



# Gözlemsel İlaç Araştırmalarının Etik Boyutu

**Doç. Dr. Ahmet Akıcı**  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.

**Dr. M. Ümit Uğurlu**  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi AD.

**Prof. Dr. Şule Oktay**  
KAPPA Eğitim Danışmanlık Araştırma Şirketi

## Giriş

Son yıllarda ilaçlarla ilgili araştırmaların sayıları hızla artış kaydetmiştir. Ülkemizde de beklenenden az olmakla birlikte bu artış görülmektedir ve giderek daha fazla artması beklenmektedir. Genel olarak bu araştırmalar, deney hayvanlarında ve laboratuvar koşullarında gerçekleştirilen klinik öncesi araştırmaların ardından, klinik ilaç araştırmaları olarak bilinen, sağlıklı gönüllü insanlarda yapılan Faz I, kısıtlı sayıda hastada yapılan Faz II, çok sayıda hastada yapılan Faz III ve ruhsatlandırma sonrası genişletilmiş hasta gruplarında yapılan

Faz IV çalışmalarıyla, sırasıyla ilaç adayının ve ilacın değişik özelliklerinin araştırılmasını kapsar. İnsan sağlığının korunması ve iyileştirilmesinde tartışılmaz katkıları olan bu araştırmaların etik kurallar çerçevesinde yürütülmesi, en az insanlığa sundukları bu katkılar kadar önem taşımaktadır.

Mevcut genellenabilir bilgiye katkı sağlamak ya da geliştirmek amacıyla belirli bir protokol çerçevesinde insanlar üzerinde yapılan araştırmaların etik boyutu ile ilgilene kurullar, öncelikle insan sağlığına ve refahına karşı oluşabilecek risklerden bireyleri koruma altına almayı hedeflemektedirler. Bu hedefe ulaşmaya çalışılırken araştırma etiği bazı durumlarda araştırmaların yapılmasında ciddi sınırlamalar getirmektedir. Toplumun etik kurullardan öncelikli beklentisinin bilimi denetlemesi olduğu dikkate alındığında, araştırmaların etik boyutu ile ilgili düzenlemelerin önemi daha iyi anlaşılacaktır.

Gerek klinik öncesi ilaç araştırmalarının, gerekse gözlemsel araştırmalar dışındaki klinik ilaç araştırmalarının standart işleyiş yöntemleri ve bu çalışmalar yürütülürken uyulması gereken etik kurullar ayrıntılı olarak tanımlanmış olmasına rağmen, gözlemsel ilaç araştırmalarının kapsamı, yürütülmesi ve daha da önemlisi etik boyutu gündel tartışma konuları arasındaki yerini günümüzde de korumaktadır. Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere birçok ülkede konuyla ilgili düzenlemeler yapılmaya çalışılsa da diğer klinik araştırmalardakine benzer standartlar henüz tam olarak oluşturulamamıştır. Bu konudaki boşluk, şüphesiz bir takım tartışmaları ve spekülasyonları da beraberinde getirmektedir. Bu yazıda gözlemsel ilaç araştırmalarının etik boyutu değişik yönleriyle ele alınmaya çalışılacak ve bu konuda araştırma yapanların uyması gereken kurullardan bahsedilecektir.

## Gözlemsel İlaç Araştırmaları ile İlgili Kavramlar

Gözlemsel ilaç araştırmalarının etik boyutunu tartışmadan önce, bu araştırma yönteminin tanımlanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Nitekim bu konuyla ilgili kavramlar kamuoyunda gelişigüzel kullanıldığı takdirde, bazen kendi içindeki anlamlarını yitirmektedir.

Gözlemsel (girişimsel olmayan; “*non-interventional*”) ilaç araştırmaları; ruhsatlı ilaçların klinik ilaç araştırma protokolü dışında, rutin uygulama koşullarında kullanımlarını, etkilerini ve/veya yan etkilerini daha çok toplumsal düzeyde, epidemiyolojik yöntemlerle araştıran çalışmalardır. Geriye dönük (*retrospektif*) ya da ileriye yönelik

(*prospektif*) olarak yapılabilen bu araştırmalarda en kritik nokta, araştırmada protokolün öngördüğü herhangi bir girişimin bulunmamasıdır. Dolayısıyla araştırılmak istenen ilacın seçimine, reçetelendirilmesine veya kullanılmasına ya da bu süreçteki tanıya yönelik işlemlere, araştırmacının ya da araştırma protokolünün müdahale etmesi kesinlikle söz konusu değildir. İlaç kullanımı süreci olabildiğince doğal seyrine bırakılarak, diğer klinik ilaç araştırmalarında elde edilemeyen veriler bu araştırmalarla gözlenmeye çalışılır.

