

Klinik Araştırmalar Üzerine Tarihi Bir Perspektif

Arş. Gör. Arif Hüdai KÖKEN



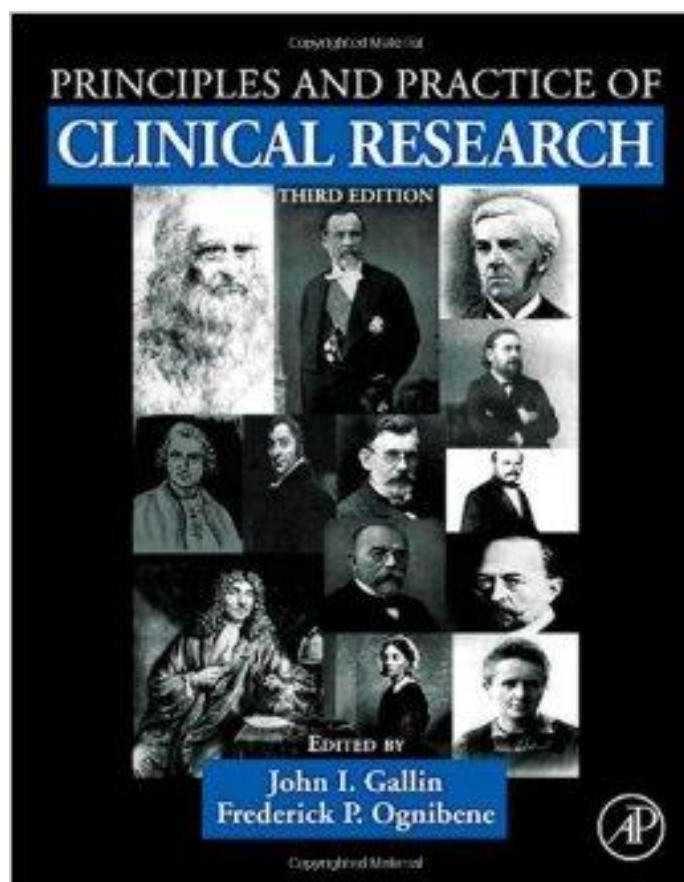
Principles and Practice of Clinical Research (Third Edition)

2012, Pages 1–15



Chapter 1 – A Historical Perspective on Clinical Research

John I. Gallin





Short Biography
John I. Gallin, M.D.

A New York native, Dr. Gallin attended public school in New Rochelle, N.Y., graduated cum laude in 1965 from Amherst College and earned his M.D. degree at Cornell University Medical College in 1969. He was a medical intern and resident at New York University-Bellevue Hospital Medical Center from 1969 to 1971, and received training in Infectious Diseases at the National Institutes of Health (NIH) from 1971-1974. From 1974-75 he returned to the New York University-Bellevue Hospital Medical Center as the Senior Chief Medical Resident.

Welcome from the Director



John I. Gallin, MD
Director
NIH Clinical Center

Welcome to the NIH Clinical Center.

Sixty years ago, the Clinical Center opened its doors to exploring the possibilities of medical advances that would impact the world. Today, we celebrate numerous achievements that together our researchers, staff and patients have made along the way.

At the dedication of the National Institutes of Health and its grounds in 1940, President Franklin D. Roosevelt said, "We cannot be a strong nation unless we are a healthy nation." Thirteen years later, the Clinical Center admitted its first patient, and through the years, we have honored this sentiment, prevailing as a driving force behind many of the nation's greatest achievements in public health.

We are continuing to work across scientific disciplines to tackle major public health problems, and we are building new data repositories to encourage data sharing.

As we strengthen our focus on patient-centered care, we are introducing new technologies to improve patients' access to their medical records from any location; to enhance online social interactions within and outside the Clinical Center and to increase patient safety through point-of-care clinical interventions.

Our patients remain at the forefront of our purpose. The medical crises they face may be rare or common; many of them are overwhelming and daunting. However, despite the challenges they face, they remain hopeful for medical cures, if not for themselves then for those who follow closely behind.

We are encouraged by our historical progress, inspired by our patients' faith and perseverance and fueled by the unfailing dedication and commitment of our researchers, health care professionals and administrative staff to forge ahead, imagining new possibilities for the next generation.

John I. Gallin, MD
Director
NIH Clinical Center

Makalenin Yapısı

- I. Erken Klinik Araştırmalar
- II. Yunan ve Roma Etkisi
- III. Ortaçağ ve Rönesans
- IV. 17. Yüzyıl
- V. 18. Yüzyıl
- VI. 19. Yüzyıl
- VII. 20. Yüzyıl ve Sonrası

Eğer birazcık ileriye görebiliyorsam, bu devlerin omuzları üzerinde durmamdandır.

Sir Isaac Newton, 1676

Klinik Araştırmalar Üzerine Tarihi Bir Perspektif

- Yeni bir tedavinin temel ve klinik bir gözleminin başarılı bir şekilde yorumlanması araştırmacıların profesyonel yaşamında çok nadirdir.
- Ne zaman böyle bir olay meydana gelse kişisel heyecan yaratıyor ve toplum üzerine olan etkisi önemli olabiliyor.
- Bu olaylar aynı zamanda klinik araştırmaların tıp ve halk sağığı alanlarındaki gelişmelere katkı sağladığını vurguluyor.

I . Erken Klinik Araştırmalar

- Tıbbi uygulamalar ve klinik araştırmalar medeniyetin başlangıcına kadar dayanmaktadır.
- Mısır tıbbı yaklaşık MÖ 2850'den MÖ 525 yılına kadar etkindi.
- İsmi anlamı " hoşnutluk veren" olan Mısırlı Imhotep, MÖ 3000 yılından sonra yaşayan antik dönemin öne çıkan hekim figürü olmuştur.
- Imhotep yazar, rahip, mimar, astronom, büyücü olarak bilinir.
- Cerrahi ve diş hekimliği uygulamaları, bitkilerden ilaç eldesi, hayati organların pozisyonunu ve fonksiyonlarını bilmekteydi.

I . Erken Klinik Araştırmalar

- Imhotep muhtemelen 48 klinik vakasının birinde kanserin tanımını yapmıştır.
- Kanıtlar ayrıca Antik Çin Tıbbı'nda klinik çalışmaların varlığını göstermiştir.
- MÖ 2737'de, Çin Tıbbı'nın babası kabul edilen Shen Nung, zehirler ve sınıflandırılmış tıbbi bitkilerle deney yapmıştır.
- Shang Hanedanı'nın ünlü başkanı I. Yin (MÖ 1176-1123), kaynatılmış bitkilerden elde edilen ilaç ekstrelerini tanımlamıştır.
- Erken dönem Yahudi- Hıristiyan kaynakları ve Batı Medeniyetleri tıbbı bilimsel yaklaşım ve bilimsel araştırmaların kökenine dair örnekler içermektedir.

