

Enfeksiyon hastalıkları alanında etik açıdan sorunlu araştırma örnekleri

Prof. Dr. Recep Öztürk



1962 yılında İkizdere'de (Rize) doğdu. Tulumpınar Köyü Mehmet Akif İlkokulu, İkizdere Ortaokulu, Rize Lisesi, İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.) Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu (1984). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlığını İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yaptı. 1994'te doçent, 2000'de profesör oldu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Öğretim Üyeliğinden 2016'da emekli oldu. Öncelikli uğraş alanları hastane enfeksiyonları, HIV enfeksiyonu, enfeksiyöz ishaller, enfeksiyon hastalıkları laboratuvar tanısı ile yükseköğretimde ve sağlıkta kalitedir. 2009-2013'te Yükseköğretim Kurulu (YÖK) Üyeliği, 2011-2015'te Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK) üyeliği yapan Öztürk, Hastane Enfeksiyonları, Grip ve Boğmaca Bilimsel Danışma Kurulları Üyesidir. Dr. Öztürk, halen Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesidir.

Her bilim alanında olduğu gibi tıbbin gelişimi de yapılan değişik araştırmalarla sağlanmaktadır. İnsanlık yararına tıbbin gelişmesi tüm insanlığın beklentisidir. Kişi ve toplum sağlığını tarihte büyük ölçüde etkilemiş, günümüzde de etkilemeye devam eden enfeksiyon hastalıkları alanı da yoğun araştırmalara konu olmuştur. Diğer bilim alanlarında olduğu gibi tıp alanında da araştırmalarla üretilen bilgi üretiminin her aşaması insanlığın yararına olmalıdır. Araştırmalar, araştırmalardan üretilenler (patent, yayın vs.) sürecinde insana zarar verecek veya "etik dışı" bir durumun olmaması araştırmaların temel ilkesidir. Araştırmalarda deney hayvanlarının kullanılması da belli etik ilkeler çerçevesinde olmalıdır. Tıp ve sağlık alanında araştırmaların belli ilkelere dayanması gerektiğine Hipokrat andında işaret edilmektedir. Türk-İslam medeniyeti döneminde de tıp alanında tecrübe kazandıracak girişim ve çalışmalar için belli ilkelerin var olduğu bilinmektedir. Ancak gerek "in vitro" gerekse "in vivo" araştırmalarda ve insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda mutlaka uyulması gereken etik ilkelere tarihte ve günümüzde uymayan araştırmacıların veya diğer sorumluların, kuruluşların varlığı bilinmektedir.

Diğer bilim ve tıp alanlarında olduğu gibi enfeksiyon hastalıkları alanında

da yapılmış, etik ilkeleri ihlal eden araştırmalar mevcuttur. Bulaşma riski, salgınlar sonucu ekonominin ve güvenliğinin etkilenmesi gibi stratejik durumların araştırmaları daha önemli hale getirdiği bir alanda etik ilkeler, önemli bir denge ve denetleme unsurudur. Etik ihlaller, araştırmanın tasarımı/planlanması, uygulanması, ürün eldesi veya yayınlama süreci aşamalarının birinde veya birden çoğunda olabilmektedir. Süreçte araştırmacı veya araştırma ekibi, kurumlar, destekleyiciler, araştırmaların yayımlandığı dergiler sorumlular kapsamında yer almaktadır. Ahlaki sorunlar, maddi ve/veya sosyal alanda kazanç sağlamada rekabet şartları, kişisel hırslar (tanınma/yükselme hırsları, ilk bulan olma saplantısı), rahatsızlıklar (psikolojik vs.), bazı aşırı ideolojik yaklaşımlar, başka ülkeleri istila düşünceleri/savaşlar (biyolojik savaş çalışmaları), çalışmalarda etik sorunların oluşmasına neden olmuştur. Araştırma ve yayınlarda saptanabilen etik dışı durum sayısının var olanın çok altında olduğu, bir başka ifadeyle "buzdağı"nın henüz görünmeyen kısmının daha büyük olduğu gerçeğidir. Yazımızda da genel bir araştırma yapılmamış, bu konuda saptanmış olanlar konusunda yazılanların sadece bir kısmına değinilmiştir. Etik dışı araştırmaları engellemek veya azaltmak için bilimsel araştırma ve yayın etiği konusunda son 50 yılda önemli ilerlemeler olmuştur. Bu önlemler sonucu, etik dışı çalışma ve yayınların

kısmen azaldığının altını çizip bugünkü ilerlemelere katkı sağlamış olan araştırmaların geneliyle ilgili bir kuşku ve haksızlık oluşturulmaması gerektiğine öncelikle vurgu yapalım. Bu yazıda, etik ihlallerden sakındırma konusunda bir duyarlılık oluşturulmak amacıyla enfeksiyon hastalıkları alanında etik ihlallerin bir kısmı ele alınarak kısaca tartışılacak, gelecekteki potansiyel etik ihlal alanlarına değinilecektir.

