PSİKİYATRİDE İLAÇ ARAŞTIRMALARI

Doç. Dr. E. Timuçin Oral
Bakırköy Ord. Prof Dr. Mazhar Osman Uzman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ülkemizde, diğer tıp disiplinlerinde olduğu gibi, psikiyatride yapılan (özellikle) ilaç çalışmaları da ilaç firmaları tarafından önerilmekte, desteklenmekte hatta yaptırılmaktadır. Psikiyatride 1980'lerde yapılan ilaç araştırmaları daha çok endüstri kökenli açık uçlu çalışmalar iken, 1990'lar öncekilerin yanısıra, endüstri kökenli, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli uluslararası ilaç araştırmalarının yapıldığı dönemler oldu. Bu gelişmede, 1993-95 yılları arasında önce ilaç araştırmaları hakkında yönetmeliğin, ardından da biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik yönetmeliği ile İKU-İLU genelgelerinin peşpeşe çıkması ve hasta hakları ile "Hekimlik Meslek Etiği Kuralları"nın gündeme gelmesi kuşkusuz çok önemli bir rol oynadı. 2000'lerde ise bilgi birikimi ve deneyimin, literatüre hızlı ulaşma şansının, merkezler arası paylaşımın artması ile hem çok merkezli araştırmaların hem de araştırmacıların kendilerine ait projelerin daha da çoğalması beklenebilir. Halen ülkemizde yapılan psikiyatrik ilaç araştırmaları, bilinenin tekrarı biçiminde ve uluslararası çalışmaların teyidi niteliğinde olmakta ve bu durumuyla da sonuçlar, ya uluslararası platformda yayınlanmaya değecek kalitede olmamakta, ya da ancak bir kongrede poster konusu olabilmektedir. Araştırmacıların hazırladığı çalışmalar ise, başta ekonomik destek ve teknik altyapı olmak üzere bazı sorunlar taşımaktadır. Yurtdışı kökenli ilaç araştırmalarında yapılan "monitörizasyon", yani dışardan bir gözle araştırma alan ve gereçlerinin izlenmesi ve *"audit"* yani denetleme işlemleri, hem endüstri destekli hem de araştırmacıların hazırladığı ulusal ilaç çalışmalarında hiç yapılmamakta, ya da yetersiz düzeyde kalmaktadır. Araştırmacıların çeşitli nedenlerle hasta kayıt formlarına ve özellikle de kaynak dokümanlara kaydettikleri verileri ve çeşitli bildirimlerdeki hata ve noksanlarını izleyen bir monitörün varlığı ve araştırmanın en başından itibaren ciddi bir denetim yapılma olasılığının bilinerek davranılması

çalışmalarda toplanan verilerin kalitesini ve güvenilirliğini arttırmaktadır. Klinik araştırmalar için ayrılan zamanın araştırmacının adeta "yoktan var ettiği zaman" olması en ciddi sorunlardan birisidir. Yurtdışındaki, sık araştırma yapılan merkezlerde yalnızca araştırmaya ayrılmış elemanlar, çalışma koordinatörleri, araştırma asistanları veya araştırma hemşireleri bulunmakta, bu kişilerin ücretleri çalışma bütçesinden ödenebilmektedir. Ülkemizde bu ödemelerin nasıl yapılacağı ile ilgili yasal düzenlemeler bulunmamakta, her çalışmacı kendine göre bir yol çizmektedir. Ayrıca çalışmaların yayınlanması ile ilgili de karışıklıklar bulunmaktadır. Çalışmayı destekleyen ilaç firmaları yayınla ilgili de kurallar koymakta ya da çalışmaların bazen araştırmacıların haberi bile olmadan yayınlandığı görülmektedir. Çalışmaya katılan çok sayıda merkezin varlığı kimi zaman bu tür durumlar için gerekçe gösterilmekte, kimi zaman da bir gerekçe dahi gösterilmeden araştırmacılar çalışmalarının posterleriyle uluslararası kongrelerde karşılaşabilmektedirler.