I . Erken Klinik Araştırmalar

- MÖ 15. yy ile 4. yy arasında yazılmış eski bir ahitte Daniel'in Kitabı'nın ilk bölümünde kıyaslamalı Diyet ve Sağlık Protokolu tanımlanmıştır.
- Daniel Kitabında kralların zengin sofrası ve şarabına kıyasla tercih edilen bakliyat ve su diyetinin daha sağlıklı bir gençlik sağladığını tanımlamıştır.
- Antik Hindular erken tıpta özellikle cerrahide öne çıkmışlardır.
- Hint cerrahisinin babası Sushtura, Gupta krallarının sarayında MÖ 600 yıllarında yaşamış ve cerrahi hakkında tıbbi metin, en ünlü tıp kitabı Sushruta Samhita,tıp öğrenmenin bir ansiklopedisini kaleme almıştır.
- MÖ 437 ve 137 yıllarında Ceylon'daki Hint Hastanelerine ait kanıt da mevcuttur.

II. Yunan ve Roma Etkisi

- Klinik araştırmaların erken örnekleri Yunanlılardan önce gelse de, Hipokrat (MÖ 460-370) modern tıbbın babası olarak bilinir ve klinik araştırmacılar için gerekli olan sıkı disiplini tarif etmiştir.
- Vurgusu klinik muayene sanatı, gözlem ve tıp biliminde yerleşmiş dokümantasyon üzerineydi.
- Mezun olan hekimlerin ettiği Hipokrat yemini, hekimleri yüksek ahlaki standartlara sahip yapmıştır.
- Hipokrat'ın 42 vakadan oluşan klinik kayıtları diğer hastalıklar arasından sıtma ateş, ishal, dizanteri, melankoli, mani ve pulmoner ödemi olağanüstü klinik zekasıyla tanımlamıştır.

II. Yunan ve Roma Etkisi

- Hipokrat aynı zamanda temizliğin yara bakımındaki önemini tanımlamıştır.
- “Yıkama için kullanılacak su saf ve kaynatılmış olmalı, uygulayanın elleri ve tırnakları temizlenmiş olmalıdır.” diye yazmıştır.
- Hipokrat kanseri tarif etmek için yengeç, karkinos gibi kelimeleri kullanmıştır.
- Tümör, etrafındaki şişmiş kan damarları ile, Hipokrat’ın kumda bir yengecin bacakları ile daire olarak yaygın bir şekilde kazısı tarifini anımsatmaktadır.

II. Yunan ve Roma Etkisi

- Hipokrat'ın öğretileri Roma İmparatoru Marcus Aurelius'un doktoru olan Galen dönemine kadar baskın ve tartışmasız olmuştur.
- Galen insanlarda görülen hastalıkları anlamak için hayvan çalışmalarından faydalanan ilk kişilerdendir.
- Galen, değişik seviyelerde oluşan spinal kord yaralanmalarının etkilerini hayvan üzerinde yaptığı deneylerle açıklamıştır.
- Galen ' e göre, sağlık ve hastalık dört sıvının(kan, balgam, siyah safra ve sarı safra) dengesinin bir yansıması olarak tarif etmiştir.
- Damarlardaki kan ve sıvılar ruhla birlikte olduğunu belirtmiştir.

II. Yunan ve Roma Etkisi

- İnflamasyon , fazla kana atfedilen kırmızı , sıcak ve ağırlı distansiyon olarak tarif edilmiştir.
- Tüberküller, püstüller, nezle ve lenf nodülleri fazla lenften kaynaklandığını belirtmiştir.
- Sarılık, sarı safranın taşması olduğunu belirtmiştir.
- Kanser ve depresyonun birbiriyle yakından ilişkili olduğunu belirtmiştir.

III. Ortaçağ ve Rönesans

- Ortaçağ'da tıptaki gelişmeler belirgin hale geldi ve klinik araştırmaların altyapısı gelişmeye başladı.
- Hastanelerin tarihinin Babil geleneklerine göre konsültasyon için hastaları Pazar yerine getirmeleri ve Yunan ve Roma'da askeri hastanelere dayanmasına rağmen, Hastaneler ve bakım, Mesih'in öğretileri kökeninde, kurumlar olarak tanımlanmıştır.
- Pers El-Razi(865-925) alkolün antiseptik olarak kullanılabileceğini keşfetmiş ve pediatri tezinde kaleme almıştır.
- Pers bilim adamları metodolojinin önemini vurgulamışlardır.
- Optiğin babası olarak bilinen İbn El- Heysem " The Book Of Optics" kitabını yazmıştır.

III. Ortaçağ ve Rönesans

- Ebu El-Kasım El- Zehravi , cerrahi iğneyi keşfetmiş ve El-Tasrif isimli kitabında 1000 yılında tanımlamıştır.
- Iraklı Cerrah Ammar İbn Ali El-Mawsili 9. yy da ilk enjeksiyon şiringasını içi boş cam tüpü kullanarak hastanın gözündeki kataraktı emme yoluyla uzaklaştırarak keşfetmiştir.
- 1100 ve 1200'lü yıllarda İngiltere, İskoçya, Fransa ve Almanya'da hastaneler inşa edildi.
- Farmakolojinin erken ilerlemesi Haçlı seferleri ve ticaretin gelişmesiyle bağlantılıdır.
- İlaç ticareti orta çağ boyunca çok karlı bir işti.

III. Ortaçağ ve Rönesans

- Eczacılık, felsefe, tıp ve farmakolojinin önde geleni olan İbn-i Sina (980-1037) Kanun'u yazmıştır.
- 14. ve 15. yy'ın Rönesans öncesi tıbbı, iyi bilinen hekimlerin uygulamalarından oluşan klinik kayıtlardan oluşan tıbbi vaka kitaplarını veya "Consilia"nın doğuşunu görmüştür.
- Hipokrat'ın özellikle İtalya'nın Bologna ve Padua bölgesindeki 1700 yıl önceki vaka çalışmaları yeniden doğdu.
- Üniversiteler tıp için Paris, Bologna ve Padua'da önemli yerler haline geldi.

III. Ortaçağ ve Rönesans

- 1348'de Padua'lı profesör Gentile da Foligno, safra taşını tanımlamıştır.
- 1470'te bir anatomist olan Bartolomeo Montagna, strangüle herniyi tanımlamış, lakrimal fistül opere etmiş ve çürük diş çekmiştir.
- Rönesans(1453-1600) bir çok klinisyen ve bilim adamının yetiştiği orta çağdan modern hayata geçiş dönemi olmuştur.
- Bu dönemde Galen'in 4 sıvı gibi Antik Yunan Tıp deyişleri bir kenara atılmıştır.

III. Ortaçağ ve Rönesans

- Bu dönemin en önemli anatomisti Leonardo da Vinci'dir (1453-1519)
- 750'den fazla detaylı anatomi çizimleri vardır.
- Adreas Vesalius 19 yaşında anatomi kariyerine başlamıştır.
- Galen'in kanserde kara safranın rolü teorisine karşı olarak disseksiyon ve anatomi kayıtlarını detaylı bir şekilde çizmiştir.



FIGURE 1-1 Leonardo da Vinci self-portrait (red chalk); Turin, Royal Library. (From Da Vinci L. Copyright in Italy by the Institute Geografic DeAgostini S.p.A.-Novara. New York: Reymal & Company; 1956, Figure 1.)

