens sağlandı [ACE'ye karşı SSS için risk farkı %4.5 idi (%95 güvenlik aralığı (CI) = -%1.4 ila %10.4 göreceli risk oranı (OR) = 1.38)]. ACE durumunun üstünlüğü için Bayes faktörü 1.24 idi. **Çıkarım:** Allen Carr Easyway (ACE) ile uzman tarafından verilen davranışsal destek ve farmakolojik tedavi arasında açık bir etkililik farkı kanıtı yoktu.

**Anahtar kelimeler:** Allen Carr, sigara bırakırma, NHS, randomize kontrollü deney, sigara içme.

### GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) [1] tüm dünyada tütün içiciliğinin azalmakta olduğunu rapor etse de 2017'de yalnızca İngiltere'de yetişkinlerin %14.9'unun sigara içtiği belirlenmiştir, 77,900 ölüm sigaraya bağlanmaktadır [2]. Sigara içenlerin çoğu bırakmayı istemekte, hatta bunun için birkaç teşebbüste bulunmaktadır. Ancak çoğunluk fizyolojik ve psikolojik faktörlerle başarısız olmaktadır [3]. Araştırmacılar yıllardır öğretim ve destek yoluyla etkili sigara bırakırıcı tedaviler (psikolojik ve farmakolojik) geliştirmek için çaba harcamaktadırlar. Kanıtlar bu tip müdahalelerin halk sağlığı açısından maliyet-etkin olduğunu düşündürse de yeni bir bildiri de sigara içenlerin %37'sinin bırakmak için ikinci bir çaba daha gösterdikleri ama ancak %19'unun başarılı olduğu rapor edilmektedir [4]. Ek olarak, çoğu kişi uzun vadede tekrar başlamaktadır [5,6].

İnsanların sigarayı bırakmalarına yardım etmek üzere tasarlanan çeşitli müdahalelerin bağıl etkililiklerini anlamak ve sürekli olarak değerlendirmek ve yöntemlerin iyi oluşturulmuş olsa da

sistematik olarak test edilmemiş olan kanıt temelini geliştirilmesi önemlidir. Birleşik Krallıkta öne sürülen bu tedavilerden biri Allen Carr Easyway (ACE) sigara bıraktırma yöntemidir. ACE yöntemi iyi bilinse ve bazı ampirik destekler [7,8] almış olsa da bu yöntem sonuç ölçütü olarak Russel Standardıyla (kıyaslamalı bırakma ölçütü) veya ulusal standartlara uygun olarak verilen uzmanlar tarafından davranışsal destek ve farmakoterapi sigara bıraktırma hizmeti (SSS) (Birleşik Krallıkta önerilen çok etkili bir sigara bıraktırma yöntemi) ile karşılaştırmalı olarak tam bir deney yapılmamıştır [9,10]. Grup terapisi oturumlarıyla farmakoterapisiz bir sigara bıraktırma yöntemi sunduğundan ACE yönteminin etkinliğinin belirlenmesi önemlidir. Aynı zamanda kamusal kaynaklardan fon temin edilen sağlık hizmetleri ortamlarında canlı, maliyet etkin bir ek tedavi opsiyonu sunabilir. Bu çalışmada ACE yönteminin ve uzman tarafından verilen davranışsal ve farmakolojik destekle sigara bıraktırma hizmetinin (SSS) etkililiklerini karşılaştırmak için paralel gruplu ve randomize kontrollü bir deney yaptık.

## **YÖNTEMLER**

### **Çalışma tasarımı**

BK, Londra'da iki kollu, paralel gruplu, tek kör, randomize kontrollü bir deney yapıldı. İlk randomizasyon 3 Şubat 2017'de son takip 25 Mayıs 2018'de yapıldı. Prosedürler yayınlanan protokolda ayrıntılı olarak tanımlanmaktadır [11].

### **Katılımcılar**

18 yaşında veya daha yaşlı olan, halen sigara içen ve bırakmak isteyen, iki tedavi grubundan birine rastgele olarak fikrine açık olan ve rıza verebilecek fümurda olan kişiler seçilebilirlik özelliklerini taşıyorlardı. Hamile kadınları, ruh sağlığı sorunları veya astım veya amfizem gibi solunum hastalıkları olanları, halen benzer klinik deneylere kayıtlı olanları ve Ulusal Sağlık Hizmetleri (NHS) tarafından sigorta kapsamına alınmayan veya Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği (NICE) onaylı olmayan bir sigara bıraktırma hizmetini almak istemeyenler çalışma dışında bırakıldı.

### **Prosedür**

Sosyal medya, gazete ve radyo ilanlarıyla katılımcı kaydettik ve insanların daha fazla bilgi ve seçilebilirlik ön taraması için insanlardan araştırma merkezine başvurmalarını isteyen epostaları yerel işletmelere kuruluşlara gönderdik. Bu işler takip değerlendirmelerini de yapan çalışma asistanları tarafından üstlenildi. Araştırma ekibi 2 gün içinde ön tarama için uygun bir zaman belirlemek için bir ilk temas girişiminde bulundu (katılımcı çekilmemişse sonraki girişimler takip eden 3 hafta içinde yapıldı). Ön tarama sırasında katılımcılara iki müdahalenin karşılaştırıldığı söylenmedi, yalnızca çalışmanın iki sigara bıraktırma müdahalesinin karşılaştırılmasını amaçladığı söylendi. Deney için katmanlandırılmış randomizasyon yapılabilmesi için seçilebilir olan katılımcılara demografik özellikleri, nikotin bağımlılıkları ve önceki bırakma denemeleri soruldu. Ön taramanın ardından seçilebilir olan hastalara hemen bir onay formu gönderildi ve bir hafta içinde iade etmeleri istendi. Yazılı onay alındıktan sonra katılımcıların bilgileri ayırma için hemen randomizasyonu yapacak olan bağımsız kişiye gönderildi. Randomizasyon yapıldıktan sonra katılımcı bilgileri paylaşılan kör bir dosyaya konmak üzere planlanmış tedavi için temas kurulması için ayrıldıkları müdahale koluna epostayla gönderildi. Ayrılma bilgileri alındıktan sonra tedavi kolları katılımcılarla ilk hafta içinde temas kurma girişiminde bulundular. Araştırma asistanları bu dosyayı her gün kontrol ettiler ve başlangıç verilerini toplamak için yüz yüze görüşmeler yapmak için katılımcılarla temas kurdular (tedavi tarihinden en fazla 1 hafta içinde). Testler araştırma asistanları tarafından LSBU'da yapıldı ve katılımcılara her randevu için £15 ödendi, Ek olarak son aşamayı tamamlayan tüm katılımcılar bir tatil ve diğer (düşük değerli) ödüller için bir çekilişe katıldılar. Katılımcıların tedaviyi bitirmeleri durumunda veri toplama işlemi planlandığı gibi devam ettirildi.