Enfeksiyon hastalıklarındaki etik ihlalleri dört ana başlık altında inceleyeceğiz:

1. Hastalık etkeni / patogenezi kliniği araştırmaları
2. Tedavi / ilaç araştırmaları
3. Aşı çalışmaları
4. Biyolojik silah/biyolojik savaş çalışmaları

1. Hastalık Etkeni / Patogenezi Kliniği Konusunda Araştırmalar

1902'de ABD'li doktorların Filipinli 5 sağlıklı kişiye veba bulaştırdığı, 1906 yılında Dr. Richard P. Strong'un, mahkûmlara kolera bulaştırdığı bildirilmiştir. Dr Hideyo Noguchi, Rockefeller Enstitüsünde iken, araştırma için toplam 126 kişiye (erkek, kadın, çocuklar) sifilisi hasta materyali enjekte etmiş, daha sonra bu konuda bazı hastalar dava açmıştır. Nazi kamp-



larında Yahudilerin, çingenelerin, siyasi mahkûmların ve diğer insanların denek olarak kullanıldığı ve insanlara sıtma, tüberküloz, tifo, enfeksiyöz hepatit, tifüs, tetanos, sarıhumma bulaştırılarak değişik tedavi ve önleme çalışmalarının yapıldığı bildirilmiştir. Nazi kamplarında yapılmış insan deneylerinin, en az 15,754 belgelenmiş kişiyle ilgili olduğu düşünülmekte, olayın tahmin edilmenden daha geniş olduğu zannedilmektedir. Nazi kampları, temel insan haklarını önemsemeyen, ihlal eden yönetim sistemlerinin her alanda yaşandığı gibi etik konusunda da facialar yaşanmasına neden olduğunu göstermektedir

Sifilis İnsan Deneyleri: Bu alanda bilinen önemli örnekler, Guatemala ve Tuskegee çalışmaları olarak bilinmektedir.

Guatemala çalışması: ABD'de John C. Cutler ve ekibindeki doktorlar, mahkûmlar üzerinde sifilis ve gonore ile ilgili çalışmalara başlamışlar, yaptıkları ön çalışmalardan tatmin olmayıp, sağlıklı kişilerin seks işçileri aracılığıyla enfekte edilmesini tasarlamışlardır. Ancak böyle bir çalışmanın ABD'de yapılmasının sıkıntılarını ve açığa çıktığı takdirde olabilecek tahmin ederek çalışmalarını Guatemala'da devam ettirmişlerdir. Bu karar, bir Amerikan hapisanesinin, cinsel yolla bulaşan hastalıklar laboratuvarında (VDRL) bir yıl çalışmış olan Guatemalalı askeri hekim Juan Funes'in,

çalışmalarını Guatemala'da sürdürmeleri için yardım etmeyi teklif etmesi sonucu alınmıştır. Guatemala'nın seçilmesinin nedenlerinden biri de, seks işçiliğinin ülkede ve hapisanelerde yasal olmasıydı. Araştırma, Guatemala hükümetinin bilgisi dahilinde, ülkenin hekimlerinin desteğiyle yapılmıştır. Kurulan araştırma altyapısının Guatemala hükümetine çalışmaya taahhüt edilerek yetkililerin çalışmaya izni teşvik edilmiştir. Çalışma seks işçileriyle başlamış ama daha sonra kapsam genişletilmiştir. Çalışmada doğal seksle bulaşmadaki engeller görülünce doğrudan bulaşma dahi denenmiştir (penis üzerinde abrazyon, BOSa doğrudan mikroorganizma verme).

Bahse konu araştırma, iki yıldan daha uzun bir süreçte, binden fazla kişi (asker, mahkûm, psikiyatrik hasta, seks işçisi) üzerinde yapılmıştır. Psikiyatrik hastalara sigara verilerek çalışmaya katılımları özendirilmiştir. 1308 erişkine (asker, mahkûm ve akıl hastası), sifilis (tavşanlarda üretilen bakterilerle bulaşma sağlanmış), şankroid veya gonore bulaştırılmış veya enfekte seks işçilerinden asker ve mahkûmlara bulaşması sağlanmıştır. Guatemala çalışmasında hastaların veya ailelerinin onamı alınmamıştır. Sadece rütbeli askerler ve kurum doktorlarından çalışmaya dahil edilecekler adına izin alınmıştır. Psikiyatrik hastalardaki deneyler sırasında ölümler olsa da bunlar alтта yatan hastalıklara atfedilmiştir.

New York'taki bir zihinsel engelliler okulunda 1955-1970 yılları arasında enfeksiyöz hepatit ile ilgili bir araştırma yürütülmüştür. Willowbrook Devlet Okuluna yeni kabul edilen mental geriliği olan çocuklar, canlı hepatit aşısı yapılması koşuluyla kabul edilmişler, bu çocuklar aşı uygulanarak enfekte edilmişlerdir. Çalışmanın amacı, tedavisiz bırakıldığında hastalığın öyküsünü incelemek ve daha sonra tedavi amacıyla gama globulinin etkilerini değerlendirmektir.

ABD ve birçok ülkenin geliştirilmiş bir programla biyolojik silahları üretmesi ve depolaması, etik ilkelere devletler düzeyinde uymamanın insanlık adına çok üzücü bir örneğidir. 11 Eylül sonrası Amerika Birleşik Devletleri'nde meydana çıkan şarbon olguları nedeniyle yeniden gündeme gelen biyolojik silahlar, bir savaş (biyolojik savaş!) aracı olarak her dönemde, başlıca egemenlik alanlarını genişletmek isteyen ya da bir çıkar çatışmasında taraf olan devletler, özellikle de Batılı ülkeler, tarafından geliştirilmiş ve üretilmişlerdir.

Çalışmanın bazı sonuçları, 1948'de Guatemala'da bir veneroloji konferansında sunulmuş, bazı sonuçları da, Halk Sağlığı ve Sosyal Hizmetler Bakanlığının dergisinde yayınlanmıştır. Bu çalışmada, doktorların pozisyonlarının avantajını kullanarak, savunmasız grupları denek olarak kullandıkları saptanmıştır.

