

KANITA DAYALI TIP – EPİDEMİYOLOJİK ARAŞTIRMALARIN ELEŞTİREL DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç. Dr. Pınar Ay, Doç. Dr. Ahmet Topuzoğlu
Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı



Tıbbi yazın incelendiğinde, 1960-70'li yıllarda yapılan pek çok araştırmada ateşli havale geçiren çocuklarda ilerleyen dönemde ateşsiz yeni nöbet gelişme riskinin oldukça yüksek olarak saptandığı görülmektedir (1). O dönemin saygın dergilerinde yayımlanan bu araştırmalara dayanarak yirmi yılı aşkın bir süre boyunca ateşli havale geçiren çocuklarda, ileride yeni nöbet gelişiminin önlenmesi amacıyla fenobarbital ya da bir başka antikonvülzan tedavinin önerildiğini biliyoruz. Öte yandan yine aynı yıllarda yapılan benzer bazı araştırmalarda ise bu tür olgularda ateşsiz yeni nöbet riskinin aslında çok da yüksek olmadığı ortaya konmaktadır. Öyle ki tüm bu araştırmalar bir arada değerlendirildiğinde, ateşli havalenin ardından ateşsiz nöbet olasılığının %1.5 ile %76.9 arasında değişebilen oranlarda bildirildiği görülmektedir (1). Benzer bir tasarıma sahip olan bu araştırmaların birbirlerinden bu derece farklı sonuçlar vermesi, ateşli nöbet geçiren çocukların profilaktik tedaviye gereksinimlerinin olup olmadığının tartışıldığı bir dönemde işleri daha da karmaşık bir hale getirmektedir.

Nihayet 1980 yılında, sonuçları birbiri ile çelişen bu çalışmaların tasarımları arasında önemli bir fark ortaya konmuştur. Ellenberg ve Nelson yayımladıkları makalede, bu tür araştırmaların örneklemelerinin iki ayrı biçimde belirlendiğini, çoğu çalışmanın klinik tabanlı iken daha az sayıda araştırmacının toplum tabanlı olarak yürütüldüğüne dikkat çekmişlerdir (1). Toplum tabanlı çalışmalarda, sınırları net olarak belirlenmiş bir toplumda ateşli nöbet geçiren tüm çocuklar takip edilirken, klinik tabanlı olanlarda sadece hastane acil servisleri veya özelleşmiş sağlık kurumlarına başvuranlar örnekleme oluşturmaktaydı. Bu durum toplum tabanlı çalışmalarda ateşsiz nöbet olasılığının %1.5-4.6% olarak saptanırken, aynı oranın klinik tabanlı çalışmalarda %2.6- 76.9 olarak bulunmasına yol açmaktaydı. Yazarlar daha ağır ya da beraberinde diğer hastalıkları da barındıran karmaşık olguların, özelleşmiş kurumlara başvururken, hafif diğer bir deyişle sadece ateşli havale tanısı alanların çoğunlukla birinci basamakta yer alan sağlık kurumlarında bakım almalarının, bu farkı oluşturmuş olabileceğine dikkat çekmişlerdir (1). Bu durum, özelleşmiş kurumlar ya da eğitim araştırma hastanelerinde yapılan çalışmalarda, yeni

nöbet riskinin aslında olduğundan daha yüksek olarak saptanmasına yol açmaktadır. Araştırmaların ağırlıklı olarak özelleşmiş kliniklerde yürütüldüğü, tedavi önerilerinde de bu tür kurumlarda çalışan akademisyenlerin söz sahibi olduğu düşünüldüğünde, klinik tabanlı çalışmalara dayalı tedavi protokollerinin yıllarca belirleyici olması şaşırtıcı olmasa gerek.

Yukarıda tanımlanan ve "Başvuranın Özelliğine Bağlı Yanılgı" (Referral Bias) olarak adlandırılan bu durum, sağlık kurumlarında yürütülen pek çok araştırmada karşımıza çıkabilmektedir. Kliniklere başvuran bireylerde yürütülen araştırmaların, toplumu temsil etmemesi nedeniyle başvuranın özelliklerine bağlı olarak çalışma sonuçları gerçekten sapmaktadır. Çalışmanın tasarımından kaynaklanan bu ve benzeri pek çok yanılgı, epidemiyolojide "sistemik hata" ya da "bias" olarak adlandırılmakta ve çalışma sonuçlarının yanıltıcı olmasına yol açmaktadır (2-4).