Fulham Araştırma Etik Kurulu (refi: 16/LO/1657) ve London South Bank Üniversitesi (LSBU) etik paneli panel (UEP0516) araştırma protokolünü onayladılar.

### **Randomizasyon ve maskeleyme**

Çalışmaya alınma kriterlerini yerine getiren ve demografik özellikleri ve nikotin bağımlılığı hakkında bilgi veren [Fagerstrom Nikotin Bağımlılığı Testi (FTND[12])] katılımcılar çalışmanın istatistikçisi tarafından (S.W.) bilgisayarlı yaşa göre (18-37 veya >38 yaş), cinsiyet (kadın veya erkek), önceki bırakma denemelerinin sayısına göre (son bir yıl içinde yok veya önceki yıl içinde girişimler var) ve nikotin bağımlılığı düzeyine göre (> 5 veya ≤ 5 FTND) katmanlandırılarak blok randomizasyonla 1 : 1 oranında ACE veya NHS tedavilerine ayrıldılar. Katmanlandırma değişkenleri tedavi başarısını etkilediklerinin gösterilmiş olduğundan ve bizim amacımız demografik olarak heterojen bir örneklem içinde tedavinin kendine özgü etkilerinin araştırılması olduğu için seçildi. Katılımcılar tedavilere ayrılıncaya kadar her iki tedaviye karşı körlerdi, ayrıldıktan sonra ise almadıkları tedaviye karşı körlerdir. Tedavi personeli deneye katılan katılımcılara karşı kör değillerdi. Deney yönlendirme kurulunun ve yönetim kurulunun üyeleri ve diğer ekip üyeleri (istatistikçi/randomizasyonu yapan kişi hariç) son takibin tamamlanmasına ve analizin kaydedilmesine kadar ayrılan tedavilere karşı kör kaldılar. Analiz protokolü ve söz dizini veri setinin istatistikçiye verilmesinden önce Açık Bilimsel Çerçeveye (OSF) hazırlandı ve kaydedildi.

### **Müdahaleler**

#### *Allen Carr Easyway programı*

ACE tedavi koluna ayrılan katılımcılar kendi seçimlerine göre LSBU'da (haftada iki gün) veya Allen Carr Londra Tedavi Merkezinde (haftada 6 gün, yalnızca öğleden sonra) tek bir grup seansına katıldılar. Seanslar 4.5-6 saat sürüyor ve bilişsel-davranışsal terapi (CBT) elementlerinden ve sonunda anlatılan ana konuları güçlendirme amacıyla kısa bir rahatlama egzersizinden oluşuyordu. Katılımcılar seanstan önce her zamanki sigara içmeye ve son "törensel" sigarayla bitirinceye kadar planlanmış (45-60 dakikada bir) sigara içme aralarından faydalanmaya cesaretlendirildiler. Eğitimli bir kolaylaştırıcı katılımcılarla birlikte çalışarak sigara içmenin faydalı olduğu şeklindeki inançların zararlı olduğu noktasına geçmeden önce katılımcıların sigara içmeyle ilişkilendirdikleri keyif, destek gibi pozitif beklentileri koltuk değneği olarak kullandıklarını anlamalarına yardım etti. Katılımcılara nikotin bağımlılığının psikolojik ve farmakolojik mekanizmalarının sorunlu bir inanç sisteminin sürdürülmesini kolaylaştırdığı da öğretildi. Seanstan sonra katılımcılara klinik ekip tarafından SMS mesajları (müdahalenin standart prosedürü) gönderilerek akıllarına gelen her türlü soruyu tartışmaları hatırlatıldı (daha eksiksiz bir tanım için yayınlanmış protokole [11] ve Destek Bilgiler Ekine bakınız). Her grup seansını bir terapist verdi (verilen toplam grup seansını yedi terapist verdi). Gruplarda ortalama katılımcı sayısı 8.95'ti [standart sapma (SD) = 4.08, aralık = 1-19]. Katılımcılar seans yerini seçebiliyorlardı: 197 katılımcı ilk tedavi seansına LSBU'da, 58'i ACE Londra tedavi merkezinde katıldılar. Seans yerleri arasında birincil sonuç ölçütleri açısından fark yoktu ( $\chi^2 = 0.87, P = 0.351$ ).

