

# Toplatılan ilaç öyküleri (1. kısım): Saatli bomba; diethylstilbestrol

**Prof. Dr. Recep Erol Sezer**



1969 yılında İstanbul Tıp Fakültesini bitirdi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışırken 1978 yılında halk sağlığı uzmanı, 1983 yılında halk sağlığı doçenti oldu. 1985 yılında atandığı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde Halk Sağlığı Anabilim Dalını kurdu ve 1999 yılına kadar yönetti. Bu dönemde bir yandan Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinin ve hastanesinin kuruluş ve geliştirme çalışmalarında idareci olarak katkıda bulunurken, kurduğu dernek ve çıkardığı Sigara Alarmı Dergisiyle sigara mücadelesine odaklandı. 1989'da profesör oldu. 1999-2013 döneminde Sivas'ta Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinde Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı olarak çalıştı. 2013 yılından beri İstanbul'da Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı olarak çalışmaktadır. Temel ilgi alanı, kronik hastalıklarla ve tütün ürünleriyle mücadeledir.

Yaşam kurtarıcı, rahatlatıcı ve önleyici yüzüyle çözüm aracı olarak akla gelen ve bu anlamda önemini koruyan ilaç, bilim gündemindeki yerini zarar verici ve öldürücü yüzüyle yükseltmektedir (1, 2). İlaç konusunda geleneksel algı kalıplarıyla ve değer yargılarıyla uyuşmayan önemli ve endişe verici olaylar yaşanmaktadır. Yaşananlar; tıbbi tedavi ve korunma ihtiyacı ile sağlık kurumlarına ve profesyonellerine başvuran kişilerin, reçete edilen ilaçlardan yaygın olarak zarar görebildikleri yolundadır (1, 2). Bu zararın boyutu ülkelerin büyük çoğunluğu için veri yokluğu nedeniyle bilinmemektedir. Sınırlı düzeyde de olsa belirtilen rakamlar, bu zararın ABD'deki boyutu hakkında bir fikir vermektedir: ABD Gıda ve İlaç Kurumuna (FDA) göre reçete edilen ilaçlar başlıca ölüm nedenleri arasındadır (1). Bir çalışmada, ilaç kullanımından kaynaklanan ölüm sayısı, ABD için tütün kullanımından kaynaklanan ölüm sayısının (440 bin) yarısı kadar tahmin edilmiştir (2). 39 prospektif çalışma verisine dayalı kapsamlı Bir ABD araştırmasına göre; 1994 yılında hastanede yatan hastalar arasında ciddi (kalıcı düzeyde yeti kaybına veya ölüme yol açan) ilaç yan etkisi yaşayan kişi sıklığı (insidansı), 1994 yılı için %6,7; ölümlerle sonlanan ilaç yan etkisi yaşama oranı, binde 3 (106 bin ölüm) olarak tahmin edilmiştir (3). Bu boyutuyla reçete

edilen ilaç kullanımı, o yılın başlıca ölüm nedenleri listesinin, tahmin güven aralığının alt ve üst sınırlarına göre değişmek üzere, 4. ve 6. sırasına oturmaktadır. ABD'de uzun süreli kurum bakımında yaşayanların %10'u her ay bir ilaç yan etki olayını yaşamaktadır (4). İlaça bağlı zararın ve ölümlerin önlenememesi, bu zararın ortaya çıkaran mekanizmaların anlaşılmasını ve bunu gözetim önlemlerinin alınmasını gerektirir. Bu amaca katkı sağlayabilecek çalışmalardan biri, yaygın ve büyük zararlar veren ilaçlara ait dünya tecrübesinin öyküsel derlemeler olarak ele alınmasıdır. Milyonlarca insana zarar veren rofecoxib, rosiglitazon, dietilstilbestrol gibi yıldız ilaçların öyküsel derlemeleri ilaç bilincinde ve kültüründe yaşanması gerekli önemli değişimlere ışık tutucu özellikler taşımaktadır. Ülkemizi ve sağlığımızı çok ilgilendirmesine karşın önemli dersler veren ve sayısı giderek artan "toplanan ilaç öykü derlemeleri" dilimizde ve bilincimizde henüz yeterince yer almamıştır.

Kazanma hayaline aracılık edecek bir ilaç bulma, kişilerin sağlıkla ilgili çaresizliklerine veya arayışlarına karşı onu bir umut olarak topluma sunma, verebileceği zararın akla gelmesine hatta bunun ipuçlarını da görmesine rağmen buna takılmadan ve bu yanı örterek bu ilaca ruhsat alma becerisini gösterme, zarar ve yarar konusunda ilacı cazip gösterebilecek, klinik araştırmalara dayalı ve

yanlı (hileli) bilimsel yayınlar yaptırma ve bunları hekimlere ulaştırma, dünya hekimlerinin ilaç yazma, insanların ilaç kullanma davranışlarını başarılı iletişim politikalarıyla etkileme, tekrarlayan ilaç öykülerinin ortak aşamalarıdır (2, 3). Bu aşamalarıyla bu öyküler, günümüz küresel ilaç endüstrisinin davranışlarına, sağlık profesyonellerinin hizmet sunum davranışlarına, günümüz sağlık kültürüne ayna tutmaktadır. Bu çalışma, toplanmış iki ilacın öyküsel derlemelerini yapma ve/veya güncelleme amacındadır. Bu ilaçlardan biri, yaklaşık 80 yıl önce ABD'de ruhsat almış, dünyada yaygın kullanılmış, hamileliğinde onu kullanan milyonlarca kadına ve bunların çocuklarına olağan üstü zararlar vermesine karşın yaklaşık yarım asır kullanımda kalabilmiş "dietilstilbestrol"dür. Diğeri, yaklaşık yirmi yıl önce ABD'de ruhsat almış ve yine dünyada yaygın kullanıma ulaşmış ve beş yıllık kullanım döneminde yaklaşık 120 bin kişiyi öldürmüş "rofecoxib" isimli ilaçtır.

