

İlaç Geliştirirken Hayvanları  
Katlediyor muyuz? veya  
**İnsanları Kobay  
Olarak mı  
Kullanıyoruz?**

**Prof. Dr. Işık Tuğlular**

Danışman; Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme-Farmakokinetik Araştırma ve  
Uygulama Merkezi (ARGEFAR) Bornova

## Abstract

*For a product under development to come onto the market as a medicine, it should pass through a number of internationally standardized studies.*

*Despite completion of these phases, although rare, there have occurred some problems even during the usage of certain products that are offered to the market and for the benefit of society. From this point of view, drug development phases are gaining much more importance.*

Geliştirilmekte olan bir ürünün ilaç olarak piyasaya çıkabilmesi için uluslararası standartları belirlenmiş bir dizi çalışmadan geçmesi gerekir.

Bu dönemleri tamamlamış olmasına rağmen, çok ender karşılaşılacakla beraber, ilaç olarak piyasaya ve toplumun istifadesine sunulmuş olan bazı ürünlerin bile kullanımları sırasında ciddi olumsuzluklar yarattığı görülmüştür. Bu açıdan bakıldığında ilaç geliştirilmesi dönemleri daha da önem kazanmaktadır.

Bu çalışmalar iki dönem olarak incelenir:

### 1. Klinik Faz Öncesi Çalışmalar:

Bu dönemde ilaç adayının özelliklerine göre in-vitro ve in vivo çalışmalar yapılmak zorundadır. “Klinik Faz Öncesi Çalışmalar”dan yeterli ve güvenli sonuçlar alındığı varsayıldığında bu ilaç adayının hemen toplumun istifadesine sunulması da olası değildir.

### 2. Klinik Faz Çalışmaları

Aslında yapılan hayvan çalışmalarının sonuçları insanlara doğrudan uyarlanabilecek sonuçlar olamamaktadır. Toplum tehlikeye atmamak adına insan çalışmaları ve denemeleri bu nedenle kaçınılmaz olmaktadır. Sıkı kurallar nedeni ile insan çalışmaları da aşamalı olarak gerçekleştirilmekte ve hatta bazen sağlıklı insanlar bile gönüllü olarak kullanılabilir. Ancak bazı geliştirilen ürünlerin bilinen olası toksik etkileri (örneğin kanser ilaçları ve/veya yeni geliştirilen biyoteknolojik ürünler veya bunların biyobenzerleri) nedeni ile sağlıklı gönüllülerin bu klinik çalışmalara katılması etik açıdan uygun bulunmaz.

Sağlıklı veya hasta gönüllülerin klinik çalışmalara katılması tehlikesiz değildir. Bu durum

etik sorunları da beraberinde getirmesine rağmen bunların yapılmasının kaçınılmaz olduğu kabul edilmelidir. Her bir dönem sistematik olarak değerlendirilip risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra bir sonraki döneme geçilebilmektedir.

“Klinik Faz Öncesi Çalışmalar” ve “Klinik Faz Çalışmaları”nın yapılabilmesi için her safha öncesi hedefin durumuna göre ilgili Etik Kurul ve gerekiyorsa Sağlık Bakanlığı onayları ve izinlerinin alınmış olması da gerekmektedir.

Yeni ilaçların geliştirilmesi için bugünün bilgileri çerçevesinde hayvan çalışmaları da, insan çalışmaları da kaçınılmaz olarak yapılacaktır.

Son zamanlarda ülkemizde ulusal düzeyde ilaç geliştirilmesi ve yeni orijinal ilaçların bulunması konusunda hükümetimizin de dahil olduğu değişik kesimlerden gelen mesajlar konu ile ilgili birimleri motive etmektedir.

İlaçta Araştırma-Geliştirme (AR-GE) adımı verdiğimiz bu sürecin başarılması, bugünden yarına gerçekleştirilebilecek bir süreç olmamakla birlikte, bu süreçte görev alabilecek üniversite ve sanayi birimlerinin bugüne kadar yaptıkları da dikkate alındığında epey mesafe kat edildiği görülmektedir.