#### *Uzmanların verdiği sigara bıraktırma hizmeti (SSS)*

SSS tedavisini alan katılımcılar kombine motivasyon görüşmesiyle CBT yaklaşımlarını kombine eden tek 30 dakikalık bir seansına ve en fazla dört takip seansına (kendi standart tedavi protokolleri) girdiler. Seanslar LSBU'da dört SSS terapisti tarafından verildi. Seanslara haftada 5 gün sabah veya öğleden sonra katılmak mümkündü. Bu seanslar Guy ve St. Tomas NHS Vakıfı Tröstü ve Lambeth Halk Sağlığı Merkezinde verilen NHS sigara bıraktırma hizmetinden oluşmaktadır. Birinci seansta bir terapist mevcut sigara içme durumunu, bırakmaya hazır olma durumunu ve önceki bırakma teşebbüslerini değerlendiriyordu. Bundan sonra katılımcılara

nikotin bağımlılığı ve bırakma hakkında, tartışılan farmakoterapinin olumlu ve olumsuz yönleri hakkında bilgi verildi. Katılımcılardan bir bırakma tarihi belirlemeleri istendi (ilk seansa katılma tarihinden itibaren 2 hafta içinde) ve tekrar başlamaya yol açabilecek yüksek riskli durumların farkında olmaları ve bunlar için plan yapmaları için yardım edildi. Nikotin replasman terapisi (NRT) Lambeth ve Southwark yerel eczanelerinden temin edilebilen ve bedeli geri alınabilen reçetelerle verildi, Champix'te ise bunlar pratisyen doktora (GP) yazılan ve reçetede ilacı yazmaları istenen tavsiye mektupları üzerinden temin edildi. Müdahale ilaçların toplamda 12 hafta kullanılmasına izin veriyordu. 4 haftalık takipten sonra katılımcılara 4 haftalık ilaç yazıldı ve son reçete için (gerekirse) SSS ekibine başvurmaları istendi. Bırakma sonrasında 1., 2. ve 3. haftalarda katılımcılar sigara bırakmayla başa çıkma mekanizmalarının, farmakoterapi stoklarının gözden geçirilmesi için ve karşılaşılan zorlayıcı durumlar üzerinde düşünmek ve plan yapmak için bir fırsat olarak 10 dakikalık kısa bir ilerleme kontrolü için geri gelebiliyorlardı. Bırakma tarihinden 4 hafta sonra hastalara farmakoterapinin devam ettirilmesi ve şiddetli sigara içme ihtiyacıyla başa çıkma teknikleri hakkında bilgi verilen son bir 10 dakikalık toplantı için geri gelebiliyorlardı. Her randevuda katılımcılarda karbon monoksit oranları ölçülüyor ve klinisyen tarafından geri bildirim sağlanıyordu. Katılımcılara tam sigara abstinensi için ısrar ediliyordu (daha ayrıntılı tanım için yayınlanmış protokole bakınız [11]).

### *Tamamlama ve yeniden başlatma*

Her tedavide de bırakma tarihlerini yeniden başlatma opsiyonu mevcuttu. ACE'de katılımcıların ana seminerle kabaca aynı formatta olan ama yaklaşık 3.5 saatle daha kısa olan, yüz yüze veya çevrimiçi olan bir veya iki ek seansla tamamlamalarına izin veriliyordu. SSS tedavisine katılan katılımcılar bırakma tarihlerini klinisyenin önerisiyle yeniden ayarlayabiliyorlardı. Her iki tedavi kolundaki katılımcılara da 12 hafta içinde toplam iki tamamlama seansı veya ilk bırakma tarihlerini yeniden ayarlama izni veriliyordu. Tüm tamamlamalar ve yeniden ayarlamalar klinisyenler tarafından merkezi olarak paylaşılan (durum verilerini içermeyen) bir dosyaya kaydediliyor ve tüm takip değerlendirmeleri orijinal bırakma tarihine göre değil, yeniden ayarlanan tarihe göre yapıyordu (yani, katılımcı orijinal bırakma tarihini bir ay ileri aldığı anda tüm kontroller bir ay sonrasına erteleniyordu). Bu tasarım kararı protokolümüzde daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır [11]. ACE kolunda 36 kişi ilk tamamlama seansını LSBU'da, 32 kişi tedavi merkezinde, 22 kişi ise çevrimiçi olarak almıştır (yüz yüze seansın içeriğini tekrarlayan online webinar üzerinden). LSBU'da 15 kişi tedavi merkezinde 6 kişi üçüncü seansı almış, 12 kişi ise Çevrimiçi seans almıştır.

## **Ölçümler**

### *Başlangıç*

Bırakma etkililiği dört maddeyi kullanarak ölçüldü: "Sigarayı bırakma amacıma ulaşabilirim," "Sigarayı bırakmanın gerektirdikleriyle başa çıkabilirim," " Sigarayı bırakma konusunda başarılı olma olasılığım yok," "Sigarayı bırakma konusunda iyi bir performans gösterebileceğimi düşünüyorum." 1 (hiç katılmıyorum) ile 7 (kesinlikle katılıyorum) arasındaki bir ölçek kullanıldı.

Destek mekanizmalarını kullanırken (NRT, e-sigara, Champix), katılımcılara şunlar soruldu: "Aşağıdakilerden herhangi birini son birkaç ay içinde kullandınız mı?" ve "Sigarayı bıraktığınızda aşağıdakilerden birini kullanmayı planlıyor musunuz?" (Evet/hayır)

Sürekli sigara abstinensi Bedfont Micro Smokerlyzers kullanarak verilen nefesteki karbon monoksit ölçümüyle [ $<10$  ppm] ile doğrulandı. Bu işlem araştırmalarda ve Birleşik Krallıktaki pratikte standart sigara bırakma değerlendirmeleriyle uyumludur [10].

Nikotin bağımlılığı, Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testiyle ölçüldü [12].

#### 4, 12 ve 26. Haftalarda takip

Bırakma etkililiği ve sürekli sigara abstinensi yukarıda belirtildiği gibi ölçüldü.

Destek mekanizmalarının kullanılmasında katılımcılara soruldu (NRT, e-sigara, Champix): “Son görüşmemizden bu yana aşağıdakilerden herhangi birini düzenli olarak kullandınız mı?” ve “Sigarayı bıraktığınızda aşağıdakilerden herhangi birini kullanmayı planlıyor musunuz?” (Evet/Hayır)

Bırakma/ yeniden belirlenmiş bırakma tarihinden itibaren hastaların kendilerinin bildirdikleri sürekli sigara abstinensi beş soruyla ölçüldü: “Hâlâ sigarayı bırakmış biri misiniz?” “Son karşılaştığımızdan bu yana sigara içtiniz mi?” “Geçen hafta kaç sigara içtiniz?” “Geçen ay kaç sigara içtiniz?” “Bırakma tarihinden bu yana toplamda kaç sigara içtiniz?”