Tuskegee çalışması: Sağlık alanındaki etik ihlaller içinde en çok bilineni, en acımasız olanı, 1932 ve 1972 yılları arasında 40 yıl süreyle yürütülen Tuskegee (Alabama) çalışmasıdır. Araştırma, uzun süreli, sifilisin doğal seyrini inceleyen non-terapötik bir çalışmadır. Tuskegee'deki yaklaşık 600 Afrika kökenli (399'u frengili, 201'i sağlıklı) Amerikalı yoksul çiftçi bu programa tabi tutulmuştur. Araştırma, sifilis hastalığının doğal gidişatını belirlemek amacıyla planlanmış, hastalar yaşam boyu izlenerek ilgili araştırma yürütülmüştür. Ancak, araştırma kapsamındaki hastalara çalışma tasarımı ve riskleri hakkında bilgi verilmemiş, aydınlatılmış onam alınmamış, üstelik kanınızda hastalık var diye hastalar ürkütülmüş ve bazı teşvikler verilmiştir.

1972'deki çalışmanın sonunda, 40 yıllık süreçte birçok deneğin sifilisten hayatını kaybetmesine, konjenital sifilisliler çocuklar doğmuş olmasına ve 1945'li yıllarda penisilinle etkin tedavi bulunmuş ve beyazlarda kullanılmaya başlanmasına rağmen, araştırmada yer alan zenci sifilisliler hastalar için tedavi değişikliği yapılmamış, bu hastalarda nörosifilis gelişmesi beklenerek çalışma devam ettirilmiştir. Süreci içinde hastaların bir kısmı ölmüş (399 erkekte 28'i doğrudan sifilisten; 100 kişi ilgili komplikasyonlar yüzünden ölmüş), bir kısmı eklenen morbiditelerle karşı karşıya kalmış, daha da önemlisi bir kısmı eşine (40) ve çocuğuna (19) hastalığı bulaştırmıştır. Olay fark edildikten sonra çalışma defalarca irdelenmiş ve "ABD tarihindeki en yüz kızartıcı biyomedikal çalışma" olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın etik olmayan yönleri Jean Heller'in büyük etik ihlal hikâyesinde açığa çıkardığı 1972 yılına kadar aydınlatılmamıştır. Bu çalışma konusunda eleştirilere Belmont Raporu öncülük etmiş ve ilgili araştırma uzun yıllar ağır şekilde eleştirilmiştir. Olayın kamuoyu gündemine getirilmesi sonucu 1972'de o dönemki ABD Başkanı Nixon çalışmayı sonlandırarak özür dilemiştir. Araştırmaya katılanlar adına 1,8 milyar dolarlık bir tazminat davası açılmış ancak sonuçta her çalışma katılımcısı sadece 37 bin 500 dolar, mirasçıları 15 bin dolar tazminat kazanabilmiştir.

Tuskegee çalışması; tıpta ırkçılığın ve insan hakları ihlalinin aleni ve yaygın şekilde yapıldığı, suistimalin yaygın olduğu, devletin de siyahları istismara eşlik ettiği (hekimler devlet görevlisiydi, bir kısmı saygın bilim insanlarıydı!), hekimlerin hesap verme duygusundan ve etik ilkelerden uzak davrandığı, tıpta adil olmayan, kırk yıl gibi uzun bir zaman devam eden, insanlık açısından çok kötü, acı ve utanç veren bir çalışma olarak tarihe geçmiştir.

"Gönüllülere Enfeksiyon Bulaştırma" Deneyleri: Bu çalışmalarda, enfeksiyonlar gönüllü araştırmacılara bulaştırılarak yapılır. Bu kapsamda araştırma gönüllülerine bakteri, virüs veya parazitler (*Vibrio cholerae*, *Plasmodium spp*, influenza virüsleri, endotoksin ve *Salmonella typhi* vd.) bulaştırılarak yapılan çalışmalar bilinmektedir. Bu tip çalışmalara bir örnek olarak kolera aşısı çalışmasıdır. Kolera aşısı sonrası El Tor kökeniyle bulaştırılan gönüllülerde aşı ön çalışmada %80,9 koruyucu bulunmuştur. Bir diğer çalışmada, gönüllülere standardize edilmiş dozda *V.cholerae* dondurulmuş bakterisi verilerek gönüllülerde ishal gelişme oranı ve hastalık seyri araştırılmıştır; %85'inde orta veya ciddi seyirli ishal gelişmiştir. Bu tip çalışmalarda; araştırmacıların etik ilkelere sıkı özen göstermesi, gönüllülerin çok açık olarak

bilgilendirilmesi ve hayvan deneylerinden bilgi edilebiliyorsa insanların bu tip deneylere alınmaması gerekir. Enfeksiyon bulaştırma deneylerinde değişik etik risklere (insan modellerinin akılcı kullanımının sağlanması -başka seçenek varsa kullanılmaması-, risklerin iyi analiz edilip önlemlerin hassasiyetle alınması, çalışma esnasında oluşacak rahatsızlıkların engellenmesi/aza indirilmesi, aydınlatılmış onam zorunluluğu, mali tazminatın uygun olarak belirlenmesi ve fazla teşvik edici olmasının önlenmesi, araştırmadan istendiğinde çekilme hakkı) karşı alınması gereken önlemler üzerinde değişik öneriler yapılmıştır

Sıtma Araştırmalarında Kontrollü Enfeksiyon Çalışmaları: Kontrollü enfeksiyon çalışmaları, hastalığın doğal geçişini gözlemlemek, araştırmalar geliştirmek için kasıtlı olarak insanları patojenlere maruz bırakmayı içerir. Enfeksiyon modelleri veya ilaçların ve aşuların etkinliğini test etmek için kullanılmıştır. Kontrollü sıtma enfeksiyonunda yapılan modern çalışmalar 1900'a kadar dayanır ve II. Dünya Savaşı sırasında da devam etmiştir. Güncel çalışmalar, katılımcılar arasında ölüm veya devam eden semptomlar olmaksızın güvenle yapılır. Bununla birlikte, katılımcılarda genellikle ateş, baş ağrısı, eklem ağrısı gibi önemli akut belirtiler görülür. Bu kapsamda bir diğer sorun, sıtma aşularında plasebo kolunun etik açıdan sorunlu olmasıdır. Genetiği değiştirilmiş sivrisinekler konusunun da etik açıdan tartışılması gerekir.