Kanıtı Dayalı Tıp (KDT), bu tür metodolojik hataların en aza indirilmesi ya da ulaşılan kanıtların en geçerli ve güvenilir kanıtlar olup olmadığını incelenmesi yoluyla, klinik sorulara yanıt bulmayı amaçlayan bir yaklaşımdır. KDT'nin temel hedefi, sağlığı tehdit eden riskleri ortaya koyabilmek, daha kaliteli tanı testlerine ulaşabilmek, daha güçlü, etkili ve güvenli korunma ve tedavi yöntemlerini hayata geçirebilmek, bu yöntemlerin etkililiğini zaman içinde değerlendirmek ve hastalıkların seyri ile ilgili bilgi elde edinmektir. Tüm bunları yaparken de araştırmaların metodolojik sınırlılıklardan kaynaklanan yanıltıcı sonuçların, klinik uygulamaya girmesini önlemektedir. Bu açıdan KDT, sezgiye ya da sistemik olmayan klinik deneyime dayalı olan yaklaşımdan farklılık göstermektedir. KDT klinik karar alırken, patofizyolojik gerekçeye vurgu yapmak yerine klinik epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen kanıtların, eleştirel olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır (5-9).

KDT, birbirini takip eden dört adımdan oluşmaktadır (10) (Tablo 1). İlk adımda klinisyenin yapması gereken, klinik uygulamada karşılaştığı sorunu yanıtlanabilir soru veya sorulara dönüştürmektir. Yukarıda verilen örnekten hareket edecek olursak, "Ateşli havale geçiren bir çocukta ateşsiz nöbet olasılığı kaçtır?", "Bu olasılık çocuğun sosyal, demografik özellikleri ya da sahip olduğu diğer hastalıklara bağlı değişiklik gösterir mi veya zaman içinde değişir mi?", "Bu tür çocuklarda antikonvülzan tedavi kullanımı gerekli midir?" gibi sorularla yola çıkılabilir. Daha sonraki adımda hedef, belirlenen soru veya sorularının yanıtlarını veren araştırmalara ulaşmaktır. Bu doğrultuda klinisyen, çeşitli anahtar kelimelerin kullanarak elektronik veri tabanlarını tarar ve konuyla ilgili epidemiyolojik araştırmalara ulaşmaya çalışır. Ulaşılan araştırmanın geçerliliği, dikkate alınması gereken bir başka noktadır. Bu nedenle üçüncü adım, araştırmanın eleştirel olarak değerlendirilmesini içerir. Bu noktada, araştırmanın tasarımı ve elde edilen sonuçların geçerliliği analiz edilir. Tüm bu aşamalar tamamlandıktan sonra

ise son adımda, elde edilen kanıtların ya da varılan sonuçların hastaya uygulanabilirliği değerlendirilir. Bu aşamada "Bu çalışmanın sonuçları benim hastama uygulanabilir mi?" sorusu yanıtlanmaya çalışılır.

Tablo 1. KDT Yaklaşımın Basamakları 10

BASAMAKLAR AMAÇ	
1.	Klinikte karşılaşılan sorunun, hasta açısından yanıtlanabilir sorulara dönüştürülmesi
2.	Oluşturulan sorunun yanıtlanabilmesi amacıyla elektronik veritabanlarının incelenmesi ve konuyla ilgili araştırma/araştırmalara ulaşılması
3.	Ulaşılan araştırma/araştırmaların eleştirel olarak değerlendirilmesi
4.	Ulaşılan araştırmadan elde edilen kanıtların yorumlanması ve hastaya uygulanması

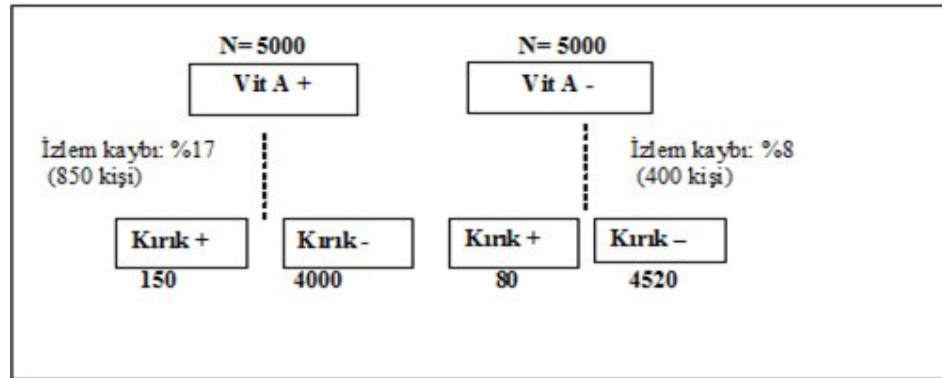
10 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

Bu basamakların gerçekleştirilebilmesi ve özellikle tıbbi yazında ulaşılan araştırmaların eleştirel olarak değerlendirilip sonuçlarının yorumlanması için klinik epidemiyoloji bilgisine ihtiyaç vardır. Araştırmanın tasarımından kaynaklanan sorunlar, sonuçların oluşumunda şansın payı ve nedensellik gibi temel kavramların değerlendirilmesi yoluyla "Bu araştırmada sistematik hata ya da karıştırmalık söz konusu olabilir mi?", "örneklem hasta popülasyonunu temsil ediyor mu?", "deney ve kontrol grupları randomizasyon yoluyla mı belirlenmiş?", "hastaların tümü randomize edildikleri grupta analiz edilmiş mi?", "elde edilen sonuçlar rastlantısal olabilir mi?" gibi pek çok soru tartışılır.