Makale hazırlanırken yöntem olarak; bu ilaçların adı ile yapılan Google ve "Google Scholar" aramalarıyla dijital ortamda ulaşılabilen kitap, monograf veya dergi makalesi olan öyküsel derlemeler, metaanaliz veya klinik araştırma makaleleri ve diğer kaynaklar kullanılmış ve iki kısımda sunulacak iki öykü olarak sentezlenmiştir.



**Diethylstilbestrol (DES) Öyküsü:  
Des'in Zarar Bilançosunda  
Dehşete Düşüren İlk Gelişme:  
Annesi Gebeyken DES Kullanmış  
Kızlarda Gençlik Döneminde  
Vajinal Kanser Görülmesi**

ABD'de Boston Vincent Memorial Hastanesinde 1966-69 döneminde 15-22 yaşlarında 7 genç kıza vajina adenokanseri tanısı konur (5). Vajina kanseri nadir rastlanan bir hastalıktır, sadece 50 yaş üzeri kadınlarda ve genellikle epidermoid tipte rastlanabilmektedir. Genç kızlarda 7 vajina adenokanseri olgusuna rastlanması olağan dışı bir durumdur. 1969'da bir vajinal adenokanser olgusu da Boston Hastanesinde saptanır, böylece olgu sayısı 8 olur. Vincent Memorial Hastanesinde ilişkili faktörü keşfetmek üzere bir olgu-kontrol çalışması (5) tasarlanır. Bu sekiz olguya, her olgu için dört kontrol olacak şekilde 32 kişilik bir kontrol grubu seçilir. Kontrol grubundakiler, bu olgularla aynı hastanede aynı tip (özel-genel) doğumla ve kayıtlara göre olguya en yakın zamanda doğmuş kızlardır. Olgu grubundakilerin yedisinin anneleri hamileliklerinde dietilstilbestrol kullanmış olduklarını, kontrol grubundaki 32 kişinin tamamının anneleri ise kullanmadıklarını ifade ederler. Bu dağılımın tesadüfle açıklanabilme olasılığı (p), yüz binde 1'den daha küçüktür. Araştırmacılar, hipotezlerini doğrulamışlardır. Hipotezin

kurulmasını sağlayan ise kızı Sheila'nın kanser olmasından doğrudan DES'i sorumlu tutan Penny Stone'dur. Bayan Stone, hamileliğinde enjeksiyon ve tablet formunda kendine verilen DES tedavisini hiç unutmamıştır. Bu tahminiyle araştırmacılara yol göstermiş ve bu keşfe katkıda bulunmuştur (6). Bu olgu kontrol araştırması vajina adenokanseri ile intrauterin diethylstilbestrol ilişkisini keşfederken yaşanmakta olan bir büyük felaketin ilk habercisi olacaktır. Bu makalenin yayımlanmasını izleyen birkaç ay içinde benzer bir olgu-kontrol makalesi daha yayımlanır. FDA, bu makalelerden sonra Kasım 1971'de DES'in gebelikte kullanımını yasaklar ve bunu bir bildiri ile tüm hekimlere duyurur.

**DES'in Olağan Üstü Zarar  
Bilançosunun Anlaşılması  
(1971'den Bugüne)**

1970 sonrası dönemde yapılan ve DES'e intrauterin maruziyeti olanlarla olmayanları bazı sonuçlar yönünden izleyen üç kohort çalışması yapılmıştır. Bu üç kohort çalışması birbirine benzer sonuçlar vermiştir. Bu üç çalışmanın sonuçlarını birlikte değerlendiren bir sistematik derleme (7), gebelikte DES kullanımının intrauterin maruziyet yaşamış kızlardaki etkilerini tanımlamaktadır. Bu sistematik derlemeye göre DES'e intrauterin maruz kalanlarda ve kalmayanlarda üreme ile

ilaça bağlı zararın ve ölümlerin önlenmesi, bu zararı ortaya çıkaran mekanizmaların anlaşılmasını ve bunu gözeten önlemlerin alınmasını gerektirir. Bu amaca katkı sağlayabilecek çalışmalardan biri, yaygın ve büyük zararlar veren ilaçlara ait dünya tecrübesinin öyküsel derlemeler olarak ele alınmasıdır. Milyonlarca insana zarar veren rofecoxib, rosiglitazon, dietilstilbestrol gibi yıldız ilaçların öyküsel derlemeleri ilaç bilincinde ve kültüründe yaşanması gerekli önemli değişimlere ışık tutucu özellikler taşımaktadır.