Klinik ilaç araştırmalarının hekimlerin rutin hasta tedavi yaklaşımının dışında, somut araştırma protokolleri çerçevesinde, bir müdahalede bulunma mantığıyla gerçekleştiriliyor olması dikkate alındığında, gözlemsel çalışmaların, klasik Faz IV ilaç araştırmalarından farklı yönlerinin olduğu daha kolay anlaşılacaktır. Bu farklılıklar bilinmez ise, gözlemsel ilaç araştırması yapılmasıyla ilgili ciddi güçlüklerle karşılaşılabilir. Çünkü klinik ilaç araştırmalarında uyulması gereken etik kurulların çoğu, gözlemsel ilaç araştırmalarının yapılmasını önemli ölçüde kısıtlayabilmektedir.

İlgili kamuoyunda kavram karmaşasına yol açan bir diğer konu da, gözlemsel ilaç araştırmalarının tamamının, farmakovijilans çalışması olarak algılanmasıdır. Daha az olmakla birlikte, bu yanılmanın tersi de gözlenebilmektedir. Bu yanlış algılamaların kaynağında gözlemsel ilaç araştırmalarının önemli bir bölümünün yapılma amacının ilaçların güvenliliğini ilgilendiriyor olması yatmaktadır. Ancak bu tür araştırmaların farmakovijilansa katkı sağlayanlarının yanı sıra, ilaçların etkililiğine, ilaç kullanım paterninin tespitine, ilaçların bazı durumlarda yüksek doz kullanımının veya ilaç etkileşiminin sonuçlarının gözlenmesine, yaşlı, gebe, çocuk ve eşlik eden başka hastalıkları bulunan bireyler gibi özel hasta gruplarında ilaç kullanımının ayrıntılarının tespitine, ilaç kullanımının ekonomik yönünün değerlendirilmesine, ilaç kullanımı ve kullanıldığı hastalıklar ile ilgili insidans ve prevelans verilerinin tespitine yönelik çok çeşitli amaçlarla yapılabileceği de unutulmamalıdır. Öte yandan, advers etki bildirimleri, periyodik güvenlik güncelleme raporları, vb. kaynaklar dikkate alındığında, farmakovijilans ile ilgili tek veri kaynağının gözlemsel ilaç araştırmaları olmadığı da daha iyi anlaşılacaktır.

Gözlemsel ilaç araştırmalarıyla ilgili üzerinde durulması gereken diğer bir konu da mahremiyet ve gizlilik ilkeleridir. Bu iki kavram birbirleriyle karıştırılmalarına karşın, aslında belirgin farklılıkları bulunmaktadır.

Mahremiyet (*privacy*) ilkesi; bireyler kendilerine ait kişisel bilgilerin korunması, bu bilgilere erişim

ve düzeltme hakkına sahiptirler. Araştırma sürecinde de birey kendine ait kişisel bilgileri değiştirme, kullandırtıp, kullandırtmama hakkına sahiptir. Bu haklar özel yaşama duyulması gereken saygının da bir parçasıdır. Gözlemsel ilaç araştırmalarında bireylerin tıbbi raporlarına ya da kayıtlarına ulaşmak isteyen araştırmacılar, bu ilkeyi olabildiğince dikkate almak zorundadırlar.

Gizlilik veya sırların saklanması (*confidentiality*) ilkesi, mahremiyet ilkesi üzerinden oluşturulmuş bir haktır ve “yetkilendirilmemiş” kişi veya kuruluşların, bireylerin kişisel bilgilerini kullanımının engellenmesi olarak tanımlanabilir. Bireylerin, sağlık çalışanlarına kendi medikal dosyalarına ulaşma ve inceleme izni vermeleri, mahremiyet haklarından bir ölçüde feragat etmelerini içerir, ancak bunun da sınırları vardır. Bireylerin bu kişisel bilgilerin başka araştırmacılara transferini önleme ya da ikincil amaçla kullanımlarını önleme hakları devam eder ve bu hak, gizlilik ilkesi içinde değerlendirilebilir. Bireylerin medikal bilgileri de olsa bunların araştırmacılara açıklanması, kişisel hak ve etik değerler bakımından oldukça hassas bir konudur ve gözlemsel ilaç araştırmaları, verilerinin toplanması aşamasında çeşitli sınırlamaları da beraberinde getirir.