2. Tedavi, İlaç Araştırmaları, Klinik Çalışmalar

Bu kapsamda değişik eski ve yeni çalışmalar söz konusudur. Bu konuda pek çok çalışmanın halen saptanmamış olduğu da bir gerçektir. Robert Koch'un bir kampta bulunan ve Afrika uyku hastalığını taşıyan yerlilerin tümüne arsenik uygulaması sonucu çoğunun ölümüne yol açtığı bilinmektedir.

Güncel Örnekler

Uganda'da yapılmış bir HIV tedavisi araştırması olan DART (The Development of Anti-Retroviral Therapy in Africa) çalışması: HIV tedavisi konusundaki DART çalışmasında daha önce ölümlerin yüksek olduğu bilinen yapılandırılmış tedavi kesilmesi grubu yeni çalışma tasarımı aynen korunmuş; yine ölümler yüksek olunca ve bazı hastalar kesilme sırasında ölüncü ilgili kolda da devamlı tedaviye geçilmiştir. Bu çalışmada gönüllü, bilgilendirilmiş katılım ve yeterince bilgilendirilmiş onay eksikliği en sık karşılaşılan problemlerdi.

HIV bulaşması üzerine tenofovirin etkisini araştırma çalışması: Kamerun

ve Kamboçya'da seks işçileri, Tayland'da damar içi ilaç bağımlıları ile yapılmış bir çalışmadır. Kamerun'da beş kadın tenofovir araştırmasına kaydolurken HIV bulaştırılmıştır. Sivil toplum örgütleri, araştırmaya katılan 400 seks işçisinin risklerden yeterince haberdar olmadığını ve çoğunlukla Fransızca konuşan gönüllülere, yalnızca İngilizce bilgiler verildiğini iddia etmiştir. Araştırma sırasında enfekte olmuş hastalar için antiretroviral tedavi eksikliği söz konusu olmuştur. Denemeler, Mart 2005'te Kamerun'da iptal edilmiştir. Kamboçya'daki denemeler, Kamboçya makamları tarafından 2004 yılında iptal edilmiştir. Tayland'da konu kamuoyuna yansıyarak yargıya taşınmıştır.

Trovafloksasin menenjit çalışması: 1996'da Nijerya'da yapılmıştır. 1996'da Kano'da menenjit salgını sırasında hastalara tedavi amacıyla trovafloksasin denenmiştir. İlaç ebeveynlerin bilgilendirilmiş onayı olmaksızın kullanılmıştır (hastalar deneyden habersizdi ve araştırma etik bir inceleme komitesi tarafından önceden onaylanmamıştı). Sonuçta, 2001 yılında ABD'de Pfizer firmasına karşı dava açılmıştır. 2005 yılında, Kano eyaleti hükümeti yerel bir dava açmıştır. 2008'de Nijerya Yüksek Mahkemesi, Pfizer'in eski sekiz müdürü hakkında tutuklama emri çıkarmıştır.

Dr. Thomas J. Walsh'un antifungal ilaç çalışmaları: Amfoterisin B, ucuz bir antifungal ilaçtır ancak böbrek yetmezliği başta olmak üzere yan etkileri fazladır. Bu alanda daha sonra geliştirilen lipozomal amfoterisin B ile ilgili değişik klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri Dr. Thomas J. Walsh'un rapor sunduğu çalışmadır. Çalışma sunumu sonrasında hasta grubunda mantar enfeksiyonunu kanıtlayan gerekli araştırmaların ayrıntılı yapılmamış olduğu ayrıca kontrol grubunda klasik amfoterisin B dozunun düşük (0,6 mg/kg) tutulmuş olduğu itirazları yapılmıştır. Dr. Walsh, bu iddialar karşısında aspergillus enfeksiyonlarını ileri düzeyde araştırmanın zorluğu ve daha yüksek dozun nefrotoksik etkili olacağı savunmasını yapmıştır. Çalışmada lipozomal amfoterisin B (ambisome) grubunda mortalite daha düşük (ambisome daha etkili), klasik amfoterisin B grubunda nefrotoksisite daha yüksek bulunmuştur. Süreç sonunda, kurumda çalışan bir istatistikçinin çalışmanın uygun bilimsel bir temele dayanmadığı itirazına rağmen, FDA bu verileri teyit edecek şekilde ambisome için onay vermiştir. İlgili çalışma daha sonra NEJM'de yayımlanmış ve FDA'nin zamanla yaptığı eleştiriler yayın sonrası yapılmış, ambisome lehine bir yanlılığın olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadan sonra Dr. Walsh, Merck'in yeni antifungal ilacı kaspofungin ile bir çalışma yapmıştır. Çalışma 2004'te NEJM'de yayımlanmıştır.



Mortalite, kaspofungin grubunda %10,8, ambisome grubunda %13,7 idi. Kaspofungin, ambisome kadar etkin, daha az toksik bir ilaç olarak bildirilmiş ve FDA kaspofungini (cansidas) onaylamıştır. Konuyla ilgili yapılan yayın sonrası NEJM editörüne ambisome dozunun düşük olmasına odaklanan değişik eleştiriler gelmiştir. Dr. Walsh iki yeni ilacın FDA onayı almasına öncülük etmiş ve bunu yaparken her iki ilacın çalışmasında aynı yöntem zayıflıklarından yararlanmıştı.