İlgili istenmeyen sonuçların 45 yaşına kadarki riski, kanserle ilgili sonuçların ise 55 yaşına kadarki riski aşağıda tablo olarak sunulmuştur. Tablo 1'de görüldüğü gibi DES kullanımı, incelenen 12 sorunun görülme sıklığını önemli ölçüde artırmıştır. Bir izleme çalışması da, intrauterin DES maruziyeti olanlarda uterus ve vajinada yapısal anormallikler (T şeklinde uterus gibi) oranını %25 olarak bildirmiştir (8). Bu grupta myom sıklığı da yüksek olarak bildirilmiştir (9). Üç kohort çalışmanın sonuçlarını kız çocuklar yönünden derleyen çalışmanın erkek çocuklarla ilgili verileri ve bulguları başka bir çalışmanın konusu olmuştur. Bu çalışmaya göre anneleri gebe iken diethylstilbestrol kullanmış erkek çocuklarında inmemiş testis ve epididim kistleri gibi testis anomalileri, annesi gebeliğinde dietilstilbestrol kullanmamış çocuklardan önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (10).

Gebeliğinde dietilstilbestrol kullanmış kadınların kendilerinde de meme kanseri riski yüksek bulunmuştur (11). Menopoz amacıyla kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişki incelenememiştir.

### **Dietilstilbestrolün Keşfi ve ABD'de İlaç Olarak Ruhsatlanması**

Dietilstilbestrol (diethylstilbestrol, DES), steroid olmayan bir yapay östrojen olarak ilk kez 1938 yılında İngiltere'de sentezlenmiştir. Formülü, patenti alınmaksızın Nature dergisinin 15 Şubat 1938 tarihli sayısında yayımlanan bilimsel bir makale ile duyurulmuştur. Dietilstilbestrol, kolay bir şekilde ve ucuz olarak üretilebilmektedir. Östrojen aktivitesi yüksek, dayanıklılığı güçlüdür, ağız yoluyla kullanılabilir (11, 12). DES, önce İngiltere'de reçete edilmeye başlanmıştır. Fakat en çok kullanıldığı ve kullanım öyküsünün en iyi bilindiği ülke ABD'dir. ABD ilaç şirketleri dietilstilbestrolle ilgili gösterirler ve hızla üretimini başlatırlar. Ürettikleri ilacı denemek üzere doktorlara gönderirken FDA'ye de ilaç ruhsatı için başvururlar. 1940 sonuna kadar FDA'ye 10'u aşkın şirket ruhsat için başvuru yapmıştır (12). Dietilstilbestrolun deney hayvanlarında kanser insidansını artırdığı 1938-1941 döneminde bildirilmiştir (13-16). 1939-40 döneminde yapılan ve yayınlanan bazı çalışmalarda gebeliklerinde DES verilen deney hayvanlarının yavrularında büyük uterus, vajina ve ovaryum yapısal anormallikleri, peniste gelişme bozukluğu ve diğer bazı cinsiyet ve cinsel organ anormallikleri bildirilmiştir (12). Bu anormalliklerin çoğu, doğum sırasında fark edilememekte ancak cinsel olgunluk döneminde fark edilebilmektedir (17). Literatür, ilgili tüm tarafların (ilaç şirketler, şirketlerin desteklediği araştırmacı hekimler, FDA)

DES konusunda yapılan hayvan çalışmalarından zamanında haberdar olduklarını göstermektedir (17). JAMA dergisinin 23 Aralık 1939 tarihli sayısında George N Papanicolaou'nun da üyesi olduğu Kimya ve Eczacılık Konseyinin (The Council on Pharmacy and Chemistry) diethylbestrol konusundaki uyarı yazısı yayınlanır (18): "...*gerek etki gücünün yüksekliği ve gerekse zarar verme olasılığının varlığı nedenleriyle konseyimiz, bu ilacın kullanıma girmesinin şimdilik kabul edilmemesi görüşündedir... yeni çalışmalarla ilaç etkilerinin daha iyi anlaşılması sağlanıncaya kadar bu ilaç hekimler tarafından kullanılmamalıdır.*"