Toplumun da bu konuya bakış açısı önemlidir. Öncelikle bilinmesi gereken, böyle bir geliştirme sürecinin kısa bir yol olmadığı ve değişik dönemleri kapsamı gerektiğinin anlaşılmasıdır.

Bu dönemlerde yapılacak olan işlemler, geliştirilmek istenen ilaç ile ilgili bilgilerimizin tamamlanması için kaçınılmaz olarak, gereklidir. Kim olursa olsun, benim bulduğum bu kimyasal madde, bu bitkisel usare, bu biyoteknolojik ürün insanlara çok iyi geliyor, bunu hemen ilaç olarak kabul edin, insanlar bundan yararlansın diyeme-

yeceği gibi; siz, insanların benim bulduğum bu üründen yararlanmasını istemiyorsunuz, bunun için engel çıkarıyorsunuz da diyemez.

Çünkü, bırakın bu şekildeki önerileri, bu sözünü edeceğimiz dönemleri tamamlamış olmasına rağmen, çok ender karşılaşılmakla beraber, ilaç olarak piyasaya ve toplumun istifadesine sunulmuş olan bazı ürünlerin bile kullanımları sırasında ciddi olumsuzluklar yarattığı görülmüştür. Bu nedenle bunların ruhsatları iptal edilmiştir. Bu açıdan bakıldığında ilaç geliştirilmesi dönemleri daha da önem kazanmaktadır.

Geliştirilmekte olan bir ürünün ilaç olarak piyasaya çıkabilmesi için uluslararası standartları belirlenmiş bir dizi çalışmadan geçmesi gerekir. Yukarıda kısaca değinilen bu çalışmaların detaylarına aşağıda yer verilmiştir:

### **Klinik Faz Öncesi Çalışmalar:**

Bu dönemde ilaç adayının özelliklerine göre in-vitro (yani hayvan vücudu dışında fakat bazen de hayvanın sadece bazı organlarının alınarak vücut bütünlüğü dışında yapılan çalışmalar) ve in-vivo (yani hayvan vücut bütünlüğünü bozmadan doğrudan hayvan üzerindeki çalışmalar) veya in situ (yani hayvanın uygun organları açılmakla beraber vücut içinde bırakılarak yapılan çalışmalar) şekilde ve bazen hepsi birlikte yapılan çalışmalardır. Bunlar arasında hücre kültürleri, hayvanların organlarının kullanıldığı vücut dışı modeller ve doğrudan hayvanların kullanıldığı çalışmalar vardır.

Hayvan hakları savunucuları bu çalışmalara (yabancı dilde buna “vivisection” adı verilmektedir) karşı çıkmaktadırlar. Haklı bulunmakla beraber, kaçınılmaz olarak yapılması gereken bu çalışmalar için bazı önlemler, bütün ülkeler tarafından benimsenen bazı standartların gelişmesine yardımcı olmuştur. Yerine başka seçenek yöntem modelleri bularak, kullanılan hayvan sayısını azaltma (*reduce*); seçici davranarak sadece kaçınılmaz olan belli çalışmalarını hayvanlarda yapma ve bu koşullarda bile azami özeni gösterme (*refine*); başka seçenek yöntem modelleri bularak hayvanların yerine bunları kul-

lanma (*replace*) şeklinde özetlenebilecek bu “3R” girişimi yine de hayvan hakları savunucularını tatmin etmemiştir. Bilim adamları bu konuda gerçekten çok ciddi emek harcamaktadırlar.

Aslında yapılan hayvan çalışmalarının sonuçları insanlara doğrudan uyarlanabilecek sonuçlar olamamaktadır. Toplumun tehlikeye atmamak adına insan çalışmaları ve denemeleri bu nedenle kaçınılmaz olmaktadır. Ama yine de bu çalışmaların insanlardaki çalışmalara geçmeden, mutlaka gerçekleştirilmesi uluslararası standartlarla istenmektedir (Helsinki Bildirgesi 2013, Madde 21).