Nikotin bağımlılığı, Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testiyle ölçüldü [12]. Advers olaylar için hastalara şu soru soruldu: “Sigarayı bırakmanızla ilgili olabilecek yeni bir tıbbi olay yaşadınız mı?”.

#### Örneklem büyüklüğü

Bu deney tedavi etme niyeti (TTT) bazında üstünlüğün test edilmesi için tasarlanmıştı. Kombine farmakoterapi ve davranışsal müdahaleler hakkında Cochrane Gözden Geçirme çalışmasında [9] uzmanların verdikleri hizmetlerle sağlanan müdahalelerde havuzlanmış bırakma oranı %17 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ACE'nin SSS'e karşı %10 daha avantajlı olduğunu (uzmanların verdiği hizmetle aynı performansı göstereceği varsayıldığında) %5 anlamlılık düzeyinde gösterebilecek şekilde %85 güçle tespit edebilecek şekilde tasarlanmıştı. Bu yüzden 620 kişilik başlangıç katılımcı sayısı (her bir müdahale grubu için 310 katılımcı) arandı

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25 ile yapıldı. Birincil analizde randomizasyon sırasında ITT yaklaşımı kullanıldı (sigara içme durumları bilinmeyen katılımcıların sigara içtikleri kabul edildi).

#### Birincil sonuç analizi

Birincil sonuç sigarayı bırakma tarihinden itibaren 26 hafta boyunca sürekli sigara abstinensiydi (takip döneminin tamamı için katılımcıların kendilerinin rapor ettikleri abstinens, bırakma tarihinden itibaren  $\leq 5$  sigaraya izin verilir). Sigaranın bırakıldığının doğrulanamadığı (yani takipte kaybolanlar) Russel Standardına göre analize başarısız vakalar olarak alındı [10]. Mutlak risk farkları %95 güvenlik aralıkları (CI) olarak sunuldu. Risk farkının sıfırdan anlamlı derecede ayrılıp ayrılmadığını belirlemek için Pearson  $\chi^2$  analizi kullanıldı; kesin P değerleri rapor edildi. %95 CI içeren OR'ler de lojistik regresyonla hesaplanarak rapor edildi.

Birincil sonuç tanımı açısından birincil sonuçların sağlamlığının değerlendirilmesi için bir dizi sensitivite analizi yapıldı. Her bir zaman noktasında (4 ve 12. haftalar) müdahaleler arasında ayırıcı etkiler olup olmadığını araştırmak için birincil analiz iki kez tekrarlandı, bağımlı değişken 4 ve 12. haftalarda sigaranın bırakıldığının doğrulanmasıydı. Birincil analiz hem 12. hem de 26. haftalarda yalnızca bırakma tarihlerini yeniden ayarlamamış olan katılımcılar (SSS kolu) veya bir tamamlama oturumuna katılmamış olan katılımcılar (ACE kolu) için sigara bırakma sonuçları için tekrarlandı. Bu analizde bu yaklaşım tamamlama seanslarının/ yeniden tarih belirlemenin başarısız bırakma girişimi olarak alınmasına tercih edilebilir, çünkü bunların birçoğu sigarayı aslında başarıyla bırakabilir. 4, 12 ve 26. Haftalardaki etkinlik hesapları da yalnızca tedaviye

katılanlar için rapor edilmiştir. Örneklemin tamamının (n = 620) kullanılmadığı durumlarda lojistik regresyonun kovaryantları olarak katmanlandırma değişkenleri kullanıldı.

### İkincil Sonuçlar

NRT/e-sigara/Champix kullanımı birincil sonuçla aynı şekilde ve risk > farklarıyla düzeltilmiş OR'lerin kullanılmasıyla yapıldı. Tedavi kolu ve tedavi başarısı lojistik regresyon analizine katmanlandırma değişkenleriyle beraber bağımsız değişkenler olarak alındı. Bu analizler, (a) 26. haftada NRT kullanımı bilinen katılımcılar ve 4 veya 12. haftalarda NRT kullanımını rapor edenler, (b) (a) şikkındaki katılımcılara benzeyen ama tedavilere katılanlarla sınırlı olanlar, (c) önceki NRT kullanımına bakılmaksızın 26. haftada takibi yapılmış olanlar. Bir başka ikincil sonuç da tedavinin tamamlanmasıydı (ACE seansına veya en az bir SSS seansına katılım şeklinde operasyonelleştirildi).

	2115 kişi seçilebilirlik açısından değerlendirildi	1495 kişi hariç bırakıldı 133 kişi seçilebilir bulundu 1358 kişi katılmayı reddetti 4: diğer nedenler
	620 kişi randomize edildi	
310 kişi ACE'ye akındı		310 kişi SSS'e alındı
45 kişi takipte kayboldu 8 kişi çekildi		59 kişi takipte kayboldu 19 kişi çekildi
257 kişi (%83) başlangıç değerlendirmesine alındı		215 kişi (%69) başlangıç değerlendirmesine alındı
255 kişi müdahaleye alındı		213 kişi müdahaleye alındı
66 kişi takipte kayboldu 3 kişi çekildi		45 kişi takipte kayboldu 25 kişi çekildi
153 kişi (%49) 4. Hafta takibine alındı		134 kişi (%43) 4. Hafta takibine alındı
20 kişi takipte kayboldu 2 kişi çekildi		13 kişi takipte kayboldu 0 çekildi
143 kişi (%46) 12. Hafta takibine alındı		117 kişi (%38) 12. Hafta takibine alındı
4 kişi takipte kayboldu 0 çekildi		8 kişi takipte kayboldu 1 kişi çekildi
72 kişiden bilgi alındı – çalışmayı tamamlayanlar		51 kişiden bilgi alındı – çalışmayı tamamlayanlar
90 kişi (%29) 26. Hafta takibine alındı		89 kişi (%28) 26. Hafta takibine alındı
162 kişi çalışmayı tamamladı		140 kişi çalışmayı tamamladı
310 kişi analize dâhil edildi (TTT)		310 kişi analize dâhil edildi (TTT)
<b>Not: Tedavinin tamamlanması = ACE seansına veya en az bir SSS seansına katılım olarak operasyonelleştirilmiştir. Çalışmayı tamamlayanlar = Tüm takip ölçümlerinin tamamlanması olarak operasyonelleştirilmiştir. Çalışmayı tamamlayanlardan bilgi alınması = Bilgi alınanlar arasında 12. haftada başarısız olan ve 6. ayda takibe gelmesi gerekmeyen bırakma girişimleri</b>		
Şekil 1: Katılımcı akışı (renkli şekil <a href="http://wileyonlinelibrary.com">wileyonlinelibrary.com</a> adresinde görülebilir)		