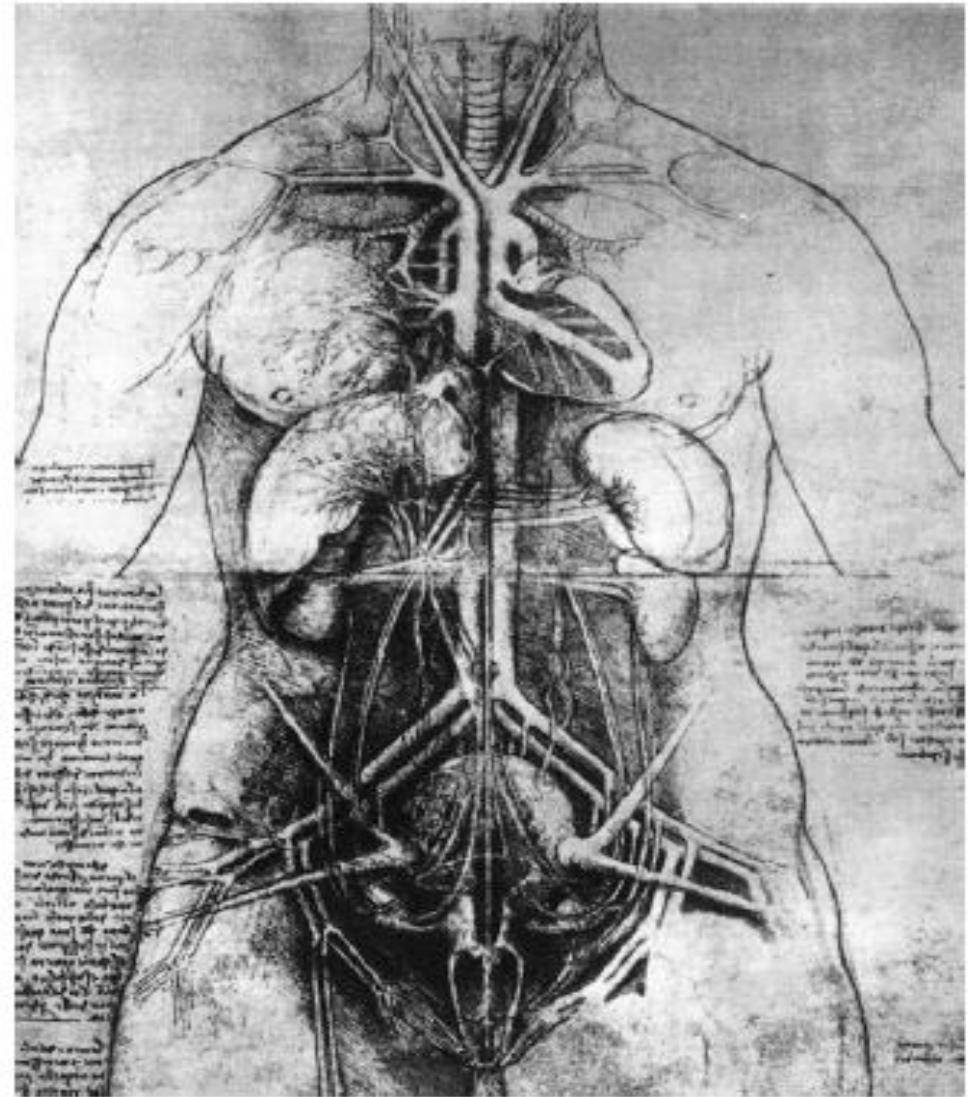


FIGURE 1-2 Example of anatomic drawing by Leonardo da Vinci. Trunk of female human body, with internal organs seen as though ventral side were transparent. (From Da Vinci L. Copyright in Italy by the Institute Geografic DeAgostini S.p.A.-Novara. New York: Reymal & Company; 1956, p. 369.)

IV. 17. Yüzyıl

- Kan üzerine çalışmalar 17. yüzyılda başladı.
- William Harvey (1578- 1657) kan dolaşımını inandırıcı bir şekilde tanımlamıştır.
- Galen'in damarlar bir çok sıvının karışımını ihtiva eder tezine karşı , Harvey bir maddeyi taşıdığını belirtmiştir.
- Ünlü mimar Sir Christopher Wren (1632- 1723) astronom ve anatomist olarak bilinir.

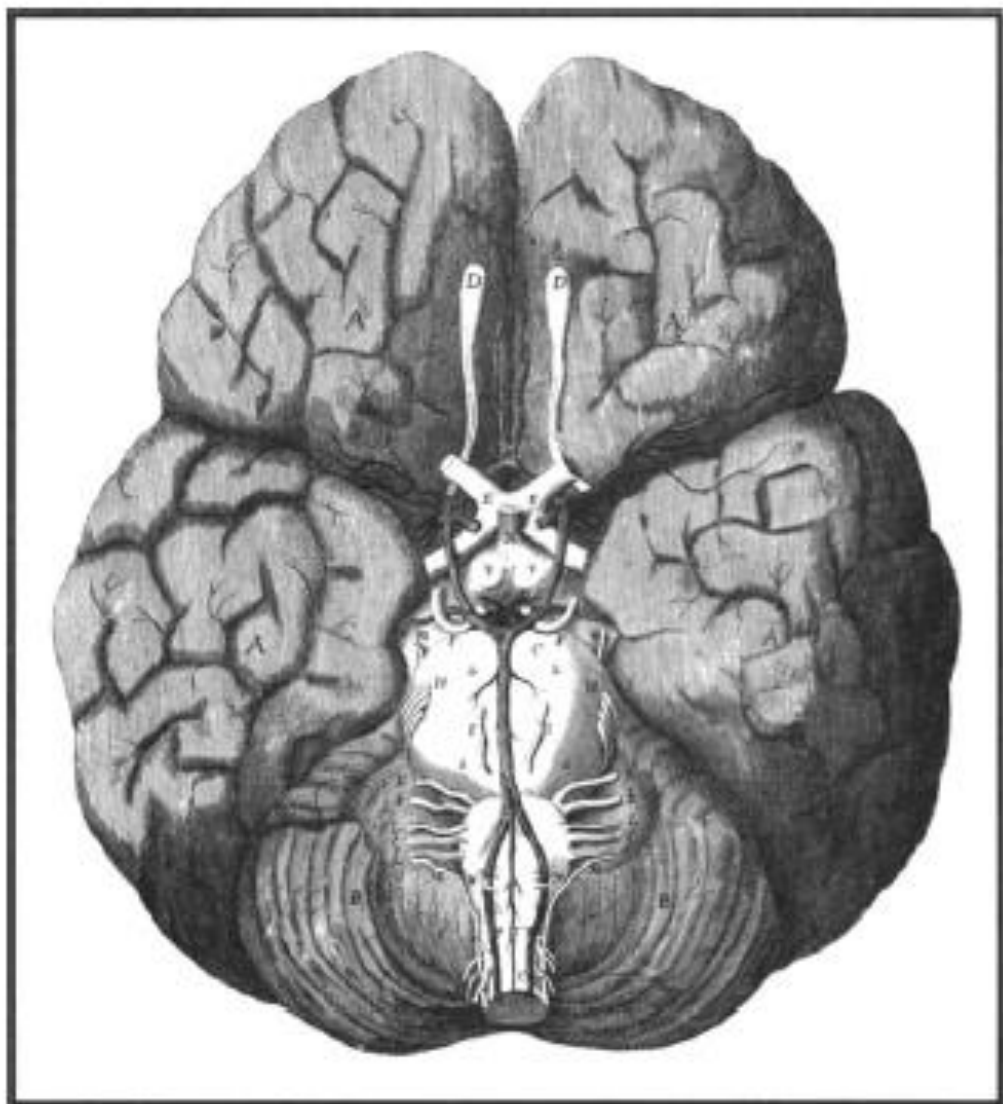


FIGURE 1-3 Christopher Wren's drawing of the brain shows blood vessels discovered by Thomas Willis. (From Knoeff R. Book review of *Soul Made Flesh: Discovery of the Brain and How It changed the World* by C. Zimmer. *Nature* 2004; 427: 585.)

