



Çıkar İlişkisi ve Çıkar Çatışması

Prof. Dr. Hamdi Akan
Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Tıpta çıkar ilişkisi ya da çıkar çatışması konusu genellikle gündemimizde pek yer almayan, ancak gazete sayfalarına düşünce çok konuşulan konulardandır. Çıkar çatışması tanım olarak “maddi çıkar gibi ikincil çıkarların kişinin birincil çıkarlarını göz ardı etmesine yol açması” olarak tanımlanabilir. Öncelikle vurgulanması gereken konu, maddi çıkar tanımının sadece kişisel parasal ilişkileri kapsamadığıdır; mesleki ilerleme olanakları, kişisel gelişme şansı veya arkadaş ya da aile bireylerine yapılan destekler bu kapsam içerisinde değerlendirilmelidir. Birincil çıkarlar ise önce hastanın sağlığı ve esenliği, bilimsel tutarlılık ve eğitim kalitesi olarak sıralanabilir.

Tıpta çıkar çatışması yalnız söylemde kalan bir konu olmayıp çeşitli kanıtlarla da gösterilmektedir. 1998 yılında *The New England Journal of Medicine* (NEJM) dergisinde yayınlanan bir çalışmada o dönemde çok popüler olan kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan çalışmaların yazarlarına bir anket gönderilerek endüstri ile olan ilişkileri sorgulanmıştır. Yanıt veren 69 yazardan 24 tanesi bu ilaçlar hakkında olumlu, 15'i nötr, 30'u ise eleştirel görüş bildirmiştir. Bu yazarların endüstri ile ilişkileri değerlendirildiğinde olumlu görüş bildirenlerin endüstri ile olan ilişkileri ile olumsuz ya da nötr görüş bildirenler arasında anlamlı fark bulunmuştur. Yine aynı yıl, *Journal of The American Medical Association* (JAMA) dergisinde yayınlanan bir çalışmada sigara içiciliği ile ilgili 106 derleme incelenmiştir. Bu derlemelerin %37'sinde pasif içiciliğin zararlı olmadığı belirtilmektedir. Makale kalitesi, hakem, yayınlanma yılı gibi faktörler göze alınarak yapılan çoklu regresyon analizinde (*multiple regression analysis*), yazarın değerlendirmesindeki en önemli faktörün, yazarın tütün endüstrisi ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Aradan geçen yıllarda değişen fazla bir şey olmadığı görülmektedir. 2003 yılında yine JAMA dergisinde yayınlanan bir çalışmada endüstri tarafından destekli 11 çalışma, desteksiz 11 çalışma ile karşılaştırılmış ve sponsorlu çalışmalarda endüstri lehine sonuç bulma şansının, sponsorsuz olanlardan 4 kat fazla olduğu görülmüştür.

Bazen bu ilişkiler garip boyutlara ulaşmakta ve gazetelere yansiyabilmektedir. Bunlara tipik bir örnek HIV için aşı geliştiren ve bir ABD üniversitesinde bu aşının denenmesi hakkında bir çalışma yaptıran bir ilaç firmasının, çalışma sonuçlarının yayınlanmasını engellemeye çalışması ve üniversite-

ye karşı 7 milyon dolarlık dava açmasıdır. Sorun aşının yararlı bulunmamasıdır.

Dünyadaki ilaç geliştirme politikaları ve sektör-akademi ilişkilerine bakıldığı zaman çıkar ilişkisinin kaçınılmaz, hatta doğal olduğu düşünülebilir. JAMA 2003'te yayınlanan bir yazıda belirtildiği üzere, ABD'de araştırmacıların dörtte biri farmasötik destek almakta, yarısı “araştırma ile ilgili hediye” almaktadır, önemli dergilerde yayınlanan 789 makalede yapılan incelemeye göre, ana araştırmacıların üçte biri çıkar ilişkisine sahiptir (patent, hisse, danışma kurulu üyeliği, firma çalışanı). Yine NEJM'de dergi editörlerinin yayınladığı ortak yazıya göre, ABD'de yeni ilacı piyasaya çıkarma maliyeti 500-1.000 milyon Amerikan dolarıdır (USD). Bu masrafları kontrol etmek için sözleşmeli araştırma kuruluşları (SAK) kullanılmakta ve aslan payını bu kuruluşlar almaktadır. 2000 yılında SAK'lar araştırma burslarının %60'ını alırken, akademik araştırmacılar %40'ını almışlardır.

