

Antibiyotiklerle Klinik Araştırma Yapmak

Dr. Süleyman ÇELİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD.

- ✓ Her araştırmanın tutarlı ve geçerli bir amacı olmalıdır. Antibiyotiklerle yapılan klinik araştırmalar iyi tasarlanmış ve hasta sayısı fazla olmalıdır. Populasyon mümkün olduğunca homojen olmalıdır. İlke olarak çalışmalar, incelenecek ilacın mevcut en etkili ilaca karşı uygun dozda, kontrollü, randomize ve paralel karşılaştırılması şeklinde yapılmalıdır. Eğer mümkünse çift-kör tekniği kullanılmalıdır. Bir hastanın araştırmaya alınması ve sonuçların değerlendirilmesi için gerekli ölçütlerin ayrıntılı bir tanımı önceden belirlenmelidir. Çalışma öncesi ve çalışma süresince ilaç firmaları ile ilişkiden kaçınılmalıdır. Helsinki Bildirgesine göre hastalardan yazılı bilgilendirilmiş olurları alınmalıdır. İstatistiksel anlamlılıktan ayrı olarak farkın klinik önemi değerlendirilmelidir. Tedavi maliyeti ve toksisite yönünden de karşılaştırma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotikler, klinik araştırma, araştırma tasarımı, metodoloji.

Clinical Studies of Antibiotics

- ✓ Every study should have a reliable and acceptable goal. Clinical Studies of antibiotics have to be well designed and involve large number of patients. The population should be as homogeneous as possible. In principal, trials should be controlled, randomized and parallel comparisons of an investigational agent versus the best available agent at an accepted dose. If possible, double-blind technique has to be used. A detailed definition of the criteria required for entering a patient in the study and evaluation of the results should be predetermined. Any connection with drug companies should be prohibited before and during the investigation. Written informed consent has to be obtained from the patients according to the Declaration of Helsinki. The clinical importance of the difference needs to be assessed independently of statistical significance. Comparisons of cost and toxicity should be also performed.

Key words: Antibiotics, clinical study, research design, methodology.

Büyük bilimsel devrimlere sahne olan 20. yüzyılın sonuna yaklaşmış bulunuyoruz. İnsanlığın ortaya çıkışından bu yana gerçekleştirilen buluşlardan çok daha fazlası, bu yüzyılın son 50 yılında başarılmıştır. Bu süre içinde atom parçalanmış, uzaya gidilmiş, daha önceleri hayal bile edilemeyen şeylerin 5-10 sene içinde gerçekleştikleri görülmüştür. Tüm bunları bilimsel araştırmalar sağlamıştır.

J.P. Sartre gibi filozoflar, insanlığın büyük sıçrama yaptığı bu yüzyıla başlayan döneme akıl çağı demişlerdir. Atomun parçalanması ve uzaya gidilmesi nedeniyle atom çağı ya da uzay çağı diyenler de vardır. 2000'li yıllara yaklaştığımız bu günlerde ise bu terimlerden çok bilgi çağı ya da

enformasyon çağı terimleri kullanılmaya başlanmıştır.

Bu süre zarfında sağlık alanında da önemli gelişmeler başarılmıştır. Organ nakillerinin neredeyse rutin uygulama durumuna girmesi ve gen teknolojisinde son yıllarda elde edilen aşamaları buna örnek olarak verebiliriz. Tüm bunların içinde bence en önemlisi ve insanlığa en yararlısı antibiyotiklerin bulunuşudur. Çünkü bunun sayesinde binlerce yıldır kitlesel ölümlere yol açan ve insanlığın korkulu rüyası olan salgın hastalıkların önü alınmıştır.

Bugün AIDS karşısında yaşanan toplumsal korku ve paniğin çok daha büyüğünü insanlık antibiyotiklerden önce tüm buluşları hastalıklar karşısında yaşıyordu.

Bu yazı 27-30 Nisan 1993 tarihleri arasında İzmir'de yapılan 4. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresinde konferans olarak sunulmuştur.