IV. 17. Yüzyıl

- 1656'da kamyş ve gümüş tüpleri kanül olarak monte etti ve hayvan mesanelerini köpeklerin damarlarına opium enjekte etmek için kullandı.
- İlk kan transfüzyonu 1667'de Richard Lower ve Edmund King tarafından Londra'da yapıldı.
- 17. yy aynı zamanda ilk sağlık istatistiklerini de beraberinde getirmiştir.
- Graunt'un "Natural and Political Observations Mentioned in a Following Index, and Made Upon the Bills of Mortality" kitabında kaleme alınmıştır.

IV. 17. Yüzyıl

- Bu kitapta değişik ülkeleri, kent ve kırsalda yaşayanları yaş ve cinsiyet açısından popülasyon ve ölüm istatistikleri yönüyle kıyaslamıştır.
- Gruplar arasındaki ölüm istatistikleri gelecekteki klinik çalışmalar için önem arz etmiştir.

V. 18. Yüzyıl

- 18. yy' da biyolojik bilimlerde ve tıpta sıradışı gelişmeler yaşandı.
- 17. yy sonunda Antony Van Leeuwenhoek of Delft(1632-1723) mikroskobu keşfetti.
- Protozoa ve bakterinin ilk tanımını yapmıştır.
- Aynı zamanda istemli çizgili kas, lensin kristal yapısı, alyuvar ve spermatozoa'yı tanımlamıştır.



FIGURE 1-4 Antony van Leeuwenhoek. (From Dobell C. Antony van Leeuwenhoek and His Little Animals. New York, Dover: A Collection of Writings by the Father of Protozoology and Bacteriology; 1960 [Original work published in 1932.].)

PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS.

For the Months of *Jng*Ji* and *Stfitemtr*.
Stfitemt. 21. 1674,

The CONTENTS.

llxnfacitcl Otfttrfttutt firna «#r. Leeuwenboeck, «fottf
Blood, Milk, Bones, *tkf* Brain, Spittle, Coticula, Sweat,
Fact, Teares 5 *ummtmutei t» i** Letttrs to the PaUftr.*
An AtuHit tf nttkU Cffe if* Dropfy, mfkotn fir Gr-*
vibtk at+yt**g W*mt* ^ imfttrtAh* Ltnttd Ptyfoi**
MI Holland. jfa4tt*at,f three E»hr LDE SE-*
CRET IOKE JN-IMALI Ctgutt, 4»th. Gall.
Co'e, At D. IF. Ertfmi BtrthiM SELECT A
GEO eX£ fR \CA. III. LOG ICJ, fat An
*CritoUi; f * Gtllit* i» iMnnu* Strmutem vtrfc SUM*
*A*t*u&o*rfait *p* tke Latin Verfon, mult by C. S. of the*
Pbil.TranUflions/ J. 1665.1666.1667.*

*I OtftnnttoKfi** e^C Leeowrahoeck, u#tr>*
**7 Blood, Milk, Bones, /fc Bnio,Spitle,36^ Cuticula,^.*
*MmmmtiUAK tkt JUt Obfervtr i» tin fMjbtr in **
Letttr, lUteljUK r. 1674,

Sir,

Ours of 14* of *Mrit\va&* was my welcome to roe j
Wheocelnd«ftoodwitfj great cooteotfneot, that my
Microfcopical Cooxnookatim badnot been nnaocepoble co
yooaad yoor Philofophkal Frkndr; wUcb hath encouraged
R

FIGURE 1-5 Title page from Leeuwenhoek's paper, "Microscopical Observations." (From Dobell C. Antony van Leeuwenhoek and His Little Animals. New York, Dover: A Collection of Writings by the Father of Protozoology and Bacteriology; 1960 [Original work published in 1932.].)

V. 18. Yüzyıl

- Modern klinik çalışmalar 1700'lerde tanınmıştır.
- O yıllarda skorbüt hastalığı İngiliz Donanması için ciddi bir sağlık problemiydi.
- William Harvey tedavi için limon önermiş ancak meyvenin içindeki asitin tedavi ettiğini belirtmiştir.
- İskoçya yerlisi ve Kraliyet Donanması cerrahı olan James Lind 1747 yılında skorbüt tedavisi için klinik bir çalışma yürütmüş.
- Skorbüt hastası 12 gemiciyi 2 şerli olarak 6 gruba ayırmıştır ve sirke, dilue sülfürikasit, elma suyu, deniz suyu, ve küçük Hindistan cevizi, sarımsak ve yaban turpu karışımını günde iki portakal veya bir limon ile vererek bir diyet tedavisi yapmıştır.

V. 18. Yüzyıl

- Sülfürik asit, sirke, denizsuyu, elma suyu ve diğer hekim tedavilerinin faydalı olmadığını görmüş ancak narenciye ile beslenen iki gemicinin skorbüt olmadığını tespit etmiş.



FIGURE 1-6 James Lind.

TABLE 1-1 Treatment of Scurvy by James Lind

Treatment arm	Cured	<i>p</i> Value ^a
Sulfuric acid	0/2	>0.05
Vinegar	0/2	>0.05
Seawater	0/2	>0.05
Cider	0/2	>0.05
Physicians	0/2	>0.05
Citrus fruit	2/2	>0.05

^aCompared to patients in the five areas of the trial; no placebo group.

V. 18. Yüzyıl

- 18. yy'da cerrahi alanda da büyük gelişmeler olmuştur.
- Percival Pott, St. Bartholomew's Hospital'da omurga tüberkülozunu/ Pott Hastalığı'nı tanımlamıştır.
- Pott'un öğrencisi olan John Hunter, deneysel ve cerrahi patolojinin kurucusu ve kıyaslamalı fizyolojinin ve deneysel morfolojinin öncüsüdür.
- Hunter şok, flebit, pyremia, intusisepsiyon, inflamasyonun 5 bulgusu, silah yaralanması, damar sisteminin cerrahi hastalıklarını tanımlamıştır.

V. 18. Yüzyıl

Hunter'ın öğrencisi

Edward Jenner (1749-1823) infeksiyon
hastalıklarından korunmada aşığı tanıtmış



FIGURE 1-7 Edward Jenner (painting by Sir Thomas Lawrence).
(From Garrison FH. *History of Medicine*. Philadelphia: Saunders; 1917.
Reprinted 1963.)