Bu aşamada düşünülmesi ve tartışılması gereken çıkar ilişkisi ve çıkar çatışması kavramlarıdır. Acaba tüm çıkar ilişkileri kaçınılmaz olarak çıkar çatışması doğurur mu, yoksa bunlar bağımsız kavramlar mıdır? Çıkar ilişkisi çıkar çatışmasına nasıl dönüşmez?

Bazen ileri sürüldüğü gibi, çıkar ilişkisini bir suç olarak ele almak doğru olmasa gerektir. Tıp pratiğinde çok sayıda çıkar ilişkisi doğuran süreç vardır: sempozyum, toplantı destekleri, konuşma yapma ücretleri, eğitim toplantıları için alınan destek, firma araştırma fonları, danışma/konsültasyon desteği ve Türkiye için pek geçerli olmasa da, çalışma sonuçlarından olumlu ya da olumsuz etkilenecek bir firmada çalışmış olmak veya çalışma sonuçlarından olumlu ya da olumsuz etkilenecek bir firmada hisse ya da pay sahibi olmak gibi. Kapsamı genişletirseniz, klinik araştırmaya katılıp hasta başı ödeme almak da “çıkar ilişkisi” içerisine girebilir.

Sağlık hizmetleri bu kadar masraflı olmaya devam ettiği ve desteksiz olarak kendini idame ettiremediği sürece bu ilişkiler olacaktır. Ancak burada başta belirttiğimiz tanımı hatırlamak yerinde olur. Çıkar çatışması, maddi çıkar gibi ikincil çıkarların kişinin birincil çıkarlarını göz ardı etmesine yol açmasıdır. Bu olmadığı sürece çıkar ilişkisi suç değildir.

Bu süreçlerde en çok etkilenen ya da bu sorunun tarafı olan unsurlardan birisi de tıp dergileridir. 2000'li yılların sonuna doğru *Rofecoxib* adlı ilacın başına gelenler ve bu ilaçla ilgili klinik araştırmaların soruşturulması sonucu açığa çıkanlar bu konuya iyi bir örnektir. Bu araştırmalar sonucu “hayalet yazarlık” kavramı tıp literatürüne kazandırılmıştır. Konu ile ilgili 96 yayın içinde, klinik araştırma olanların %92'si (22/24), derlemelerden ise yalnız %50'si firma ilişkisini açıklamıştır. Makalelerin önemli bir bölümü profesyonel makale yazma şirketleri tarafından konu ile ilgili olmayan yazarlara yazdırılmış, bu yazarlara ve akademiden olup da çalışmada yer almayan doktorlara da makalelerde yer verilmiştir. Daha da ciddi ilacın olumsuz etkilerini gösteren yayınlar gizlenmiştir.

Dergilerin bu tip sorunlarla karşılaşmalarının belirli sebepleri vardır: özellikle sponsorlu randomize çalışmaların reprintleri büyük gelir getirmekte, olumlu sonuç veren çalışmalar daha çok ilgi çekmektedir. Ayrıca alınan reklamlar derginin devamlılığını sürdürebilmesi için gereklidir ve yine sponsorlu ekler ciddi bir gelir kaynağıdır. Dergiler bu nedenlerle genellikle olumlu sonuç veren çalışmaları yayınlama eğilimi gösterirler. 2009 yılında *Archives of Internal Medicine*'de yayınlanan ve 2008 yılında dergiye gelen 100 yazının analizinin yapıldığı bir yazıya göre, hakeme gönderilen çalışmaların pozitif sonuç verenlerinin %83'ü yayımlanmıştır. Hakemlere yalnızca 3 negatif sonuçlu çalışma gönderilmiş ve bunlardan 1 tanesi yayımlanmıştır. Dergiye gönderilen negatif sonuçlu çalışmaların yayımlanma oranı %5,3'tür.

Konunun ciddi boyutlara taşınması sonucu daha önce “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar” (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*) olarak bilinen ve dergicilikteki temel kuralları belirleyen kılavuzu yayınlayan dergi editörleri, bu kurallara ek olarak aşağıdaki maddeleri içeren metni kaleme almışlardır:

- Editörler olarak, araştırmacıların verileri bağımsız olarak incelemelerini önleyen veya sponsorun onayını almadan yayınlamalarını engelleyen her türlü anlaşmaya karşıyız.
- “*Uniform Requirements for Manuscripts*

Submitted to Biomedical Journals” bu amaçla değiştirilecektir.