Gizlilik ve mahremiyet hakları birbirleriyle eş zamanlı olarak talep edilebilen haklardır. Belli bir süre için üçüncü şahıslara bu hakların kısmen devri, karşılıklı güvene dayanmaktadır. Bilindiği gibi klinik ilaç araştırmalarında hastalar bilgilendirilerek ve yazılı onamları alınarak bu yetki devri kayıt altına alınmaktadır. Gözlemsel ilaç araştırmalarında bu konu oldukça tartışmaya açıktır. Her durumda hasta onamını almak mümkün olmayacağı gibi, bazı araştırmalarda böyle bir onamın, taraf tutmayı artırması, karıştırıcı faktörlerden etkilenmeyi artırması, çalışmanın geçerliliğini azaltması, ya da ortadan kaldırması dahi söz konusudur. Örneğin, hastalardan anket yoluyla veri toplarken bu onamın alınması şart ve yapılabilirliği kolay iken, hastaların tıbbi kayıtları, raporları, vb. bilgi ve belgelerin kullanımı için bu onamı almak çok kolay olmadığı gibi, yukarıda değinilen bazı sakıncaları da bulunmaktadır. Öte yandan tıbbi kayıtların kullanımı konusunda mahremiyet ve sırların saklanması ilkelerinin de göz ardı edilmemesi gerekir. Bu bakış açısından konu irdelendiğinde, hastaların kendilerine ait kullanılacak bilgiler hakkında kişisel yorumları veya beklentilerinin olması, kişisel bilgilerin diğer kurum veya araştırmacılarla paylaşılırken bazı kısımlarının gizli tutulmasını istemeleri ya da bu bilgilerin belli bir süre için kullanılmasına izin vermeleri gibi görüş ve talepleri olabilir. Bu konunun tarafları arasında farklı görüşler bulunmaktadır.

Kamuoyu bu konudaki sorulara henüz net cevaplar verememiş olduğundan, bu görüş ayrılıkları sadece bilimsel araştırmalar için değil, hukuk, politika, iletişim, vb. alanlarda da sürmektedir. Çünkü sorulara politik ve felsefi yaklaşımlar getirilip bilginin elden ele nasıl ve ne şekilde geçirileceğine dair farklı yorumlar yapılmaktadır. Kişisel gizlilik ve mahremiyet ilkelerine uyum doğrultusunda bazı Avrupa Birliği (AB) ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri’ndeki (ABD) bazı eyaletlerde hastaların medikal raporlarının kullanımında ciddi kısıtlamalar mevcut olup, etik kurul onayı aranmasına karşın, bir çok ülkede bu izin koşulu tartışmalıdır ve aranmamaktadır.

Kişisel hakların kullanımı ve bunların gözlemsel ilaç araştırmalarının yapılabilirliğini kısıtlaması konusundaki belirsizliğin giderilmesinde yol gösterecek önemli bir kavram, minimum risktir. Minimum risk; karşılaşılabilecek risk seviyesini belirleyip, bu konuda gerekli önlemlerin alınmasını vurgular. İnsanların karşı karşıya kalabilecekleri potansiyel riskler arttıkça, etik sınırlamalar da artmaktadır. Araştırmalardaki risk eğer “günlük hayatta karşılaşılan rutin fiziksel ve psikolojik test ya da değerlendirmelerden ortaya çıkabilecek zarar ya da memnuniyetsizliklerden daha az” ise minimum risk olarak kabul edilir. Araştırmaların ortak hedefi topluma yarar sağlayacak bilginin üretilmesi olsa da, araştırmacılar bireylere gelebilecek riskleri minimuma indirmekle yükümlüdürler. Gözlemsel araştırmalarda risk, mahremiyetin ihlal edilmesi olduğunda, aslında günlük yaşam içinde bu ihlallerin yapılıp yapılmadığına karar vermek gerekir ve genelde bu ihlaller farmakoepidemiolojik çalışmalarda minimum riski oluştururlar.

## Gözlemsel İlaç Araştırmalarının Etik Boyutuyla İlgili Güncel Tartışmalar ve Çözüm Önerileri

Gözlemsel ilaç araştırmalarının etik boyutuyla ilgili spekülasyonların başında, bu araştırmaları destekleyenlerin pazarlama (*marketing*) ve tohumlama (*seeding*) amacıyla bu tür araştırmalara destek verdikleri düşüncesi gelmektedir. Ne yazık ki bilgiyi üretenlerin ya da bu üretimi destekleyenlerin her zaman gerçek niyetlerini bilmek mümkün değildir. Gözlemsel ilaç araştırmalarıyla ilgili oluşturulmaya çalışılan etik kuralların temel hedefleri; bireylerin karşılaştıkları riskleri en aza indirmek, araştırmalar sonucu elde edilecek faydalardan hem bireylerin hem de toplumun yararlanmasını sağlamak ve bu tür araştırmaları suistimal ederek bireyi, toplumu, geri ödeme kurumlarını, düzenleyici otoriteyi