V. 18. Yüzyıl

- Jenner smallpox aşısını ilk düşünen kişi değildir.
- Daha önceden Çinliler bunu düşünmüştür ve Sir Hans Sloane smallpox çalışmalarını 1717 yılında yapmıştır.
- 1723 ile 1727 yılları arasında James Jurin smallpox'tan ölenlerden aşılanmış ve aşılanmamış olanları karşılaştıran makaleler yazmıştır.
- Voltaire, Çerkezler üzerindeki gözlemlerin sonucu olarak smallpox'a karşı doğal bağışıklığın olduğunu kaleme almış ve bunun da aşılama ile ilgili önemli bir kavram olduğunu belirtmiştir.
- 1721'de Cotten Mather variolasyonun Amerikan kolonilerini Massachusetts'te koruduğunu göstermiştir.

V. 18. Yüzyıl

- 1777'de George Washington smallpox'a karşı Kıta Ordu'sunu variolasyon yolu ile aşılamıştır. Bu da orduda ilk büyük çaplı immünizasyon olmuştur.
- Jenner büyük ölçekte smallpox'a karşı ilk aşılama yapan kişidir.
- Jenner'in aşısı Almanya, Hollanda, Danimarka, Avrupa ve Amerika'da yayılmıştır.
- 1784 yılında klinik araştırmalar kapsamında hipnotizma üzerine çalışmalar yapılmıştır.

V. 18. Yüzyıl

- 18. yy hastalara uygulama yapmadan önce aydınlatılmış onam alma zorunluluğunun ilk yasal örneklerini içermektedir.
- Bir İngiltere mahkemesinde iki cerrah hastanın onamı olmadan kısmen iyileşmiş kırığı ayıştırdığı için sorumlu tutulmuştur.
- Bu mahkeme kararı da, hastaya kendisi hakkında neler yapılacağını söylenmesi zorunluluğunu tanımlayan önemli bir mahkeme kararı olmuştur.

VI. 19. Yüzyıl

- Harvard'da tıp profesörü olan Benjamin Waterhouse, Jenner'ın geliştirdiği aşıları Amerika'ya getirdi.
- James Smith, Baltimore/ Maryland'da 1802'de ilk aşı enstitüsünü kurdu ve başına getirildi.
- 1800'lerin ortalarında anesteziist olan John Snow(1813-1858) kolera'nın kirli sularla nasıl yayıldığını tanımlayan çalışmalar yapmıştır.
- Snow'un çalışmaları kolera kaynağı olan kirli suları tanımlamış ve istatistiksel harita olarak kullanılmıştır.
- Bu çalışmalarından dolayı modern epidemiyolojinin babası olarak anılmıştır.

VI. 19. Yüzyıl

- Fransız hekim Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872), çok sayıda hastalar üzerinde yapılan klinik gözlemlerin anlamlı klinik çalışmalar için önemli olduğunu vurgulamıştır.
- Tifoid ateş ve tüberküloz üzerine klasik klinik çalışmalar yapmıştır.
- Louis'in öğrencisi olan Oliver Wendell Holmes(1809-1894) puerperal ateş üzerine loğusa kadınlar üzerine çalışmalar yapmış, hastadan hastaya bulaşmaması için ellerin kalsiyum klorid ile yıkanmasının, kireçle temizlenmesinin ve kıyafetlerin değiştirilmesinin koruyucu önlem olduğunu belirtmiştir.

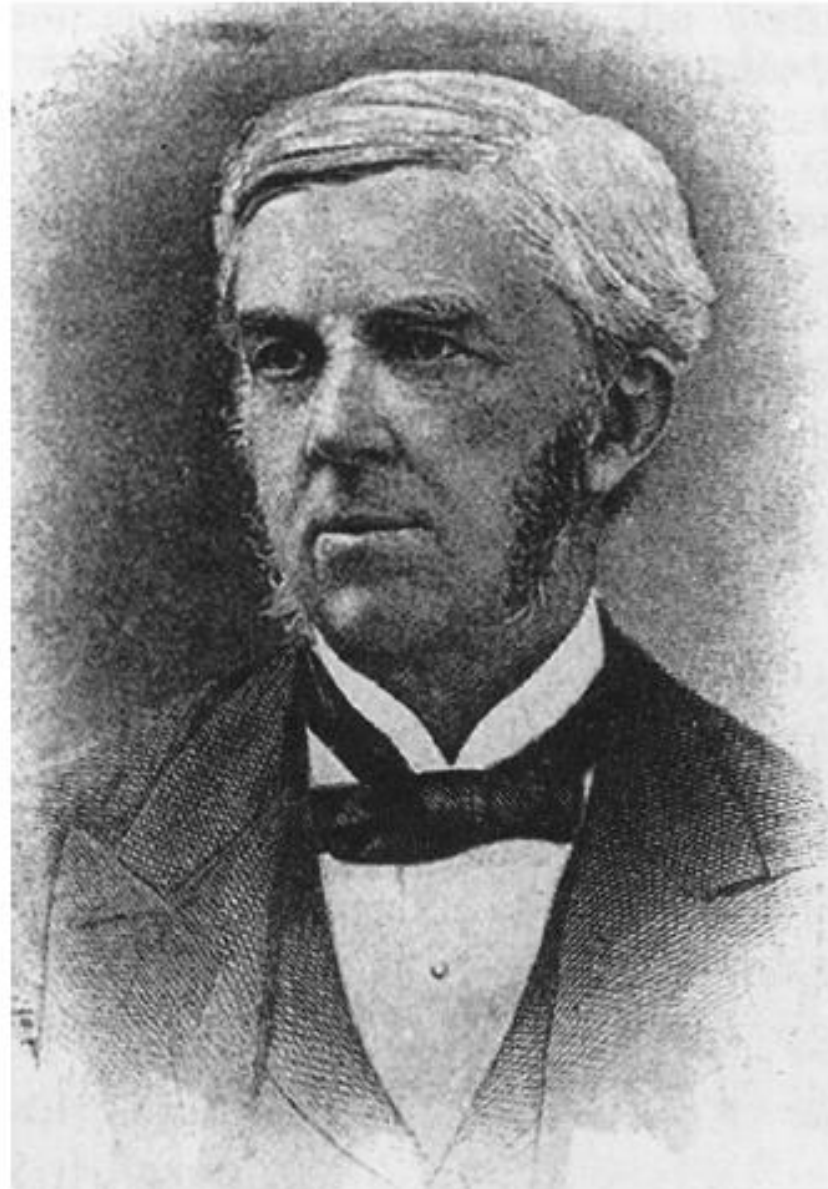


FIGURE 1-8 Oliver Wendell Holmes. (From Garrison FH. *History of Medicine*. Philadelphia: Saunders; 1917. Reprinted 1963, p. 435)

VI. 19. Yüzyıl

- Ignaz Philipp Semmelweis(1818-1865), el yıkamanın önemini anlatan en sofistike çalışmalara, koruyucu klinik araştırmalar bağlamında 19. yy'da imza atmıştır.
- Semmelweis, 1846'da Viyana'da obstetrik gözlemevinin asistanı olmuştur.
- Burada çalışırken puerperal veya loğusa ateşiyle ilişkili ölümlerle uğraşmıştır.
- Burada çalıştığı süre zarfında ise bu sebepten olan ölüm oranlarının ebelerin hizmet ettiği sürede hekimlere nazaran düştüğünü gözlemlemiştir.



