

# Klinik araştırmaların serencamı

## Prof. Dr. Fahri Ovalı



Orta öğrenimini Özel Darüşşafaka Lisesinde tamamladı. İstanbul Tıp Fakültesindeki lisans eğitiminin (1985) ardından çocuk sağlığı ve hastalıkları ihtisası yaptı (1991). 1993-2003 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi'nde, 2003-2005 yıllarında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görev yaptı. 1996'da doçent, 2003'te profesör oldu. 2005-2015 arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Eğitim Sorumlusu ve Başhekim olarak görev yaptı. 2008 -2013 yılları arasında Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK) üyeliği görevinde bulunan olan Dr. Ovalı halen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Rektör Yardımcısıdır.

**M**odern tıbbin en önemli bilgi kaynaklarından biri, “kanıta dayalı” tıptır. Özellikle hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemlerin, çeşitli araştırmalar sonucunda elde edilmiş, sağlam temellere dayanan kanıtlarla desteklenmesi giderek daha büyük önem kazanmaktadır. Yeterli kanıtların elde edilmesinin en önemli yöntemi ise uygun şekilde yapılmış klinik veya deneysel araştırmalardır. “Kanıtın yokluğu”, “yokluğun kanıtı” olmadığı için bir durumun veya tedavinin etkili, geçerli ve yeterli olup olmadığı hakkında mutlaka usulüne uygun araştırmaların yapılmış olması istenir. Günümüzde tıbbi kanıt kaynaklarından en önemlilerinden biri, “randomize kontrollü” olarak yapılan araştırmalar ve bu araştırmaların toplanmasıyla ortaya çıkan “meta-analizler”dir.

Bugün artık klinik araştırmalar o kadar sık kullanılır hale gelmiştir ki, bu araştırmaların genellikle modern tıp sonrası ortaya çıktığı düşünülür. Ancak kutsal metinlerde bile bazı deneysel ve kontrol gruplarında ilaçların kullanımından bahsedilmiştir. 9. yüzyılda El-Razi, menenjitte neden hacamat yapılması gerektiğini (özetle) şöyle açıklamıştır: “Bir grup hastayı bu yöntemle kurtardım ancak bir grup hastada ise bilerek bunu yapmadım. Böylece bir sonuca ulaşmak istedim.” İbn-i Sina ise “El-Kanun fit-Tıb” kitabında şunları yazmıştı: “İlaçların etki ve güçleri iki yolla tarif edilir. Bunlardan

*biri kıyastır, diğeri tecrübedir. Tecrübe, ilacın kuvvetini öğretir. Bunun geçerli şartları şunlardır: Araştırmacı, tek sınıfta olan hastalık üzerinde araştırma yapmalıdır. Eğer hastalık birden çok sınıfta veriyorsa, ilaçlarında birden çok etkisi olması gerekir. Onlar üzerinde tecrübe yapıldığında onların hangisinin yararlı olduğunu belirlemez. Eğer insan balgami bir hummaya tutulmuşsa, garikun, ağaç mantarı, verilir ve humma şifa bulursa, ağaç mantarı sıcak olan bir hastalığa yararlı olduğundan dolayı, sıcak olması icap etmez. Muhtemelen o hastalığın balgamını çözmüş veya onu kusturmuş olabilir. Şüphesiz ki hummayı meydana getiren maddenin atılmasında yararlı olmuştur. Bu aslında doğrudan ağaç mantarı karışımından ortaya çıkmış olabilir. Onun kendi tabiatına göre sıcak olan hummayı, ya tabiatıyla ya da maddesiyle tedavi eder. İlacın bir çeşit, yani kompleks olmayan, basit hastalığa iyi gelmesi ile ilacın tabii yapısı hakkında karar verilemez. Eğer o iki hastalık için kullanılır ve bunlardan birine yararlı olursa, yani soğuk hastalık için kullanılıp faydası görüldükten sonra sıcak hastalık için kullanılıp hiç faydası olmazsa, o zaman ilacın tabiatının sıcak olduğuna karar verilir. Eğer ilaç soğuk yapıdaki bir hastaya iyi geldiği gibi, sıcak yapıdakine de iyi gelirse, ilacın tabiatı soğuk ya da sıcak denemez. Çünkü bazı ilaçların iki zıt özellikte olan hastalardan birine doğrudan, diğesine dolaylı etkisi olabilir... Zıt yapıdaki hastalıklara etki gösteren ilaçların deneysel sonucu, bize ilacın yapısı*