Tasarımı son derece güçlü olarak görülen pek çok araştırma, sonuçların geçerliliğini tehdit edebilecek çeşitli sorunları içinde barındırabilir. Örneğin "Postmenopozal kadınlarda A vitamini kullanımı osteoporotik kırık riskini artırıyor mu?" sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak planlanan kohort türü varsayımsal bir çalışma düşünelim. Bu çalışmada, vitamin A alan ve almayan iki grup kadın, osteoporotik kırık açısından ileriye dönük olarak izlenmiş ve her iki gruptaki kırık insidansları kıyaslanmıştır (Şekil 1). Vitamin A kullanan gruptaki kırık insidansı $150 / (150+4000) = \%3,6$ ve vitamin A kullanmayan gruptaki kırık insidansı $80 / (80+4520) = \% 1,7$ olarak bulunmuştur. Bu durumda rölatif risk (RR), diğer bir deyişle A vitamini kullanmayanlara göre kullananlarda artmış kırık riski ise $\%3,6 / \%1,7 = 2,1$ olarak belirlenir. Bu sonuca bakılarak Vitamin A kullanımının, kırık gelişme olasılığını 2,1 kat artırmakta olduğu söylenebilir (9). Ancak bu analizde her iki grupta meydana gelen izlem kayıpları dikkate alınmamıştır. İzlem kayıplarının oldukça düşük oranlarda görülse bile araştırmanın sonuçlarını ciddi ölçüde etkileyebileceği

unutulmamalıdır. Örneğin A vitamini kullanan gruptaki 850 kişilik izlem kaybının tümünde kırık meydana gelip, Vitamin A kullanmayan gruptaki 400 kişinin hiçbirinde kırık oluşmamış ise RR kaç olurdu? Ya da bu durumun tersini düşünelim. Maruziyetin olduğu gruptaki izlem kayıplarının hiçbirinde sonuç gelişmemiş ve maruziyetin olmadığı grubun tümünde gelişmiş ise sonuçlar değişir miydi? (9)

Şekil 1. A vitamini kullanan ve kullanmayan gruplardaki kırık sayıları ve izlem kayıpları



9 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

Öncelikle ilk senaryoyu ele alalım. Vitamin A kullanan gruptaki izlem kaybındaki 850 kişide kırık geliştiğini, Vitamin A almayan gruptaki izlem kaybı olan 400 kişinin ise hiç birinde kırık gelişmediğini varsayalım. Bu durumda her iki gruptaki kırık insidansı ve RR aşağıdaki gibi hesaplanacaktır:

- Vitamin A kullanan gruptaki kırık insidansı $(150+850) / 5000 = \%20$
- Vitamin A kullanmayan gruptaki kırık insidansı: $80 / 5000 = \%1,6$
- $RR = \%20 / \%1,6 = 12,5$

İkinci senaryo dikkate alındığında ise kırık insidansları ve RR'nin aşağıdaki gibi değişebileceği görülür:

- Vitamin A kullanan gruptaki kırık insidansı $150 / 5000 = \%0,3$
- Vitamin A kullanmayan gruptaki kırık insidansı: $480 / 5000 = \%9,6$
- $RR = \%0,3 / \%9,6 = 0,31$

Görüldüğü gibi izlem kaybı olan hastalarda meydana gelen sonuçların, izlemde kalanlardan farklı olması durumunda, izlem kaybı küçük oranda olsa bile sonuçlarda ciddi farklar oluşturması söz konusudur. Bu durumda, araştırmanın sonuçlarından yola çıkarak vitamin A kullanımının kırık riskini nasıl değiştirdiği sorusunu yanıtlamak bir hayli zorlaşacaktır (9).

İncelenen araştırmanın yöntem ve gereç bölümü değerlendirilmesinin ardından, tasarımın geçerli olduğuna ve araştırmada neden sonuç ilişkisine ait yeterli kanıt sunulduğuna karar verilirse bulguların yorumlanmasına geçilebilir. Bulgular değerlendirilerek etkinin büyüklüğü ve klinik olarak ne anlama geldiği irdelenir. Bu aşamada yukarıda sözü edilen RR veya Odds Oranının (OR) yanı sıra Tedavi İçin Gereken Sayı (Number Needed to Treat) ya da Zarar İçin Gereken Sayı (Number Needed to Harm) ölçütlerini kullanmak mümkündür (5-9). Tedavinin yararını elde etmek için kaç hastaya bu tedavinin uygulanması gerektiği veya kaç hastanın söz konusu etkene maruz kalması ile istenmeyen etki ya da zararın oluştuğu, bu ölçütlerle açık bir şekilde ortaya konabilir.