FIGURE 1-9 Ignaz Philipp Semmelweis. (From Garrison FH. *History of Medicine*. Philadelphia, Saunders, 1917, Reprinted 1963, p. 436.)

VI. 19. Yüzyıl

- 1847'de Semmelweis'in fellow olan arkadaşı hekim Jakob Kolletschka otopsi esnasında parmağındaki bir keşiden sonra ölüyor.
- Otopsi esnasındaki küçük kesilerin riskleri bilinmekle birlikte, arkadaşının ölümünün sürecini gözlemlediğinde puerperal ateşten öldüğünü gözlemlemiştir.
- Sonuç olarak ebelerin girmediği otopsi odalarını enfeksiyon kaynağı olarak tanımlamıştır.
- 1847 yılında Semmelweis öğrencilere ve hekimlere klorlu kireç ile ellerini ovup doğumhaneye girmelerinde ısrarcı olmuş ve 1848 yılında ölüm oranı %9.92'den %1.27'ye düşmüştür.

VI. 19. Yüzyıl

- 19. yy'da 1846'da dişhekimisi William Thomas Green Morton ve cerrah Dr. John Collins Warren 'in cerrahide eteri kullanması da el yıkama kadar önemli bir buluştur.
- Bu buluş cerrahi süresince ağrıyı ortadan kaldırarak daha uzun süre ameliyat yapmanın imkanını sağlamıştır.
- Oliver Wendell Holmes anestetik ve anestezi terimlerini önermiştir.
- 1865'te İskoç cerrah Josef Lister cerrahi yaraların temizliğine değinmiş ve karbolik asit ile temizlenme yoluyla bunun sağlandığını gözlemlemiştir ve ameliyathanelerin antisepsisine değinmiştir.

VI. 19. Yüzyıl

- Holmes ve Semmelweis'in el yıkama üzerine olan çalışmaları Pasteur'un mikrop temelli çalışmalarının yolunu açmıştır.
- Louis Pasteur (1822-1895) aslında kimyagerdir. Ama yaptığı bu çalışmalar kendisini 19. yy'ın önde gelen klinik araştırmacısı yapmıştır.
- Kendisini mikroorganizmaların mayalanmasına yönlendiren Fransadaki şarap, ipek ve yün endüstrisindeki zararlı etkiler oldu.
- Staphylococcus Pyogenes ve Streptococcus Pyogenes'in puerperal sepsisemiye neden olduğunu bulmuştur.
- Jenner'in aşı çalışmalarına devam etmiş ve kuduzda hidrofobi için zayıflatılmış virüs, anthrax için zayıflatılmış bakteri geliştirmiştir.



FIGURE 1-10 Louis Pasteur. One of the remarkable facts about Pasteur was his triumph over a great physical handicap. In 1868 at age 46, just after completing his studies on wine, he had a cerebral hemorrhage. Although his mind was not affected, he was left with partial paralysis of his left side, which persisted for the remainder of his life. This photograph, taken after he was awarded the Grand Cross of the Legion of Honor in 1881, gives no hint of his infirmity. (From Haagensen CD, Lloyd EB. *A Hundred Years of Medicine*. New York: Sheridan House; 1943, p. 116)

VI. 19. Yüzyıl

- Pasteur'ün çalışmaları Robert Koch(1843-1910) tarafından devam ettirilmiş ve bakteriyoloji alanında önemli gelişmeler sağlamıştır.
- Agar'ı kültür ortamı olarak ilk kullanandır ve Petri kabını tanıtmıştır.
- Kanlı Agar ile bakteri kültürü yaparak onları tanımlamıştır.
- Koch tüberküloz basillinin kültürünü yapmış, anthrax'a sebep olan ajanı tanımlamıştır.
- Daha sonra da Pasteur bunu aşı geliştirmek için kullanmıştır.

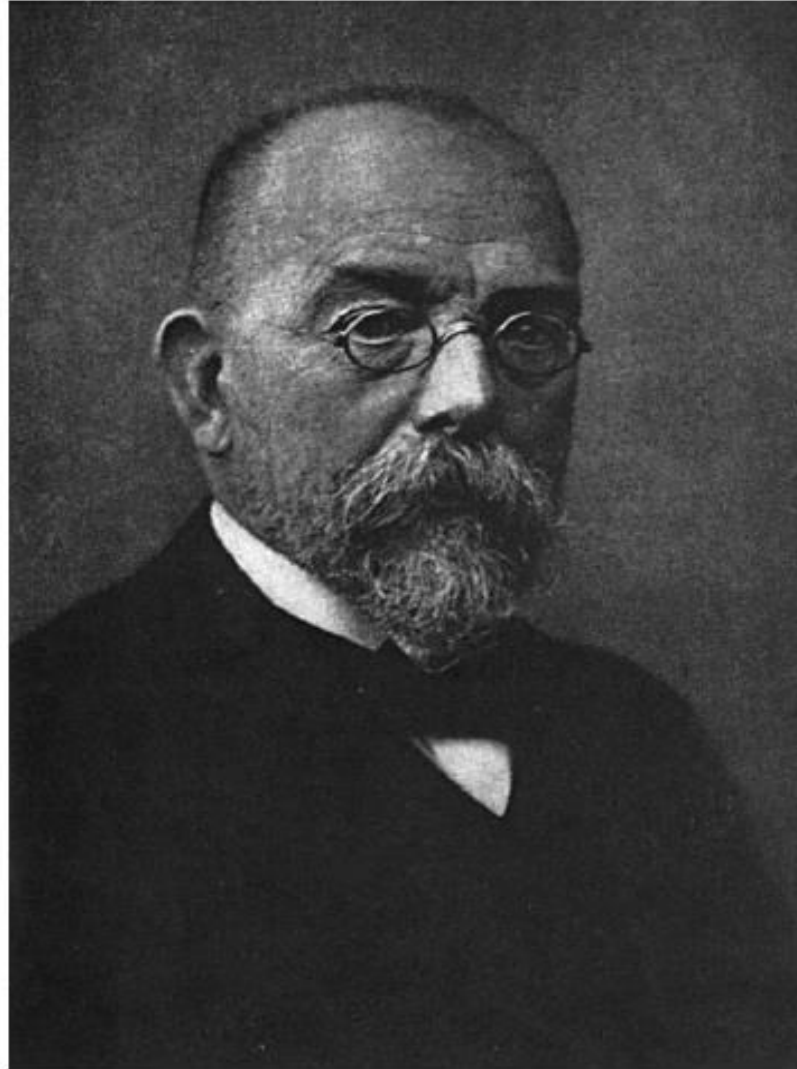


FIGURE 1-11 Robert Koch. His career in research began in 1872, when his wife gave him a microscope as a birthday present. He was then 28 years old, performing general practice in a small town in Silesia. This was an agricultural region where anthrax was common among sheep and cattle, and it was in the microscopic study of this disease in rabbits that Koch made his first great discovery of the role of anthrax bacilli in disease. (From Haagensen CD, Lloyd EB. *A Hundred Years of Medicine*. New York: Sheridan House; 1943, p. 132)

VI. 19. Yüzyıl

- Pasteur ve Koch'un çalışmaları Norveçli Gerhard Armauer Hansen(1841-1912) tarafından uygulandı.
- 1874'te Norveç'te Hansen'in epidemiyoloji temelli çalışmaları sonucunda M. Lepra'nın Cüzzam etkeni olduğuna dair çalışma yürüttü.
- 1880'de izin almadan hemşirelerin ve hastaların olduğu insanlara lepra basilini inoküle etti.
- Hastalardan bir tanesi Hansen'den davacı oldu.
- Bu dava klinik araştırmalarda aydınlatılmış onamın önemini anlatan ilk vakalardandır.