1938 yılı FDA'in yetki gücünün artırıldığı bir yıldır. 1938'de FDA'ye, beş yıllık bir çabadan (politik bir savaştan) sonra ilaç ruhsatlandırma, ilaç endüstrisinden ilacın güvenli olduğunu göstermesini isteme yetkisi verilmiştir (17, 19). Bu yetkiyle güçlenmiş FDA, bu ilacın güvenli olduğunu gösterebilecek bir kanıt olmadığı için bu başvuruları onaylamayacağını 1940 yılı sonunda şirketlere duyurur (12, 17, 19). Şirketler bunun üzerine başvurularını geri çekerler, ortak dosya hazırlayarak yeniden başvurmayı planlarlar. Bir yandan hekimlere ilaç sağlayarak onlara bu konuda destekleyici makale ürettirecekler, diğer yandan da lobcilik yapacaklardır. DES için onay almaya yönelik bu şirketler arası iş birliği, 1951'de resmen kurulacak olan büyük ilaç lobisinin (Big Pharma) çekirdek adını oluşturmuştur (12). İş birliği yapan şirketler, dört şirketin (Lily, Winthrop, Upjohn, Squibb) temsilcilerinden oluşan küçük bir icra komitesi oluştururlar, Amerikan İlaç İmalatçıları Birliği'nin başkan yardımcısı, ünlü ilaç lobicisi Carson P Frailey'i lobicilik çalışmalarını yönetmekle görevlendirirler. Hızlı çalışılır, beş ay sonra lobicilik çalışmalarının yöneticisi Frailey, icra komitesine iyi haberi verir, başvuru yapıldığında FDA'in de artık kendi yanlarında bir güç olduğunu ima eder (12). 257 makalelik bir dosya da oluşmuştur fakat dosyaya hiçbir hayvan çalışması alınmaz, başvuru yapılır. Sonuç olumludur, 19 Eylül 1941'de dietilstilbestrolle dört endikasyon (gonoreye bağlı vajinit, atrofik vajinit, menopoz belirtileri, göğüs engorjmanının önlenmesi amacıyla postpartum laktasyon supresyonu) için FDA onayı çıkar (12, 20). Bu onay, gebelikte kullanılamaması için bir kontrendikasyon uyarısı ile birlikte. Gonoreye bağlı vajinit endikasyonu, penisilin devreye girmesiyle daha sonra iptal edilecektir. Fakat DES, FDA onayı olmaksızın, spontan düşüğün, ölü doğumların ve prematüre doğumların önlenmesi için gebelikte kullanılmaya devam edilir. Gebelikte bu amaçla kullanımı için şirketler bazı hekimlerle birlikte çalışırlar ve gebelikte kullanımını destekleyici bulgular yayınlatırlar (12, 13, 17). Hatta bir şirket, reçetesiz (over the

counter) satışına bile başlar. FDA, bu kullanımları önleyememiştir (17).

Dr. Karl John Karnaky, ilaç endüstrisi ile iş birliği içinde DES'i gebelerde kullanmaya 1939'da başlamıştır. Kullandıkça, DES'in tüm gebeliklerde kullanılmasının aktif savunucusu olmuştur. İlaç endüstrisi ile iş birliğinin başlayışını daha sonra şu sözlerle ifade edecektir: "...ilaç şirketleri Houston'a bana geldiler, beni beslediler, ziyafet çektiler... ve böylece ben DES'i kullanmaya başladım..."—"The drug companies came to Houston, ... fed me and dined me ... and I started using it" (17). Karnaky'nin Squibb firmasına sunduğu ve FDA arşivinde bulunan çalışmalarından biri DES'in 14 normal gebe kadında kullanılmasıyla ilgilidir. Bu 14 kadından ancak 5'i doğuma kadar izlenebilmiştir. Yenidoğan 5 bebekte de göbük etrafındaki alan, areola, koyu pigmentedir ve bebekler annelerine benzer biçimde linea albalıdır. Bu bulgular, DES'in "transplacental" olarak bebeğe geçişinin kanıtıdır fakat hiç dikkate alınmamıştır (17). Karnaky'nin 1946'da yazdığı Squibb firmasına gönderilen ve FDA arşivlerinde bulunan bir mektupta şu ifadeler yer almaktadır: "*Bana daha bir yıl boyunca 25 mg'lık DES tabletlerini göndermeye devam etmenizi diliyorum. Ben stilbestrolle yeni endikasyonlar bulmak üzere oynamaya devam etmek istiyorum. Şahsen bunun muhteşem bir ilaç olduğunu düşünüyorum*" (17).

DES'in gebelerde kullanımı konusunda çalışan ve bu kullanımı tanıtan kişiler arasında Smith çiftinin önemli bir yeri vardır. Harvard Tıp Fakültesinde çalışmakta olan bu araştırmacı çift, dietilbestrol konusunda bir teori geliştirirler; buna göre, spontan düşüğün nedeni östrojen düzeyi düşüklüğüdür, bu durumda progesteron yapımı yeteri kadar uyarılamamakta ve gebelik düşükle sonlanmaktadır, bu durumda DES, östrojen eksikliğini gidererek ve progesteron yapımını uyararak ve artırarak spontan düşüğü önleyecektir. Bazı araştırmacılar bu yaklaşıma karşı çıkarlar, fakat Harvard'ın adı ve Smith çiftinin American Journal of Obstetrics and Gynecology'de yayınladıkları makaleler, FDA'ye ve birçok hekimi ikna etmeye yeter (13, 17). Smithlerin 1946 makalesi (21), 1940-46 döneminde bu konuda yayınladıkları makalelerin yukarıdaki çıkarıma temel olan bulgularını özetlemekte, ayrıca, obez ve diyabetik bir hastaya, onu geç gebelik komplikasyonlarından koruma amacıyla, diyabet kontrolü ve kilo verdirme ile birlikte uyguladıkları profilaktik dietilstilbestrolün tedavi protokolünü tanıtmaktadır. Bu hastada tedavi süresince idrarda pregnandiol düzeyi izlenmiş ve tedavinin, bu düzeyi nasıl yükselttiği sunulmaya çalışılmıştır. Fakat veriler bunu gösterecek özellikte değildir ancak böyle bir olasılığı da akla



getirebilecek özelliktedir. Makaleye göre bu gebelik sağlıklı bir doğumla sonlanmıştır. Bu makale, hekimlere, DES'i, tekrarlayan geç gebelik komplikasyonu öyküsü olanlarda koruyucu amaçla uygulayabilecekleri yeni bir tedavi şekli olarak tavsiye etmekte, kendilerinin bir süredir bu tedaviyi başarıyla denediklerini ve denemeye devam ettiklerini ifade etmektedir. 1947 yılında FDA, temkinlilik ilkesinden vazgeçer ve dietilstilbestrolün gebelikte kullanımına onay verir.