Tüm bu değerlendirmelerin ardından ise sonuçların klinikte hastalara uygulanabilirliğinin tartışılma aşamasına gelinmiştir. Son noktada "Bu araştırmanın sonuçları benim hastama uygulanabilir mi?" sorusu yanıtlanacaktır. Aslında basitmiş gibi görünen bu sorunun yanıtı son derece karmaşık olabilmektedir. Bu aşamada öncelikle, karar alma yolunda rehberlik ettiğimiz hastanın, sonuçları etkileyebilecek yaş, cinsiyet, hastalığının ağırlık derecesi, eşlik eden hastalıklar gibi pek çok bakımdan özelliklerinin, araştırma popülasyonuna benzer olup olmadığı tartışılmalıdır. Örneğin sağlıklı ve sigara içmeyen bireylerdeki, hormon replasman tedavisinin zararlı etkilerini sigara içen ve obez olan hastamıza uyarlamak çok doğru olmayabilir. Bunun yanı sıra KDT, hastada oluşabilecek olası yarar ve zararlar bir arada değerlendirilip hastanın tercih ve beklentileri de dikkate alınarak bir karara ulaşılmasını hedefler. Klinisyen, araştırmayı inceleyip sonuçları yorumladıktan sonra değerlendirmelerini hasta ile paylaşacaktır. Olası yarar ve zararların hesaplanmasının ardından, klinik karar alma sürecine hasta da dahil olacak ve hastanın değerleri, tercih ve beklentileri de dikkate alınarak son karara ulaşılabilecektir (5-9).

Böylece KDT, sağlık personeline bilgi ve uygulamalarını, hızlı bir biçimde geliştirebilmesi, yeni araştırmalardan elde edilen bulguları dikkate alarak güncelleyebilmesi ve uygulamada karşısına çıkan yeni soruları yanıtlayabilmesi için sistematik ve pratik bir yaklaşım sunmaktadır. Bu yaklaşımda, her türlü karar için hastanın kültürel ve sosyal değerlerinin de göz önünde bulundurulması ve klinik karar alma sürecine hastanın da dahil olabilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ellenberg JH, Nelson KB. Sample selection and the natural history of disease. Studies of febrile seizures. JAMA. 1980;243:1337-40.
2. Abramson JH, Abramson ZH. Survey methods in community medicine: Epidemiological research, programme evaluation, clinical trails, beşinci baskı. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.
3. Abramson JH. Making sense of data: A self-instruction manual on the interpretation of epidemiologic data, ikinci baskı. New York: Oxford University Press, 1994.
4. Gordis L. Epidemiology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996.
5. Guyatt G. Evidence based medicine. Chicago, USA, AMA Press, 2002.
6. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes B. Evidence based medicine-how to practice and teach EBM. Edinburg, England, Churchill Livingstone, 2000
7. Straus SS, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM, üçüncü baskı. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
8. McGovern D, Summerskill W, Valori R, Levi M, McManus R. Evidence based medicine in general practice. Oxford, England, BIOS Scientific Publishers, 2001.
9. Topuzoğlu, A, **Ay P**. Kanıta Dayalı Tıp, Klinik Epidemiyolojik Çalışmaların Eleştirel Değerlendirilmesi, Ege Yayınları, İstanbul, 2007.
10. Doherty S. Evidence-based medicine: Arguments for and against. EMA. 2005; 17: 307-313

BİYOYARARLANIM / BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARININ KLİNİK AŞAMASI

Doç. Dr. Şebnem Apaydın

**Ege Üniversitesi, İlaç Geliştirme Ve Farmakokinetik Araştırma-Uygulama
Merkezi**



İlaç adayı olabilecek sentetik veya bitkisel ürünler öncelikle, uluslararası standartları belirlenmiş deneysel araştırmalar ile etkililik ve güvenilirlik açısından hayvanlarda denirler. Elde edilen sonuçlar umut verici olduğunda, yine uluslararası standartlar çerçevesinde insanlarda araştırılmak durumundadırlar.

Bir ilacın geliştirilme aşamalarında ilacın farmakodinamik etkilerinin yanı sıra farmakokinetik profilinin de belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır. Farmakodinamik etkileri son derece iyi olan bir molekül aynı zamanda biyoyararlanımının da ortaya konması ile "ilaç" olma özelliğini kazanabilir. İlacın farmakokinetiğinin değerlendirilebilmesi ile biyoyararlanımının değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.