### SONUÇLAR

Değerlendirilen 2115 kişiden 113'ü seçilebilirlik kriterlerini yerine getirmiyordu. 1358 kişi katılmayı reddetti, 620 kişi (%29) çalışmaya alınmak üzere rastgele ayrıldı (Şekil 1). Her tedavi koluna toplan 310 kişi ayrıldı. 4. haftada ACE katılımcılarının %49'u ve SSS katılımcılarının %43'ü takipleri tamamladı; 12. haftada bu değerler %46 ve %38 oldu, 26. haftada ise %29 ve %28 oldu. Buna göre, 26. haftada sigara içme oranları (takipte kayba bağlı olarak) 148'e karşı 170 oldu, fark %7.1'di (%95 CI = -1.0, %14.8; P = 0.077). Tedaviye katılanlardan 100'ü 6 aylık ölçümleri tamamladılar (%23.7 ACE'ye karşı %20.7 SSS); sigaraya tekrar başladıklarını daha önce bildirmiş olan hastalar sonuç statüleri zaten bilindiğinden bu ölçümlerin tamamlanması için seçilebilir değildi. Katılımcı akışı ayrıntılarının tamamı için Şekil 1'e bakınız. Katılımcıların

başlangıç karakteristikleri tedavi grupları arasında düzgün dağılmıştı (Tablo 1). 82 katılımcı bırakma tarihlerini yeniden belirlediler, bunların 33'ü SSS grubunda (üçü iki kez ayarlama yaptı; katıldıkları seansların sayısı için bakınız Destekleyici Bilgiler Eki, Tablo S1), 49'u ise ACE grubundaydı (17'si bunu iki kez yaptı); 468 katılımcı (%75.5) tedaviye katıldı. Tedaviye katılım SSS grubuna oranla ACE grubunda anlamlı derecede daha yüksekti,  $P < 0.001$  (tedavi kollarındaki seansların sayısı için bakınız Tablo 2).

26. haftada ACE ve SSS grupları arasında doğrulanmış sürekli abstinens arasında %19.4'r karşı %14.8 ile anlamlı fark kanıtı yoktu (risk farkı = %4.5; %95 CI = -1.4, %10.4; Tablo 3). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P = 0.165$ ). Bulgu anlamlı olmadığından Bayes faktörü ( $B$ ) hesaplandı ( $B = 1.24$ ), faktör fark bulunmadığı şeklindeki geçersiz hipotez açısından kesin kanıt vermiyordu. 4 ve 12 haftalık abstinens oranları için risk farkları da istatistiksel olarak anlamlı değildi (risk farkı; %95 CI = sırasıyla -5.8; -13.0 ve %1.5 ve -0.3, -6.8 ve %6.2).

Sigarayı bıraktıklarını kendiler 4. haftada bildirenlerden üçünde, 12. haftada bildirenlerden üçünde doğrulama başarısız oldu, 26. haftada bildirenlerden hiçbirinde başarısız olmadı. Tedavinin faydası hakkında benzeri hesaplar sensitivite analizlerinde bulunabilir.

12. ve 26. haftalarda yeniden süre ayarlaması yapanlar abstinensi sağlayamayanlar olarak sınıflandırılmasından sonra anlamlı fark bulunmadı. SSS kolunda yeniden düzenleme yapanlardan altı kişi 26. haftada başarıyla bırakanlar arasındaydılar. ACE kolunda 26. haftada 6'sı sigarayı başarıyla bıraktılar. SSS grubunda yalnızca tedaviye katılanlar analiz edildiğinde 4. Haftada abstinensi doğrulanmaların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti.

<b>Tablo 1</b> Katılımcıların başlangıç karakteristikleri			
	ACE $n = 310$	SSS $n = 310$	Toplam $n = 620$
Yal (yıl), ortalama (SS)	41·3 (11·1)	40·3 (11·8)	40·8 (11·5)
Erkek	170 (54·8%)	161 (51·9%)	331 (53·4%)
Etnik grup, $n = 617$			
Hintli	14 (4·5%)	13 (4·2%)	27 (4·4%)
Pakistanlı	5 (1·6%)	4 (1·3%)	9 (1·5%)
Bangladeşli	2 (0·6%)	3 (1·0%)	5 (0·8%)
Asyalı (diğer)	10 (3·2%)	10 (3·2%)	20 (3·2%)
Siyah: Afrikalı	3 (1·0%)	10 (3·2%)	13 (2·1%)
Siyah: Karayipler	11 (3·6%)	21 (6·8%)	32 (5·2%)
Siyah: Diğer	8 (2·6%)	6 (1·9%)	14 (2·3%)
Karışık ırk	14 (4·5%)	20 (6·5%)	34 (5·5%)
Beyaz: BK veya İrlanda	178 (57·8%)	157 (50·8%)	335 (54·3%)
Beyaz: Diğer: Avrupalı	41 (13·3%)	43 (13·9%)	84 (13·8%)
Beyaz: diğer	13 (4·2%)	16 (5·2%)	29 (4·7%)
Diğer	9 (2·9%)	6 (1·9%)	15 (2·4%)
Alınan eğitim, $n = 616$			
GCSE, CSE veya eşdeğeri	30 (9·7%)	24 (7·8%)	54 (8·8%)
Düzen A	45 (14·6%)	43 (14·0%)	88 (14·3%)
Meslek eğitimi	23 (7·4%)	23 (7·5%)	46 (7·5%)
Üniversite	116 (37·5%)	127 (41·4%)	243 (39·4%)
Mezuniyet sonrası	69 (22·3%)	59 (19·2%)	128 (20·8%)
Diğer	26 (8·4%)	31 (10·1%)	57 (9·3%)
İçilen sigara sayısı /gün, $n = 619$			
10 veya daha az	102 (32·9%)	135 (43·7%)	237 (38·3%)
11–20	163 (52·6%)	142 (46·0%)	305 (49·3%)
21–30	37 (11·9%)	27 (8·7%)	64 (10·3%)
30'dan fazla	8 (2·6%)	5 (1·6%)	13 (2·1%)
Sigaraya başlama yaşı (yıl), $n = 617$	17·1 (4·3)	16·6 (3·7)	16·9 (4·0)
Başka içicilerle birlikte yaşama, $n = 617$	105 (34·0%)	104 (33·8%)	209 (33·9%)
Son 12 ay içinde en az 1 bırakma teşebbüsü	196 (63·2%)	196 (63·2%)	392 (63·2%)
FTND skoru 5–8	129 (41·6%)	112 (36·1%)	241 (38·9%)
Bırakma etkililiği, $n = 473$	20·7 (4·3)	20·8 (4·1)	20·8 (4·2)
Başlangıçta CO okuması, $n = 473$	17·5 (9·8)	15·1 (10·2)	16·4 (10·1)