Örneğin veba yüzlerce yıl insanlık için en büyük karabasan olmuştur. Hastalık karşısında insanların yaşadığı panik, korku ve çaresizlik salgın yıllarında yapılmış tablolarında çok güzel görülmektedir. Tablolarda hastalık, tırpamı elinde bir azrail olarak gösterilmektedir. Hastalığa kıyametin atlısı adı verilmekte ve salgın kıyamet habercisi olarak görülmektedir. Olay Allah'ın laneti kabul edilmekte ve insanlar günahlarını affetirmek için toplu tövbe ayinleri yapmakta, kurbanlar kesmekte, adaklar adamakta, kendilerini kırbaçlayarak meydanlarda dolaşmakta, kiliseler, türbeler, sunaklar inşa etmekteydiler. Aynı durum kolera, tifo, tifüs gibi diğer salgın hastalıklar için de söz konusuydu⁽¹⁾.

Antibiyotikler bulunana kadar bu hastalıklara karşı tıbbın yapabileceği fazla bir şey yoktu. XIX. yüzyılın sonuna doğru, mikrobiyoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak bazı maddeler tedaviye girmişti. Ancak bunların konak hücreleri üzerine de toksisitelerinin fazla olması nedeniyle etkin kullanımları söz konusu olamadı.

İlk antibiyotik olan penisilin bulunuşu ile insanlık bakterilere karşı ilk kez güçlü ve güvenle kullanabileceği bir silah elde etmiş oldu. Bu nedenle penisilin bulunuşu, bence uzaya gidilmesinden de, atomun parçalanmasında da daha önemlidir.

Penisilin bulunuşu ile insanlar korkularını yendiler, paniği atlattılar ve rahatladılar. Arkasından penisilin etkili edemediği mikroorganizmalara etkili yeni antibiyotikler bulununca artık olayın kapandığı, infeksiyon hastalıklarının kökünün kazındığı düşünülürdü. Fakat karşımızdakiler öyle kolay kolay pes edecek türden değildiler. İnsanlar yeni antibiyotikler ürettikçe, bakteriler de karşı silahlar üretiyor (direnç gelişmesi), bizim silahlarımızı etkisiz kılacak önlemler alıyorlardı. Bu nedenle penisilin tedaviye gireli 50 yılı aşkın zaman geçmesine rağmen sorun henüz çözülememiştir. İnfeksiyon hastalıkları bugün hala 1 nolu ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 1991 yılında 4.300.000 çocuk akut solunum yolları hastalıklarından, 3.5 milyon çocuk infek-

siyöz ishalden, 2.5 milyon insan tüberkülozdan, 1 milyon insan sıtmadan ölmüştür. Bu ölümlerin çoğunluğu geri kalmış ya da gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmiştir.

Başlangıçta, bakterilerin dirençli olmadığı yeni antibiyotikler bulunursa sorunun çözülebileceği düşünülürdü. Fakat üretilen her yeni antibiyotiğe karşı kısa sürede direnç geliştiği görüldü. Olaya bilimsel yaklaşıldığında çözümün, yeni antibiyotik üretmekten değil, mevcut antibiyotiklere karşı bakterilerde direnç gelişmesini önlemekten geçtiği anlaşıldı. Bu da ancak antibiyotiklerin akılcı (rasyonel) kullanılması ile mümkündür.

Bilimsel düşüncenin egemen olduğu ileri ülkelerde uygulama bu şekilde yapılarak sorun çözülmüştür. Buna karşılık bilimin rehber edinilmediği ülkelerde antibiyotikler akılcı değil geliş güzel ya da daha doğru bir deyimle promosyon orantılı kullanılmaktadır.

Promosyonun etkisinden bilgi ile kurtulabiliriz. Bilgiye ise ancak bilimsel araştırma ve yayınlarla erişilebiliriz. Bununla birlikte, eğer araştırmalar bilimsel koşullara uyularak yapılmazsa sonuçlar doğruyu bulmaya değil, gerçekleri saptırmaya neden olur.

Bir bilimsel araştırma yapılırken uyulması gereken ilkeler antibiyotiklerle ilgili çalışmalarda da uyulması zorunlu ilkelerdir. Ayrıca antibiyotiklerle ilgili araştırmalarda bazı özel koşullar daha vardır. Bu yazıda konunun daha çok antibiyotiklere ilişkin yönüne ağırlık verilecek, ancak genel ilkelere de gerektiğince değinilecektir.

Bir bilimsel araştırma dört evreden ya da aşamadan geçerek ortaya çıkar: (I) Araştırma konusunun veya amacın belirlenmesi evresi, (II) proje evresi, (III) Deney ve/veya gözlem evresi, (IV) Yazım ve yayım evresi.