- Buna göre çalışmanın yazarı, çalışmanın tüm sorumluluğuna sahip olduğuna, veriye tam ulaşabildiğine ve yayın konusunda kontrole sahip olduğuna dair bir yazı imzalayacaktır. Sponsor belirli bir süre içerisinde yazıyı inceleme hakkına sahiptir.

Günümüzde pek çok kaliteli tıp dergisine yazı gönderirken veri kontrolünü ve çıkar ilişkisini belirleyen “şeffaflık açıklaması”, “çıkar ilişki formu” gibi belgelerin yazarlar tarafından imzalanması zorunludur. Bu formlarda belirtilenler genellikle yayınlanan makalelerde yer almakta ve herkes tarafından görülebilmektedir.

Çıkar çatışması nasıl önlenecek?

Bu sorunun kontrolü ya da tamamen önlenmesi çok zordur, ancak en kritik ilk aşama önlemi “şeffaflık” olmalıdır. Bu konuda tüm kurumlar gereken politikaları oluşturmak ve bunları uygulamakla yükümlü olmalıdır. Bu alanda bazı somut adımlar atmak mümkündür. Yapılacak ilk iş şeffaf olmak, yani çıkar ilişkisini açıklamaktır. Bu açıklamaya yazarlar, editörler, dergi hakemleri, ruhsat komisyonları ve Etik Kurullar dahil olmalıdır. Çalışma başlamadan önce çalışmaların herkes tarafından görülebilecek açık bir veri tabanına kaydedilmesi önemlidir. Bunun en iyi örneği *clinicaltrials.gov* internet sitesidir. Ayrıca, tüm yazarlar yazarlık kriterlerine sahip olmalıdır. Dergiler, yazarların çıkar çatışma durumlarını ve çalışmanın desteklerini açıklamalı ve yazıları değerlendirirken bunları dikkate almalıdır. Destekleyici firma veri toplama, izleme ve yayın aşamalarında görev almamalı; dergiler firmalardan bağımsız çalışan istatistik uzmanı çalıştırmalı; yazarlar, hakemler, editörler için denetim mekanizmaları geliştirilmeli; toplantı ve kursların içeriğine destekleyici firmalar müdahale etmemeli ve sektör-doktor ilişkisi etik kodları belirlenmelidir. Türkiye’de Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD) tarafından oluşturulan etik kodlar bu anlamda önemli bir işleve sahiptir.

Bu konunun önem kazanması ile birlikte pek çok kurum ve kuruluş önceden önlemlerini almaya başlamıştır. 2000 yılında Duke Üniversitesi tüm

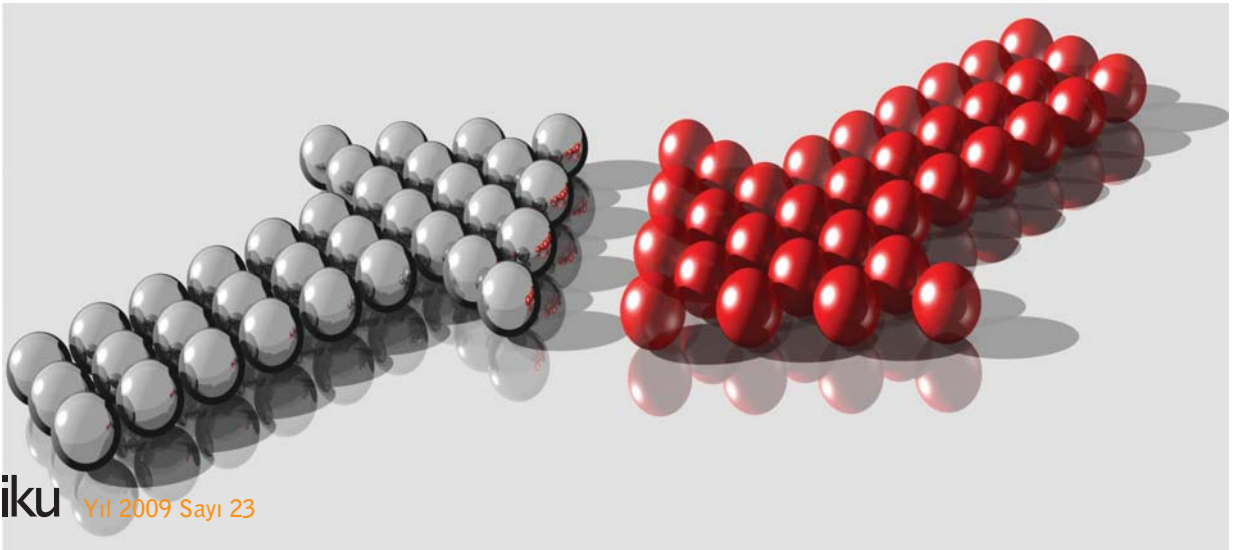
araştırmacılarına “destek alıp almadıklarını” sormaya başlamış, daha sonraki yıllarda sorular giderek ayrıntılı hale gelmiş ve bu veriler üniversitenin internet sitesinde yayınlanmaya başlamıştır. Minnesota Üniversitesi ise bu uygulamaya 1997 yılında başlamıştır.

