

Klinik araştırma etiği: Gençlere tecrübe aktarımı

Prof. Dr. Işık Tuğlular



1943 yılında doğdu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1968'de mezun oldu. Farmakoloji ve toksikoloji alanında 1971'de uzman, 1978'de doçent, 1988'de profesör oldu. Çeşitli idari görevlerde bulundu. 1992 yılında Ege Üniversitesi Etik Kurulu'nu kurdu. 1996 - 2000 yıllarında Yerel Etik Kurul Başkanlığı, 1993 -1995 yıllarında Merkezi Etik Kurul Üyeliği yaptı. 8 farklı ilacın klinik araştırmasında yardımcı araştırmacı olarak görev aldı. 2010 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan emekli oldu ve 2012 yılında Ege Üniversitesi Üstün Hizmet Madalyası ödülü ile onurlandırılmıştır. Halen kurucusu olduğu Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi Danışmanı olarak görevini sürdürmektedir. Diğer taraftan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda Ruhsatlandırma Ana Komisyonu ve Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu'nda Başkan Vekili olarak danışmanlığı devam etmektedir. Dr. Tuğlular evlidir ve iki çocuk babasıdır.

Klinik denemeler (araştırmalar) geleceğin ilaçlarını veya yeni bakım süreçlerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalardır. Bunlar etik kurallar içinde, güvenli şekilde ve bağımsız olarak yapılmak zorundadırlar. İnsanlar üzerinde yapılacak araştırmalar çok geniş ve değişik alanları kapsar. Bu yazı; sadece beşeri ürünlerin koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici olarak değerlendirilmelerinde insanlar üzerinde yapılacak klinik denemeleri etik yönüyle ele almakla sınırlanmıştır. Özellikle ülkemizde, bu denemelerin insanların "kobay" olarak kullanıldığı ve hiçbir amaca hizmet etmediği toplum ön yargısının yanlışlığına açıklık getirmesi için ve toplumda güven yaratacak şekilde bu denemelerin en ufak ayrıntısına kadar incelenerek nasıl karar verildiği ve ne kadar titizlikle uygulandığı var olan mevzuat çerçevesinde örneklerle aktarılacaktır.

Her geçen gün güncellenen ve daha titizlikle uygulanan bu kurallar, bir taraftan denemeye katılan gönüllülerin güvenliliğini en üst düzeye taşımak, diğer taraftan varılan sonuçların örneğin karşılaştırmalı, randomize ve kör denemeler şeklinde daha da güvenilir olması için yöntem biliminden yararlanılarak ve teknolojinin yardımı ile geliştirilmektedir. Aksi halde bu deneme sonuçlarının kullanılamaması ve daha da kötüsü yanlış sonuçlarının ortaya çıkması kaçınılmaz olacaktır. Bu nedenle klinik denemelerin etik açıdan irdelenmesi mutlaka yapılmalıdır. Etik irdelene aslında klinik denemelerin

toplumda güven yaratması yanında araştırmayı yürüten bütün tarafları da koruma altına almaktadır.

Etik kuralların gelişmesinde, yaşanan etik ihlaller ile ilgili acı olaylar önemli rol oynamıştır. En son 2. Dünya Savaşı sırasında Nazi Almanyası'nda gerçekleştirilen insanlık dışı denemeler sonrasında kurulan mahkemenin aldığı karar yani Nuremberg Kodu ile etik kurallar uygulanmaya başlamıştır. Bununla birlikte konunun kabulünün yaygınlaşmasında aşağıda bildirilen diğer adımlar da önemli rol oynamıştır.

Nuremberg Kodu (1948)

1947 yılında yargılanan Nazi araştırmacıları değişik cezalara çarptırıldı. Fakat aynı zamanda mahkeme o tarihten sonra insanlar üzerinde yapılacak araştırmalar için ilk olarak Nuremberg Kodu adı verilen 10 maddeden oluşan ilkeleri saptadı ve bunlara uyulmasını istedi. Bu ilkeler içinde en önemlisi "bilgilendirilmiş gönüllü oluru" olmadan araştırmacının yapılamayacağı idi.