*hakkında bilgi vermez. Ancak deneysel araştırmada her iki tür hastalığa da etkili olanının hangisine doğrudan, hangisine dolaylı etki yaptığı belirlenebilir. Eğer soğuk hastalık üzerinde etkili ise ilacın yapısı sıcak, sıcak hastalıkta etkili ise ilacın yapısı soğuktur... Denenen ilacın etki gücü hastalık mizacının gücüne denk olmalıdır. Denemek için kullanılan ilacın etki etme ve faydanın görülme zamanı gözlenmelidir. Eğer ilaç alındıktan hemen sonra etkisini gösterirse, bu ilacın doğrudan hastalığa iyi geldiğini gösterir... İlacın insan vücudu üzerinde denemesi gerekir. Eğer insan vücudunda, başka bir varlık üzerinde denenecekse, iki şekilde bu deneme yapılmalıdır. Bunlar ilaçların etkilerinin deneysel yoldan belirlenmiş olan yasalarıdır. Bu böylece bilinmelidir.”*

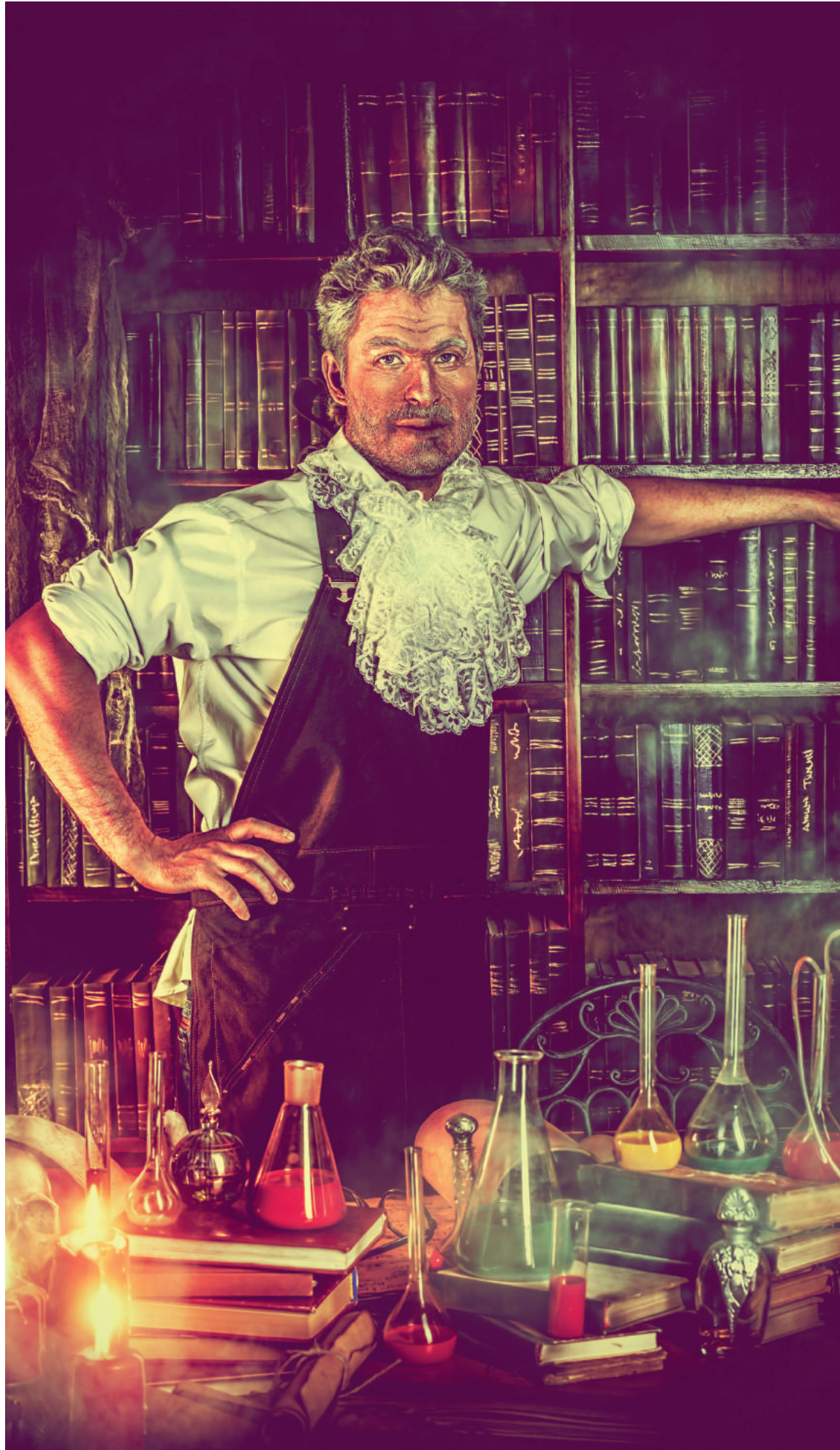
1364 yılında Francisco Petrarch, şair bir arkadaşına yazdığı mektupta ise şöyle diyordu: “İnanıyorum ki, aynı yaşta, huyda, çevrede ve zamanda, aynı hastalığa sahip bin adam alsan ve yarısına hekimlerin yaptığı ilaçları verip yarısına vermesen ve Doğa'nın kollarına bıraksan, hangi grubun iyileşeceği hakkında hiçbir şüphem yoktur”. Burada ilginç olan nokta, şairin bahsettiği karşılaştırma ile hiçbir hekimin ününün artmayacağını öngörmesiydi.