Hayvan çalışmalarından elde edilen çok zengin ve ayrıntılı bilgilere rağmen bu sonuçlar ile insan çalışmalarına geçildiğinde bazen ciddi, facia bile denebilecek sonuçlarla (TGN 1412 ve Vioxx olayları) da karşılaşılmıştır. Hayvan çalışmaları insan üzerindeki çalışmalara geçmek için bazen yeterli olmasa bile bilim adamlarının elinde başka seçenekler olmadığı için, ki bilim adamları bu konuda çok çaba sarf etmektedir, bugün hala bu hayvan çalışmalarından medet umulmaktadır.

### **Klinik Faz Çalışmaları:**

“Klinik Faz Öncesi Çalışmalar”dan yeterli ve güvenli sonuçlar alındığı varsayıldığında bu ilaç adayının hemen toplumun istifadesine sunulması da olası değildir. Çünkü insandaki etkiler ve güvenliliği hakkında önceki dönemden elde edilen bilgiler dışında bir bilgi bulunmamaktadır. Bu bilgiler de bu ilaç adayının insanlarda güvenle kullanılabilceğini garanti etmemektedir. Bu nedenle geçmişte ilaçların yan etkileri şeklinde toplumda görülen advers etkiler (talidomid ve rofekoksib’te olduğu



gibi) ilaç firmalarının insanlarda daha fazla çalışma yapmasının gerekliliğini gündeme getirmektedir. Her ne kadar bazen ilaç firmaları pazarlama taktiği olarak bu çalışmaları abartsa da bu çalışmaların güvenilirliğini düşündürecek makul bir sayıda olması kaçınılmaz olmaktadır.

Helsinki Bildirgesi (2013, Madde 5 ve 13) de bu etik ve bilimsel görüşü benimsediği için mutlaka insanlar üzerinde etkin maddeye bağlı olarak değişse de bu çalışmaların makul sayıda yapılmasını öngörmektedir. Ancak bunun gerçekleştirilebileceği çalışmalar için de sıkı kuralların uygulanmasını önermektedir.

Gerçekten de bu sıkı kurallar nedeni ile insan çalışmaları da aşamalı olarak gerçekleştirilmekte ve hatta bazen sağlıklı insanlar bile gönüllü olarak kullanılabilir. Burada amaç, atılan her adımda dikkatli davranarak hem gönüllülere zarar vermemek hem de her adımda elde edilen bilgiyi iyice değerlendirerek bir sonraki aşamaya güvenli bir şekilde geçebilmektir.

Her ne kadar faz çalışmalarına katılan hasta gönüllüler için mutlak bir yarar bazen olmasa da (olacağı garanti olsa bu çalışmalara zaten gereksinim olmazdı) burada temel ilke katılanlara zarar vermemektir. Fakat bu ilke her zaman garanti edilemediğinden araştırmaya katılan bütün gönüllüler olası zararlara karşı sigorta edilmektedir. Ancak bu çalışmalara katılanların etkililik olasılığı yüksek olan bu ilaçları biran evvel kullanma olanağına kavuşabilecekleri de göz ardı edilmemelidir.

Sağlıklı gönüllülerin bazı klinik çalışmalara katılması, bütün dünyada kabul edilen bir uygulamadır. Örneğin, yeni geliştirilen bir molekülün insan vücudunda izlediği yolun bilinmesi, emilim sürecinden atılma sürecine kadar geçen sürede nasıl bir yol izlediğinin sağlıklı bir bireyde biliniyor olması, bunun hastada kullanıldığında ortaya çıkacağı olası farklılıkları yorumlayabilmek açısından önemlidir. Diğer taraftan sağlıklı bir gönüllünün de böyle bir araştırmaya katılması sosyal bir yardımlaşma örneğidir. Ancak gönüllü sağlıklı bir bireyin kendisine hiçbir yarar sağlama olasılığı olmayan