ACE = Allen Carr Easyway yöntemi. SSS = uzmandan sigara bıraktırma hizmeti (SSS) ulusal standartlara göre davranışsal ve farmakolojik destek verilir; CO = karbon monoksit; FTND = Fagerstrom Nikotin Bağımlılığı Testi; SD = standart sapma. Tüm ölçümler randomizasyondan önce alınmıştır,  $n = 620$  (aksi belirtilmedikçe).

**Tablo 2** Katılımcı akışı ve veri özeti

	ACE	SSS
Randomize	310	310
Çalışmaya ve analize alınmak için seçilebilir olanlar	310	310
Ayrıldıkları tedaviye katılanlar	255	213
<i>RS sigara içme</i>		
26. haftada kendilerinin rapor ettikleri sigara (> 5 sigara)	24	31
12. haftada kendilerinin rapor ettikleri sigara (> 5 sigara)	58	29
FU boyunca kendilerinin rapor ettikleri abstinens, devam eden ve en az bir biyokimyasal doğrulamalı seansta başarısız olanlar	5	0
FU boyunca kendilerinin rapor ettikleri abstinens, son FU'da biyokimyasal olarak doğrulanan seansa katılmayanlar	0	0
Son FU'da temas kurulamayanlar	220	221
<i>RS abstinens</i>		
FU boyunca kendilerinin rapor ettikleri abstinens (< 5 sigara), son FU'da biyokimyasal doğrulama seansından geçenler	60	46
RS abstinens oranı	60/310	46/310

RS = Russell Standardı; FU = takip

**Tablo 3** Tedavinin etkililiği, farmakoterapi kullanımı ve tedavinin tamamlanması.

	n	ACE	SSS	$\chi^2$ P değeri	Göreceli risk oranı (%95 CI)	Risk farkı (%95 CI)
<i>Tedavinin kabul edilebilirliği</i>						
Katıldıkları tedavi	310/310	255 (82.3%)	213 (68.7%)	< 0.001	2.11 (1.45, 3.08)	13.6% (6.6%, 20.4%)
<i>Doğrulanmış abstinens: (ITT) analizleri</i>						
4. hafta	310/310	86 (27.7%)	104 (33.5%)	0.139	0.76 (0.54, 1.07)	-5.8% (-
13.0%, 1.5%)						
12. hafta	310/310	67 (21.6%)	68 (21.9%)	1.0	0.98 (0.67, 1.44)	-0.3% (-6.8%, 6.2%)
26 hafta(PO)	310/310	60 (19.4%)	46 (14.8%)	0.165	1.38 (0.90, 2.10)	4.5% (-1.4%, 10.4%)
<i>Doğrulanmış abstinens: tedavi analizlerine katılan katılımcılar*</i>						
4 hafta	255/213	86 (33.7%)	104 (48.8%)	0.001	0.54 (0.37, 0.79)	-15.1% (-24.1%, 5.9%)
12 hafta	255/213	67 (26.3%)	68 (31.9%)	0.185	0.75 (0.50, 1.13)	-5.7% (-14.9%, 2.9%)
26 hafta	255/213	60 (23.5%)	44 (20.7%)	0.503	1.18 (0.75, 1.85)	2.9% (-5.1%, 10.6%)
<i>Farmakoterapi kullanımı</i>						
Çalışmayı tamamlayanlar	134/161	64 (47.8%)	154 (95.7%)	< 0.001	0.01 (0.00, 0.07)	47.9% (-56.5%, -38.4%)
Çalışmayı ve tedaviyi tamamlayanlar	131/144	62 (47.3%)	141 (97.9%)	< 0.001	0.01 (0.00, 0.05)	-50.6% (-59.4%, 40.7%)
26. haftada farmakoterapi almayanlar	91/89	76 (83.5%)	36 (40.4%)	< 0.001	7.59 (3.71, 15.52)	43.1% (29.4%, 54.5%)

ITT = tedavi etme niyeti; PO = birincil sonuç; CI = güvenlik aralığı; ACE = Allen Carr Easyway; SSS = sigara bıraktırma hizmetleri. \*Devam etmeyenler abstinense giremeyenler olarak tedavi edilir.