Bu ilkede araştırma ile ilgili her türlü bilginin bulunma zorunluluğu yanında araştırmaya katılan bireylerin istediği anda araştırmadan ayrılabilmesi konusu da yerini buldu. Diğer ilkeler arasında; araştırmaya katılan bireylere fizik ve mental zarar vermekten sakınılması, yeterli deneysel bilgi olmadan araştırma yapılamayacağı, bir sakatlık veya ölüm olasılığı varsa araştırmacının gerçekleştirilemeyeceği, yararın risklerden daha yüksek olması

gerektiği, araştırmayı yapacak hekimlerin bilimsel olarak nitelikli olma gereği ve benzeri durumlar sayılmakta idi. İlginç olan, bu ilkeler arasında bağımsız bir kuruldan "etik onay" alınması ilkesinin bulunmaması idi.

Helsinki Bildirgesi (1964)

Dünya Hekimler Birliği tarafından 1964 yılında kabul edilen ve birçok kere gözden geçirilen bu resmi belge, bugün araştırmacının etik boyutlarını belirleyen en temel belgedir. Araştırmaya katılan hekimlerden araştırmaya katılan bireylerin korunmasını ve zararsızlık ilkesinin temel alınmasını istemektedir. Bu bildiri, bireylerin korunması adına ilk kez bağımsız bir kuruldan "etik onay" alınması ilkesini gündeme getirmiştir. Bu bildirgenin oluşturulmasında Nuremberg Kodu temel alınmıştır.

Manila Bildirgesi (1981)

1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü, ülkelerinde düzenleyici mevzuat bulunmayan ve müsamahalı davranan ülkelerin dikkatini çekmek üzere Helsinki Bildirgesine politik bir çerçeve oluşturmuş ve buna eklediği uluslararası kurallarla ortaya koyduğu direktifleri yayımlamıştır. Helsinki Bildirgesi ve uluslararası direktifler, klinik olmayan diğer deyişle deneysel farmakolojik ve toksikolojik denemelerin de iyi laboratuvar uygulamalarının (ILU) (1) öngördüğü kurallar çerçevesinde yapılmış olmasını ister. Her ne kadar sözü edilen bu kuralların klinik denemeleri doğrudan ilgilendirmediği düşünülse de klinik denemelerin dayandırılacağı bu deneysel verilerin

uluslararası kabul edilmiş 3R kuralına (2) uygun şekilde yapılmış olmasını ve ilk adımdan itibaren ILU çerçevesinde gerçekleştirilmiş olmasını öngörür. Bu gelişmelerin ötesinde etik kuralların gelişmesinde günümüze kadar birçok önemli adım atılmıştır.

Konumuz özellikle beşeri tıbbi ürünleri ele aldığı için bu gelişmeler içinde Helsinki Bildirgesi dışında özellikle bir tanesinin daha bu yazı konusuna dahil edilmesi gerekir. İyi klinik uygulamalar adı verilen bu belge, ilaç geliştirilmesi için yapılan klinik denemelerin sonucunda ruhsat almak üzere değişik ülkelere yapılan başvurularda ülkelerin kendilerine göre eksiklikler bulması sonrası gündeme gelmiştir. 1980 yılında Amerika, Avrupa Birliği ve Japonya öncülüğünde "International Conference On Harmonisation" adı altında bir örgütün toplanmasına karar verilmiştir. Bu örgüt, yaptığı toplantılar ve çalışmalar sonrasında ilk olarak 1990 yılında ve daha sonra 1997 yılında "Good Clinical Practice" adlı çerçeve kılavuzu yayımlamıştır. Her ülke bu çerçeve kılavuzu gereksinimlerine göre geliştirerek kendi ülkesi için geçerli ancak uluslararası uyumlu kılavuzlar yayımlanmıştır. Türkiye'de de 2014 yılında son güncellemesi yapılan "iyi klinik uygulamaları kılavuzu" şu anda geçerliliğini korumaktadır. Helsinki Bildirgesi, klinik denemelerin etik çerçevesine ağırlık verirken, iyi klinik uygulamaları kılavuzu ise konuyu daha çok bilimsel ağırlıklı yönü ile etik yaklaşım içinde değerlendirmektedir. Buradan itibaren klinik deneme (araştırma) etiği konusunu, geliştirilen sorulara yanıtlar şeklinde anlatmak istiyorum.

Etik kurullar klinik denemeleri, sadece etik açıdan mı değerlendirmeli?