Bir akademik ünvan kazanmak ya da yayım sayısını arttırmak amacıyla araştırma yapılmaz. Bunlar amaç değil, araştırma yapmayı özendirici etmenlerdir. Bilimsel araştırmalara, uygulamada karşılaşılan sorunları çözmek veya çelişkileri gidermek, gereksinim duyulan bir bilgiyi sağlamak ya

da bilinmeyen bir konuyu aydınlatmak gibi tutarlı ve geçerli bir amaçla başlanır. Örneğin, tedavide bir sorun çıkarmıyan, artık klasik olmuş diyebileğimiz ucuz antibiyotiklere çok iyi yanıt veren bir infeksiyon hastalığı üzerine yeni çıkmış ve çok pahalı bir antibiyotiğin etkisini araştırmanın tutarlı ve geçerli bir amacı olamaz. Fakat mikroorganizmalarda direnç gelişmesi veya başka nedenlerle rutin tedaviye yeterli yanıt vermiyen infeksiyonlarda alternatif tedavi yaklaşımları aramanın tutarlı ve geçerli bir amacı olabilir. Bu amaçla mevcut ilaca bir başka antibiyotik eklenerek kombine tedavi araştırılabilir, ilacın uygulama yolu ya da dozu değiştirilebilir veya gerek görülürse yeni bir antibiyotiğin etkinliği araştırılabilir.

Amaç belirlendikten sonra kaynak taraması yapılır ve konunun geçmişi incelenerek araştırmanın projesi hazırlanır. Projenin mali portresi hesaplanır ve destekleyecek makama sunulur. İlgili makam tarafından kabul edildikten sonra çalışmanın nasıl yapılacağı planlanır ve protokol hazırlanır. Tasarımı iyi yapılmamış bir araştırmadan iyi bir sonuç almak mümkün değildir^(2,3,4). Protokolde gereç ve yöntemler, bulguların nasıl değerlendirileceği aşğıdaki şekilde açık olarak yazılır⁽⁴⁾.

Araştırmanın kontrollü mü, kontrolsüz mü yapılacağı protokolda belirtilir. Antibiyotiklerle ilgili klinik çalışmalar gerektiğinde kontrolsüz de yapılabilir. Ancak değerlendirmenin daha nesnel yapılabilmesi için araştırmaların kontrollü, randomize ve paralel yapılması gerekir. Özellikle yeni bir antibiyotiğin tedavi değeri araştırı-

lıyorsa daha önce kullanılan ilaçların etkinliği ile karşılaştırılması gerekir^(5,6).

Kontrollü çalışmalarda infeksiyon etkeni mikroorganizma, kullanılan her iki antibiyotiğe de duyarlı olmalıdır. Her iki ilacın dozajları ve uygulama yolları doğru olmalıdır. İlaçların dozu, dozaj aralığı ve tedavi süreleri protokolda belirtilir⁽⁶⁾.

İnfeksiyon hastalıklarında kontrol grubuna antibiyotik yerine plasebo verilmesi etik nedenlerle kabul edilemez. Ancak antibiyotiklerin, bazı cerrahi girişimlerde postoperatif profilaksi amacıyla kullanılması gibi, bir yarar sağlamadığı bilinen durumlarda plasebo verilebilir^(4,5,6).

Araştırmada kullanılacak ilaçlar hiç bir zaman üretici firmalara başvurularak sağlanmamalıdır. Bu durumda ilaç firmaları ile araştırmacılar arasında, etik kurallara aykırı ilişki kuşkusu ortaya çıkar. İlaçların araştırma fonunca piyasadan satın alınması ve ilgili firmaların olaydan habersiz olmaları gerekir. Esasında hastanelerde kullanılacak ilaçları saptayan ve antibiyotik politikalarını belirleyen özel kurullar olmalı ve araştırma projeleri öncelikle bu kurullardan geçmelidir⁽⁷⁾.

Hasta sayısının belirlenmesi ve hasta seçimi: Sonuçların bir anlam ifade etmesi için her şeyden önce çalışmada kullanılan hastaların yeterli sayıda ve mümkün olduğunda homojen özelliklerde olmaları gerekir^(8,9). Hasta sayısı araştırmayı yürütecek hekim ve istatistikçi tarafından birlikte saptanır⁽¹⁰⁾. Tablo I bu konuda yardımcı olabilir⁽⁹⁾. Tabloda görüldüğü gibi denek sayısı, ilaçlar arasındaki etkinlik (efikasite) farkına bağlıdır. Örneğin A ve B ilaçları

Tablo 1 : Bir klinik araştırma için gerekli hasta sayısı⁽⁹⁾.