"Biyoyararlanım araştırmaları", uygulanan farmasötik şekil içinden ilacın etkin maddesinin emilimi ve etki yerine ulaşma hızı ve derecesini belirleyen araştırmalardır. Biyoyararlanım hesaplanmasında kullanılan iki parametre emilim oranı ve emilim hızıdır. Uygulama yoluna bakılmaksızın sistemik dolaşıma geçen ilaç emilmiş olarak kabul edilir. Emildikten sonra etki oluşturabilmek için ise ilaç içindeki etkin maddenin hedef dokuda belli bir konsantrasyonu geçmesi yani "minimum etkin konsantrasyon"a ulaşması gereklidir. Emilim oranı ve hızı yeterli olmayan bir ilaç hedef dokuda etkin konsantrasyonu sağlayamayacak ve bununla birlikte beklenen terapötik etkinliği de gösteremeyecektir.

Bir ilacın temel farmakokinetik özellikleri olan emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını etkileyen faktörlerin tümü ilacın biyoyararlanımında değişiklik oluşturabilirler. İlacın farmasötik şekli, uygulama yolu, başka bir ilaçla birlikte alınması, ağız yolu ile uygulanan ilaç için aç veya tok karnına uygulanması, alınan besinlerin niteliği ve miktarı, ilaçla birlikte alınan sıvının niteliği ve miktarı da biyoyararlanımı etkileyebilmektedir.

Piyasada aynı etkin maddeyi içeren ancak değişik firmalar tarafından üretilmiş olan bir çok ilaç bulunmaktadır. O ilacı patent altına almış olarak ilk kez geliştiren, üreten firmanın piyasaya verdiği ilaç "**orijinal ilaç**" adını alırken, diğer firmaların ürettiği piyasaya verdikleri, orijinal ilaç ile aynı etkin maddeyi, aynı miktarda ve aynı farmasötik şekilde içeren ilaçlara da "**jenerik ilaç**" adı verilmektedir.

Jenerik ilaçlar, orijinal ilaç ile aynı etkin maddeyi içermelerine karşın bir çoğunun tedavi edici güçlerinin orijinal ilaca eşdeğer olup olmadığı kanıtlanmamış olabilir. Her firma kendi ürettiği ilacın biyoyararlanımının orijinal ilaçtan daha iyi olduğunu değil ama onunkinden kötü olmadığını kanıtlamak zorundadır. Bunun için jenerik ilaçların sağlıklı gönüllülere genellikle tek doz uygulanması sonrasında belirlenen kan düzeyleri, yine genelde tek doz olarak yapılan orijinal ilaç uygulaması sonrasında elde edilen kan düzeyleri ile karşılaştırılarak ilaçların eşdeğer olup olmadıkları araştırılabilir. Bu araştırmalara "**Biyoeşdeğerlik araştırmaları**" adı verilmektedir.

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışmaları ülkemizde ancak "T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü"nün çıkardığı yönetmelikler çerçevesinde ve yine aynı kurumun onay verdiği klinik araştırma merkezlerinde gerçekleştirilmektedir. Çalışmaya başlanmadan önce mutlaka etik kurul onayı ve bakanlık izni alınması gereklidir. Bu çalışmalar "destekleyici" adı altında "ilaç firmaları" adına gerçekleştirilir.

Her bir klinik araştırmanın araştırmaya katılan gönüllüler açısından kendine özgü "**dahil olma**" ve "**dışlama**" kriterleri bulunmaktadır. Bunlar klinik araştırmalardan kabul edilebilir sonuçlar elde edilebilmesinin önemli ilkeleridir. Dahil olma kriterleri, gönüllü adayının araştırmaya katılması için gereken koşulları belirtirken, dışlama kriterleri ise adayın taşımaması gereken özellikleri belirtmektedir. Bu kriterler yaş, cinsiyet, hastalık türü, önce gördüğü tedaviler, alışkanlıkları veya fiziksel özellikleri ile ilgili olabilir. Bazı araştırmalarda belirli bir hastalığı olan gönüllüler aranırken, kliniğimizde halihazırda yürütülmekte olan biyoyararlanım /biyoeşdeğerlik araştırmalarında sağlıklı gönüllülere yani hiç bir hastalığı bulunmayan kişilere gereksinim duyulmaktadır.

Sağlıklı gönüllü araştırmaya katılma önerisini kabul etmeden önce çalışma özelinde hazırlanmış olan bilgilendirilmiş gönüllü oluru formu, özgürce karar verilebilmesi için gerekli süre sağlanarak gönüllüye verilir. Gönüllü bu formu özgür iradesi ile imzalayıp çalışmaya katılmayı kabul etmeden önce gönüllü üzerinde hiç bir işlem yapılamaz.