Başvurunun etik değerlendirmesinin aslında bunun değişik görünümünün ele alınarak yapılması esas olsa da bunların başında bilimsellik gelir. Bilimselliğin irdelemesinde konu ile ilgili klinik olmayan ve klinik deneme sonuçlarının yeterliliği ve güvenilirliği yanında öngörülen yöntem biliminin varılmak istenen sonuçlar için geçerli olup olamayacağı da gözden geçirilir. Diğer taraftan klinik denemeler katılımcılar için öngörülemeyen tehlikeler içerebilir, bilimsel olmayan araştırmadan yanlış sonuçlar çıkarılabilir ve buna bağlı olarak ileride geniş toplulukları ciddi tehlikelere atabilir. Her ne kadar etik değerlendirmede bilimsellik ve etik konuları irdelemek için kesin sınırlar ortaya konamıyorsa da bilimsel bir değer taşımayan bir araştırma sırf bu nedenle dahi etik kabul edilemez. Bu demektir ki "bilimsel olmayan bir araştırma etik olamaz".

Klinik denemelere katılan gönüllü hastaların mutlaka yarar sağlayacakları öngörülebilir mi?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 8, klinik denemelerin araştırmaya katılan gönüllülerin yarar sağlaması amacıyla yapılamayacağını belirtir. Fakat aynı bildirge Madde 5' te araştırma ürünlerinin insanlar üzerinde denenmeden de ilaç olarak kabul edilemeyeceği öngörülmektedir. Hasta gönüllülerle yapılan Faz II ve Faz III klinik denemeleri çok sıkı kuralları içeren koşullarda yapıldığı için araştırma ürününün ilaç olarak kullanılacağı gerçek durumları yansıtamaz ve bu durum tartışma yaratır. Bu zorluk şöyle bir ayrım yapmayı gerektirir: Bir taraftan yakından kontrol edilen ve ideal koşullarda yapılan ve deneme ürününü değerlendiren etkililik (efficacy) denemeleri ve bunlar için sorulan "acaba etkili olacak mı?" sorusunun yanıtı, diğer taraftan "yararlı tesiri"ni (effectiveness=gerçek etkililik) ortaya koymak üzere ruhsat alarak ilaç olmuş ürünle daha doğal ve gerçek fakat sıkı olmayan koşullarda yapılan denemeler ve bunlar için sorulan "acaba gerçek yaşamda etkili olacak mı?" sorusunun yanıtı bulunmuş olur.

Klinik deneme etiğinin uygulanmasında araştırmacıya düşen sorumluluklar nelerdir?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi Madde 12, "Gönüllüler üzerindeki klinik araştırmalar yetkin ve etik, bilimsellik ve eğitim açısından uygun niteliklere sahip hekim gözetiminde yapılmalıdır" der. Madde 3 "hastanın sağlığı hekimin öncelikli görevidir ve hekim tıbbi hizmetleri verirken hastanın yararı doğrultusunda davranmalıdır", Madde 4 "Tıbbi araştırmalara katılanların esenliğini ve haklarını korumak ve yükseltmek hekimin görevidir", Madde 9 "Gönüllülerin yaşamını, sağlığını, onurunu, vücut bütünlüğünü, özerkliğini, mahremiyetini ve kişisel bilgilerin gizliliğini korumak araştırmayı yapan hekimin sorumluluğundadır", Madde 14 "Tıbbi bakım ve tıbbi araştırmayı aynı anda yapan hekimler gönüllü olabilecek hastalarının sağlığını olumsuz etkilemeyeceğini düşündükleri hastalarını araştırmaya dahil etmelidirler", Madde 18 "Risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve bunlar ile baş edilebileceğinden emin olmadıkça araştırma yapılmamalı", Madde 23 "Etik Kurul onayı alınmadan araştırmaya başlanmamalı", Madde 25 - 32 "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu düzenlenmesi ve olur alınması ile ilgili maddelerde araştırmacıya düşen sorumluluklar belirlenmiştir" der. Diğer taraftan iyi klinik uygulamalar kılavuzu, araştırmacının fazlarına ve araştırma alanlarına göre kimlerin araştırmacı olabileceklerini ve kendilerine düşen bilimsel ve etik sorumlulukları ayrıntılı bir şekilde ele almıştır. Görüldüğü gibi gerek Helsinki Bildirgesi'nde gerekse iyi klinik uygulamalar kılavuzunda klinik denemelerin en önemli taraflarından biri olan araştırmacıların, klinik denemelerin etik olmasında alacağı sorumluluklar kesin olarak belirlenmiştir.

Klinik deneme araştırmacısı deneme sırasında yaptığı kötü uygulamadan sorumlu olur mu?