	Gözlenen farkın $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel anlamlılığa erişebilmesi için her tedavi grubunda bulunması gereken hasta sayısı		3/4 ve 9/10 oranında gerçek farkı saptayabilmek için her tedavi grubunda bulunması gereken hasta sayısı	
			3/4	9/10
A ve B ilaçları arasında maksimum etki (efikasite) farkı,	% 30	15	25	35
A ilacı %60 maksimum etkiye sahiptir.	% 20	35	75	120
	% 10	175	350	500

arasındaki fark %30 ise, $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel anlamlılığı yakalayabilmek için her iki grupta en az 15'er denek bulunmalıdır. 3/4 veya 9/10 oranında gerçek fark saptayabilmek için ise sırasıyla 25 veya 35'er denek üzerinde çalışılmalıdır. İki ilaç arasındaki etkinlik farkı azaldıkça gerekli denek sayısı artmaktadır.

Homojen bir popülasyon oluşturmak için araştırmaya dahil edilecek ya da araştırma dışı tutulacak hastalarda esas alınacak ölçüt (kriterler)ler saptanır. Hastaların seçiminde tanının nesnel ölçütlere göre konulmuş olması gerekir⁽¹⁰⁾.

Öncelikle her hasta pozitif bir kültüre sahip olmalıdır. Bundan sonra hastaların araştırmaya dahil edilip edilmemelerinde rol oynayacak nitelikler belirlenir: Yaş, ağırlık, cinsiyet, gebelik, başka bir hastalığın varlığı, v.s. gibi^(5,6,8).

Araştırmaya katılacak hastalara durumun bildirilmesi etik zorunluluktur. Bu amaçla Helsinki Bildirgesi ve konuya ilişkin daha sonra kabul edilmiş etik kurallara göre hareket etmek gerekir. Hastalara araştırmanın amacı, yöntemi, yararı ve olası tehlikeleri ayrıntılı olarak açıklanır. Bu koşullarda araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine ilişkin bir tanık huzurunda yazılı olurları (bilgilendirilmiş olur) alınır^(5,10). Ancak yazılı olurun alınması hekimin sorumluluktan kurtulması demek değildir. Hekim uyguladığı tedaviden sorumludur.

Bu izin belgelerinin, proje ile birlikte esas olarak hastane etik kuruluna sunulması ve etik kurulun da olurunun alınması gerekir. Fakat çoğu hastanemizde henüz böyle bir kurul yoktur. Ancak böyle bir kurul olmaması hasta haklarını gözardı etmeyi gerektirmez.

Kontrollü araştırmalarda, seçilen hastalardan, yukarıda bildirildiği gibi önceden belirlenen ölçütler gözönüne alınarak "uyumlu çiftler" oluşturulması ve çiftlerdeki bireylerin rastgele (randomize), örneğin yazı tura esasına göre, iki gruba bölünmesi gerekir. Böylece oluşturulan ve eşit sayıda hasta içeren iki gruptan birindeki hastalara denenecek ilaç, diğer hastalara ise karşı-

laştırılacak ilaç (veya plasebo) verilir^(4,8,10).

Hasta seçimi, böyle titiz bir şekilde yapıldığı takdirde bir araştırma için yeterli sayıda hastayı tek bir merkezde bulmak çoğu kez mümkün olmamaktadır. Bu güçlük, ancak çok merkezli araştırmalarla yenilebilir. Bu takdirde araştırmaya katılan tüm merkezler aynı protokole göre ve eşgüdümlü olarak çalışırlar⁽⁵⁾.

Çalışmanın açık mı yoksa kör yöntemine göre mi yapılacağı protokolde belirtilir. Sonuçların değerlendirilmesinde hasta veya hekimin etki altında kalmasından ileri gelen öznelliği ve önyargıyı ortadan kaldırmak için klinik denemelerde çift-kör inceleme tekniği kullanılmalıdır⁽¹⁰⁾. Ölçümü yapıp değerlendirmeye esas alınacak parametrelerin (klinik yanıt, radyolojik, mikrobiyolojik ve diğer laboratuvar bulgular gibi) önceden iyi belirlenmesi ve başarıyı ve başarısızlığı belirleyecek ölçütlerin iyi saptanması gerekir^(6,10).

Bulguların hangi istatistiksel testlerle karşılaştırılacağına karar verilir. Bu, araştırmanın genel tasarımına, denek sayısına ve elde edilecek verilerin türüne göre değişir^(2,11).