Çalışma etiği ve düzeni ile ilgili önemli gelişmelerden birisi de, ilaç araştırmalarına hazırlık niteliği taşıyan toplantıların yanı sıra, zaman zaman ilaç firmaları ya da üniversiteler tarafından desteklenen çeşitli seviyelerdeki İKU kurslarının sayısının ülkemizde son yıllarda artmış olmasıdır. Bununla birlikte psikiyatri araştırmaları kendi içinde bazı etik farklılıkları ve özel ayrıntıları barındırırlar. Psikiyatri, depresyon ve anksiyete bozuklukları için geliştirilmiş bir kaç örneği saymazsak, hayvan modeli olmayan bir araştırma alanıdır. Bu durum, özellikle ilaçlı insan araştırmalarına çok önemli bir görev yüklemektedir. Tıp araştırmaları, özellikle de psikiyatrik araştırmalar toplumu ve hukuku yakından ilgilendirir, çünkü genetik alanda, kopyalama vs. gibi devrim sayılabilecek gelişmeler toplum ve bireylerin ahlak ve moral değerlerini zorlamaktadır. Konuyla ilgili hukuk mevzuatı ve yasalar henüz yetersizdir. Denek olan kişilerin buna izin vermeleri ve hukuki olarak buna ehil olup olmamaları, uluslararası standartlara rağmen sorun oluşturmaktadır. Para desteğinin varlığı ve nasıl alınabileceği bir yana, söz konusu edilmesi bile araştırmaların "yönlendirilebilme" tartışmasını ortaya çıkartmaktadır. Üstelik üniversite, bilim adamına yaşamı ile ilgili refahı ve çalışma için huzurlu ortamı sağlayamazsa, dışardan gelen maddi desteğin "bilimsel objektifliği" tehlikeye atma olasılığının hep tartışma konusu olma riski bulunmaktadır. Bu açıdan, tüm tıbbi araştırmalar için, ama özellikle de araştırma konusu olan hastaların özel durumlarının en fazla dikkate alınması gereken psikiyatri disiplini için, "bilimsel araştırma ahlakı" çok büyük önem taşımaktadır. T.C. Anayasası'nın 17. maddesi açıkça araştırma konusu olacak kişilerin ya da hastaların haklarını korumaktadır: *"Herkes, yaşama,*

Araştırma konusu olan hastaların özel durumlarının en fazla dikkate alınması gereken psikiyatri disiplini için, "bilimsel araştırma ahlakı" çok büyük önem taşımaktadır.

maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir. Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz. Kimseye işkence ve eziyet yapılamaz..." Öte yandan, TC Anayasası'nın 27. maddesi de araştırmacıların haklarını korumakta ve *"Herkes, bilim ve sanatı serbestçe öğrenme ve öğretme, açıklama, yayma ve bu alanlarda her türlü araştırma hakkına sahiptir..."* demektedir. Elbette "bilgilendirilmiş olur" alınması tüm tıbbi araştırmaların olmazsa olmaz koşuludur, ama psikiyatrik olarak "ehil olmayan" hastanın rızasının alınması, ya da onun yerine, eğer yasal vasisi de yoksa kimin onay vereceği psikiyatrik araştırmaların en önemli tartışma konusunu oluşturmakta ve araştırmacıların "anayasal haklarına" ciddi sınırlamalar getirmektedir. İKU'nun "Gönüllülerin Korunması" başlığını taşıyan 4. maddesi, Helsinki Bildirgesi ve ulusal düzenlemelerin esas alınacağına atıfta bulunmakta, etik kurul ve bilgilendirilmiş olurun gönüllülerin korunmasının garantisi olduğunu bildirmektedir. "Bilgilendirilmiş Gönüllü Oluru" başlıklı 6. maddenin 5. fıkrasında da *"Gönüllü, kişisel olur vermeye yeterli değilse (çocuklar, bilinç kaybı, ağır ruh hastalığı veya sakatlık) mümeyyiz olmayan böyle kimselerin çalışmaya dahil edilmesi; etik kurul uygun görüyorsa ve araştırıcı katılmanın gönüllünün yararına olacağı kanısında ise kabul edilebilir. Ayrıca, kanuni temsilcinin araştırmaya katılmasının gönüllünün yararına olacağını ve sağlığına katkıda bulunacağını kabulü de, tarih konulmuş imza ile kayda geçirilir"* denilmektedir.