1500'lü yıllarda İspanya ve İtalya'da eczaneler haricinde satılan halk ilaçlarının, resmi makamlar tarafından lisanslandığı, bu süreç için de bazı klinik araştırmalar yapıldığı ve bunların sonucunda hükü-

Ordularda tifüs, tifo, sıtma ve dizanteri yüzünden meydana gelen kayıpların, bazen savaşlarda meydana gelen kayıplardan daha fazla olması nedeniyle sivil kişilerden ilaç alımı yapılmıştır. Bu amaçla kullanılan en meşhur ilaçlardan biri, Hollandalı bir hekim olan Adrien Helvetius'un Fransız ordusu için hazırladığı dizanteri ilacıdır. İlaç, esas olarak anti-emetik özelliği olan ipeka kökü içeriyordu ancak hekimin "özel teknikleri" ile ilaca dizanteriyi önleyici özellik kazandırdığı ileri sürülüyordu...

metler tarafından "sertifikalandırıldığı" bilinmektedir.

1580 yılında Andreas Berthold isimli bir madenci, Almanya'nın tüm şehirlerini gezerek bugünkü Polonya'nın Strzegom kenti çevresinden çıkarılan ve "*terra sigillata*" denilen küçük bir kil tabletini pazarlamaya başlamıştı. Bu tabletin, birçok zehrin antidotu olmakla birlikte veba gibi birçok hastalığı da iyileştirdiğini iddia ediyordu. Bu iddiasını kanıtlamak için şehrin ileri gelenlerini tabletle yapacağı denemeye davet etmişti. Bu amaçla şehirdeki hekimler, prensler ve kent yöneticilerinin katıldığı denemeler yapıldı. Jülich kenti valisi, aldığı iki köpekten birisine öldürücü bir zehir ile birlikte tableti verirken, bir diğer köpeğe yalnızca zehri verdi. Birinci köpek yaşarken ikinci köpek öldü. Hesse-Kassel prensi IV. Wilhelm (1532-1592), aynı deneyi 8 köpek üzerinde yaptırdı ve dört değişik zehir kullanıldı. Antidot tabletini kullanan 4 köpek yaşarken, diğer köpeklerden üçü öldü, biri ise tam ölmek üzereyken prensin emri ile son anda verilen antidotun etkisiyle kurtuldu. Bunun üzerine Hohenlohe prensi II. Wolfgang (1546-1610) 1581 yılında bu tabletin insanlar üzerinde etkili olup olmadığını anlamak amacıyla, ölüme mahkûm edilmiş bir suçlu üzerinde denemesini istedi ve





bu kişi yaşadı. Bu deneyler, Andreas Berthold'un iddialarının kanıtı olarak ileri sürüldü ve Berthold yazdığı bir kitapta bu deneyleri topladı. Üzü giderek yayılan bu ilaç, birçok Avrupa ülkesinde satılmaya başladı ve Berthold epey zengin oldu. Ancak imparator II. Rudolf, ilacın satış hakkını tüm kente verdiğinde Berthold'un pazarı giderek kayboldu.