Smithlerin 1948 yılında yayınladıkları makale (22), DES'in geç gebelik komplikasyonlarının önlenmesi veya tedavisi amacıyla, 1943 yılından itibaren farklı eyaletlerden 632 olguya 117 kadın doğum uzmanı aracılığıyla uygulandığını ifade etmekte ve bu tedavinin sonuçlarını vermektedir. Profilaktik kullanımda vakaların %83'si 28 haftayı başarıyla tamamlamış, %72'si miadında canlı doğuma ulaşmıştır. Bu oranlar, kanaması nedeniyle tedavi edilenlerde sırasıyla %78 ve %72 olarak gerçekleşmiştir. Fakat bu oranların bir başarıyı yansıttığını gösterebilecek bir karşılaştırma yapılmamaktadır. Bulguları yayınlanan çalışma, kontrol grubu olan klinik bir deney değildir. Bu nedenle de denenen tedavinin başarısı konusunda bir kanıt sağlamamaktadır.

Smithlerin makaleleri, çoğaltılmış baskı kopyalar olarak doktorlara gönderilir. Yoğun bir reklam ve tanıtım dönemi başlar. DES satışları, yılda 5 milyon tableten düşük iken gebelikte kullanımına FDA ruhsatı çıkması ve bu makalelerin ardından hızlı bir artışla yılda 30 milyon tableti geçer. Oysa DES'in etkili olduğunu gösteren bir tek kontrollü çalışma bile yoktur, DES'in transplacental geçişini kanıtlayan bulgular ise vardır (17).

### **DES'in Gebelikte Kullanımı Koruyucu veya Tedavi Edici Yönde Etkili Miydi?**

Smithlerin gebelikte kullanılan DES'in progesteron miktarını artırdığı şeklindeki buluşu, diğer araştırmacılar tarafından gecikilmeksizin inceleme konusu yapılır. Davis ve Hugo, 1947 ve 1948'de yayınladıkları çalışmalarla gebelikte kullanılan DES'in progesteron miktarını artırmadığını gösterirler (23, 24, 25). Önerilen tedavinin teorik dayanağı yıkılmıştır.

DES'in spontan düşüklere önlenmesindeki etkinliğini test eden büyük ölçekli bir plasebo kontrollü klinik deney 1953 yılında Dieckmann ve arkadaşları tarafından yapılır (23). Yaklaşık 2 bin kadın, -geliş sırasına göre- biri ilaç grubuna, onu izleyen diğeri plasebo kontrol grubuna olmak üzere iki gruba dağıtılırlar. Çalışmada iki tarafın da körlüğü güvenceye alınmıştır. 1950 Eylül'ünde başlayan çalışma 1952 Kasım'ına kadar sürer. 1953 yılında yayınlanan bu çalışma, DES'in iddia edilen yararları sağlamadığını (düşükleri, ölü doğumları, prematüre doğumları ve gebelik toksemilerini önlemediğini) açıkça gösterir. Hatta çalışma bulgularına göre dietilstilbestrol kullanan grupta prematürelilik oranı hem primiparlarda hem de multiparlarda anlamlı düzeyde daha yüksektir. Araştırmacılar, beklenenin aksine DES'in prematüre doğumu artırıcı yani zarar verici olduğu çıkarımını yaparlar. Gebeliğin sürüş süresi de DES kullanan grupta anlamlı düzeyde daha düşük gerçekleşir. DES kullanan kadınlarda, kontrol grubuna göre düşüklere de daha yüksek oranda bulunur. Bu araştırma makalesinin giriş bölümünde yaklaşık altı ay önce yayınlanmış ve bu konuda yapılmış bir başka kontrollü klinik deneye (26) atıfta bulunularak, O deneyin de

DES'in vajinal kanser yapıcı etkisi, kullanımına başlanmasından ancak 20-30 yıl sonra ve ilacı kullananların kızlarında anlaşılabilmiştir. Bu ilacın üreme organı anormallikleri dâhil üremeye ilgili çok sayıda istenmeyen sonuca yol açabildiği ancak vajinal kansere neden olduğunun anlaşılmasıyla başlayan uyanıklığın tetiklediği kohort tipi araştırmalarla ortaya çıkarılabildiği. Bu örnek, bir ilacın yan etkilerin anlaşılması yönünden doktorların bireysel tecrübelerinin ve sistemik olmayan gözlemlerinin ne kadar yetersiz kaldığını göstermektedir. Eğer vajinal kansere neden olmasaydı, DES ile ilgili yan etkileri belki de hala bilemeyecektik ve ilaç kullanımı sürebilecekti.



iddia edilen yararlı etkileri teyit etmediği ifade edilmiştir. Böylece DES'in gebelikte kullanılmasının beklenen yararı sağlamadığı kontrollü klinik deney ile 1953 yılında ikinci kez bulunmuş olmaktadır. Dieckman'ın dietilstilbestrolün gebelikte kullanımının etkisizliğini bildiren bu çalışmasının verileri, 1978 yılında Brackbill ve Berendes tarafından yeniden analiz edilmiştir. Bu yeni analiz, bu çalışmanın verilerinin DES'in olumsuz etkilerini, makalede ifade edildiğinden daha güçlü gösterdiğini rapor etmiştir (13,27).