Bu olaylar sonrası başlatılan incelemelerde Dr. Walsh'un FDA'ya bildirmediği değişik firma ilişkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Dr. Walsh kendisi büyük itibar kaybına uğradığı gibi, hekimlerin etki değeri yüksek dergilerdeki çalışmaların bile ciddi sorunlar içereceği kuşkusuna daha da artıp, çalışmalara güven azalmasına neden olmuştur. Nitekim Dr. Walsh olayı ilaç firmalarının gizli amaçları, çalışmanın yanıtlamak istediği soruya, yöntem seçimine, veri toplama biçimine, verilerin yorumlanmasına, sonuçların sunulmasına sınırlı emdirilebilir olduğunu göstermiş, çıkar çatışması ("conflict of interest") açıklaması zorunluluğunun pek işe yaramadığını göstermiştir. Bu incelemeler sonrasında akademisyenlerin önemli bir kısmının endüstriden araştırma destekleri aldığı, buradan elde edilen gelirlerin miktarca önemli olduğu görülmüştür. Nitekim bazı alanlarda editöryal makale yazmada isim bulmada zorlanıldığı için "firmalarla finansal ilişki miktarı 10 bin ABD dolarından daha

büyük ilişkilerin beyan edilmesi gerektiği" değişikliği yapılmıştır.

Destekleyici firma ve dergilerle ilişkili etik sorunlar: Endüstri uzun yıllardır klinik araştırmalara destek olmaktadır. Ancak 1980 öncesi dönemde sorumluluk tamamen araştırmacılara aitti; araştırmacıların ve akademik kurumların destekleyici firmalarla başka finansal ilişkileri yoktu. Son yıllarda destekleyici firmalar ürünle ilgili çalışmaların her aşamasına dâhil olmaktaki; ilgili klinik çalışmaları genellikle endüstri tasarlamakta, analizleri gerçekleştirmekte, makaleleri yazmakta ve sonuçların nerede, nasıl ve ne şekilde yayımlanacağına karar vermektedir. Çok merkezli çalışmaların bir kısmında araştırmacılar kendi verilerine bile erişemeyebilmektedir. Günümüzde çalışmaların çoğu, destekleyici firma uğruna çarpıtılmış veya hatalı bilgilerle dolu olarak yayımlanmaktadır. Bu durum, yayıncılıkta finansman etkisi (funding effect) olarak isimlendirilmekte, endüstri destekli çalışma sonuçları destekleyiciyi ve ürününü taraf tutar şekilde destekleyici niteliktedir. Bu kapsamdaki yayınlar haliyle ciddi dergilerde yayımlanmak istenmektedir. Her makaleyi bilimsel ölçütler içinde değerlendirmek isteyen dergi editörleri zaman içinde destekleyici firmalarla sorunlar yaşamaya başlamıştır. Reklam gelirlerinin yaşam süreçlerinde çok önemli olduğu bilimsel dergilerin yönetimleri ile editörleri arasında zaman içinde sürtüşmeler oluşmuştur. 2000'li yılların başlarından itibaren, dünya

genelinde çok bilinen ve önem atfedilen etki değeri yüksek tıp dergilerinin (JAMA, NEJM, Annals of Internal Medicine, Canadian Medical Association Journal vd.) editörlerinin bazılarının işine son verilerek; bazılarının da sözleşmeleri uzatılmayarak görevlerinden ayrılmaları sağlanmıştır. Bu kapsamda son 15-20 yıl içinde görevden ayrılmak durumunda kalmış editörlerin önemli tespitlerinden bir kısmı aşağıda özetlenmiştir:

1. Klinik araştırmaların önemli bir kısmı tümünden kazanç amacı gütmektedir.
2. Kamunun yararını gözeten, yüce ideallerle yapılan klinik araştırmalar giderek yozlaşmaktadır.
3. Klinik araştırmaların kazandığı ticari boyut hasta sağlığı, hasta hekim ilişkisini olumsuz etkilemektedir.
4. Çıkar çatışması ve araştırmalarda yanlılık tüm sistemi etkilemektedir.
5. "Güvenilir" dergilerde yayımlanan klinik araştırma sonuçlarından elde edilen bilginin tıpta kanıt oluşturma durumu güven kaybına uğramıştır ve her bir çalışma sonucu çok iyi irdelenmeye muhtaçtır.
6. Kişisel saldırıya uğrama, yargı korkusu, verilerin hepsine ulaşamama gibi nedenler negatif sonuçlu verilerin yayımlanmasını önlemektedir.

3. Aşı Çalışmaları

Louis Pasteur'un kuduz aşısı geliştirme çalışmaları sürecindeki bazı durumlar enfeksiyon hastalıkları alanında belgelenmiş etik ihlal içeren ilk çalışmalardan biridir. Pasteur, aşığı uyguladığı çocuklarla ilgili klinik bilgileri, çalışma sonuçlarını, hasta isimleri ve adres bilgilerini gerekli izinleri almadan yayımlamıştır. Bu durum nedeniyle yapılan değişik ciddi tartışmalar sonrasında çalışmalarda "gizlilik" ilkesinin olması gerektiği kabul edilmiştir. Pasteur'un çalışmalarındaki diğer bir etik ihlal durumu Brezilya kralından ölüm cezası verilenlerde kuduz aşısını denemek için izin istemesi girişimidir.