1600'lı yılların sonuna gelindiğinde Fransa'nın Bourbon kralları yeni ilaç keşfedenlere tekel haklarını vermeye başlamıştı. Birçok kişi kendi "sırlı karışımlarını" kralın özel hekimine sunuyor ve bazen hastanelerde yapılmış deneyleri de kanıt olarak gösteriyordu. Başarılı olanlara patent hakkı veya bröve veriliyor ve tüm Fransa'da satış hakkı o kişinin oluyordu. Taklit ilaç kullananlara ağır cezalar öngörülüyordu. Claude Jean Baptiste Dodart isimli saray hekimi (1664-1730) günümüz çok uluslu ilaç firmalarının davranışlarına benzer şekilde kudretli politikacıların yakınlarına ve kral ailesinin yakınlarına özel imtiyazlar vermeye başladı. Ancak 1728'e gelindiğinde yeni ilaçlara onay verme işini hekimler cerrahlar ve eczacılardan oluşan bir komiteyle birlikte yapmaya ikna oldu. Bu komite, sunulan ilacın gerçekten yeni bir ilaç olmadığını tespit ettiği gibi piyasada mevcut benzerleriyle farkı olup olmadığını da belirliyordu. Ondan sonra gelen Jean Baptiste Senac'ın (1693-1770) ise komite ne derse dersin, para karşılığı ilaçlara onay verdiği öne sürülür.

İlaçların lisanslanması askeri amaçlarla da yapılmıştır. Ordularda tifüs, tifo, sıtma ve dizanteri yüzünden meydana gelen kayıpların, bazen savaşlarda meydana gelen kayıplardan daha fazla olması nedeniyle sivil kişilerden ilaç alımı yapıl-

mıştır. Bu amaçla kullanılan en meşhur ilaçlardan biri, Hollandalı bir hekim olan Adrien Helvetius'un (1662-1727) Fransız ordusu için hazırladığı dizanteri ilacıdır. İlaç, esas olarak antiemetik özelliği olan ipeka kökü içeriyordu ancak hekimin "özel teknikleri" ile ilaca dizanteriyi önleyici özellik kazandırdığı ileri sürülüyordu. İlacın etkili olup olmadığını anlamak için XIV. Louis'in özel sekreteri, Paris hastanelerinde iki hekimin gözetimi altında ilacın denenmesini istedi. Hastane yetkilileri, Helvetius'un dört hastayı alarak üzerinde ilacı denemesine izin vermedi ancak Kralın özel emriyle bu deney gerçekleştirildi ve başarılı oldu. Bunun üzerine Helvetius'a ilacı pazarlama hakkı ve tekel verildi. Bu çalışmaların yapılmasını sağlayan ve destekleyen en önemli unsur, kralların gücü ve isteğiydi. Bu dönemde yeni bir ilacın patentine sahip olmak, kişinin özel bir hakkı olmaktan ziyade kralın inisiyatifinde idi. Aydınlanma çağıyla birlikte liberalizmin ve kişilik haklarının gelişmesine paralel olarak patent hakkı da kişinin hakkı haline geldi. Ancak bu durum da ilaçların sır olmaktan çıkıp topluma mal edilmesi, tekel haklarının süresinin kısıtlı olması ve devlet tarafından lisans verilmesiyle mümkün oldu.