Ülkemizde, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, 2827 sayılı Nüfus Planlaması Hakkında Kanun ve 181 sayılı Sağlık Bakanlığı'nın Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmündeki Kararname'ye dayanılarak hazırlanmış olan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik"in 8/d maddesi "kesin bir zorunluluk olmadıkça, 18 yaşını tamamlamamış olanlar ile gebeler ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde Faz I II ve III ilaç araştırmaları denemeleri yapılamaz" hükmünü getirmekte, Faz III araştırmaları da, velayet ya da vesayet altında bulunanlar için, ancak veli ve vasilerinin yazılı muvaffakatı ile yapılabileceğini söylemektedir. Oysa, ülkemiz dünyada ruh sağlığı yasası olmayan iki-üç ülkeden biri olduğu için, hastaların kendi istekleri dışında yatırılıp tedavi edilmeleri belli bir hukuki esasa göre değil, psikiyatri hekimlerinin tıbbi, vicdani, ahlaki ve geleneklere dayalı değerleriyle yürümektedir. "Mümeyyiz olmayanlar"ın büyük çoğunluğu vesayet altında olmadığı için, yazılı muvaffakat, söz konusu yönetmelikte emredildiği gibi vasilerden değil, hastaların birinci derece yakınlarından alınmakta ve bir tanık huzurunda imza ile belgelenmektedir. Bütün bu tumturaklı ve törensel sürece karşın da yapılan işlemin ne yasa, ne de yönetmelik temelinde

hukuki dayanağı bulunmaktadır. Eğitim hastanelerine yatan hastaların invazif olmayan, gözleme dayalı her türlü araştırmayı peşinen kabul ettikleri varsayılabilir. Hastalar istemedikleri anda başka bir hastaneye geçebileceklerse de, hastalığını değerlendiremeyecek durumdaki psikiyatri hastaları bu şansa sahip değildir. Üstelik yasa ve yönetmeliklerde yer alan "mümeyyiz olmak kavramı" da, araştırma etiği açısından tek başına yeterli değildir. Psikiyatrik araştırmalar söz konusu olduğunda 3 tip denekten söz edilebilir:

1. Bilgilendirilmiş olura imza atabilen, katılıp katılmamaya kendileri karar verebilenler (fiili ve kavli tasarrufa ehil, mümeyyiz olanlar),
2. Bilgilendirilmiş olura imza atamayacak durumda olan (mümeyyiz olmayan) ama çalışma sırasında, çalışma ilacıyla ya da ondan bağımsız olarak düzelen ve mümeyyiz olan, yani yapılan işi anlayabilen ve değerlendirilebilecek hale gelen kişiler,
3. Bilgilendirilmiş olura imza atamayan ve anlaşma yapamayan ve hiçbir zaman da araştırmanın amacını yeterince sağlıklı olarak değerlendiremeyecek kişiler.

