

İLAÇ ARAŞTIRMALARI, ETİK KURALLAR VE YASAL DÜZENLEMELER

Lütfiye EROĞLU*

Günümüzde ilaç etkinliği (effectiveness) ve güvenliği (safety) kontrollü klinik araştırmalarla kanıtlanmış bir ürün olarak tanımlanmaktadır. İlacı bu anlamda düşündüğümüzde tarihinin pek de eskilere gitmediğini görürüz. Ancak bu ilaç tanıma ulaşabilmek için yüzlerce, yüzlerce yıl süren bir serüvenden geçmiştir. Paleopatolojik çalışmalarla fosillerde bakteri saptanması ilaçların serüveninin insanlık tarihi ile koşut gittiğinin göstergesidir. Tüm kültürlerde, insanlar hastalıklarla başa çıkabilmek için tanrısal güç yükledikleri binlerce bitkisel/hayvansal ürünleri ya da mineralleri deneyenlerle asırlar boyu kullanagelmışlerdir. İlk klinik çalışma ise Çin'de kızıl imparator tarafından M.Ö.2800'de kendi üstünde yapılmıştır. İmparator sihirli (!) bir drog kullanarak karın derisini transparan hale getirip 365 droğun sindirim sistemindeki yazgısını izlemiştir(18).

TARİHSEL SÜREÇ

İlaç geliştirilmesi, klinik deneyler, yasal düzenlemeler ve etik kurallar birbiri ile içiçe olduğundan tüm bu konuların kısa tarihsel kesitlerini "ilaçların gelişim dönemleri" içinde vermek daha uygun görünmektedir.

İlaçların Saflaştırılma ve Sentezlenme Dönemi (7,17)
Sertürner'in 1805'de opiumdan morfini izole etmesi ilacın bilimsel tarihini başlatmıştır. Böylece içinde bir sürü maddenin bulunduğu karışımlar yerine etken maddelerin kullanımı başlamış, tedavi daha seçici olmuştur. Ardından nitröz oksit, nitroglicerine vb ile sentetik droglar dönemi başlamıştır. Ancak kontrollü klinik çalışmalar ve bunlara ilişkin düzenlemeler için uzunca bir sürenin geçmesi beklenmiştir. Sılda ilaçlarda standardizasyon çalışmaları 1700lerde başlamış, ilk pratik düzenleme 1872de İngiltere'de gündeme gelmiştir. ABD'de 1906'da "Pure Food & Drug Act (Roosvelt Act)"i ile yiyeceklere konulan katkı maddeleri denetime girmiştir.

*İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

Gerçek köşe taşı aslında bir boya olan ve staflokok ve streptokoklara etken prontosilin Almanya'da keşfidir (1935). Pastör Enstitüsünde etkili bölümün prontosilin yapısında bulunan sülf grubuna ait olduğunun anlaşılması ile ortalığı sülf türevleri doldurmuş, bir anlamda "tedavide benim de ilacım olsun (me too drug)" tavrının ilk atımları atılmıştır.

*** Güvenlik (safety) Dönemi (1,7,17):** ABD'de 1938'de çocuklar için sülfanilamid eliksirinin hazırlanmasında çözücü olarak dietilen glikol kullanılması, ama eliksirin üstüne çözücü olarak etil alkol yazılması sonuçta o dönemde de tüm kaynaklarda toksik olduğu yazılan bu maddeden ötürü 107 çocuğun ölmesi, sorumlu kimyagerin intihar etmesi, ilaçların tedaviye verilmeden önce "güvenlik" testlerinden geçmesi zorunluluğunu getirmiştir.

Ancak güvenlik çalışmaları çok başarılı olamamıştır. Örneğin iproniazidin hepatotoksik etkisi tedaviye verildikten 6 yıl sonra INH'ın ki 1970'lerde belirlenebilmiştir. Dantrolenin ki ise pazara verilmeden önce anlaşılabilmiştir.

Bu arada, pek çok drog birbiri ardına tedaviye verilirken ya da bir dizi klinik deney sürüp giderken etik kurallar hiç gözönüne alınmamıştır.