1931 yılında Almanya Lübeck'te yenidoğan 241 çocuğa M.tuberculosis ile kontamine olmuş BCG aşısı uygulanmış, kontamine aşı nedeniyle yenidoğanların 173'ü hastalanmış (klinik veya radyolojik bulgu saptanmış) ve bunlardan 72'si ölmüştür. Aşığı hazırlayan iki görevli olay sonrası suçlu bulunarak hapse girmiştir. Ayrıca Calmette'nin BCG aşısı deney aşamasında olmasına rağmen, "deney sonrası, rutin bir tıbbi tedavi" olduğunu belirtip çalışma yapması, uygulama yapılanlara riskleri ile ilgili tüm verileri hastalara bildirmekten kaçınması etik ihlallerden biridir. İnaktif polio aşısını 1950'lerde geliştiren Salk, ilgili aşığı ilk kez zekâ engelli çocukların kaldığı bir bakımevinde denemiştir. Kızamık

aşısının da ilk denemeleri, hapishanede annelerinin yanında kalan çocuklarda ve zekâ engelli çocuklarda yapılmıştır. Salk'ın etik ilkelere uymayan diğer bir çalışması zekâ engelliler üzerine grip aşısı denemesidir. ABD'de zekâ engelliler, mahkûmlar üzerine değişik etik dışı araştırmaların (hepatit / sıtma / grip araştırmaları vd.) yapıldığı, bunların bir kısmının tespit edilip kamuoyunun gündemine geldiği bildirilmektedir.

New York'taki bir zihinsel engelliler okulunda 1955-1970 yılları arasında enfeksiyöz hepatit ile ilgili bir araştırma yürütülmüştür. Willowbrook Devlet Okuluna yeni kabul edilen mental geriliği olan çocuklar, canlı hepatit aşısı yapılması koşuluyla kabul edilmişler, bu çocuklar aşı uygulanarak enfekte edilmişlerdir. Çalışmanın amacı, tedavisiz bırakıldığı hastalığın öyküsünü incelemek ve daha sonra tedavi amacıyla gama globulinin etkilerini değerlendirmektir. Bu çalışma, çocukların bilinçli olarak enfekte edilmesini ve aileleri çocukların hastaneye kabul edilmek karşılığında çalışmaya dahil etmeye ikna etme girişimlerini içermektedir. Araştırmacılar, bu çocukların çoğunun (%70'inden fazlasının) tuvalet eğitimi alamamasından ötürü bir yıl içinde enfekte hale geldiği, hepatitin tesis içinde hızla bulaştığını rasyonalize ederek, bulaşmayı mantıklı bir hale getirmiştir. Bunun dışında bilgilendirmiş onam formunda başka belirsizlikler ve farklı algı oluşturma teşebbüsleri vardı. Bu çalışmanın yürütücüsü, pediatrik enfeksiyon alanında otorite olarak kabul edilen Saul Krugman'dı (1911-1995). Bu araştırmacının etik açıdan mahzurlu yönleri şunlardır; bilinçli / kasti şekilde bir çocuğun enfeksiyöz bir ajanla enfekte edilmesi, onam alınmış ailelerin çalışmanın risklerinden habersiz olması, okul eksikliği / yokluğu nedeniyle ebeveynlerin çocukları ilgili okula vermeye zorlanması, Krugman'ın savunduğunun aksine ilgili çocuklar için hepatitin kaçınılmaz olmadığı, denemelerin çocukları korumadan ziyade enfekte etme temeli üzerine oturtulmuş olmasıdır. Ayrıca araştırmaya katılan çocuklar için değil, diğerleri için fayda beklenmesinin amaçlanması etik açıdan kabul edilemezdir. Eyalet senatörlerinden Robert Kennedy'nin durumu öğrenmesi ve "çocukların eğitimden ve kendi özgürlüklerinden mahrum bırakıldıkları" beyanı sonrası bu çalışma sonlandırılmıştır.

Amerikan Hastalıkları Önleme Merkezi (CDC), 1978-1981 yıllarında bir hepatit B aşısı çalışması yapmıştır. 1980'li yıllarda ilk HIV enfeksiyonu vakalarının tanımlandığı yıllardır; denemelerle bazı HIV/AIDS olgularının ilgisinin olup olmadığı sonuçların gizliliği nedeniyle halen bilinmemektedir. Bu araştırmada kullanılan aşının üretimi için kullanılan şempanzelerin Simian40 virüsü ile enfek-

te oldukları daha sonra ortaya çıkmıştır. İlgili araştırmacının yayımlandığı NEJM dergisinde araştırmacılar, araştırmada kullanılan aşının "güvenilir ve az yan etkiye sahip olduğu"nu belirtmişlerdir.

1998'de, ABD ordusu için tıbbi araştırma yapan GSK ve Walter Reed Enstitüsü, bir Hepatit E aşısı geliştirmek için iş birliği yapmıştır. Faz II çalışmalarına ilişkin hazırlıklar Şubat 2000'de yapılmıştır. GSK, denemeleri başlatmadan önce Walter Reed'in ABD askerleri için uygun olmayacağına karar verdiği halde faz II çalışmalarına devam edilmiş, Nepal Ordusu tarafından gönüllü olarak sunulan 2 bin askere aşı testi yapmaya karar verilmiştir. Askerler, yoksul ve üstleri tarafından zorla tabi tutulabildikleri için savunmasız bir grup olarak değerlendirilmiştir.

4. Biyolojik Savaş Çalışmaları

Biyolojik savaş, insanlarda veya diğer canlılarda hastalık yapanlar arasında ölüm veya kapasite azlığına neden olan mikropları veya onların toksinlerini "silah" gibi kullanarak yapılan savaştır. Sonuçta insan veya hayvanlarda ölümler görülür, bitkiler de zarar görebilir. Biyolojik silahlar, terörizm amacıyla da kullanılabilir (biyoterörizm). Tarihte, savaşlarda değişik şekillerde (içme suyu kuyularının insan ve hayvan ölümleri ile "kirlenmesi", vebadan ölmüş insan cesetlerini sağlıklı toplum içine atma, çiçek virüsü ile kontamine olmuş battaniyeleri çiçek hastalığı geçirmemiş Kızılderilileri hediye etme (İngilizler) biyolojik savaş girişimleri olmuştur. 1932'de Japonlar; Mançurya, Çin'de korkunç denemeler yapmış; yaklaşık 11 Çin şehri şarbon, kolera, şigelloz, salmonella, veba etkenleriyle kontamine edilmiş ve en az 10 bin kişi ölmüştür. Japon hekimlerin bu çalışmalara yoğun katkı vermesini irdelenenler, ilgili hekimlerin etik konusunda eğitim almamış olmasının sonuca etkisi olduğunu iddia etmiştir.