Bu aşamalardan sonra araştırmanın üçüncü evresine geçilir. Bu evrede, ilaçlar hastalara uygulanmaya (tedaviye) başlanır. Tedavi süresince hastalar sürekli izlenir. Ortaya çıkan her türlü beklenen ya da beklenmeyen değişiklikler kayıt edilir. Elde edilen bulguların istatistiksel karşılaştırılması yapılır ve sonuçların klinik önemi değerlendirilir. İstatistiksel bakımdan anlamlılığın yanı sıra, sonuçların klinik bakımdan ne derece önemli olduğu öznel bir kararı gerektirir. Örneğin akut bir idrar yolları infeksiyonunun tedavisinde kullanılan iki ilacın etkinliği arasındaki, istatistiksel bakımdan anlamlı, %10'luk bir fark, eğer daha üstün olan ilaç belirgin olarak daha toksik veya pahalı ise, klinik bakımdan önemli değildir. Fakat aynı durumdaki %10'luk bir fark menenjit gibi bir hastalıkta klinik olarak da önemlidir. Yani yarar/zarar oranı esastır⁽⁶⁾.

Değerlendirme aşamasında ilaçlar tedavi maliyeti yönünden de karşılaştırılmalı-

dır. Cerrahi girişim yapılmış bir hastanın antibiyotik giderlerinin ameliyat ücretlerinden, hatta diğer tedavi masraflarının toplamından daha fazla olduğu yurdumuzda tedavi maliyetinin hesaplanması özellikle önemlidir. İlaçlar toksik/yan tesirleri ve uygulama kolaylıkları yönünden de karşılaştırılmalıdır. İlaçların toksik/yan tesirleri, hastaya bununla ilgili belirtiler görüp görmediği sorularak öğrenilebileceği gibi, bu amaçla bazı laboratuvar testlerinden de yararlanılabilir. Örneğin, moksalaktam ve sefoperazon protrombin sentezini azaltırlar ve kanama komplikasyonu riski taşırlar. Bu yan tesir protrombin değerleri ölçülerek saptanır. Nefrotoksik olan aminoglikozidlerin bu yan tesirleri serum kreatinin veya BUN değerleri ölçülerek izlenebilir⁽⁵⁾.

Tedavi bitip gerekli değerlendirmeler ve karşılaştırmalar yapıldıktan sonra sıra 4. evreye gelir. Bu aşamada araştırmacılar çalışmalarını, yayımlamak istedikleri derginin yazı kurallarına göre makale şekline getirirler. İlgili derginin yayın kurulunca yazının uygun bulunup yayımlanmasıyla araştırma sonuçlanmış olur.

Geliş Tarihi: 16.08.1993

Yayına Kabul Tarihi: 29.11.1993

KAYNAKLAR

1. Schreiber W, Mathys FK; Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine. Basle, Roche, 1987.
2. Evans M, Pollock AV; Review of trials of antibiotics prophylaxis. Arch Surg 1984; 119: 109-113.
3. Feinstein AR; An additional basic science for clinical medicine: II. The limitation of randomized trials. Ann Int Med 1983; 99:544-550.
4. Lavori PW, Louis TA, Bailar SC, Polansky M; Designs for experiments-parallel comparisons of treatment. N Engl J Med 1993; 309: 1291-1299.
5. Norrby SR; Requirements for documentation of clinical effects of antibiotics. Scand J Infect Dis 1984; 42: 169-176.
6. Polk RE, Hepler CD; Controversies in antimicrobial therapy: critical analysis of clinical trials. Am J Hosp Pharm 1986; 43: 630-640.
7. Çelik S; Antimikrobik ilaçların rasyonel kullanımı, GATA Bülteni 1991; 33: 241-251.
8. Cuddy, PG, Elenbaas RM, Elenbaas JK; Evaluating the medical literature, part I: abstract, introduction, methods. Ann Emerg Med 1983; 12: 549-555.
9. Davey P; Comparative clinical trials of antimicrobial drugs. J Antimicrob Chemother 1984; 13: 204-208.
10. Kayaalp O; Tibbi Farmakoloji. Cilt 1, 6. Baskı, Ankara, Feryal Matbaası, 1991: 476-485.
11. Elenbaas RM, Elenbaas JK, Cuddy PG; Evaluating the medical literature, part II: statistical analysis. Ann Emerg Med 1983; 12: 610-620.