Bir gönüllü olur formunda yer alması gereken bilgiler, araştırmanın gerekçesi, amacı, niçin önemli olduğu, uygulanacak yöntemler, yararlar, varsa riskler ve araştırma ile ilgili her türlü bilgi, araştırma süresi, yapılacak tetkik ve tahlillerin gönüllünün kendisine

ve/veya bağılı olduğu sağlık giderlerini karşılamakla yükümlü olan kuruluşa herhangi bir mali yük getirmeyeceği, araştırmaya katılması durumunda karşılanacak masrafları, kimliğinin gizli tutulacağı ancak bilgilerin ve bulguların kullanılabilmesi, oluşabilecek zararların tazmin şekli, araştırmada yer alacak gönüllü sayısı, çalışma süreci içinde herhangi bir nedenle başvurulacak doktorun adı-soyadı, telefon numarası, araştırmacının hangi koşullarda gönüllüyü araştırma dışı bırakabileceği, gönüllünün katılmayı reddetme veya herhangi bir zamanda ayrılma/vazgeçme hakkına sahip olduğu, yine reddetme, vazgeçme durumunda bile sonraki bakımının garanti altına alınacağı bilgisi olarak sayılabilir.

Bugün için, tamamen tehlikesiz bir ilaç olmadığı herkes tarafından kabul edilmektedir. En sık kullanılan ilaçların bile istenmeyen etkileri bulunabilmekte ve ne kadar nadir görülürse görülsün bu etkiler ilacın prospektüsünde yer almaktadır. Bir biyoeşdeğerlik araştırmasına katılmanın az da olsa olası tehlikeleri bulunabilir. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda ve her araştırma öncesi yapılan gönüllü toplantısında araştırma konusu ile ilgili bilinen ve olası tehlikeler gönüllülere ayrıntılı bir şekilde anlatılmaktadır. Araştırmaya katılma kararının verilmesinde bunların dikkatle değerlendirilmesi gerekir.

Gönüllünün olur formunu imzalaması sonrasında yapılan fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerini içeren ayrıntılı bir araştırma ve denetimden sonra bireyin uygunluğu saptanırsa bu çalışmaya katılması önerilmektedir.

Çalışma en fazla dört ayrı uygulama döneminden oluşmaktadır. Uygulama dönemleri arasındaki süre en az 1 hafta olup bu süre vücudun ilaçtan tamamen temizlenmesi için gereklidir. Her bir ilaç uygulama döneminde ilaç uygulaması öncesi en geç saat 17:00'de gönüllülerin kliniğimizde hazır bulunmaları istenmektedir. O gece yedikleri standart bir yemek sonrası klinikte kalmaktadırlar.

Kliniğimizde sabah saat 7:00 – 9:00 arasında protokolda aksi belirtilmediği koşulda 10 saatlik açlık sonrası gönüllülere araştırma ilacı genellikle 240 ml su ile uygulanmaktadır. İlaç uygulaması öncesi ve sonrasında kollarına takılan branül aracılığı ile gönüllülerin kanları alınmaktadır. Değişik aralar ile kan alınan saatler boyunca gönüllüler kliniğimizde kalmaktadır. Daha sonra klinikten çıkış yapılmakta ve çalışmaya göre gönüllülerden 24, 48, 72. saatlerde (saatler her çalışmaya göre değişiklik gösterebilir) tekrar kliniğimize gelip kan vermeleri istenmektedir. En az bir hafta sonra yine saat 17:00'de kliniğimize geldiklerinde ikinci uygulama dönemi başlamaktadır. Bu dönemde yapılan işlemler, birinci uygulama dönemindeki benzeridir. Tüm çalışma süresince ilaç kan düzeyi analizi için gönüllülerden toplam bir üniteden az kan alınmaktadır.

En fazla dördüncü uygulama döneminde ilaç uygulaması sonrası son kanı verdikten sonraki bir hafta içinde gönüllülerin fizik muayeneleri ve laboratuvar tetkikleri yapıp herhangi bir anormal durum saptanmadığı koşullarda katılımları sona ermektedir. Olası bir anormallik durumunda ise gerekli izlem ve tedavileri yapılmaktadır.

Uygulama süresi boyunca gönüllülerin hiçbir ilaç kullanmamaları ancak zorunlu olarak ilaç almak durumunda kaldıklarında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmeleri istenmektedir. Ayrıca klinik araştırmanın iki gün öncesinden başlamak üzere tüm çalışma boyunca son kan örneği alınmasına kadar alkol almamaları, çalışma süresince sigara kullanmamaları, çay, kahve, kola, çikolata tüketmemeleri, araştırma ilacının uygulandığı gün sakız çiğnememeleri gerekmektedir. Başlangıçta yapılan tarama testlerinin 2 gün öncesinden başlayıp son muayenedeki son laboratuvar testlerinin yapılacağı güne kadar herhangi bir ağır fiziksel egzersize de izin verilmemektedir. Bu koşullara uyulmayan durumlarda araştırmacı gönülüyü uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

Kliniğimizdeki araştırma ekibinde doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık çalışanları görev alırlar. Bunlar katılımcıların başlangıçta sağlık kontrollerini yapar, çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verir, çalışma boyunca katılımcıları tıbbi açıdan izler ve çalışma tamamlandıktan sonra sonuçlarını ilgili makamlara iletirler.