Kurumlar bunları yaparken yasa koyucular da yavaş yavaş bu konuya önem vermeye başlamıştır. 2000 yılı başlarında ABD’de Senatör Charles Grassley Kongreye, Harvard’da çalışan 3 psikiyatristin 7 yılda 4 milyon dolar alıp, bunu bildirmediğini açıkladı. Oldukça ses getiren bu açıklamanın ardından ABD’de ilaç sektörü ile doktorların ilişkilerini düzenleyen ve “Sunshine Act” adı verilen bir dizi yasanın arasında çıkması beklenen bir yasa teklifi kongreye sunuldu. 2009 yılında görüşülen bu yasanın temel 4 unsuru vardır. Bunlar açıklama, şeffaflık, sınır ve yaptırımdır. Buna göre 2011 yılından sonra ilaç sektörü doktorlara yaptıkları tüm ödemeleri açıklayacak ve aynı yıl sonunda bu ödemeler herkesin ulaşabileceği bir internet sitesinde yayınlanacaktır. Açıklama, 1 takvim yılı içerisinde 500 USD üzerinde toplam ödeme varsa yapılacak; 25 USD altı ödemelerin açıklanmasına gerek olmayacaktır. Ancak, daha yasa çıkmadan bazı ilaç firmaları önlemlerini almaya başlamıştır. Önce Lilly firması ardından da Pfizer firması, doktorlara yaptıkları ödemeleri bir internet sayfasında açıklayacaklarını belirtmişlerdir. Bu ödemeler genellikle konsültasyon, sunum ve araştırma amaçlı ödemelerdir.

Çıkar ilişkisi ve çıkar çatışmasına konu olan önemli bir alan da, firma destekli toplantılardır. Bu konu da yine ABD’de özel bir önem kazanmaktadır. ABD’de board sınavını geçip, sertifika sahibi olanlar belirli aralıklarla bu sınavı yenilemek ya da katıl-

dıkları toplantılarda sürekli eğitim kredisi (*continuing medical education-CME*) almak zorundadır. 2007 yılında ABD’de bu toplantılara harcanan 2,57 milyar doların yaklaşık yarısı ilaç firmalarından gelmiştir. Bu toplantıları koordine eden kuruluş olan *Accreditation Council for Continuing Medical Education* (ACCME), bu desteğin toplantı içeriklerini etkilediği ve sağlık sorunlarının giderilmesi için geniş perspektifte ve alternatifli düşünmeyi önlemeye başladığını belirtmektedir. ACCME, bu desteğin sonlandırılmasının düşünülmeyeceğini ancak bu alanda reformlar yapılması gerektiğini belirtmiştir. Tıp Enstitüsü (*Institute of Medicine*) de 2009 yılında bu konuda öneriler yayınlamıştır. ACCME finansal ilişkinin çıkar çatışmasına dönmesi için 2 koşul birden aramaktadır: ticari bir niteliği olan finansal ilişki ve bu ticari ilişkinin, ilgili ürün ve hizmetleri ilgilendiren toplantıyı etkileme potansiyeli. Bunun önlenmesi için ACCME, toplantıda aktif rol alan herkesin bu ilişkiyi açıklaması ve açıklayanların görev alması ile bu ilişkiyi tanımlayacak ve çözecek mekanizmalar kurulmasını önermektedir. ACCME ilişki açıklanmasında (olmadığının da) aktiviteden önce dinleyenlere açıklama yapılmasını ve ticari desteğin niteliğinin belirtilmesini önermektedir. Buna benzer uygulamalar Türkiye’de de yapılmaktadır. 2008 yılında düzenlenen Türk Hematoloji Derneği Kongresi’nde konuşmacılar konuşmalarına başlamadan önce bu ilişkilerini açıklayan bir slayt sunmuşlardır.