ve kamuoyunu yanıltmaya ya da zarara uğratmaya yönelik art niyetli yaklaşımlara engel olmaktır. Bu kuralların hayata geçirilmesi, yukarıda belirtilen endişelerin giderilmesine büyük ölçüde katkı sağlayacaktır. Ancak bu kurallar oluşturulurken aşırıya kaçılması ya da klasik klinik ilaç araştırmaları kurallarına benzetilmesinin, gözlemsel ilaç araştırmalarının yapılabilirliğini engelleyeceği de unutulmamalıdır. Bu alanda eksikliklerin giderilmesi sürecinde üzerinde uzlaşmaya varılan temel yaklaşım, biyomedikal araştırmalar için gerekli etik düzenlemelerin, genelde gözlemsel araştırma prensiplerine uymadığıdır. Epidemiyoloji çalışmalarından doğabilecek riskler ile sonuçta topluma fayda sağlayacak bilgiler arasında hassas dengeler mevcuttur. Bununla yakından ilgili bir konu da, etik kurul üyelerinin gözlemsel araştırmaları değerlendirebilecek donanıma sahip olmasıdır. Etik kurulların ve araştırmacıların nasıl ve ne şekilde tam olarak metodolojik problemlerin üstesinden gelecekleri bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de henüz yeterince netlik kazanmamıştır. Bu araştırmaları değerlendirecek bir etik kurulda, üyelerden en az birinin gözlemsel ilaç araştırmaları hakkında yeterli donanıma sahip olması, yaşanan problemlerin çözümüne büyük ölçüde katkı sağlayacaktır. Aksi halde bu tip araştırmalar için oluşturulacak etik düzenlemeler mevcut karışıklığı ve sorunları çözmede yetersiz kalacaktır.

Gözlemsel ilaç araştırmalarına dahil edilen bireyler, klinik ilaç araştırmalarına dahil edilenlerden farklı konumdadırlar. Çünkü bu tip araştırmalarda bireylerin yüz yüze gelecekleri riskler, genellikle bireylerin vücut bütünlüklerine karşı olan riskler

değil, daha ziyade “insan hakları”yla ve “ilaç kullanımının suistimali” ile ilgilidir. Kendi içerisinde de değişik epidemiyolojik yöntemler kullanılarak yapılan bu araştırmaların etik boyutu, tıpkı klinik öncesi ilaç araştırmalarında olduğu gibi ayrı bir perspektiften değerlendirilebilirse, bu konuda yaşanan karışıklıklar ve endişeler bir ölçüde giderilebilir.

Araştırmalarla ilgili etik konular çok geniş kapsamlı olduklarından, gözlemsel ilaç araştırmaları, etik kurullar tarafından onaylanması gerekenler ve onaya ihtiyaç duymayan araştırmalar olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. Gözlemsel ilaç araştırmalarının geriye dönük (retrospektif) olarak yapılanları, yukarıda değinilen etik sorunlara genel olarak yol açmadığı için etik kurullardan onay almasına gerek duyulmamaktadır. Ancak bu araştırmalarda da tıbbi kayıtların kullanımı, vb. konularda mahremiyet ve gizlilik haklarının gözetilmesine azami dikkat gösterilmelidir. İleriye yönelik (prospektif) yapılan çalışmaların hepsinin etik kurul onayına ihtiyaç duymadığı da iyi bilinmelidir. Örneğin, bir sağlık kuruluşunun ilaç gözetim (sürveyans) programı dahilinde toplayacağı ve gelecekteki uygulamalarını iyileştirmek, alt yapı olanaklarını değerlendirmek, ileride düşünülen eğitim programlarının içeriğini belirlemek, vb. amaçları için kendisine bağlı lokal popülasyonda üreteceği verilerden oluşan çalışmanın klasik araştırmadan beklenen “genellenebilir bilgiye katkı” sı yoruma açık bir konudur. Burada en önemli nokta, eğer bu faaliyetler bir protokol çerçevesinde “araştırma” olarak tanımlanıyorsa, araştırmacıların gözlemsel ilaç araştırmalarıyla ilgili bir dizi kuralı uygulamalarının gerekliliğidir. Aksi