ABD, Camp Detrick (Fort Detrick) Maryland'da 1943'te saldırı amaçlı biyolojik savaş programını başlatmıştır. 1969'a kadar ABD; şarbon, botulizm, tularemi, bruselloz ve Venezuela at ensefaliti ve Q ateşi etkenlerini biyolojik silah olarak üretilip hazır bulundurmıştır. Başkan Nixon biyolojik savaş silahları programını durdurmuş, 1972'de ABD Biyolojik Silahlar Antlaşmasını imzalamıştır. Biyolojik silahlar asla geliştirilmeyecek, üretilmeyecek, stoklanmayacak, elde edilmeyecek/satın alınmayacak veya saklanamayacaktır (?).

Bugün, Birleşmiş Milletler, Dünya Sağlık Örgütü, NATO, Biyolojik Silahlar Konvansiyonu gibi kimi uluslararası kuruluşların belirlemelerine göre; 43 mikroor-

ganizma (15 bakteri, 24 virüs, 2 mantar ve 2 parazit: çiçek virüsü, ebola virüsü, marburg virüsü, Lassa virüsü ve çeşitli hemorajik ateş virüsleri; bacillus anthracis, yersinia pestis, francisella tularensis; botulinum toksini -40 ng/kg l bir insanı öldürmek için yeterli dünyanın bilinen en zehirli toksindir; 1 kg'dan daha az toksin tüm dünya nüfusunu öldürmek için yeterlidir- gibi toksinler...) insanlara karşı biyolojik silah haline getirilebilme özelliğine sahiptir. En büyük tehdit olarak üzerinde durulanlar ise şarbon, çiçek ve veba hastalığı etkenleri ile botulinum toksinidir. Hiç şüphe yok ki, bugün biyolojik silahlar nükleer, kimyasal ya da konvansiyonel silahlardan çok daha tehlikeli olan en korkunç silahlardır.

ABD, biyolojik silahlar için önerilen denetim ve doğrulama protokolünü imzalamayı reddetmiştir. ABD ve birçok ülkenin geliştirilmiş bir programla biyolojik silahları üretmesi ve depolaması, etik ilkelere devletler düzeyinde uymamanın insanlık adına çok üzücü bir örneğidir. 11 Eylül sonrası Amerika Birleşik Devletleri'nde meydana çıkan şarbon olguları nedeniyle yeniden gündeme gelen biyolojik silahlar, bir savaş (biyolojik savaş!) aracı olarak her dönemde, başlıca egemenlik alanlarını genişletmek isteyen ya da bir çıkar çatışmasında taraf olan devletler, özellikle de Batılı ülkeler, tarafından geliştirilmiş ve üretilmişlerdir. Bugün yeryüzünde 17 ülkenin (ABD, Rusya, Çin, Hindistan, İngiltere, İran, Irak, Japonya, Libya, İsrail, Kuzey Kore, Suriye gibi ülkeler dahil olmak üzere) kimyasal ve biyolojik silah programlarına sahip oldukları bilinmektedir ya da bu yönde güçlü kanılar bulunmaktadır. Bütün bu programlar "Savunma Programları" (?) olarak adlandırılmaktadır. ABD hükümeti, 2001 yılından bu yana biyoterörizm saldırılardan korunmak (?), biyoterörizme stratejik bir tepki vermek için 60 milyar dolardan fazla yatırım yapmıştır. Bugün de Batı ülkelerinin ve özellikle ABD'nin biyolojik savunma (!) kurumlarının içinde kimi Nobel ödüllü araştırmacılar bulunmaktadır.

Gelişen biyoteknolojik metotlar kullanılarak biyolojik silahlarla belirli kitleler üzerine etkili olabilecek ürünler -genetik mühendislikle üretilen çevreye yayılabilen HIV virüsü, bazı bakterilerin daha viral hale getirilmesi (legionella vd.)- geliştirilebilecektir. Bu tip girişimler etik açıdan büyük sorunlara sahiptir. Biyolojik silahların tasarımı, araştırılması, geliştirilmesi, denenmesi süreçlerinde ilgili ülkeyi ve dünyayı, insanlığın geleceğini ilgilendiren ciddi etik sorunlar vardır. Bunlardan koruyacak aşı ve diğer çalışmalar önemlidir ama bunların da potansiyel zararlı kullanımların önüne geçecek politik ve etik denetimlere sahip olmalıdır. Ayrıca bilim insanlarının bu

konulardaki gelişmeleri izleyip halkı bilgilendirmesi etik sorumluluktur.