Farmakoterapi kullanımı SSS grubunda %47.9 ile anlamlı derecede daha yüksekti. Çalışma süresince ACE grubunda daha az sayıda katılımcı yardımcı ilaç kullandı. NHS kolunda 71 kullanıcı nikotin bantları kullandıklarını kendileri rapor ettiler (25'i sigarayı bıraktı), 23'ü varenicline kullandı (dördü sigarayı bıraktı), 35'i nikotin sakızı kullanıyordu (11'i bıraktı), 51'i e-sigara kullanıyordu (15'i bıraktı) ve 73'i başka farmakoterapi kullandılar (22'si bıraktı). ACE kolunda 4 katılımcı nikotin bantları kullandıklarını kendileri rapor ettiler (bir başarılı sigara bırakma), 4'ü varenicline kullanıyordu (biri bıraktı), 5'i nikotin sakızı kullanıyordu (biri bıraktı), 19'u e-sigara kullanıyordu (üçü bıraktı) ve 10'u başka formalar kullanıyorlardı (üçü bıraktı). 26. haftada ACE katılımcılarının % 83.3'ü % farmakoterapi kullanıyorlardı, SSS katılımcılarının ise %40.1'i kullanıyordu [risk farkı = %43.1 (29.4, -54.5%)].

Eşdeğerlik testleri planlanmış olmasa da risk farkı için %5 eşdeğerlik limiti kullanılarak (%5 eşdeğerlik limitinin bu bağlamda kullanımının ayrıntılı mantığı için bakınız Siemer *et al.* [13]) yapılan post-hoc analiz çalışmaları ACE yönteminin en azından SSS müdahalesi kadar etkili olduğunu düşündürmektedir [birincil sonuç için mutlak risk farkı 4.5 (95% CI = -1.4 ila 10.4);-1.4 idi ve -5 marjı içindeydi]. Bu da bırakmayı isteyen içiciler için 26. haftada sigaranın bırakılması açısından ACE yönteminin SSS'e göre ne üstün ne de daha aşağıda olmadığını düşündürmektedir.

## TARTIŞMA

Sigaranın bırakılmasında SSS ve Allen Carr Easyway (ACE) yöntemleriyle 26. haftada tedavi etme niyeti açısından iyi sonuçlar alınmış, bunlar diğer sigara bıraktırma deneyleriyle (NRT ve farmakoterapiyle kombine edilen davranışsal müdahaleler gibi) karşılaştırılabilir olmuştur [9,14]. Yaş, cinsiyet, nikotin bağımlılığı, önceki bırakma teşebbüsleri gibi kovaryantlar bir dizi analiz içinde incelendiğinde (tedaviye katılanlar ve ITT'ye ve bırakma tarihlerini yeniden



düzenleyenler arasında) ve tam vaka analizi yapıldığında bulgu örüntüsünün tutarlı olduğu görüldü. Aynı şekilde bu bulgular bu müdahalelerin halk sağlığı ortamlarında kullanımını destekleyen kanıtları desteklemekte ve bunları genişletmektedir.

Tedavi başlatma oranı SSS koluna oranla (%69) ACE kolunda (%83) anlamlı derecede daha yüksekti. Nitel veriler olmadan bu bulgunun kesin yorumu oldukça güçtür. Ancak aday faktörler arasında katılımcıların tek ve daha uzun bir seansı tercih etmeleri, nikotinsiz yaklaşımı tercih etmeleri ve/veya yenilik algılamaları veya ACE kolunun daha etkili olduğunu algılamaları bulunabilir. Bunlar gelecekteki çalışmalarda araştırılabilir. Bununla ilgili olarak, kullanılabilen dün/saat açısından önemli bir dengesizliğe yol açmamak için (ACE seansları LSBU'da yalnızca Çarşamba ve Perşembe günleri yapıldığı halde SSS seansları haftada 5 gün sabah veya öğleden sonraki saatlerde yapıyordu) ACE tedavi kolundaki katılımcılara her iki yerdeki tedavinin de önerildiğini belirtmek gerekir (yalnızca bir yerin önerildiği SSS durumunun aksine). Bu tedavi uptake'ini etkilemiş olabilir. Tedavi kolları arasında kilit ve dikkate değer bir fark bunların sigara bıraktırma yardımcılarının (farmakoterapi) kullanımına olan odakları üzerindedir. SSS yaklaşımı kuvvetle NRT, Champix ve diğer ilaç desteklerinin seçimi ve kullanımına odaklanır. E-sigara da sigara bırakma yardımcısı olarak giderek daha fazla teşvik edilmektedir (ancak bu çalışmada açıkça teşvik edilmemiştir). Bunun tersine, ACE yönteminde sigaranın bırakılması ve bunun sürdürülmesi için nikotinsiz bir yaklaşım vurgulanmaktadır. Bu farklar bizim sonuçlarımıza da yansımıştır: bizim örnekleminizde sigarayı başarıyla bırakanların %91.3'ü NRT, Champix veya e-sigara kullanmıştır. Bunun tersine, ACE durumunda sigarayı başarıyla bırakanların anlamlı derecede daha az kişi (%13.3) bu destekleri kullanmışlardır.

Bizim çalışmamızın güçlü yönleri arasında sigara bırakma ölçümünün sürekli abstinens kriterine dayanmasıdır. ACE yöntemini Ireland's Quit.ie hizmetiyle karşılaştıran yeni bir çalışmanın sonuçları ACE yöntemiyle açık derecede üstün bırakma oranları elde edildiğini göstermiştir ancak bu çalışmada noktasal prevalans yöntemi kullanılmıştır [7]. Biz ACE yöntemini, değişken yoğunluk ve etkililik özellikleri olan Quit.ie.service aksine yüksek etkililik kayıtları olan tek bir müdahaleyle karşılaştırdık.