İlaçların güvenlik testlerinden geçme zorunluluğu nasıl bir felaketin ardından gündeme gelmiş ise kamuoyunun etikle ilgili kaygıları da II. Dünya Savaşı sırasında Nazi Almanyası'nda insanlar üzerinde yapılan deneylerden sonra başlamıştır ve "Nuremberg Code"u Amerikalı nöropsikiyatr Leo Alexander, Alman psikiyatr-tıp tarihçisi Werner Leibbrand ve Amerikalı fizyolog Andrew Ivy tarafından Ağustos 1947'de hazırlanmıştır. Aslında hekimlik etiği için Hipokrat yemini iyi bir yol gösterici olmakla birlikte, bu yemin hekimi yalnızca terapist olarak bağlamakta, araştırmacı rolüne değinmemekte, hastayı tıbbi araştırmadan koruyamamaktadır. "Nuremberg Code"u hastayı araştırmalardan korumaya, deneklerin insan haklarına saygı gösterilmesine yönelik bir metindir. "Code" deneklerin gönüllü oluru alınmasını zorunlu kılmıştır. Ancak "Code" hazırlayanlar üzerinde bile etkili olamamıştır. Alex kendisini birincil derecede Hipokrat yemininin bağladığını, Nuremberg izin vermese dahi araştırma yapabileceğini, bunun hekim-hasta ilişkisi olduğunu, Ivy ise araştırmacının aynı zamanda tedavi olduğunu ifade etmişlerdir. Dahası, Ivy at serumundan elde edilen, antikanser özelliği olduğunu varsaydığı ama hiçbir tedavi edici etkisinin olmadığı bilimsel yayınlarla ifade edilmiş krebiozen isimli bir maddeyi yıllarca kanser hastalarında denemiş hatta bu uygulamasından ötürü Illinois Üniversitesindeki görevinden ayrılma zorunda bırakılmıştır(20,21).

"Nuremberg Code"u daha önce başlamış bazı etik olmayan çalışmaların durdurulmasını sağlayamadığı gibi yenilerinin de yapılmasını engelleyememiştir. Bunların en nlleri Tuskegee ve Willowbrook alışmalarıdır(1,12).

Tuskegee alışması 1932'de başlamış, ilk sonuçların 1972'de ulusal bir dergide yayınlanmasına kadar sürmüştür. Zenci erkeklerde yapılan,beklendiği gibi kendilerine deney hakkında bilgi verilmeyen bu çalışmanın amacı sifilisin doğal seyrini izlemedir. Deney sürerken penisilin tedaviye girmesine rağmen kullanılmamış, pek çok denek ölmüştür. Bu çalışmadan ötürü ABD Başkanı B.Clinton 1998'de halktan özür dilemiştir. ABD kamuoyunu çok etkileyen bu alışma Tıp Fakültelerinin giriş kriterlerinde adayın etik değerlere saygısının yer almasını gündeme getirmiştir. Willowbrook devlet Okulunda mental olarak geri 51 çocukta yapılan "infeksiyöz hepatitin seyri ve gama-globulinin yeri" başlıklı çalışma ise 1958'de saygın Tıp Dergilerinden New England Medical Journal'de yayınlanmıştır. Bu çalışmada çocuklar infeksiyöz fekal ekstre ile beslenerek infekte edilmiş, çalışmaya girmeyi reddeden ailelerin çocuklarının hastaneye kabullerine son verilmiştir. Etik olmayan bir çalışmanın saygın bir dergide yayınlanması yayın kriterlerinin tartışılmasına neden olmuştur. Etik olmayan bir çalışmanın reddinin olayın nlenmesine katkı sağlayamayacağı, böyle çalışmaların editörün etik kurallara dikkati çeken görüşü ile yayınlanmasının daha caydırıcı olacağı benimsenmiştir. Ancak 1966'dan sonra dergilerin yazı kabul kriterleri içinde etik kurul onayı aranmaya başlanmıştır.

Bu arada, ilk randomize klinik alışma İngiltere'de 1948'de streptomisin tberklozdaki etkinliğini incelemek amacı ile gerçekleştirilmiş, ardından 1951'de ABD'de yapılan penisilin pnömokokal pnmonideki etkinliğini değerlendiren randomize çalışma yayınlanmıştır.