durumda etik kurul onayına ihtiyaç bulunmayabilir. Ne yazık ki bu ayırımların yapılması her zaman çok kolay olmamaktadır. Çünkü epidemiyolojinin rutin pratiği ile araştırmayı birbirinden ayırmak güçtür. Daha somut örnekler vererek meseleyi aydınlatmak gerekirse, advers ilaç reaksiyonlarına yönelik verileri veya ilaç kullanımı ile ilgili halk sağlığını ilgilendiren diğer konularda rutin verileri toplamak ve bunların sürveyans analizlerini yapmak, rutin epidemiyoloji pratiği adı altında değerlendirilebilir ve bunlar bizlere aslında toplumsal alanda faydası dokunacak bilgileri kazandırır. Bu çalışmalar ilerletilip belli bir süre sonra sonlandırıldıklarında, rapor haline getirilip daha sonra da yayımlanabilir veriler haline gelebilirler ve genelde etik kurul onayına ihtiyaç kalmaz. “Araştırma” temelini taşıyan epidemiyolojik çalışmalar ise genelde advers ilaç reaksiyonlarını, ilaç etkileşimini, ilaç etkinliği ve hasta uyuncunu ölçmeye yönelik belirli bir hipotez altında, bir protokol çerçevesinde yapılan çalışmalardır. İşte bu tip çalışmalar klasik “araştırma” terimi altında toplanırlar ve bunların ileriye yönelik (prospektif) tasarlananları etik kurul onayına ihtiyaç duyarlar.

Prospektif araştırmalarda bilgilendirilmiş onamın alınması, bireyin araştırmayı anlaması ve incelemesi ve gönüllü olarak araştırmaya dahil olması, istediği zaman araştırmadan ayrılma hakkına sahip olmasıdır. Buna göre araştırmacı, araştırmaya katılması için davet ettiği kişilere, riskleri ve faydaları açısından araştırmayı ayrıntılı şekilde anlatmalı, alternatifler sunmalı ve katılım konusunda herhangi bir zorlamada bulunmamalıdır. Gözlemsel araştırmalarda, bazı durumlarda bilgilendirilmiş onam sözel olarak da alınabilir. Ancak bu koşulda rutin tedavi hizmetini yürüten hekim, bu sözel onamın hastalardan alınacağını önceden yazılı olarak beyan etmelidir. Bunun dışında hastadan onam formunun alınmasına gerek duyulmayan diğer bazı durumlar da olabilir. Yukarıda da değinildiği gibi bilgilendirilmiş hasta onamı alındığında araştırmanın geçerliliğinin kaybolması, vb. olumsuzluklar söz konusu ise; araştırma katılımcılar için minimum risk taşımaktaysa; bireylerin araştırma nedeniyle kaybindan kuşku duyulan haklarının korunduğu garanti ediliyorsa; bireylerin araştırmaya katılım sonrasında da istedikleri zaman gerekli bilgiyi alma hakları saklı tutuluyorsa; vb. koşullarda gözlemsel araştırmalar için hasta onamına ihtiyaç duyulmayabilir. Ancak bu durumlarda da araştırmacılar, mahremiyet ve gizlilik ilkelerine azami özeni göstereceklerini yazılı olarak beyan etmelidirler.

Gözlemsel ilaç araştırmalarının etik boyutu ile ilgili idari düzenlemelerin yapılmasındaki zorluğun

temelinde de yukarıda tartışıldığı gibi çalışmaların etik kurul onayına ihtiyaç duyup duymadığının veya çalışmalarda hasta onamının gerekip gerekmediğinin ayırımındaki güçlükler yatmaktadır. Burada tartışılmalı olan konular; riskin minimum olduğu durumların tespiti veya algılanış biçimindeki farklı yaklaşımların olması ve bilgilendirilmiş onamdan feragat etmenin bireyin hak ve özgürlüklerini ters yönde etkileyip etkilemeyeceğidir. Bu hak ve özgürlüklerin sınırları geniş tutulduğunda, bu kuralların eksiksiz yerine getirilmesi görüşü ağır basmaktadır. Karşı bir görüş ise “bu konuda biraz daha esnek davranılması gerektiğini” savunmaktadır. Bu görüşe göre kişisel bilgilerin kullanılması ve mahremiyetin kısmi ihlali, bireye sadece minimum risk getirmekte ve hak ve özgürlükler kötü yönde etkilenmemektedir. Ancak bu görüşün araştırmadan araştırmaya geçişebileceği de unutulmamalıdır. Örneğin bireylerin bilinmesini istemediği hastalıklarının veya cinsel aktivitelerinin değerlendirilmesinde risk ‘minimum’ sınırlarını aşmaktadır. Oysa hastaların kolesterol düzeyi, hemoglobin düzeyi, yaşı, çocuk sayısı, ilaç kullanımına uyuncu, vb. verileri toplayan bir çalışmanın hastalar için minimum risk teşkil ettiği söylenebilir. Bu konuyla yakından ilgili bazı istisnai durumlar da bulunmaktadır.