Klinik deneme belirlenmiş süreçleri geçirmiş, etik onay ve bakanlık izni almış, protokole ayrıntılı bir şekilde izlenecek rotayı belirlemişse ve araştırmacı bu protokolden sapma göstermez ise araştırmacının oluşabilecek kazalardan hiçbir sorumluluğu olmaz. Bütün sorumluluk destekleyiciye aittir. Ancak araştırmacı mevzuata uygun olarak yürüten bir denemede protokol dışına çıkarsa ve bir kaza ile karşılaşarsa burada sorumlu olur ve etik dışı bir davranış söz konusudur.

Tıbbi bakımı ve klinik denemeyi aynı anda yapan hekimler bakıma gelen hastalarını klinik denemeye dahil edebilir mi?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi Madde 14 araştırmacı için, "Sağlığını olumsuz etkilemeyeceği düşüncesi olan hastalarını klinik denemeye dahil etmeli" diyerek bu konuya açıklık getirmiştir. Ayrıca Madde 13 "Klinik Deneme protokölüne uygun niteliklere sahip herkes araştırmaya katılabilmelidir" diyerek adeta bunu teşvik etmektedir. Diğer taraftan Belmont Raporu'nun (ABD, 1978) (3) benimsediği üç temel ilke içindeki "adalet" (equite=equipose) ilkesi ile de protokole uyan herkesin bu uygulamaya dâhil olabileceğini öngörmektedir. Burada aynı zamanda araştırmacı olan hekim, etik bağlamda iki temel gereklilik ile karşı karşıyadır. Bir taraftan, var olan bilgiler çerçevesinde en iyi tedavi şeklini hastasına uygulamak zorunda olması, diğer taraftan toplum sağlığının gereksinim duyduğu yeni ilaç geliştirilmesi ve esenliğine hastasının tedavisi ile katkıda bulunma mecburiyetini hissetmesi, bu ikilemi ortaya çıkarmaktadır. Her ne kadar etik, klinik denemelerde bilimin ve toplumun yararının hiçbir zaman araştırmaya katılan öznelere esenliklerinin göz ardı ettiremeyeceğini temel ilke olarak kabul etse de şu gerçek hiçbir zaman unutulmamalıdır: Bugünün en iyi tedavileri, geçmişte insanlar veya daha doğrusu hasta gönüllüler üzerinde yapılan denemeler sonrası bulunmuştur. Bu durumda hastanın protokole uygun olması halinde araştırmacının ona denemeye katılmasını önermesi hiçbir etik sorun yaratmayacaktır.

Klinik araştırma etiğinde araştırmacı broşürünün önemi nedir?

Araştırmacı broşürünün önemi birkaç açıdan ele alınmalıdır. Öncelikle araştırmacı, yürüteceği klinik denemede kullanacağı araştırma ürünü ile ilgili bugüne kadar elde edilen her türlü bilgiyi bilmek durumundadır. Ancak bu şekilde bu klinik deneme için geliştirilen protokolü anlayabilme ve önerilen uygulamaya tasarımını değerlendirebilme olanağını

elde edebilir. Bu bilgiler sayesinde protokoldeki olası eksiklikleri belirleyebilir, kullanılacak dozun ve uygulama şeklinin uygunluğunu kabul edebilir. Daha da önemlisi kullanacağı araştırma ürününün risk değerlendirmesini önceki her türlü güvenlilik verisini içeren bu araştırmacı broşürü sayesinde nesnel bir şekilde kendisi de yaparak araştırma ürününün güvenliliği hakkında kesin bir yargıya varabilir. Böylece olası advers etkiler karşısında nasıl davranılacağı konusunda daha ciddi bir altyapı hazırlığı yapabilir. Ayrıca tasarlanan örneğin araştırma ürününün insana ilk kez uygulanacak Faz I çalışmasında olduğu gibi, yeni klinik deneme için var olan klinik öncesi bilgiler yeterli görülmez ise araştırmacı ve/veya etik kurul bu araştırmanın yapılmasını kabul etmeyebilir. Bu belgeleri de araştırma broşürü sağlayacaktır. Diğer taraftan, etik kurulda yapacağı değerlendirmede yukarıda sayılan bütün bu bilgilere gereksinim duyacaktır. Özellikle risk/yarar değerlendirmesini de yapmak durumunda olan etik kurula elinde en önemli veri kaynağı olarak bu araştırmacı broşürü yardımcı olacaktır.