Çalışmanın türü ne olursa olsun katılımcılar araştırma ekibi ile sürekli teması sürdürürler. Çalışma protokolünün gereklerinin uygulanması ve katılımcının araştırma ekibi ile iletişimini sürdürmesi oranında çalışma başarıya ulaşabilir.

Araştırmaya katılan kişiler sağlıklı olduklarından kullanılan ilaçların hastalıklarına yarar sağlaması gibi bir seçenek bulunmamaktadır. Ancak gönüllülerin tıp ve ilaç biliminin gelişmesine insanlık adına bireysel katkı sağlamaları söz konusudur.

Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik araştırmaları başlayışından bitişine kadar kalite normları çerçevesinde gönüllülerin korunması ve protokole uyum açısından denetlenmektedir.

Ayrıca her araştırmada gönüllüler, araştırma ilacını aldıkları sürece oluşabilecek herhangi bir istenmeyen duruma karşı sigortalanmaktadırlar.

Klinik araştırmalarda güvenlilik bir numaralı önceliktir.

Bu uygulamalar tüm dünyada ve ülkemizde uluslararası standartlara, kılavuzlara, bildirgelere ve yerel mevzuata uygun olarak yapılır. Bu çerçevede ve kurallara uygun olarak yapılan bu tür araştırmalara katılan gönüllülere hiçbir zaman ve hiçbir ülkede "kobay" veya "denek" sıfatı yakıştırılmaz ve yakıştırılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. S. Oğuz Kayaalp 4. Baskı 2008
2. [Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik](#)

(27 Mayıs 1994 tarihli ve 21942 sayılı Resmi Gazete)

e-bültenin bu sayısında yer alan yazılar ile ilişkili, önceki sayılarımızda yayınlanmış olan yazılar:

İlaçların Edeşdeğerliği ile İlgili Kavram ve Uygulamalar Konusunda Genel Bilgi

Prof. Dr. Oğuz Kayaalp

[KFÇG e-bülten Nisan 2008](#)

Meta-analiz nedir, ne değildir?

Doç. Dr. Önder ERGÖNÜL

[KFÇG e-bülten Haziran 2009](#)

**FARMAKOLOJİ UZMANININ MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMI
BİR TOPLANTIYA DAİR İZLENİMLERİ...**

Uzm. Dr. Filiz Özyiğit

Tıbbi Farmakoloji Uzmanı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Dilek Arman

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Ab

1-5 Mart 2011 tarihinde İstanbul, Cevahir Kongre Merkezi'nde Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, 3. Bilimsel Platformu gerçekleştirdi.

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Enfeksiyon Hastalıkları Kontrol Komitesi üyesi, Antibiyotik Kontrol Komitesi üyesi ve Dezenfeksiyon Sterilizasyon Komitesi üyesi olmam bu platforma katılmamda rol oynadı. Açılış konuşmasını Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Akılcı İlaç Şube Müdürü, Tıbbi Farmakoloji Uzmanı Uzm Dr Deniz Burçak Dedeoğlu' nun yaptığı platformda bulunan ikinci farmakolog muhtemelen bendim. Ama örtüşen konular nedeniyle kendimi yabancı bir ortamda gibi hissetmedim.

Biz farmakologlar ilacın prelinik dönemlerinden yola çıkışına ve ruhsat sonrası yolculuğuna dair pek çok aşamasında var oluyorken, asıl önemli kısmında yani sahada uygulanmasındaki olayları çoğu kez sadece gözlemci olarak izliyoruz. Yani hekim olarak ilacın kliniğinde yer almıyoruz. Oysa farmakoloji biliminin multidisipliner olarak diğer bilim dalları ile olan bağları bu tür bilimsel toplantılarda soyut olmaktan çıkıp somut olmaya dönüşmesi açısından önem taşımaktadır. Etkin maddesini, gebelik kategorisini, advers etkisini, ilaç etkileşimlerini bildiğimiz ilacın pratikte uygulanabilirliğini görmemiz açısından bu tür bilimsel yaklaşımlar klinik farmakolojiye yönelim açısından son derece etkili.

Platformun son gününde Prof Dr Zafer Güney Hocamın oturum başkanı olarak katıldığı,

Doç Dr Ahmet Akıcı Hocamın da sunum yaptığı "Akılcı antibiyotik kullanımı" paneli dikkat çekiciydi. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde "Akılcı İlaç Kullanımı Şubesi"nin kurulup, hayata geçirilmesinden, konunun bilimsel platformlara taşınmasından hayli memnunluk duyulduğu katılımcıların yorumlarından anlaşılmaktaydı. Salonda söz alan konuşmacılar kullandıkları ilaçlar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak istediklerinden, özellikle klinikte ilaç kullanımı ile ilgili olarak kullanım esnasında iletişim kurabilecekleri, görüş isteyebilecekleri, muhatap farmakologlara ihtiyaç duyduklarını net olarak ifade ettiler. Ahmet Hocam, Eğitim ve Araştırma Hastanelerine de artık farmakologların atandığını, bu uygulamaların az da olsa mevcut olduğunu ifade etti. Platformda konu dönüp dolaşıp klinik farmakoloji ile ilişkilendiriliyordu. Biyoterörizmden, çoklu ilaç direncine, tüberkülozdan, hepatit tedavisinde Türk Halkının genotipinin "D" olmasına kadar her şey klinik farmakoloji ile iç içeydi.