Enfeksiyon Hastalıklarında Etik Açıdan Bugün ve Gelecek

Enfeksiyon hastalıkları bugün olduğu gibi gelecekte de önemini devam ettirecektir. Yeni ve yeniden önem kazanan enfeksiyonlar, çok ilaca dirençli hatta panrezistan mikroorganizma enfeksiyonları, yeni antimikrobikler veya aşı ihtiyacı ve diğer stratejik konular enfeksiyon hastalıkları alanında araştırmaların artarak devamını gerektirmektedir. Diğer tıp ve sağlık bilim alanlarında olduğu gibi enfeksiyon hastalıkları alanında daha gelişen teknoloji çerçevesinde yapılacak çalışmalarda etik ilkelere uyuma ileri düzeyde özen gösterilmesi zorunludur. Özellikle gönüllüler üzerinde yapılacak araştırmalarda enfeksiyon hastalıklarına özgü bir değerlendirme çerçevesi oluşturulmalıdır. Moleküler metotların enfeksiyon hastalıkları alanında daha yaygın kullanılmaya başlanmasıyla yeni sosyal, yasal ve etik sorunlar çıkacaktır. Genetik yatkınlık testleri ile ilgili olarak, genetik bilginin güvenilirliği, geçerliliği, gizliliği ve ifşa edilmesi konuları etik yönden özen gösterilmesi gereken hususlar olacaktır.

Klinik yeni nesil dizeleme (sekans) ve genetik kohort çalışmaları, biyobankalar söz konusu olduğunda, ilgili konular verilerin yorumlanması, veri saklama, veri paylaşımı, bilgilendirilmiş onam ve tanımlanabilirlik / gizlilik hususlarının da etik açıdan özenle takip edilmesi gerekecektir. HIV ve diğer bulaşıcı hastalıklarda tarama testlerinin gönüllülük / zorunluluk, karantina gereken durumlarda bazı sorunlar (bireysel özgürlük, halka zarar vermemek, ayrımcılık yapılmadan kısıtlamalar, şeffaflık...), sörveyans ve bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıkların raporlanması (HIV pozitif hataların isim bildirim), aşılama (gönüllülük / zorunluluk vd.), konularında başta hasta bilgilerinin saklanması olmak üzere etik kurallara özen gösterilmelidir. Gelişmelerle ilgili olarak oluşacak yeni etik sorunlar, çok disiplinden katılımlarla tartışılıp çözüm önerileri oluşturulmalıdır. Bilimsel ve halk sağlığı açısından araştırma gerekleri ve süreçleri, bireysel haklara saygıya özen göstererek etik yaklaşımla dengelenmelidir.

Kaynaklar

Angell, M., "Industry-Sponsored Clinical Research: A Broken System", JAMA, 2008;300(9):1069-71

Bhargava P. Ethical Issues in Modern Biological Technologies. RRBM Online-Vol 7. No 3. 276-285 Reproductive BioMedicine Online; rbmonline.com/Article/915 on web 2 September 2003 (Erişim Tarihi: 27.7.2017)

Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM,

Jr. Biological Warfare: A Historical Perspective. J Am Med Assoc 1997; 278:412-417

Geller G, Dvoskin R, Thio CL, Duggal P, Lewis MH, Bailey TC, Sutherland A, Salmon DA, Kahn JP. Genomics and Infectious Disease: A Call to Identify The Ethical, Legal and Social Implications for Public Health and Clinical Practice. Genome Medicine 2014, 6:106

Huxsoll DL. Narrowing The Zone of Uncertainty Between Research and Development in Biological Warfare Defense. Ann N Y Acad Sci 1992; 666:177-190.

Jamrozik E, de la Fuente-Nunez V, Reis A, Ringwald P, Selgelid MJ. Ethical Aspects of Malaria Control and Research. Malar J, 2015; 14:518 DOI 10.1186/s12936-015-1042-3

Fox GJ, Orlova M, Schurr E. Tuberculosis in Newborns: The Lessons of the "Lübeck Disaster" (1929-1933). PLoS Pathog. 2016;12(1):e1005271. doi: 10.1371/journal.ppat.1005271.)

Koh M. 13 Instances Of Unethical Human Experimentation Performed In The United States. www.thoughtcatalog.com/michael-koh/2014/12/read_about_human_experimentation/ (Erişim Tarihi: 12.07.2017)

Loike JD, Fischbach RL. Ethical Challenges in Biodefense and Bioterrorism. J Bioterr Biodef 2013, S12 dx.doi.org/10.4172/2157-2526.S12-002

Miller FG, Grady C. The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments Clinical Infectious Diseases 2001; 33:1028-33

Relman AS. Sponsorship, Authorship and Accountability. N Engl J Med.2002;346(4):290-2.

Sack DA, Tacket CO, Cohen MB, et al. Validation of A Volunteer Model of Cholera with Frozen Bacteria as The Challenge. Infect Immun, 1998; 66:1968-72.

SOMO Briefing Paper on Ethics in Clinical Trials #1: Examples of Unethical Trials, (Erişim Tarihi: 03.07.2017)

Terzi C. Hekimler Geçerli ve Güvenilir Bilgi İçin Tıbbi Literatüre Güvenmezler, Toplum ve Hekim, 2010; 25 (5):346-379

Weindling P, von Villiez A, Loewenau A, Farron N. The victims of unethical human experiments and coerced research under National Socialism. Endeavour. 2016 ;40(1):1-6. doi: 10.1016/j.endeavour.2015.10.005.

www.ahrp.org/1931-lubeck-germany-vaccine-deaths/ (Erişim Tarihi: 22.06.2017)

www.sciencebasedmedicine.org/ethics-in-human-experimentation-in-science-based-medicine/ (Erişim Tarihi: 24.06.2017)

www.sdplatform.com/Dergi/994/Tip-alaninda-etik-disi-calismalarin-uc-ana-tipi.aspx (Erişim Tarihi: 12.06.2017)

www.thoughtcatalog.com/michael-koh/2014/12/read_about_human_experimentation/ (Erişim Tarihi: 17.06.2017)

Yazıcı H, Kasapçopur Ö. Tıp Alanında Etik Dışı Çalışmaların Üç Ana Tipi, SD (Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü) Dergisi, 2016, 41:48-49

Yenen Ş. Biyolojik Silahlar: Geçmişten Günümüze. Flora Dergisi 2003;8(4):257-261