### **DES'in Etkisizliği Hatta Zararlı Olduğu Gösterildikten Sonrası Neler Oldu?**

Dieckmann'ın çalışması sonrasında dietilstilbestrol satışları azalır (13). 1960'lı yılların başlarında yeniden 1947 öncesi düzeylerine gerileyecektir. İddia edilen etkileri sağlamadığı gösterilmiş olmasına rağmen satışlardaki bu gerileme döneminde de şirketler gebelikte kullanımın sürmesi için pazarlamayı sürdürürler. 1957'de Journal of Obstetrics and Gynecology dergisinde yayımlanmış ve dietilstilbestrolün tüm gebeliklerde kullanımını teşvik eden bir reklamda sağlıklı bir bebek görünümünün ön planında şu sözler yer almaktadır (28): "Düşük, ölü doğum ve erken doğumu önlemek için: Evet... Des Plex. Tüm gebeliklerde rutin profilaksi için tavsiye edilir. ...1200 hastalık bir seride %96 canlı doğum ...Daha büyük ve güçlü bebekler ...Gastrik veya başka yan etki olmaksızın..." DES, gebelikte önerilen bazı vitamin preparatları içinde de yer

almakta, bu yolla bir vitamin bileşeni gibi reçetesiz satışlar aracılığıyla da pazarlanmakta ve kullanılmaktadır. Bu bilgiler FDA'yi bu ilacın gebelikte kullanımını durdurması için harekete geçirememiştir. Hatta 1952 yılında FDA bu ilacı yeni ilaçlar kategorisinden çıkarmış, bir başka deyişle güvenli kabul etmiştir, 1971'ev kadar sürecek olan bu durum, ilaç imalatçıların, bu ilacın etkililiği ve eminliği konusunda FDA'ye veri sunma ihtiyacını ortadan kaldırmıştır (29).

1940 yılından itibaren gebeliğinde dietilstilbestrol kullanmış Amerikalıların sayısı 5-10 milyon olarak tahmin edilmiştir (11). Mayo Kliniği kayıtlarına göre 1943-59 döneminde gebeler arasında dietilstilbestrol tedavisi verilmiş olanların oranı %7 olarak bulunmuştur, gebelerde kullanım oranı yıllara göre %2 ile %19 arasında değişmiştir (11). Dietilstilbestrol kullanımının en yaygın olduğu yıllar Mayo kliniğinde 1946-50, Boston General Hospital'da 1952-53, Wisconsin'deki Gunderson Hastanesinde 1964 yıllarıdır (11).

ABD'de FDA'nin DES'in gebelikte kullanımını 1971'de durdurmasına karşın, ilaç endikasyonlar için piyasada bulunduğundan, bazı hekimler gebelikte kullanımını sürdürürler. FDA, memelerdeki engorjmanın önlenmesi amacıyla DES'in ve diğer östrojenlerin laktasyonda kullanımını 1978'de durdurmuştur (20). Avrupa'da gebelik döneminde DES'e maruz kalan bebek sayısı 2-4 milyon olarak tahmin edilmektedir (13). Gebelikte kullanımı Avrupa ülkelerinde de 1971'i izleyen dönemde ilaç kurumları

tarafından yasaklanacaktır (13). Fakat bu yasaklamalar 1980'li yıllara uzayan gecikmelerle gerçekleşmiştir. Avustralya'da da gebelikte DES kullanımı yaygın olarak gerçekleşmiştir. Bazı Güney Amerika ve Afrika ülkelerinde de kullanıldığı bildirilmiştir. Türkiye'de gebelikte DES kullanımı konusunda dijital kaynaklarla bir bilgiye ulaşılamamıştır. Bu nedenle bu öykünün Türkiye ayağı incelemeye açıktır. DES'i pazarlamayı sürdüren son ilaç şirketi Ely Lily 1997'de imalatı ve pazarlamayı durdurur (20).

DES öyküsü, DES'ten zarar görmüş DES anneleri, DES kızları ve DES torunları tarafından yazılmaya devam etmektedir. DES Eylem Grubu olarak örgütlenen ve kendilerini bir internet sitesi (desaction.org) ile duyuran bu grup, bir yandan hukuk mücadelelerini sürdürürken diğer yandan farkındalık yaratma çalışmalarıyla dünya insanlarını benzer ilaç felaketlerinden korumaya çalışmaktadırlar. DES kızları ve torunları yaşadıkları trajediyi, yeni ortaya çıkabilecek sonuçları yönünden literatürden izlemekte ve yeni ortaya çıkan bilgileri birbirleriyle paylaşmaktadırlar (30)

DES 1940'lı yıllardan itibaren, eti gıda olarak kullanılan hayvanlarda (tavuk, dana benzeri) büyümeyi hızlandıran ilaç olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Tavuklar için kullanımı; bunlara bakan işçilerde göğüslerde büyüme, sterilite ve empotans sorunlarının ortaya çıkması sonucu 1959 yılında FDA tarafından yasaklanmıştır. Büyük baş hayvanlarda aynı amaçla kullanımı çok yaygın bir biçimde sürmüştür, O da 1979'da yasaklanmıştır (31). Fakat hayvanlarda büyütücü olarak yasa dışı kullanımı günümüzde bile hala sürmektedir. Bazı araştırmalar, bu amaçla kullanımın Türkiye'de de sürdüğünü göstermektedir (32, 33).