Sonraki 100 yıl içinde birçok kontrollü çalışma yapıldı. 17. ve 18. yüzyıllarda gemilerle yapılan uzun keşif seferlerinde tayfaların ölümüne yol açan en önemli neden, yerlilerle yapılan savaşlar değil "skorbüt"tü. Bu dönemde yaklaşık iki milyon denizcinin skorbütten öldüğü düşünülmektedir. 1753 yılında İskoçyalı cerrah James Lind, narenciye içeren bir diyetin denizcilerde görülen skorbüt hastalığının tedavisinde etkili olduğunu gösteren kontrollü bir çalışma yayımladı.

Bazı şeyleri bildiğimizi biliriz ve bunun için de randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) bulunmasına gerek yoktur. Örneğin saatte 200 km hızla giden bir arabadan atlayan bir kişinin, sağlıklı kalıp kalmayacağı hakkında yapılmış bir RKÇ var mıdır? Kanıta dayalı tıp açısından bunun yanıtı verilemez ama yanıtı herkes bilir! Zaten etik açıdan bazı çalışmaların yapılması olanaksız olduğu için yalnızca eldeki veriler veya tahminlerle klinik uygulamalar yapılabilmektedir.

Bu çalışmanın sonucunda skorbüte çare bulunmuş olması, İngiltere'nin uzak denizlerdeki kontrolü ele geçirmesine ve bu bağlamda dünyanın öbür ucuna ordular yollayabilmesine ciddi katkılar yaptı. Böylece Avustralya, Tazmanya ve Yeni Zelanda'nın büyük bir kısmı Avrupalıların hâkimiyetine girdi. 18 ve 19. yüzyıllarda özellikle hipnoz ve homeopati alanında kontrollü çalışmalar devam etti. 1816 yılında Edinburg'daki bir askeri hastaneye gelen yaralı askerler, farklı tedaviler uygulayan 3 cerraha paylaştırılmış ve her bir gruptaki ölüm oranları karşılaştırılmıştı. Randomize kontrollü çalışmaların ortaya çıkması için ise neredeyse 50 yıla yakın bir süre daha geçmesi gerekcekti. 19.yüzyıl sonu ve 20.yüzyılın başında daha ciddi klinik çalışmalar ve klinik araştırmalar ihtiyacı belirdi. Hastanelerin artması, yeni ortaya çıkan mikroplara karşı yeni biyolojik maddelerin ortaya çıkması ve aşı endüstrisinin gelişmesi, araştırmacıları yeni ve daha detaylı araştırma yöntemleri geliştirme konusunda motive etti. 19.yüzyılın sonuna gelindiğinde "bir ondan, bir bundan" yöntemi kullanılıyordu. Örneğin Johannes Fibiger'in 1898 yılında yaptığı araştırmada, difteri antitoksini 484 hasta üzerinde araştırılmıştı. Bu çalışmada bir gün gelen hastalara antitoksin verilirken, ertesi gün gelen hastalara verilmemiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştı. Benzer bir yöntemle, lobar pnömoni, polio aşıları, ampiyem, serum hastalığı gibi farklı hastalıkların tedavileri araştırılmıştı. 1899