**Toplumsal yararının çok fazla olduğu düşünülen ve ivedilikle araştırılmasına ihtiyaç duyulan konularda ya da bazı sosyal programlar dahilinde istisnai çalışmalar yapılabilir. Bu çalışmalar çoğu zaman etik kurul onayından ve hasta onamından muaf tutulabilmektedir. Özellikle bu istisnai durumların, etik kurulların bu tip çalışmalar üzerindeki etkisini zayıflattığı da bir gerçektir.**

Sonuç olarak hastaların onayı olmadan verilere ulaşmak ve incelemek farklı durumlarda değişiklik gösterebilmektedir ve etik kurullar yönünden de farklı değerlendirilebilmektedir.

Gözlemsel ilaç araştırmalarının etik yönüyle ilgili diğer bir önemli konu da elektronik ortamda toplanan tıbbi verilerin kullanımı ile ilgilidir. ABD’de ve AB ülkelerinde veri koruması ve transferi ile ilgili bir takım etik kurullar oluşturulmuş olmasına rağmen, bu konuda etik kurullara yardımcı olabilecek ayrıntılı düzenlemelerin tam olarak ya-

pıldığı söylenemez. Elektronik tıbbi kayıtlarda, hasta mahremiyetini ilgilendiren konularda bilgiye kimin ya da kimlerin ulaşabileceğinin kısmi kontrolü hastaya verilerek, bu sorun bir ölçüde çözülebilir. Hastalardan klinik bilgiler toplanırken, hastalar bu bilgilerin ileride araştırmalarda kullanılıp kullanılmayacağını seçebilirler. Ya da bilgiler içinde sadece bir kısmının gizli tutulmasını isteyebilirler. Bu yöntem elektronik ortamda toplanan verilerde kolaylıkla uygulanabilir. Örneğin hastalar gizli tutulmasını istedikleri bilgilerinin yanına “kullanılmaması” yönünde işaret koydura bilir ve bir araştırmada eğer bu gizli kabul ettiği bilgilerin kullanımı gerekecekse, kendisinin onayının alınmasını isteyebilir. Bu tür ara çözümlerde de gri alanlar yine de mevcuttur. Görüş ayrılıklarının bir tarafında “bireysel hakların kullanımı ilkeleri” bulunurken, diğer tarafında ise “izin verilmeyen bilgilerin çalışmanın geçerliliğini bozma ihtimali, taraf tutma (*bias*) riskinin artması ya da bilgilerin her kullanımında hastaya ulaşıp tekrar tekrar rahatsız edilmesi” gibi endişeler bulunmaktadır. Bu tür endişelerin en fazla hissedildiği ve çok önemli yanılırlara sebep olabileceği alan ise farmakovijilans ile ilgili araştırmalardır.

Gözlemsel ilaç araştırmalarında sorun yaratabilen ve çoğu zaman pazarlama ve tohumlama spekülasyonlarıyla birlikte tartışılan bir konu da; bu tür araştırmalardan üretilen bilginin kamuoyu ile paylaşılıp paylaşılmamasıdır. Bu tür araştırmalarda tespit edilen “advers ilaç reaksiyonu” gibi verilerin, ilgili birimlere bildirimini bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de ilgili yönetmeliklere göre yasal zorunluluktur. Ancak araştırmacının ve destekleyicinin araştırmacının yayın hakkı üzerindeki inisiyatifi gibi gerekçeler bazı bilgilerin hemen her koşulda kamuoyuna açıklanmasını sınırlamakta ve bu hakkı araştırmacı veya destekleyicisine bırakmaktadır. Gözlemsel ilaç araştırmalarında elde edilen bilginin paylaşımındaki kurallar kılavuz veya yönetmeliklerle çok iyi düzenlenmeli, özellikle kamuoyunda spekülasyonlara yol açan pazarlama ve tohumlama endişeleri mutlaka giderilmelidir. Araştırma dosyasında amaç ve hedefler netleştirilir, belirli aralıklarla denetleyici otoritelere rapor sunumu istenirse, bu konudaki problemlerin ve endişelerin giderilmesi mümkündür.

Gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında gelişmekte olan ülkelerde gözlemsel ilaç araştırmalarının yapılması çok daha zordur ve bu ülkelerde etik sorunlar da çok çeşitlilik göstermektedir. Ancak evrensel boyutta düşünüldüğü takdirde, uyulması gereken etik kuralların benzerlikler gösterdiği görülür. Evrensel boyutta giderek daha fazla dik-

kat edilen bu kuralların temelinde araştırmaya katılacak bireylerin mahremiyet haklarına saygı duyulması, onamlarının alınması, minimum risk faktörünün gözetilmesi ve etik kurul onayının alınması yatmaktadır. Gözlemsel ilaç araştırmalarını destekleyenlerden araştırmacılara veya düzenleyici otoritelere kadar konuyla ilgili bütün tarafların bu temel kuralların uygulanmasında ve yaygınlaştırılmasında ortak sorumlulukları bulunmaktadır.

## Gözlemsel İlaç Araştırmalarıyla İlgili Tarafların Yükümlülükleri

Gözlemsel ilaç araştırmalarını destekleyenler, düzenleyici otoritelerin belirlediği kurallara tam olarak uymalı, bu araştırmaların sonucunda üretilen bilgiyi kamuoyuyla paylaşmalı, konuyla ilgili pazarlama ve tohumlama spekülasyonlarına haklılık payı verebilecek çalışmalardan uzak durmalı, gözlemsel ilaç araştırmaları konusunda bilgi sahibi ve deneyimli araştırmacılarla çalışmalı, araştırma metodolojisini “şeffaflık” ilkesi ve “bireysel ve kamusal hakların ihlal edilemez olduğu” ilkesi doğrultusunda hazırlayan, toplumsal yararının yüksek olduğuna ve genellenebilir bilgiye katkısına inanılan projelere destek olmalıdırlar.

Bu tip araştırmalarda araştırmacı olarak görev alacak hekimler, hastanın rutin tedavisine asla karışmamalıdırlar. Araştırmacılar, destekleyiciler için yukarıda önerilen nitelikteki projelerde yer almaya özen göstermeli, araştırmacının niteliğine uygun araştırmacılarla çalışmalı, düzenleyici otoritenin bu araştırmaların yapılabilirliği ile ilgili koyduğu kurallara eksiksiz uyacağını yazılı olarak taahhüt etmeli, hastaların bu tip araştırmalar neticesinde bireysel haklarında herhangi bir kayıp söz konusu olduğunda bu sorunun birinci dereceden muhataplarının kendileri olduğu bilincinde olmalıdırlar.

Hastanın rutin tedavisini düzenleyen hekimler ise, protokolün gereği olarak hastadan yazılı ya da sözlü onam almaları gerektiğinde bu onamı almalı, bunun dışında araştırmacının herhangi bir aşamasında yer almamalı, araştırmacı olarak çalışmaya katılmamalıdırlar. Bu hekimler kendilerine başvuran hastaların tedavisini düzenlerken, tıp bilimi ve hekimlik kurallarının gereği doğrultusunda hareket etmeli, ilaç seçiminde rutin uygulamasının dışına çıkmamalı, araştırma ilac(lar)ının lehinde ya da aleyhinde kararlar vermemelidir.

Araştırmaya katılan bireyler, mahremiyet ve gizlilik ilkeleri doğrultusunda haklarının bilincinde olmalı, katılımcı onamına ihtiyaç duyulan araştırmalarda bu onamı verirken yeterince bilgilendirildikten sonra herhangi bir baskı altında



kalmadan karar vermelidirler. Elektronik ortamdaki tıbbi kayıtların kullanılması gerektiğinde, bu kayıtların kullanım amacı ve süresine dikkat etmelidirler. Ancak karar verme süreçlerinde araştırmaların “toplumsal menfaat”, “genellenebilir bilgiye katkı” gibi amaçlarını mümkün olduğunca gözetmeli, yapılan çalışmaların sonuçlarının kamuoyuyla paylaşılmasını, “kendi kişisel verilerinin açıklanması olarak değil, kendi verileriyle protokol çerçevesinde belli konularda kesişen bir topluluğun verilerinin sonuçlarının açıklanması” olduğunun bilincinde hareket etmeli, kendileri için kabul edilebilir minimum risk sınırlarını aşmayan durumlarda bu tür araştırmalara katılmaktan çekinmemelidirler.