böyle bir çalışmaya katılması, bunun için bir zaman ayırmayı gerektirir ve iş gücü kaybı demektir. Hal böyle olunca bu işlemi kabul etmesi için kendisine bütün dünyadaki uygulama benzeri, çalışmayı tamamlaması halinde bir ücret ödeneceği bildirilir. Ancak bu ücret normal bir emek karşılığı olarak düşünülmez; daha çok verilen genel bir rahatsızlık ve fizik ve moral bir ezanın yanında, gelip gitmelerin masrafı karşılığı olarak önerilir. Gerçekten de böyle bir çalışma için bazen gönüllünün birkaç gece klinikte kalması ve birçok defa örneğin kan veya biyolojik materyal vermek veya kan basıncı ölçülmesi, elektrokardiyogram çekilmesi için kliniğe gidip gelmesi söz konusu olabilir. Bu durum çalışmaya katılacak sağlıklı gönüllünün vereceği “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” onayını etkiler mi? etkilemez mi? sorularının farklı şekilde yanıtlanmasına neden olabilir. Burada konunun iyi niyet veya art niyetle ele alınması etkili olacaktır. Aslında bilindiği üzere insanlar üzerinde yapılacak her bir klinik çalışmanın mutlaka etik onayı bulunması gerektiğinden, Etik Kurul’dan da bu durum bildirilere onay alınmaktadır.

Diğer taraftan sağlıklı gönüllülerin bu tür klinik çalışmalara katılması kendileri açısından bazen avantajlı olmaktadır. Sağlıklı durumunun doğrulanması ancak bazı tetkik ve muayeneler sonrası olabileceğinden, yapılan bu uygulamalar bazen gönüllülerin farkında olmadığı rahatsızlıkların ortaya konmasına yardımcı olmaktadır. Böylece bunların tedavileri de yönlendirilebilmektedir.

Ancak bazı geliştirilen ürünlerin bilinen olası toksik etkileri (örneğin kanser ilaçları ve/veya yeni geliştirilen biyoteknolojik ürünler veya bunların biyobenzerleri) nedeni ile sağlıklı gönüllülerin bu klinik çalışmalara katılması etik açıdan uygun bulunmaz. Bu durumlarda çalışmalara hasta gönüllüler alınır ve fakat bunlara sağlıklı gönüllülerin tersine herhangi bir ücret ödemesi yapılmaz. Sadece rutin tedavilerinin gerektirdiği durumdan farklı olarak çalışma protokolü gereği fazladan gidip gelmeler söz konusu olursa bunlar masraf olarak ödenir.