yılında Dr. Williams, kızılta ortaya çıkan deri dökülmelerinin tedavisi için sırayla hastalara gliserin-hidrojen peroksit solüsyonu vermişti. Bu dönemde yapılan çalışmaların büyük bir kısmı enfeksiyon hastalıklarının tedavisi ile ilişkiliydi. 1931 yılında James Burns Amberson ve arkadaşları tüberküloz tedavisinde kullandıkları sanokrisin isimli ilacı yazıtura yöntemiyle hastalara uygulamıştı. Ancak bu dönemde bile, laboratuvar veya fizyolojik kanıtlar ve vaka sunumları da önemli kanıtlar olmaya hala devam ediyordu. Diğer yandan bazı araştırmacılar hastaların yeni tedavilerden mahrum kalmaması gerektiğini öne sürerek kontrol gruplarına ilaç verilmemesine karşı çıkıyorlardı. Kontrol grubu olması gerektiğini savunanlar ise bu yöntemin klasik vaka çalışmalarından daha güçlü olduğunu savunuyorlardı. Örneğin 1936 yılında yeni ortaya çıkan sulfa ilaçlarıyla ilgili uzmanların görüşleri etkileyici olmakla beraber bunların incelenmesinin en iyi yönteminin, alternatif tahsis yöntemi olduğu söylenmişti. 1924'de Boston'da pnömoni hastalarından bir gruba antipnömokoksik anti-serum verilirken bir gruba verilmemiş ve sonuçlar benzer bulunmuştu. Bu hastalardaki metodolojinin geliştirilmesinde bir hayat sigortası şirketinin gayretleri etkili olmuştu. Ancak aynı çalışma daha sonra Finlandiya'da tekrarlandığında fark bulunmuş ve ilk çalışmada hasta seçiminde bazı önyargıların olabileceği öne sürülmüştü. 1900 yılından önce literatüre girmiş kontrollü çalışmaların toplam sayısı ancak 26 iken bu sayı 1900-1929 yılları arasında 55, 1930-1939 yılları arasında 82, 1940-1947 yılları arasında ise 77'ye yükselmışti. 1948 yılında İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi, tüberkülozda kullanılacak streptomisin adlı ilaç için randomize kontrollü çalışma yapılmasını istedi. Bu amaçla hastaların sıkı bir şekilde denetlenen gizli randomizasyon ile çalışmaya dahil edilmesi, böylece tüm önyargıların ortadan kaldırılması önerildi. 1950'lerde İngiliz Tıbbi Araştırma konseyi birçok çalışmada benzer bir yöntemin kullanılmasını sağladı ve daha sonra birçok Amerikan araştırmacısı da aynı yöntemi kullanmaya başladı. 1962'de gelindiğinde ise Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ilaç üreticilerinden, yeni ilaçlar piyasaya verilmeden önce terapötik etkinliğinin gösterilmesini şart koştu. 1970'de ise FDA, yeni ilaçların onaylanması için randomize kontrollü çalışma yapılmasını zorunlu hale getirdi. Bugün artık randomizasyon, bilgisayar destekli programlar vasıtasıyla yapılabilmektedir.

Günümüzde ilaçların veya yeni bir tedavi yönteminin terapötik etkinliğinin gösterilmesinde en önemli yöntem olarak randomize kontrollü çalışmalar kabul edilir. Bu yöntem yalnızca etkili bir araştırma yöntemi olmakla kalmaz, yeni tedavilerin tüm topluma yayılmadan