Yukarıda sayılan bu gereksinimler, aslında kaynağını Helsinki Bildirgesi'nde bulmaktadır. Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi Madde 17 "Araştırmanın yararına kıyasla araştırmanın doğurabileceği olası tehlike ve sakıncalar da değerlendirilmeli" der. Madde 18 "Risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve bunlar ile baş edilebileceğinden emin olmadıkça araştırma yapılmamalı" , Madde 21 "Araştırmalar bilimsel ilkelere uygun ve etik koşullarda gerçekleştirilmiş yeterli klinik öncesi ve klinik literatür bilgisine sahip olmalıdır" ifadesiyle yukarıda anlatılanları öngörmektedir. Özellikle klinik denemelerin başlangıcı olarak kabul edilen "insanda uygulanacak ilk doz"un belirlenmesinde en önemli dayanak olan bu deneysel sonuçların ILU kuralları çerçevesinde yapılmış olması daha da önem kazanmaktadır. Bu nedenle Helsinki Bildirgesi Madde 21, "Klinik denemelerde atılacak her adımın daha önceki bilimsel ve etik kurallara uygun şekilde yapılmış literatürleri dayanak alacak şekilde tasarlanmasını ve özellikle deneysel araştırmaların da hayvanların esenliğini göz ardı etmeyen etik kurallara göre yapılmış olmasını" öngörür.

Görüldüğü gibi, araştırmacı broşürü aslında o güne kadar araştırma ürünüyle ilgili elde edilen tüm verilerin toplandığı ve sürekli güncellenen bir belge olarak araştırmacının etik ve bilimsel standartlarda yapılmasını sağlayan en önemli belgelerden biridir. Diğer taraftan Faz 3 çalışmalarını tamamlamış bir araştırma ürününün ruhsat başvurusu da bu belgenin içerisindeki bilgiler çerçevesinde yapılabilmektedir. Bu belgenin diğer önemli bir getirisi de bu yönüyledir.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) hangi etik çerçevede hazırlanmalıdır?

- BGOF, aslında bilgi belgesi ve onay sayfası olmak üzere iki bölümden oluşur. Ancak bunlar ayrılmadan aynı paket içinde hazırlanmalıdır. İçeriğinde klinik deneme ile ilgili genel bilgiler yanında denemeye ait özel bilgiler, deneme amacı, dahil edilme ve edilmeme kriterleri, olası yarar ve riskler ve ayrıntılı bir şekilde klinik deneme süreçleri vb. bilgiler yer almalıdır. Bu konuda Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi madde 25 - 32 ile özellikle iyi klinik uygulamalar kılavuzu esas alınmalı ve BGOF bunlara uygun olarak hazırlanmalıdır.

- Aynı belge içinde varsa çıkar çatışması ayrıntılı anlatılmalı, gönüllü hakları, denemeden çıkabilme olanağı, protokol ve araştırmacı broşürü ile uyumlu bir şekilde advers etkiler bildirilmeli, kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağı anlatılmalıdır.

- BGOF olabildiğince teknik terimlerden arındırılmış ve sağlık bilimleri dışında olan bir kişinin okuyup anlayabileceği dilde ve sadelikte olmalıdır.

- Klinik denemeye dahil olacak her gönüllü etik kurul onayından geçmiş o denemeye ait BGOF' yi hiçbir deneme etkinliğine girmeden ve okuduktan sonra oluru kendi imzası ile vermelidir. Bu konuda her bir gönüllü araştırmacısı, arkadaşı, ailesi ile yeterli zaman bularak tartışabilmeli ve özgür iradesini tam bir bilgilendirme sağladıktan sonra kullanabilmelidir.

- Bazı denemelerde dahil edilecek hastaların taraması esnasında deneme sırasında da yapılması gereken testlerin rutin tıbbi testler olarak kullanılması gerekebilir. Aynı testlerin gönüllü denemeye girdikten sonra yinelenmesi uygunsuz ve etik dışı bir davranış olarak değerlendirilir. Böyle bir durum söz konusu ise BGOF bu bilgileri de içermelidir ve olur öncesi yapılan bu testlerin deneme için geçerli olacağı bildirilmeli olmalıdır.

- Mental ve fiziksel kısıtlı veya çocuk gönüllülerin de BGOF'leri bu bireylerin konularına uygun şekilde hazırlanmalıdır.

- Etik açıdan bir denemenin kabul görmesinde, o denemeye özel ve uygun ve etik onaydan geçmiş BGOF'nin deneme başlamadan önce gönüllülere imzalatılmış olması en önemli belgelerden bir tanesidir.

Klinik denemede plasebo kullanımı etik midir?