Toplumun araştırmaların yapılabilirliği ile ilgili ilkelerden ve yapılan araştırmaların sonuçlarından haberdar olma hakkı vardır. Kamuoyu mahremiyet ve gizlilik ilkeleri ile ilgili kanun ve prosedürleri tartışmalı ve toplumun diğer ihtiyaçları ile ilgili uyumluluğu irdelemelidir. Toplum araştırmalar ile ilgili yanlış inanışlardan kurtulmalı, bilimi denetleyen kurumların aldığı kararlara saygılı olmalı, araştırmalar neticesinde üretilecek bilginin ileride topluma sunacağı menfaatleri göz önüne almalıdır. Gözlemsel ilaç araştırmalarının sonuçları, öncelikle bilimsel kamuoyunun sağduyu süzgecinden geçtikten sonra topluma sunulmalıdır. Toplumun beklentisi de bu süreci takip etmelidir. Aksi yöndeki uygulamalar, güncel tartışmalara yenik düşmekte ve kamuoyunu gereksiz yere meşgul etmektedir. Bu konuda toplumun her kesimine sorumluluk düşmektedir. Tedavi sürecinin en önemli bileşeni olan “ilaçlar” konusundaki haberler insanların dikkatini çekmekte, bu haber ve yorumlar, o sırada toplumun kullanımına sunulmuş ilaçlar ile ilgili ise, spekülasyonlar daha şiddetlenmekte, hastaların kullandıkları ilaç(lar)a ve tedavisini düzenleyenlere yönelik kuşkularının oluşmasına yol açmaktadır.

Gözlemsel ilaç araştırmaları konusunda söz sahibi ulusal ve uluslararası düzenleyici otoriteler yukarıda değişik yönleriyle tartışılan konuları dikkate alarak, uygulanabilir standart işleyiş prosedürleri ve kılavuzlar/yönetmelikler oluşturmalarıdır. Bu konularda yasal düzenlemeler oluşturulurken aceleci davranılmadan ilgili bütün tarafların haklarının gözetilmesine çalışılmalı, konuyla ilgili kamuoyunun kuşkularını giderebilecek girişimlerde bulunulmalı ve oluşturulacak ilkelerin uygulamadaki işleyişi sıkı bir şekilde denetlenmelidir.

Sonuç olarak, gözlemsel ilaç araştırmalarının etik boyutu ile ilgili düzenlemeler yapılırken, bu alanda araştırmalar planlanırken ve konuyla ilgili tartışmalar yapılırken ilgili tüm tarafların bir takım önemli yükümlülüklerinin bulunduğu dikkate alın-

malıdır. Bunlar araştırmaları destekleyenlere dair yükümlülükler, araştırmacılara dair yükümlülükler, hastanın rutin tedavisini düzenleyen hekimlere dair yükümlülükler, araştırmaya katılan bireylere dair yükümlülükler, toplumsal yükümlülükler ve düzenleyici otoriteye dair yükümlülükler olmak üzere başlıca 6 başlık halinde özetlenebilir. Bu konular arasında en önemlisi araştırmacıların bireylere karşı olan etik yükümlülükleri, en fazla karıştırılmalı ise hastanın rutin tedavisini düzenleyen hekimle, bu tedavi sürecinde yer almaması gereken araştırmacı hekim (hastanın tedavisine karışmadan gözlemsel araştırma protokolüne uygun veri toplayan araştırmacı hekim) kavramlarıdır.

#### Kaynaklar:

1. Al-Shahi R, Vousden C, Warlow C and for the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS) Steering Committee. Bias from requiring explicit consent from all participants in observational research: prospective, population based study. *BMJ* 2005;331:942-946.
2. Al-Shahi R, Warlow C. Using patient-identifiable data for observational research and audit. *BMJ* 2000;321:1031-1032.
3. Casarett D, Karlawish J, Andrews E, Caplan A. *Bioethical Issues in Pharmacoepidemiology Research*. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 2000.
4. *Clinical Research Resources Training & Guidance for Regulatory Compliance*. 2004-5. Selected Regulations and Guidance for Drug Studies. Philadelphia. 2005
5. Cox P, Robersts L, Wilson S, Evans B, Ramsay CN, Al-Shahi R, Warlow C. Using patient identifiable data without consent. *BMJ* 2001;322:858-859.
6. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
7. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. *Pharmacoepidemiology: an introduction*, 3rd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1998.
8. Kayaalp O. *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*. Genişletilmiş 3. Baskı. Hacettepe - Taş. Kitapçılık Ltd. Şti. 2005 Ankara.
9. National Ethics Advisory Committee. 2004. *Ethics of Observational Research, Audit and Related Activities: Second discussion document*. Wellington: Ministry of health. <http://www.newhealth.govt.nz/neac.htm>.
10. Truter I. Ethical issues related to retrospective drug utilization studies in South Africa. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(7):679-83.
11. Ward HJT, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Leitch M, Everington D, Will RG, Smith PG. Obstacles to conducting epidemiological research in the UK general population. *BMJ* 2004;277:279.

Geçen sayımızda yayınlamadığımız “Gözlemsel İlaç Araştırmalarının Etik Boyutu” adlı makaleye bu sayımızda yer veriyoruz.