Resim: Hatice Tokaç

önce taranmasını ve gerçek etkisinin görülmesinin sağlanması nedeniyle önemli bir sosyal fonksiyon da görür. Aynı ilaçla yapılan birçok randomize kontrollü çalışmanın bir arada değerlendirilmesi ile elde edilen meta-analizler ise ilaçları kullanan kişilerin daha rahat karar vermesini sağlayan önemli mekanizmalardan biri haline gelmiştir. 2007 yılında SD Dergisinin 5.sayısında yazdığımız gibi, "Kanıt dayalı tıbbın temelinin, randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) olduğu söylenir. Ancak, altın standart da denilen bu çalışmalar her zaman fazla parlak olmayabilir. Bazı şeyleri bildiğimizi biliriz ve bunun için de RKÇ bulunmasına gerek yoktur. Örneğin saatte 200 km hızla giden bir arabadan atlayan bir kişinin, sağlıklı kalıp kalmayacağı hakkında yapılmış bir RKÇ var mıdır? Kanıt dayalı tıp açısından bunun yanıtı verilemez ama yanıtı herkes bilir! Zaten etik açıdan bazı çalışmaların yapılması olanaksız olduğu için yalnızca elde edilen veriler veya tahminler ile klinik uygulamalar yapılabilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar, klinik girişim ile sonuç arasındaki ilişki basit ve kısa ise ve sonuçlar başka durumlara da rahatlıkla uygulanabilir ise kıymetlidir. Ancak RKÇ'ler genellikle pahalıdır, daima yapaydır, seçilmiş ve kısıtlı bir grupta yapılmışlardır ve bazı kişiler dışarıda bırakılmışlardır. Hâlbuki gerçek hastaların durumları ve sorunları, çok daha farklı ve karmaşıktır. Diğer bir deyişle bu çalışmalar, biraz "hayattan kopuk"lardır. Yol gösterici olabilirler ama gerçekleri tam olarak yansıtamayabilirler. Bu nedenle RKÇ'lerin, gerçek hayattaki gözlemsel çalışmalar yani pratik klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekir. Yani kanıtla ulaşmak, yalnızca RKÇ ile mümkün ve doğru değildir, non-randomize çalışmaların da

bu bağlamda önemi büyüktür. Zaten gerçek hayatta da RKÇ'ler her zaman doktorların klinik soru(n)larına tam olarak yanıt verememektedir. Hastaların sağlığından ve tedavisinden birbir sorumlu olanlar doktorlardır, RKÇ'ler değil. Fakat bu durum, herkesin her istediğini yaptığı kaotik bir ortama da yol açmamalıdır."

Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bilgi; sağlık alanında olduğu kadar, toplumsal, askeri ve ekonomik alanlarda da kullanılmakta ve bazen birçok etik sorunu da beraberinde getirmektedir. Ancak yüzyılların süzgecinden süzülüp gelen bu deneyim, çağdaş tıbbın vazgeçilmez paradigmalarından biridir ve diğer bilgi kaynaklarının yanı sıra şimdilik böyle kalmaya devam edecektir.

## Kaynaklar

- Al Razi. Kitab-ul Hawi Fittib. (Kapsamlı Tıp Kitabı) 10. Yüzyıl.
- Bothwell LE, Podolsky SH. The Emergence of Randomized, Controlled Trial. *N Engl J Med* 2016; 375: 501-504.
- Bown SR. How a Surgeon, a Mariner and A Gentleman Solved The Greatest Medical Mystery of The Age of Sail. New York: Thomas Dunne Books, St. Martin's Press, 2004
- Chalmers I, Dukan E, Podolsky S, Davey Smith G. The Advent of Fair Treatment Allocation Schedules in Clinical Trials During The 19th and Early 20th Centuries. *J R Soc Med* 2012; 105: 221-227.
- İbn-i Sina. El-Kanun Fi't-tıb. 2. Kitap, 2. Makale. Çeviren: Esin Kâhya; Atatürk Kültür Merkezi Yayınları, 2015, S.10-13.
- Ovalı F. Kanıtın Yokluğu, Yokluğun kanıtı mıdır? *SD dergisi* 2007; 5
- Rankin A, Rivest J. Medicine, Monopoly and The Premodern State-Early Clinical Trials. *N Engl J Med* 2016; 375: 106-109.