Bizim çalışmamızın birkaç sınırlaması bulunmaktadır. Russell Standardına göre sigaranın bırakılmasındaki başarıyı verilen nefesteki karbon monoksitle doğruladık. Bunun katılımcıların kendi raporlarına oranla üstün bir ölçüt olduğu düşünülse de diğer kimyasal doğrulama yöntemleri (örneğin conitine) de geçmişte tüketilen nikotin düzeylerini gösterebilmektedir. SSS durumunda katılımcıların ücretsiz temin edilen NRT kullanmalarına izin verildiğinden ve her iki tedavi kolunda da katılımcıların bunları veya e-sigara gibi başka yardımcılarını bağımsız olarak satın almalarına izin verildiğinden bu çalışmada bir bunları kullanmadık. Aynı şekilde, karbon monoksit testlerinin sınırlamaları da (örneğin kişinin nikotinsiz olması gereken süre, pasif içicilere karşı, çevresel etkilere karşı ve aygıtların kullanımıyla ilgili ölçüm hatalarına karşı çok düşük miktarlarda sigara içme tespitindeki hassasiyet) bulgularımızı sınırlamaktadır. Gelecekteki araştırmaların tütün kaynaklı nikotin düzeyleriyle diğerleri arasındaki belirsizliği giderebileceği bir yöntem anabasin veya antabin testlerinin kullanılması üzerinden olabilir [15].

Bizim çalışmamızda zarar görebilecek hastalar (örneğin gebelik, ruhsal hastalık ve solunum yolu hastalıkları) hariç bırakıldı, bunun anlamı sonuçların nispeten sağlıklı popülasyon için genelleştirilebileceği ve bu hizmetlerin günlük çalışmalarının ve tedavi önceliklerinin gerçek bir yansıması olmayabileceğidir.

Çalışmayla temas kurulmasıyla onay verilmesi arasındaki kayıplar yüksekti. Bu, önerilen teşviklerin (örneğin bir tatil kazanma şansı) niteliğine bağlı olabilir. Katılımcıların çoğunun daha önce bırakma teşebbüslerine katılmış olmasını ve bir veya her iki tedavi kolunu başarısız algılamalarına da bağlı olabilir. Benzer bir husus olarak, 6 aylık takip noktasında randomize edilen hastaların 48.710'i hesaba katılmıştır, yani %51.30 katılımcı takipte kaybolmuştur. Bu ise

Kollar arasında kaybın eşit olması nedeniyle bu etki biraz hafiflemiş olsa da bu durum kollar arasındaki eşdeğerlik açısından bir uyarı teşkil etmektedir.

Son olarak, ACE müdahalesine randomize edilen katılımcılar arasında anlamlı derecede daha fazla sayıda kişi tedaviyi tamamlamıştır. Bu durum ACE'nin önerdiklerinin tercih edildiğini gösteriyor olabilir ama başarıyla sonuçlanmayan önceki bir SSS deneyimini veya daha az yeni olarak algılanıyor olmasını da yansıtabilir.

Bizim çalışmamız ACE yönteminin sigaranın bırakılmasında önde gelen sigara bıraktırma müdahalelerine göre ne üstün ne de daha aşağıda olmadığıdır [6,9]. ACE müdahalesine giren katılımcılarda sigara bıraktırma yardımcılarının anlamlı derecede daha az kullanılması, daha yüksek çalışmayı tamamlama oranları ve hizmetin gruplara verilmesi sonucu olası maliyet tasarrufları göz önüne alındığında, bulgular bu müdahalenin halk sağlığı ortamlarında kullanımını desteklemektedir.

### **Klinik deneyin tescili**

Bu deney ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov (NCT02855255), ISRCTN (ISRCTN23584477) ve Open Science Framework'te (OSF: t6vgs) tescil edilmiştir.

### **Çıkar beyanı**

Uzman tarafından verilen davranışsal ve farmakolojik sigara bıraktırma destek hizmetleri Lambeth NHS Sigara Bıraktırma Hizmeti tarafından verilmiştir. Deneyin tasarımı, yapılışı, verilerin toplanması, analizi ve yorumlanması Allen Carr Easyway (Uluslararası) Ltd'den bağımsız olan London South Bank Üniversitesi tarafından yapılmıştır. Yayınlanacak makaleler bu faaliyetler üzerinde kesin yetki sahibi olan LSBU araştırma ekibi tarafından bulgulara göre hazırlanmıştır. Araştırma ekibi araştırmada elde edilen her türlü sonucu yayınlama hakkına sözleşmesel olarak sahiptir. Allen Carr Easyway'in yayın üzerinde hiçbir veto hakkına sahip değildi ama yayından önce bulgular hakkında kendilerine bilgi verildi. Bunlar dışında yazarların beyan etmeleri gereken bir başka çatışma konusu yoktur. Kimliksizleştirilmiş veriler yayında kullanıma açılacaktır. Veriler Open Science Framework'te (CC BY-NC 4.0 temelinde deney proje sayfası: <https://osf.io/9kj8d/>). Onay formları ve anket formları gibi çalışma materyalleri de bulunabilir olacaktır.

### **Fon Temini**

Fon Allen Carr' Easyway International Ltd tarafından temin edilmiştir. Kendilerinin çalışma tasarımı, veri toplama, veri analizi, verilerin yorumlanması ve raporun yazılması üzerinde etkileri olmamıştır. Yazışma yazarının çalışmanın tüm verilerine erişimi vardı ve yayına sunumla ilgili son karar hakkı ona aitti. Araştırma ekibi özellikle ticari olarak fon temin edilen araştırmalarda olmak üzere her türlü çalışmada sistematik yanlılıktan kaçınılması için üst düzeyde hesap verebilirliğin sağlanması gerekliliğini tanımaktadır. Yanlılık olasılığını en aza indirmek için bazı adımlar attık. Özelde şunları yaptık: (i) eksper meslektaşların protokolümüzün tescilinden önce ve tescil sırasında protokolümüzü gözden geçirmelerini sağladık, (ii) deneyin izlenmesi ve tasarım konularında tavsiye verilmesi için bağımsız bir yönlendirme kurulu atadık ve onlarla yakın temas halinde kaldık ve (iii) sözdizimi de dâhil olmak üzere analizlerinizi önceden kaydettirdik.

### **Teşekkür**

Bu çalışmaya verdikleri destekten dolayı Lambeth Public Health'e teşekkür ederiz.