Sağlıklı veya hasta gönüllülerin klinik çalış-

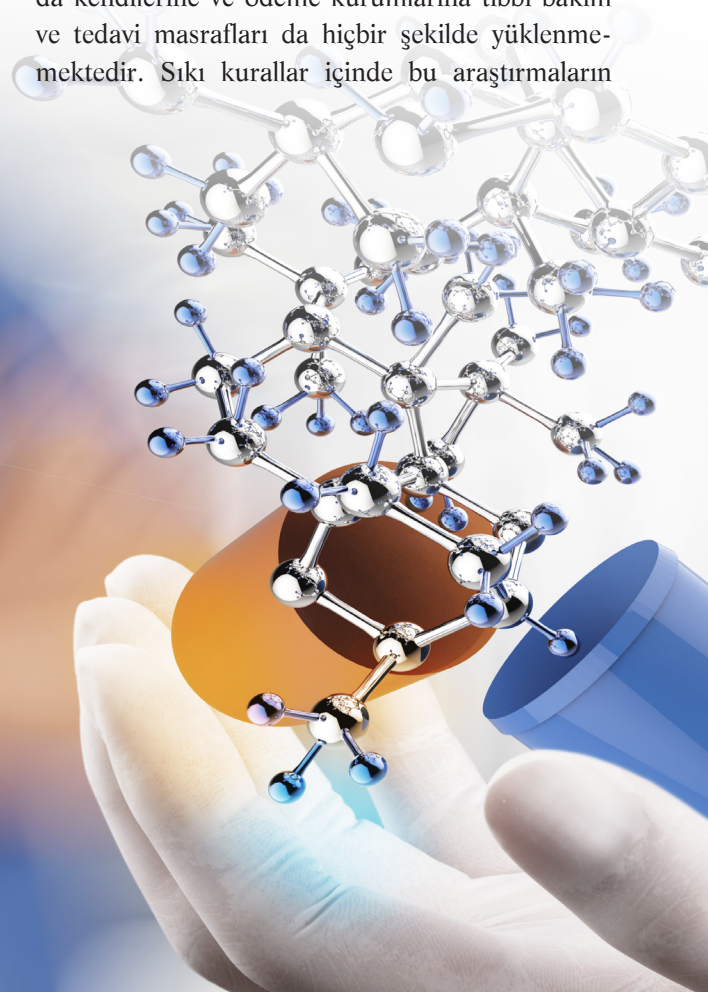


malara katılması tehlikesiz değildir. Bu durum etik sorunları da beraberinde getirmesine rağmen bunların yapılmasının kaçınılmaz olduğu kabul edilmelidir.

Bu tür uygulamalara katılan gönüllüler, öngörülen veya öngörülme-yen olası risklere karşı gerekli önlemler alınarak bu çalışmalara dahil edilmektedir. Nitekim ülkemizde de örneğin bu çalışmaların en riskli dönemi olarak kabul edilen Faz I klinik çalışmaların yapılabileceği yerler için son “Klinik Araştırmalar Yönetmeliği”nde ayrı bir bölüm halinde Sağlık Bakanlığı’ndan ayrıca izin alma ve akredite olma gerekliliği getirilmiştir. Bu yerlerin bünyesinde, gerektiğinde müdahale yapılabilecek bir “yoğun bakım” biriminin bulunması ve gerekirse bu müdahaleyi gerçekleştirecek reanimasyon alanında uzman bir anestizyoloğun tüm süreç boyunca görev başında bulunması öngörülmüştür. Ayrıca bir olasılık da olsa olası daha ciddi bir olumsuzluk durumunda katılımcının tam teşekküllü bir yoğun bakım servisine naklinin vakit kaybetmeden yapılabilmesi için araştırmanın yapıldığı klinik önünde bir ambulansın bekletilmesi de öngörülmüştür. Hatta dahası zemin katın üstünde bulunan araştırma yerlerinin ayrıca zemine ulaşmak için bir sedye asansörü ile donatılmış olması bile istenmektedir.

Görüldüğü gibi bu tür çalışmaların yapılması kaçınılmaz olmakla birlikte olası bir müdahale gereksiniminde öngörüle-bilen bütün önlemlerin de alınması istenmektedir. Zaten böyle bir çalışma kararı vermeden önce kullanılacak araştırma ürünü ile ilgili var olan bilgiler çerçevesinde ayrıntılı bir risk değerlendirmesi yapılması da istenmektedir. Bu değerlendirmede eldeki veriler yeterli görülmezse çalışmanın yapılmasından vazgeçilmekte ve gereksinim duyulan yeni verilerin, öncelikle insan dışında elde edilmesi istenmektedir.

Diğer klinik çalışmalar olan Faz II ve Faz III çalışmaları mutlaka hasta gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalardır. Bunlar da sıkı kurallara bağlı olarak yapılır. Kaldı ki özellikle Faz II ve Faz III çalışmaları yeni bir ürünün artık etkililik ve güvenlilik çalışmaları olduğu için buraya katılan hasta gönüllülerin tedavilerinde yeni bir umut olabilecek bir ürüne piyasaya çıkmadan ulaşabilme açısından yararlı bir yönü olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Diğer taraftan buraya katılan hasta gönüllüler sıkı kurallar nedeniyle çok daha iyi bir tıbbi bakım almakta, hastalıklarının tedavi olma olasılığı yanında kendilerine ve ödeme kurumlarına tıbbi bakım ve tedavi masrafları da hiçbir şekilde yüklenmemektedir. Sıkı kurallar içinde bu araştırmaların



finansmanının destekleyiciler yani ilaç firmaları tarafından karşılanması öngörülmektedir.

Bu nedenle bu tür çalışmalar İlaç Firmalarının aklına estiği zaman veya araştırmacının bugün karar verip ertesi gün çalışmaya başladığı araştırmalar değildir. Her bir dönem sistematik olarak değerlendirilip risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra bir sonraki döneme geçilebilmektedir. Bu konuda topluma bu çalışmalar için en büyük güvenceyi Etik Kurul Onayı ve Sağlık Bakanlığı İzni vermektedir. Bu onay ve izin olmadan klinik çalışmaların yapılmasının olası olmaması yanında bu tür çalışmaların yapılacağı yerlerin uygun ve yeterli ve çalışmaları yapacak araştırmacıların yetkin olması da ayrıca istenen özelliklerdir.