VI. 19. Yüzyıl

- 1890'da Emil Von Behring(1854-1917) hayvanlara uyguladığı zayıflatılmış difteri toksini ile antibodyleri keşfetmiş ve bunun da pasif immunizasyonda rol aldığını yazmıştır.
- 1981 Noel arifesinde başarılı klinik kullanımlardaki difteri antiserumu ortaya çıkmıştır.
- 1894 yılında difteri antiserumu Paul Ehrlich'in yüksek titredeki anti serum üretme metotları ile ticari olarak ulaşılabilir hale gelmiştir.
- Behring'in antitoksin keşfi hümmoral bağışıklığın başlangıcı olmuştur ve 1901 yılında da ilk Nobel Ödülü'nü almıştır.
- Koch da Nobel Ödülü'nü 1905 yılında almıştır.



FIGURE 1-12 Emil von Behring. (From Hirsch JG. *Host resistance to infectious diseases: a centennial*. In: Gallin JJ, Fauci AS, editors. *Advances in Host Defense Mechanisms: Vol. 1. Phagocytic Cells*. New York: Raven Press; 1982, p. 7)

VI. 19. Yüzyıl

- Rus bilimadamı Elie Metchnikoff(1845-1916) hücrenin infeksiyonlara karşı savunmasına karşı fagositozun ve hücre komponentlerinin önemini vurgulamıştır.
- Paul Ehrlich(1854-1915) kompleman sistemini keşfetmiş ve humoral komponentlerin bağışıklık sisteminde önemli olduğunu iddia etmiştir.
- 1908 yılında Metchnikoff ve Ehrlich Nobel Ödülü'nü paylaşmışlardır.



FIGURE 1-13 Elie Metchnikoff in his 40s. (From Tauber AI, Chernyak L. *Metchnikoff and the Origins of Immunology*. New York: Oxford University Press; 1991, Figure 5.)

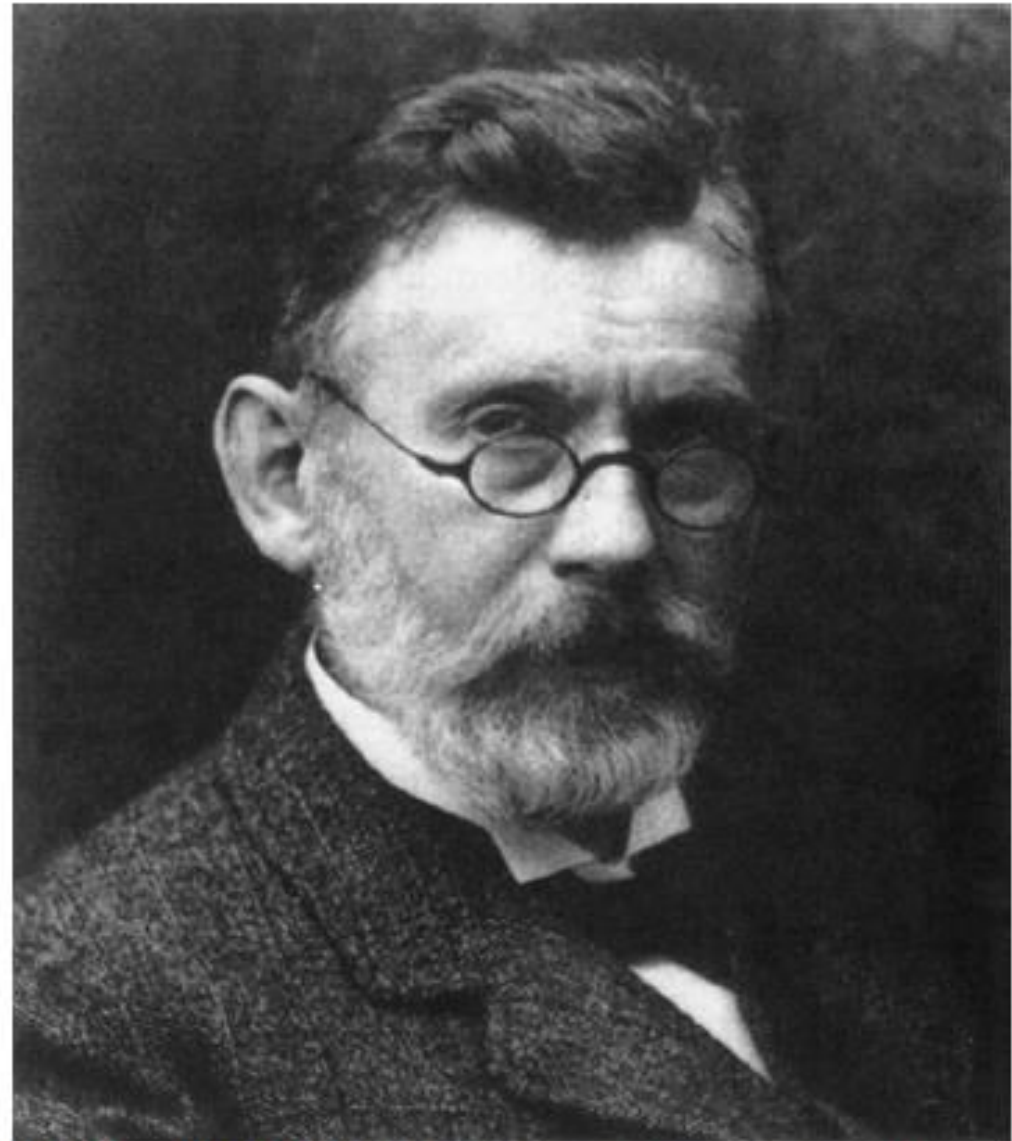


FIGURE 1-14 Paul Ehrlich. (From Hirsch JG. *Host resistance to infectious diseases: a centennial*. In: Gallin JI, Fauci AS, editors. *Advances in Host Defense Mechanisms: Vol. 1. Phagocytic Cells*. New York: Raven Press, 1982, p. 9.)

VI. 19. Yüzyıl

- 19. yy'da sarıhumma üzerine yapılan çalışmalarda klinik araştırmalarda aydınlatılmış onam sürecinin önemi artmıştır.
- 1897'da İtalyan bakteriyolog Giuseppe Sanarelli sarıhumma basilini 5 insana enjeksiyon yaparak bulduğunu açıklamıştır.
- William Osler 1898'da bir toplantıda Sanarelli ile tartışmıştır ve “ Bir kişinin iznini almadıkça, yüksek derecede virulansı yüksek olan zehiri enjekte etmek suçtur.” demiştir.
- Osler'in bu yorumu sivrisineğin vektör olduğu sarıhumma hastalığı ile ilgili insan gönüllülerinin olduğu bir çalışma yürüten Walter Reed, bu yorumu dikkate almış ve gönüllülerden yazılı kontrat almıştır.