Bu tip ilişkiler bazı değerlendirme kurullarında da önem kazanmaktadır. Ruhsat komisyonları, Etik Kurullar bunlara örnektir. NEJM’de yayınlanan bir çalışmada ABD’de Kurumsal Gözden Geçirme Kurulu (*Institutional Review Board-IRB*) adı ile çalışan Etik Kurul üyelerine bir anket gönderilmiştir.



Tablo 1. Etik Kurul üyeleri ve çıkar ilişkisi anket yanıtları

Endüstri ile ilişkiniz var mı?	%36 Evet		
Bu ilişki kararlarınızı etkiler mi?	%85,5 Hayır	%11,9 Nadir	%2,4 Bazen
Son 1 yılda ilişkiniz olan firmaya ait dosya incelediniz mi?	%15,1 En az 1 tane		
Eğer varsa, çıkar ilişkisi açıklaması yaptınız mı? (78 üye)	%57,5 Evet	%19,2 Bazen	%23,1 Hayır
O dosya ile ilgili kararlara katıldınız mı?	%64,5 Hayır	%16,1 Seyrek	%19,4 Evet
Endüstri ile ilişkisi olanların etik kurul üyesi olması yararlı mı?	>%70 Evet		

100 akademik kurumda bulunan 893 Etik Kurul üyesine sorulan sorular ve yanıtları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuçta yapılan yorumda, bu tip ilişkinin kaçınılmaz olduğu ancak mutlaka açıklanması gerektiği belirtilmektedir. Çıkar ilişkisi varsa, bu kişilerin kararlara katılmalarının yasalara ya da etiğe aykırı olduğunun bilinmesi gerektiği, ancak Etik Kurulların bunu belirleyecek süreçlere sahip olmadığı ve Etik Kurul üyelerinin bu süreçler hakkında bilgi sahibi olmadığı vurgulanmaktadır. Genelde, bir firma ile finansal ilişkisi olan büyük çoğunluk ilgili firma dosyalarına bakmamaktadır. Ancak, bu ilişkinin yararlı olduğu durumlar da vardır. Bu kişiler deneyimleri nedeni ile daha doğru yorum yapabilme becerisine sahiptir. Bu nedenle bu ilişkiye sahip üyelerin dışlanmasının sakıncalı olduğu ortak görüştür. Daha önce de vurguladığımız gibi çıkar ilişkisinin maddi olması şart değildir. Araştırmacı ile aynı kurumda çalışıyor olmak, sponsor ile çalışıyor olmak, araştırmacıların iş arkadaşı/dostu olmak, sponsor ya da araştırmacının akrabası olmak, araştırmacı ya da sponsorun rakip kurumunda çalışıyor olmak ve kendi öğrencisinin projesini değerlendirmek gibi ilişkiler de bu kapsama girer.

Türkiye'de durum

1993 yılında yayınlanan ilk İyi Klinik Uygulamalar Yönetmeliği'nde bu konulara kısaca değinilmektedir. Ancak, 2009 yılında yayınlanan Klinik Araştırmalar hakkında yayımlanan yeni yönetmelikte üçüncü ve dördüncü bölümlerde "Araştırmanın destekleyicisi ile ilişkisi olan veya

incelenen araştırmada görevi bulunan üye, bu araştırmanın Etik Kuruldaki tartışmalarına katılmaz" denmektedir.

Sonuç

Çoğu durumda çıkar ilişkisini ortadan kaldırmak mümkün değildir ancak olduğu zaman ortaya çıkmalı, açıklanması için gerekli girişimler yapılmalı ve etkilerinin önlenmesine çalışılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium channel antagonists. N Engl J Med. 1998; 338:101-105.
2. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. JAMA. 1998; 279:1566-1570.
3. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. A systematic review. JAMA. 2003; 289:454-65.
4. Sridharan L, Greenland P. Editorial policies and publication bias. Arch Intern Med 2009. 169(11):1022-1023.
5. Sponsorship, Authorship, and Accountability. NEJM. 2001; 345:825-827.
6. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. JAMA. 2008 Apr 16; 299(15):1833-5.
7. <http://www.aifd.org.tr/Hakimizda/Tanitim-ilkeleri.aspx>. (Son erişim tarihi: 26 Mayıs 2009)
8. <http://www.dcri.org/research/coi.jsp>. (Son erişim tarihi: 26 Mayıs 2009)
9. Steinbrook R. Controlling conflict of Interest-Proposals from Institute of Medicine. NEJM. 2009:2160-2163.
10. Campbell EG, Weisman JS, Vogeli C et al. Financial relationship between institutional review board members and industry. NEJM. 2006; 355:2321-9.