Bu çerçevede bakıldığında bu çalışmalara katılanların basit bir ifade ile bir “kobay” olarak nitelendirilmesi sadece konuyu anlamadan ve bilmeden bir saptırma olarak tanımlanabilir.

“Klinik Faz Öncesi Çalışmaları” ve “Klinik Faz Çalışmalarının” yapılabilmesi için her safha öncesi hedefin durumuna göre ilgili Etik Kurul ve gerekiyorsa Sağlık Bakanlığı onayları ve izinlerinin alınmış olması da gerekmektedir.

Geçmişte ülkemizin de dahil olduğu birçok ülkede etik kurallar ile bağdaşmayan ve sağlık otoritesinin izni olmadan yapılan çok sayıda klinik çalışmanın bulunduğu yadsınamaz. Ancak bunlar geçmişte kalmıştır. Her usulsüz uygulama yeni kuralların ortaya konmasına yardımcı olmaktadır. Bu nedenle de klinik çalışmaların etik kurallar temelini oluşturan Helsinki Bildirgesi sürekli yenilenmektedir. 2013 yılında Helsinki Bildirgesi'nin 8. versiyonu yayınlanmıştır.

Bu sıkı kurallara ve izlemeye rağmen bu şekilde usulsüz uygulamalara hala rastlanılmakta mıdır? sorusunun yanıtı maalesef “evet”tir. Nitekim en son bir grup İsviçreli araştırmacı gazetecinin yaptığı irdelemede bunların varlığı belirlendiğinden bu gazeteciler grubu “Bern Bildirgesi” adı altında 2013 yılında yayınladıkları bildiri de bu kanyaya dikkat çekmişler ve bir takım uyarılarda bulun-

muşlardır. Bunların hepsi dikkate alınmakta ve tüm dünya gibi ülkemiz de bu konudaki mevzuatta sürekli yenilemeler yaparak topluma güvence vermektedir.

Sonuç olarak bu yaklaşım ile geliştirilen ilaçlar, insanların hastalıklardan korunması, hastalıklarının tanısı için yeni yöntemlerin geliştirilmesi ve hastalıklarının tedavisi için çok başarılı olmuşlardır.

Ancak elde mevcut olan ilaçlar, insanoğlunun sağlık sorunlarının tamamına çözüm üretebilmiş midir? Maalesef hayır. Bütün gelişmelere rağmen her zaman yeni ilaçlara gereksinim duyulacaktır. Bu ilaçların geliştirilmesi için bugünün bilgileri çerçevesinde de hayvan çalışmaları de, insan çalışmaları da kaçınılmaz olarak yapılacaktır.

Toplumun yeni ilaçlara gereksinimi olduğuna inancı devam ettiği sürece, bunların geliştirilmesi için, yeni seçenek yöntemler bulununcaya kadar hayvan ve insan çalışmalarının kaçınılmaz olarak yapılması gerekecektir ve toplumun da bunu bu şekilde kabullenmesi doğru bir davranış olacaktır.

**“KLİNİK ÇALIŞMALAR YAPILMADAN YENİ İLAÇ GELİŞTİRİLEMEZ.” “YARININ SAĞLIĞI BUGÜN BİZE GEREKSİNİM DUymAKTADIR.” BU NEDENLE KLİNİK ÇALIŞMALARA KATILMALIYIZ.**

#### Kaynaklar

1. <http://web.linkny.com/~civitas/page405.html> (Son erişim tarihi: 19.09.2014)
2. <http://www.evb.ch/fr/p25021721.html> (Son erişim tarihi: 19.09.2014)
3. Helsinki Bildirgesi 2013
4. İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu 2013
5. Klinik Araştırmalar Yönetmeliği 2013
6. Türk Ceza Kanunu Madde 90