VI. 19. Yüzyıl

- Reed tüm vakalarını sunarken “tam onamıyla” vurgusunu yapmıştır.
- 8 Kasım 1895’te, Alman fizikçi Wilhelm Röntgen (1845-1923) elektromanyetik radyasyonu üretti.
- 22 Aralık 1895’te ilk X ışınını karısının elinde uyguladı.
- Bu başarısıyla fizik alanında 1901 yılında Nobel Ödülü’nü kazandı.



FIGURE 1-15a Wilhelm Conrad Röntgen.



FIGURE 1-15b Print of Wilhelm Röntgen's first X-ray of his wife's hand.

VI. 19. Yüzyıl

- 19. yy'ın sonlarına doğru klinik araştırmalarda kadınlar önemli rol oynamaya başlamışlardır.
- Marie Curie(1867-1934) ve kocası Pierre 1903 spontan radyasyon çalışmalarıyla fizik alanında Nobel Ödülü almıştır.
- 1911 yılında Marie Curie radyumun bölünmesi ve terapötik özellikleri hakkındaki çalışmasından dolayı fizik dalında ikinci Nobel Ödülünü almıştır.
- Kızı Irene Joliot- Curie ile birlikte 1935 yılında uranyumun parçalanmasının keşfi ile yeni radyoaktif element sentezi konulu çalışmasıyla kimya dalında Nobel Ödülü almıştır.
- Radyumun terapötik kullanımına I. Dünya Savaşı boyunca ön ayak olmuşlardır.



FIGURE 1-16 Marie Curie (1867–1934).

VI. 19. Yüzyıl

- Florence Nightingale (1820-1910), hemşirelik alanındaki çalışmalarına ek olarak başarılı bir matematikçiydi.
- Matematik uzmanlığını sağlıksız hastane koşullarından kaynaklana gereksiz ölümleri dramatize etmede ve reform yapmada kullanmıştır.



FIGURE 1-17 Florence Nightingale (1820–1910).

VII. 20. Yüzyıl ve Sonrası

- Tıptaki muhteşem gelişmeler daha önceki dönemlerde olmadığı kadar 20. yy'da devam etti.
- Tıp okulları özellikle Avrupa ve Amerika'da iyi bir şekilde kuruldu.
- Bir tıp eğitmeni olan Abraham Flexner, klinik araştırmanın tıp eğitiminin bir parçası olduğuna 1925 yılında dikkat çekmiştir.
- Farmasötik endüstrisi üzerine yapılan devlet yatırımları ve özel yatırımlar klinik araştırmaların geliştirilmesinde katkıda bulunmuştur.
- İskoçya'da Sir Alexander Fleming'in 1928 yılında penisilini keşfetmesiyle antibiyotikler, antiviraller ve yeni aşıların geliştirilmesi hız kazanmıştır.

VII. 20. Yüzyıl ve Sonrası

- Kanada'da Banting ve Best'in 1921'de insülinin keşfinden sonra hayat kurtarıcı hormonların keşfi gerçekleşti.
- 1920 ve 1930'larda Amerikalı Sir Ronald Aylmer Fisher(1890-1962) deneysel istatistic ve deneysel başvuruyu tanıttı.
- Fisher çiftçilik ve bitki fertilitesi alanında randomizasyon ve varyans analizi çalışmaları yapmıştır.
- 1930'da Trald Sollmann konrollü deneylerde placebo ve kör uzuv çalışmalarının öneminden bahsetmiştir.



FIGURE 1-18 Testing puddings and gelatins at Consumers Union.
(Copyright 1945 by Consumers Union of U.S., Inc., Yonkers, NY. Reprinted
with permission from the April 1945 issue of Consumer Reports.)

VII. 20. Yüzyıl ve Sonrası

- Bu gelişmelerin ışığında hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar, manik depresyon, epilepsi vb. Hastalıklar için ilaçlar geliştirildi.
- 20. yy'da yapılan klinik araştırmalar toplumun da tepkisini çeken problemler klinik bioetiğin alanını resmileştirmiştir.
- Nazi deneyleri 1947'de Nurenberg Kodlarının ortaya çıkmasına öncülük etmiştir.
- Nürenberg Kodları gönüllü onamı almayı garanti etme yoluyla beklenen sonucun uygulamayı haklı çıkarması dahilinde insanı korumayı amaçlar.

VII. 20. Yüzyıl ve Sonrası

- Afro- Amerikan erkekleri üzerinde 1930'da başlayıp 1972'ye kadar devam eden sfiliz deneyleri, 1950'lerin ortalarında Down sendromlu çocuklara yapılan Willowbrook hepatit deneyleri hastaları korumak için katı kurallar konmasını gerektirmiştir.
- 1953'te NIH "Guiding Principles in Medical Research Involving Human" isimli bir klavuz yayınlamış.
- Bu klavuz NIH Klinik Merkezi'nde yürütülen tüm insan çalışmalarında medikal komite tarafından ön incelemede kullanılmıştır.
- 1964 yılında World Medical Assebly tarafından Helsinki Deklarasyonu kabul edilmiştir ve bu deklarasyon araştırmada risk değerlendirmesini ve poatansiyel yararın ağır basmasını vurgulamıştır.

VII. 20. Yüzyıl ve Sonrası

- 1966'da Henry Beecher, klinik araştırmalardaki majör etik konuları işaret etmiştir.
- 1967'de Food and Drug Administration insanlarda araştırma için kullanılacak ilaçlar için aydınlatılmış onam gerektiğini belirtmiştir.
- Son 50 yıldır klinik araştırmalar iş haline gelmiştir.
- Farmasötik ve biyoteknoloji endüstrisi üniversite tabanlı araştırmacıları kullanmıştır.
- Endüstri ve araştırmacılar arasındaki bu etkileşim zamanla büyümüş ve yeni etik, legal ve sosyal meseleri gündeme getirmiştir.

VII. 20. Yüzyıl ve Sonrası

- Bu sorunlardan bazıları finansal ve kariyer hedeflerini gözetlerken hastayı koruma, hasarlı organların onarımını sağlamak için embriyonik kök hücre kullanılmasını takip ederken doğmamış çocukları korumak ve gen sıralaması yaparken hasta mahremiyetini sağlamaktır.
- Bu sorunların sonucu olarak da toplum klinik araştırmalara dahil olan insanlar ve gelecekte olacak olanlar için tartışmalar başlatmıştır.
- 21. yy'daki klinik araştırmadaki fırsatlar, moleküler düzeydeki genomik keşifler ve gelişmeler öncekilerden çok daha büyüktür.

VII. 20. Yüzyıl ve Sonrası

- Günümüzde klinik çalışmayı yürüten araştırmacının toplumun endişelerini anlaması önem arz etmektedir.
- Klinik araştırmaları yapma ilkeleri yüzyıllar boyunca kazanılmış tecrübelerle gelişerek günümüze ulaşmıştır.
- Bilim ilerledikçe araştırmacılar için etik, legal ve zorluklara sebep olan sosyal meseleler ortaya çıkacaktır.

TEŞEKKÜRLER