### **Alınacak Dersler ve Bazı Sonuçlar**

1) DES'in vajinal kanser yapıcı etkisi, kullanımına başlanmasından ancak 20-30 yıl sonra ve ilacı kullananların kızlarında anlaşılabilmiştir. Bu ilacın üreme organı anormallikleri dahil üremeye ilgili çok sayıda istenmeyen sonuca yol açabildiği ancak vajinal kansere neden olduğunun anlaşılmasıyla başlayan uyanıklığın tetiklediği kohort tipi araştırmalarla ortaya çıkarılabilmektedir. Bu örnek, bir ilacın yan etkilerin anlaşılması yönünden doktorların bireysel tecrübelerinin ve sistemik olmayan gözlemlerinin ne kadar yetersiz kaldığını göstermektedir. Eğer vajinal kansere neden olmasaydı, DES ile ilgili yan etkileri belki de hala bilemeyecektik ve ilaç kullanımı sürebilecekti.

2) İlaç yan etkileri yönünden hayvan deneyleri bulguları öğreticidir. DES'in

hamilelikte kullanımının yol açtığı sorunlar, deney hayvanlarında gösterilen sorunlardır. DES'in Deney hayvanlarında kullanılmasının etkilerini araştıran çalışmalar dikkate alınsaydı DES trajedisi yaşanmazdı.

3) FDA'in bu ilacı ruhsatlandırmada ilk önce gösterdiği temkinlilik ilkesini bu örnek haklı çıkarmıştır. Fakat FDA bu ilkeyi sürdürmemiştir. Şirketler, lobcilik çalışmaları ve yanlış araştırma makaleleriyle FDA'ı bu ilkedden uzaklaştırabilmişlerdir. FDA'in bu konudaki zayıflığı ilacın etkisizliği sonrasında da sürebilmiştir. FDA gereğini yapamadığı gibi diğer ülkelerin ilaç kurumları da bu konuda kötü bir sınav vermişlerdir. Kamu adına düzenleme yetkisi verilmiş ilaç kurumlarının, bu yetkilerini kamu sağlığına hakıyla koruyabilecek düzeye çıkarmak, tüm toplumlar için bir halk sağlığı sorumluluğudur. Güç ve kazanma hevesi yan yana geldiğinde lobcilik toplumlara zarar veren bir mekanizma olarak işlemektedir.

4) DES'in hamilerde kullanılmasına ve bir umut olarak ortaya çıkmasına aracılık edecek argümanlar ve bunları destekleyecek bulgular, şirket desteği ile araştırmacı hekimler tarafından sağlanmıştır. Ünlü dergilerde yayınlanan makaleler bu işe aracılık etmiştir. Bu ilaçları yeterli kanıt yokken reçete edenler, etkisizliği anlaşıldıktan sonra da reçete etmeye devam edenler hekimlerdir. Bu tarihi örnekte de kazanma oyunu hekimler ve dergiler üzerinden oynamıştır. Reklam ve tanıtım çalışmalarıyla şekillendirilen akıma dayalı uygulamalarının yerini kanıta dayalı uygulamalar almalıdır.

Toplatılan İlaç Öyküleri (2.Kısım), "Rofecoxib" in öyküsü olacaktır.

## Kaynaklar

- 1) Freudenberg N. *Lethal But Legal: Corporations, Consumption, and Protecting Public Health*. 2014. Oxford University Press.
- 2) Göttsche P. *Deadly Medicines and Organised Crime: How Big Pharma has Corrupted Healthcare*. 2013, Radcliffe Publishing, London –Newyork.
- 3) Lazarou J , Pomeranz BH , Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-Analysis of Prospective Studies . JAMA . 1998 ; 279 ( 15 ) : 1200–1205.
- 4) U.S. Food and Drug Administration. *FDA's Safe Use Initiative: Collaborating to Reduce Preventable Harm from Medications*. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services; November 4, 2009.
- 5) Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of The Vagina. *NEJM* 1971;284:878-81).
- 6) [desaction.org/wp-content/uploads/Mom-Connected-DES-to-Cancer.jpeg](http://desaction.org/wp-content/uploads/Mom-Connected-DES-to-Cancer.jpeg) (Erişim Tarihi: 27.07.2017)
- 7) Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al. *Adverse Health Outcomes in Women Exposed in Utero to*

Tablo 1: Üç Kohort Çalışmasının Sonuçlarını Derleyen Bir Metaanalize Dayalı Olarak İntrauterin Diethylstilbestrol Maruziyetine Göre Görülme Hızları

	DES'e intrauterin maruz kalmış olanlar (%)	DES'e intrauterin maruziyeti olmayanlar (%)
İnfertilite	33,3	15,5
Spontan düşük	50,3	38,6
Dış gebelik	14,6	2,9
İkinci üç ayda gebeliğin sonlanması	16,4	1,7
Preterm doğum	53,3	17,8
Preeklampsi	26,4	13,7
Ölü doğum	8,9	2,6
Yenidoğan ölümü	7,8	0,6
Erken menopoz	5,1	1,7
Servikal intraepitelyal neoplazi evre ≥2	6,9	3,4
Vajinal kanser	0,1	0,0
Meme kanseri, 40+ yaş	3,9	2,2

*Diethylstilbestrol*. *New England Journal of Medicine* 2011; Published Online October 6, 2011.