Deneme yapılan alanda referans olabilecek etkili bir tedavi varsa bu durumda birçok araştırmacı karşılaştırmak üzere plasebo kullanmanın etik olmadığını düşünür. Gerçekten de yeni geliştirilen bir ürünün yani deneme ilacının referans olabilecek etkili bir tedaviyle karşılaştırılması etik açıdan daha kolay savunulur. Klinik deneme araştırmacıları deneme

ilacını plasebo ile karşılaştıracaklarsa katı kurallara uymak ve bunun gerekçelerini açıklamak durumundadırlar. Örneğin referans olabilecek ilaç, araştırılan alanda bir alt grup hastada yeterince tolere edilemiyorsa veya onlar için etkisiz olacak ise veya plasebo etkinin çok yüksek olabileceği psikiyatri veya algoloji alanında olduğu gibi referans olabilecek ilacın etkililiğinin plasebo'ya göre istatistiksel anlamlılığının düşük olabileceği durumda, deneme ürününün doğrudan plasebo ile karşılaştırılması etik kabul edilebilir. Ayrıca özel durumlarda veya örneğin epilepsi hastalarında yapılageldiği gibi (ki buna add-on yöntemi adı verilir) aşağıdaki yöntemden yararlanılarak plasebo kullanılabilir. Bunun için referans ilaç ile karşılaştırılacak deneme ürünü için iki grup yapılır. A grubu referans ilaç yanında plasebo alırken B grubu referans ilaç ile birlikte deneme ilacını yanında alır. Böylece oluşabilecek istatistiksel anlamlılığın deneme ilacına bağlı olduğu söylenebilir. Sonuçta plasebo alan grubun ilaçsız bırakılmaması sağlanabilir. Zaten Helsinki Bildirgesi 2013 versiyonu Madde 33 bu soruna çözüm üretmiş ve bu durumu etik kılmıştır: "Yeni yöntem veya deneme ürünü bilinen kanıtlanmış yöntem veya deneme ürünü ile karşılaştırılmalıdır; bununla beraber kanıtlanmış tedavi / yöntem olsa bile metodolojik ve teknik nedenler, ciddi ya da geri dönüşü olmayan bir zarar vermemek koşulu ile plasebo kullanmayı / tedavisiz bırakmayı gerektirebilir."

Klinik deneme sonucunda yarar gören hastalar deneme ilacını almaya devam edebilir mi?

Klinik deneme akut bir hastalık alanında yapılıyor ise hastalığı tedavi olan hastalar için bir sorun kalmaz. Ancak deneme alanı kronik bir hastalığı ilgilendiriyorsa burada etik sorunlar söz konusu olabilir. Eğer kronik bir hastalıkta yapılan bir deneme tipi ise, protokolün öngördüğü süre sonunda yarar gören hastaların deneme ilacını bırakması ve kendisine başka bir tedavi ilacı bulmasının istenmesi etik bir davranış olmaz. Yarar gören hastanın deneme ürünü, o ürün ilaç olarak piyasaya çıkana kadar denemeyi destekleyen firma karşılamak durumundadır. Bu durum geçerli ise bunun protokolde ve "bilgilendirilmiş gönüllü olur" formunda açıkça yazılmış olması gerekir. Nitekim Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi Madde 34 te bu konuya özel olarak değinilmiştir.

Klinik araştırmaların kayıt altına alınması etik açıdan gerekli midir?

Klinik denemeler kanıta dayalı tıbbı çok değerli veriler sağlayan çalışmalardır. Geçmişte yapılan bazı araştırma sonuçlarının beklendiği şekilde çıkmaması durumunda bu araştırma sonuçlarının yayımlanmadığı belirlenmiştir. Elde edilen bu bilgilerin ne nedenle bilinmemesi son-

raki zamanlarda aynı konunun yeniden araştırılmak istendiğinde sonucu olumsuz çıkacağı bilinmesi gereken bir araştırmaya dahil edilecek gönüllüleri gereksiz şekilde riske atmak anlamına gelecektir. Nitekim Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi Madde 16'da "Tıbbi girişimlerin istesek de istemesek de tehlike ve sakıncalar içerebileceği"ni, Madde 7' de ise "Tıbbi araştırmaların gönüllülerin haklarını ve esenliğini koruyan etik standartlar içinde yapılmasını" öngörür. İşte bu nedenledir ki Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi madde 36 "Sonuçlar olumsuz olsa bile yayınlanmalı" diyerek ve Madde 35 ise "Klinik denemenin başlamadan önce kabul edilebilir ve erişilebilir bir veri tabanına kaydedilmesi"ni öngörmüştür. Böylece yapılan araştırmaların sonuçlarının sorgulanabilmesi olanağı sağlanmıştır. Sonuçta klinik denemede "tarafı davranma" şeklindeki bir yaklaşımın önüne geçilmeye çalışılmıştır.