Ana teması antimikrobiyal tedavi olan platformda antibiyotik kullanımındaki bazı hatalar, yanlış yorumlamalar ve uygulamalar da tartışıldı.

En çarpıcı gözlemler;

- Son yıllarda üretilen antibiyotik sayısı azalmıştır. Ülkemizde ve birçok ülkede antibiyotikler gereksiz kullanılmakta ve çoğu zaman antibiyotik tedavisi kanıta dayandırılmadan verilmektedir. Hastanede antibiyotikler zamansız, endikasyonsuz bazen de gecikmiş şekilde kullanılabilir. Bu durum hasta güvenliğini olumsuz etkilemektedir. Antibiyotiklerin gereksiz kullanımı direnç gelişimini hızlandırmaktadır. Hasta açısından önemli mortalite ve morbiditeye yol açmakta, hastanede kalış süresinde artışa, tedavinin gecikmesine neden olmaktadır. Sık kullanılan ilaç arasında, antibiyotik kullanımı Avrupa'da dördüncü, beşinci sıralarda yer alırken, ülkemizde ilk sıralardadır. Tüm ilaç masrafları içerisinde antienfektiflere ayrılan pay dünya ortalamasında %9.9, ülkemizde ise %26'dır. Bu oranın karşılığı olan harcama miktarı yılda 1 milyar dolar olup, bu durum farmakoekonomik yönden de oldukça dikkat çekicidir.
- Antibiyotikleri rastgele kullanmanın yerini, antibiyotikleri dikkatli kullanmak almıştır.
- Hastane enfeksiyonlarını tedavi etmenin yerini, korunmak almıştır.
- Protez ve kateter uygulamalarında antibiyotik profilaksisinin yerini, sterilizasyon kurallarına dikkat etmek almıştır.
- Abse tedavisinde altı-sekiz hafta antibiyotik tedavisinin yerini, günümüzde absenin erken drenajı almıştır.

- Yıllarca hafif bakteriyel enfeksiyonlarda bakteriyostatik, daha ciddi enfeksiyonlarda bakterisidal antibiyotikler kullanılırken, günümüzde antibiyotiklerin "sidal" etkilerinin bakteriyeye göre değiştiği bilinmektedir.

Halen yanlış uygulamalar olarak şunları görebilmekteyiz:

- Cerrahi profilaksi günlerce sürebilmektedir.
- Hastanelerin ameliyathanelerindeki olumsuz koşullar antibiyotiklerle giderilmeye çalışılmaktadır.
- Kılavuz ve ülkemiz dışında yapılan kullanım önerileri ülkemiz koşullarına uymadığı gerekçesiyle farklı şekilde uygulanabilmektedir.
- Acil servise gelen menengokoksik menenjit şüphesi olan bir hastayı gören tüm acil servis personeli profilaksi alabilmektedir.
- Başarılı bir ilacın geliştirilmesi ve kullanılmasının ardından ilaca tolerans ve direnç gelişmesi bu durumu zorlaştırır. Antibiyotiklere tüm dünyada ciddi ihtiyaç duyulması beraberinde fazla üretimi de tetiklemiş, üretim teknolojileri geliştikçe maliyet azalmış fiyatlar ucuzlamış, bu seyir bilinçsiz tüketimi de tetiklemiştir. Yaşadığımız dünyada çok sayıda toksik molekülle tanışılmıştır. Tüm bunlar farmakoekonomi ile birlikte farmakoekolojiye de dikkat çekmemizi gerektirmektedir. 1940 yılından beri giderek artan antibiyotik kullanımı ve yükü (üretilen, tüketilen, çevreye salınan) antibiyotik direnci konusunda yeterli faktörleri oluşturmaktadır.

Günümüzde antibiyotik öncesi çağa dönüş senaryoları konuşulmaktadır. Antimikrobiyal tedavi ana temalı bu bilimsel platform, konunun tüm detayları ile incelenmesi yönünden de son derece önemliydi. Ayrıca, bundan sonra yapılacak olan bu tür bilimsel etkinliklerde özellikle klinik farmakoloji boyutuyla yaklaşılmaları yönünden de farkındalık yaratıyordu. Farklı disiplinler ile yapılacak benzeri etkinliklerde klinik farmakolojiye ilgi duyan herkesin gerek katılımcı, gerekse konuşmacı olarak katılımlarını umuyorum.