8) Jefferies JA, Robboy SJ, O'Brien PC, Bergstrahl E J, Labarthe DR, Barnes AB, et al. *Structural Anomalies of The Cervix and Vagina in Women Enrolled in The Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project*. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:59-66.

9) Baird DD, Newbold R. *Prenatal Diethylstilbestrol (DES) Exposure is Associated with Uterine Leiomyoma Development*. *Reprod Toxicol*. 2005.;20(1):81-4.

10) Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, et al. *Urogenital Abnormalities in Men Exposed to Diethylstilbestrol in Utero: a Cohort Study*. *Environmental Health* 2009; 8:37

11) International Agency for Research on Cancer. *A Review Of Human Carcinogens. Part A: Pharmaceuticals / IARC Working Group on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2008: Lyon, France)*

12) Barbara Seaman. *The Greatest Experiment Ever Performed on Women*. Hyperion, Newyork, 2003.

13) Ibarreta D, Swan SH. *The DES Story: Long Term Consequences of Prenatal Exposure*. In *Late Lessons from Early Warnings: The Precautionary Principle 1896-2000*. European Environment Agency, Copenhagen, 2001

14) Lacassagne, A., 1938. 'The Appearance of Mammary Adenocarcinomas in Male Mice Treated by A Synthetic Estrogenic Substance', *Weekly Reports of the Society of Biology and of its Affiliates*, Vol. 12, pp. 641–643.

15) Geschickter, C. F., 1939. 'Mammary Carcinoma in The Rat with Metastasis Induced by Estrogen', *Science* Vol. 89, pp. 35–36.

16) Shimkin, M. B. and Grady, H. G., 1941. 'Toxic and Carcinogenic Effects of Stilbestrol in Strain C3H Male Mice', *J. Nat. Cancer Inst.* Vol. 4, p. 55.

17) Nancy Langston, "The Retreat from Precaution: Regulating Diethylstilbestrol (DES), Endocrine Disruptors, and Environmental Health," *Environmental History* 13 (January 2008): 41-65.

18) Council on Pharmacy and Chemistry. *Stilbestrol: a Preliminary Report of The Council*. *JAMA* 1939;113: 2312.

19) Letter, Walter Campbell, Commissioner of FDA, to Merck & Co, re NDA 4076, 11/3/41. In (FDA, National Archives and Records Administration at College Park, Maryland. RG 88, Records of The Food and Drug Administration, A1, Entry 5,

*General Subject Files, 1938-1974. 1941. Folder 526.1 Nov-Dec.*

20) [en.wikipedia.org/wiki/Diethylstilbestrol](http://en.wikipedia.org/wiki/Diethylstilbestrol) (Erişim Tarihi: 27.07.2017)

21) Smith OW et al. *Increased Excretion of Pregnanediol in Pregnancy from Diethylstilbestrol with Special Reference of Late Pregnancy Accidents*. *Am. J. Obst &Gynec* 1946;51(3):411-415.

22) Smith OW, Mass B. *Diethylstilbestrol in The Prevention and Treatment of Complications of Pregnancy*. *Am. J. Obst&Gynec* 1948;56:821-34.

23) Dieckmann WJ et al. *Does The Administration of Digethylstilbestrol During Pregnancy Have Therapeutic Value*. *Am. J. Obst &Gynec* 1953;66(5):1062-1075.

24) Davis MA, Fugo NW. *Does Administration of Diethylstilbestrol to Pregnant Women Result in Increased Pregnanediol?* *Proc Soc Exp Biol Med*. 1948 Dec;69(3):436-8.

25) Davis MA, Fugo NW. *Effects of Various Sex Hormones on Excretion of Pregnanediol Early in Pregnancy*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1947, 65(2):283-289.

26) Ferguson JH. *Effects of Stilbestrol on Pregnancy Compared To The Effect of Placebo*. *Am. J. Obst &Gynec* 1953;65(3):592-601

27) Brackbill Y, Berendes HW. *Dangers of Diethylstilbestrol: Review of A 1953 Paper: Letter to The Editor*. *Lancet* 1978;2:520.

28) [yalescientific.org/2009/02/determining-the-effects-of-desplex/](http://yalescientific.org/2009/02/determining-the-effects-of-desplex/) (Erişim Tarihi: 27.07.2017)

29) Roberts BS, Royster CF. *DES and the identification problem*. *Akron Law Review*. 1983;16(3):447-470.

30) [desaction.org/what-is-des/](http://desaction.org/what-is-des/) (Erişim Tarihi: 27.07.2017)

31) USDHHS. *Report on Carcinogens: Twelfth Edition*, 2011.

32) Sever E, Okumuş B, İnce S. *Erzurum Yöresinde Satışa Sunulan Kırmızı Etlerde 17 β-östradiol, Diethylstilbestrol ve Zeranol Kalıntılarının Araştırılması*. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Der.* 18 (2): 267-272, 2012.

33) Nazlı B, Çolak H, Aydın A, Hampikyan H: *The Presence of Some Anabolic Residues in Meat and Meat Products Sold in Istanbul*. *Turk J Vet Anim Sei*, 29,691-699,2005.