Etkililiği bireysel olarak gözlenmiş bir tedavinin hemen bir araştırma konusu yapılması neden istenir?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi Madde 37 "Hekimler çaresiz kalınan durumlarda yararı olacağı düşünülen uygulamalar yapabilir. Ancak ilk fırsatta böyle bir gözlem, araştırmaya dönüştürülmelidir" der. Aslında bu görüş 1960 yılında yayımlanmış olan Türk Deontoloji Tüzüğü Madde 10 ve 11'de de dile getirilmiştir. Bu yaklaşım ilk bakışta etik düşünce ile bağdaşmamaktadır. Gerçekten de sonucu kestirilemeyen bir uygulamanın yapılması uygun görülmez. Ancak belli bazı gözlemler bu uygulamanın yarar sağlayacağını düşündürmekte ve hastanın başka tedavi seçeneği kalmamış ise, bu durumda hekim bu uygulamayı yapabilir. Fakat yapılan bu uygulamanın bu şekilde sürgit kullanılmasının uygun olmayacağı ve bunun "deneme ödevi" olarak biran evvel değerlendirilip şayet olumlu sonuç alınırsa kullanılması öngörülür. Geciktirilmesi, bu uygulamanın yaygınlaşmasını ve hiç denemeden en iyi tedavi şekli gibi algılanması sonucunu doğurabilir. Diğer taraftan daha sonra bu denemenin yapılıyor olması, bu ilaçtan mahrum bırakılabilecek bir karşılaştırma grubunu gerektirmesi nedeni ile etik sayılmaz. Böyle bu düşüncenin biran evvel yaşama geçirilmesi için, son Helsinki güncellemesine bu madde eklenmiştir.

Tedavi niyetiyle yapılan istatistiksel analizler (intention to tired analysis) etik açıdan nasıl değerlendirilir?

Bazen randomize klinik denemeye katılan gönüllülerin bazıları çalışmayı değişik nedenlerle sonlandıramazlar. Aslında bunları sonuçların analizinden dışlamak bir "taraf tutma" ifadesi olarak değerlendirilebilir. Örneğin uygulanan tedavinin etkili olmaması üzerine bunların

denemeden çıkarılması sonrası kalanların sonuçlarının bir yanlış-pozitif görüntüsü uyandırması söz konusu olabilir. Bu nedenle klinik denemeye dahil olan her bir bireyin çalışmayı tamamlamaya bile istatistiksel analize dahil edilmesi kuralına bu isim verilmiştir. Böylece ayrılanlar için sonlanım noktası sonuçları olmasa bile ayrılma noktasındaki ölçümlerinin alınması tedavi etkililiğinin sonucunun güvenilir olacağını gösterir. Bu konu da klinik deneme etiği açısından önemli bir kuraldır.

Ara analiz (interim analysis) de etik kurallar içinde sayılmalı mıdır?

Kanımcı evet. Ara analiz bize etkililik ve tehlikeler gibi iki konuda yol gösterir. Yapılan ara analizde erken belirlenebilecek bir etkililik, çalışmanın sonlandırılmasını sağlayabilir. Böylece daha fazla gönüllünün gereksiz yere çalışmaya alınmasını önleyebilir. Diğer taraftan ara analizde belirlenebilen tehlike veya sakıncalar daha fazla gönüllünün bunlara maruz kalmasını önleyebilir. Her iki durumda Helsinki bildirgesi kuralları içinde zaten dile getirilmektedir. Bunun en tipik örneği, "aspirin" (4) alınmasının kardiyak ölümlerden koruma çalışmasının erken kesilerek plasebo alanların da bu şanstı yararlanmasının sağlanması, araştırmasıdır.