Burada sorulacak soru kişinin "bilgilendirilmiş olur" vermeye yeterli olmaması durumunda araştırmalarda yer almasına izin verilip verilmeyeceğidir. İnsan hakları, kişinin, araştırmanın yarar ve risklerini değerlendiremeyecek durumda olması halinde araştırmaya alınmamasını gerektirir. Hemen hiç tartışılmayan bir başka kavram da, yasal temsilcinin kişinin mahkemeyle atanmış olan vasisi bile olsa en iyi karara varıp varamayacağıdır. Genellikle, araştırma ilaçları, daha etkili olmayı ve daha az yan etkiyi hedefleyen ilaçlardır ve bu, belki de psikiyatrideki en önemli çelişkidir; çünkü, bilgilendirilmiş oluru imzalama yetisine sahip olmayan hastalar, aynı zamanda, yeni geliştirilecek ilaçlara çok daha fazla ihtiyaç duyan ve bunlardan yararlanma olasılığı en yüksek olan kişilerdir. Öte yandan, yeni ilaçların çok daha pahalı olması ve psikiyatride mümeyyiz olmayan hastaların çalışamıyor olmaları nedeniyle bu ilaçlara ulaşma olasılığının düşük olması da bir başka çelişkiyi içinde taşımaktadır. Hastaların ekonomik güçlük nedeniyle ulaşması çok zor olan yeni bir ilacı, araştırma boyunca ücretsiz kullanabilmeleri önemli bir avantaj oluştururken, eğer ilaçtan yararlanmışlar ise çalışma bitiminden sonra bu ilacı alamayacak olmaları da ciddi bir kayıp yaratacaktır. Bilgilendirilmiş olur uygulamasının daha çok psikiyatriye özgü olan farklı bir şekli ise "Ulysses Kontratı"dır. Bu tanım tam iyilik dönemleriyle seyreden bir ruhsal bozukluğa sahip olan hastanın sağlıklı dönemindeyken hasta olduğu dönemi kapsayabilecek kontrat yapması durumunda kullanılmaktadır. Böylece, psikiyatrik araştırmanın *"wash-out* dönemi" içinde karar verebilme ehliyetini yitirme

"Ulysses Kontratı", bilgilendirilmiş olur uygulamasının daha çok psikiyatriye özgü olan farklı bir şeklidir.

olasılığı bulunan hastaların, birinci dereceden yakınları ya da yasal vasileri aranmaksızın onay vermeleri söz konusu olabilmektedir. Kişi bir anlamda, "eğer ruhsal olarak kendi durumumu değerlendiremeyecek duruma düşersem, her türlü tedavinin uygulanmasını şimdiden kabul ediyorum" demektedir.

Psikiyatriye has bir başka özellik de plasebo ile karşılaştırmanın şizofreni gibi bazı hastalıklar için olanaksızlığıdır. Örneğin, şizofrenide hastayı ilaçsız bırakmak ile plasebo vermek arasında hiç bir fark yoktur ve bu da başlı başına bir etik ihlaldir. Plasebo verilen ilaç çalışmaları hastaya yarar sağlamamakta, ancak, sonuçta geliştirilen yeni tedaviden herkesle birlikte denek de yararlanmaktadır. Yine de kişinin içinde bulunduğu duruma seyirci kalınması, kişinin özel yaşamını gizli tutamaması ve hekiminin yanı sıra tedavi ekibi içindeki diğer personel tarafından da gözlenmesi ve aslında hastalığının tedavisi varolduğu halde gözlem amacıyla kullanılmaması etik açıdan önemli noktaları oluşturur. Psikiyatride tedaviye dayalı olmayan invazif bir çalışmanın olmaması, toksisite çalışmaları dışındaki tüm psikiyatrik araştırmaların doğrudan etyopatolojiye yönelik olması, bu alandaki hemen tüm çalışmaların tedavi edici araştırmalar kapsamında olduğunu göstermektedir. Yine bir başka alanda olmayıp psikiyatriye özgü olan bir başka husus da, psikiyatri araştırmacısının hastalarının çalışmada yer almak ya da tedavi konusundaki aşırı çabasının bir muhakeme bozukluğuna bağlı olup olmadığını araştırmak zorunda olmasıdır. Şiddetin hastalığın bir belirtisi olabileceği de yapılan çalışmalarda akıldan çıkarılmamalı, çevreye gelebilecek zararlar için gerekli önlemler de mutlaka araştırma etiği kavramının içinde yer almalıdır.

İnsan hakları, kişinin, araştırmanın yarar ve risklerini değerlendiremeyecek durumda olması halinde araştırmaya alınmamasını gerektirir.