Bu çerçevede son zamanlarda klinik denemelerin tasarlanmasında adaptif tasarım (adaptiv design) denilen yeni bir istatistiksel yaklaşım da gündeme gelmiştir. Buna göre belirlenen örneklem büyüklüğüne rağmen belli sayıda katılımcı sonrası yapılan istatistiksel analiz anlamlılık taşıyorsa çalışmaya son verilir. Aksi ise elde edilen sonuçlarla çalışmanın belirlenen örneklem büyüklüğüne ulaşmak üzere çalışmaya devam edilir. Bu yaklaşım özellikle sağlıklı gönüllülerde yapılan biyoyararlanım/biyoesdeğerlik çalışmalarında son zamanlarda kullanılabilir bir yöntem olarak görülmektedir.

Klinik denemelerde sağlıklı gönüllülerin kullanılması etik kurallara uygun mudur?

Klinik denemelere katılan bireyler, gönüllülük temel olmak üzere "bireysel yarar sağlayabilecekler" ve "sağlayamayacaklar" diye ayrılabilir. İkinci gruptakilerin klinik denemelerden hiçbir beklentileri olmayacaktır. Ancak Helsinki Bildirgesi geliştirilmekte olan ürünlerin insanlar üzerinde denemeden toplım hizmetine sunulmayacağını öngörür. Diğer taraftan yine Helsinki Bildirgesi, klinik denemelerin bireysel yarar elde etmekten önce yeni bilgiler elde etmek üzere yapılmasını ister. Bu çerçevede istenen bazı yeni bilgiler ancak sağlıklı gönüllüden elde edilebilirse geçerli kabul edilebileceğinden sağlıklı gönüllülerin sadece bu durumlarda klinik denemelere katılması etik açıdan bir

sorun yaratmaz. Ancak bu durumda da zararsızlık ilkesi yanında özel koşullara riayet edilmesi gerekir.

Genelde klinik denemelerin ilaç firmalarının ticari amaçla yaptıkları araştırmalar olması etik ikilem yaratmaz mı?

Kabul edilmelidir ki ilaç firmalarının gösterdikleri gayretler olmasa, artarak gereksinim duyduğumuz ve bu gidişle de duyacağımız yeni ilaç tedavisi gereksinimlerini karşılama olanağımız olmayacaktır. İlaç denemelerinin çok pahalıya mal olması sonuçta bir ticari kazanç olasılığı olmasa genelde hiçbir kurum tarafından desteklenemez. Ancak bazen bu amaç bu firmaların bilimsel tarafsızlıklarını da etkileyebilmektedir. Bu olasılıkları ve yaşanmış olayları gündemine alan İsviçreli Araştırmacı Gazeteciler Eylül 2013' te yayınladıkları "BERN Deklerasyonu" (5) ile İsviçre İlaç Otoritesi SwissMedic'in bu konuda daha duyarlı davranmasını istemişlerdir. Bu çerçevede, yapılan klinik denemeler etik olarak uygun görülse de, yine de toplumsal sorumluluk bilinciyle bu sorgulamanın herkes tarafından yapılması uygun olacaktır. Sonuç olarak klinik deneme etiği için geçerli olan diğerleri yanında kesinlikle göz ardı edilemeyecek temel noktalar nelerdir?

Bu konuda 5 temel mecburiyet karşımıza çıkmaktadır:

- Öncesinde yapılan araştırmaların yeterli olması
- Önerilen klinik denemenin bilimsel geçerliliği olması
- Kabul edilebilir yarar-zarar bilançosu olması
- Etik onay almış Bilgilendirilmiş Olur Formu Olması
- Klinik Deneme başvurusunun Etik Onay almış olması

Kaynaklar

1) İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu (İLU) <http://www.fda.gov/downloads/1CECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/UCM133748.pdf> (Erişim tarihi: 15.10.2015)

2) 3R Kuralı <https://www.nc3rs.org.uk/the-3rs> (Erişim tarihi: 15.10.2015)

3) Belmont Raporu <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html> (Erişim tarihi: 15.10.2015)

4) https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_clinique#Essai_cliniques_m.C3.A9diatiques (Erişim tarihi: 15.10.2015)

5) Bern Bildirgesi <https://www.ladb.ch/themes-et-contexte/sante/essais-cliniques/recherches-sur-les-essais-cliniques/> (Erişim tarihi: 15.10.2015)

6) Helsinki Bildirgesi <http://www.titck.gov.tr/UnitDetails.aspx?DetailId=V+e8hbyhxH0=&UnitId=CVgRV0Ms3dY=> (Erişim tarihi: 15.10.2015)

7) İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu <http://www.titck.gov.tr/UnitDetails.aspx?DetailId=B/L8zq8Bknw=&UnitId=CVgRV0Ms3dY=> (Erişim tarihi: 15.10.2015)