***Etkinlik (effectiveness) Dönemi (8,16,17):** Bu dönemin 1962'de başlaması yine bir facianın uyarısı ile olmuştur. Sedatif olarak 1950'li yılların sonunda tedaviye verilen talidomidin özellikle İngiltere ve Almanya'da gebelerde yaygın olarak kullanılması sonucu sakat bebeklerin doğması ilaçlara ilişkin yeni düzenlemeleri gerekli kılmuştır. Günümüzde de geçerli olan bu düzenlemelerin esas ilacın etkinliğini saptayabilmek için iyi denetlenmiş kontrollü klinik araştırma yöntemlerinin kullanılmasıdır. Bu düzenlemeler hem çalışmaların bilimsel düzeyini yükseltmiş hem de daha önce yıllar sonra elde edilebilen ilacı ait bazı verilerin daha çabuk ve sağlıklı toplanmasına neden olmuştur. Örneğin; suprofenin renal toksisitesi, felbamatin aplastik anemi yapıcı etkisi

tedaviye veriliflerinden hemen birkaç ay sonra saptanabilmiştir.

Bu arada 1964 yılında Finlandiya'da toplanan 18. Dünya Tıp Kurultayı Helsinki Bildirgesini hazırlamıştır. Bu bildirge 1975'de Tokyo'da, 1983'de Venedik'te, 1989'da Hong Kong'da ve 1996'da Somerset West'de toplanan Dünya Tıp Kurultaylarında değişikliklere uğrayarak bugünkü biçimini almıştır. Helsinki Bildirgesi Nuremberg Code'undan farklı olarak hekim-merkezlidir ve hekim araştırıcının deneğe olan yükümlülüklerini belirlemektedir. Ayrıca tedavi edici ve tedavi amaçlı olmayan araştırmaları ayırmakta, bilgilendirilmiş hasta/denek olurunun mümkünse yazılı olmasını önermektedir.

***Bireyselleşme (individualization) Dönemi (8):**Bu döneme geçiş bir fekalet gelmeksizin 1970'lerde başlamıştır. Grup verilerinin her bireyde farklı sonuçları verebilmesi, klinik yanıtın bazı durumlarda ırklar arası farklar göstermesi, çeşitli yaş gruplarında farmakokinetik parametrelerin değişmesi, renal/hepatik yetersizliklerin tedavinin seyrinde rol oynaması klinik deneylerin daha ayrıntılı planlanması gereğini getirmiştir. Bu dönemde birlikte biyoyararlanım ve biyoeğdeğerlik kavramları da gündemde yerini almıştır. Dahası, Avusturya, Kanada gibi bazı ülkeler ilaçların tedaviye verilmeden önce farmakoekonomik çalışmalarının da yapılmasını zorunlu tutmaya başlamışlardır.

Artık 60'lı yıllardan sonra, bilimsel verilere dayanmayan, etkinliği ve güvenliği kuşkulu "harika ilaçlar" dönemi kapanmış, "olmazsa olmaz" bir ürün olan ilacın pazara verilebilmesi bir dizi ciddi işlemleri gerekli kılmuştır. Günümüzde yeni bir ilaç geliştirilmesi yoğun bilgi birikimini, uzun bir araştırma sürecini ve büyük bir yatırımı gerektirmektedir.

YENİ İLAÇ GELİşTİRİLMESİ(3,7,8,9,11,19,22)

a) Klinik ncesi dönem:

İlk adım ilaç "aday"ının bulunmasıdır. İlacın "keşfedilmesi" hala olası ise de rastlantıyı şansa çevirebilmek için çok iyi gözlem gerekmektedir. Günümüzde ilaç adayı çoğunlukla önce tasarlanmakta sonra laboratuvarda sentezlenmektedir. Tasarımda patolojik durumların biyokimyasal/moleküler temelleri, bedendeki endojen maddeler, varolan ilaçların özellikler ipucu olarak kullanılmaktadır. Yine de sentezlenen binlerce molekülün çok azı olumlu sonuç vermektedir. Örneğin, tüberküloz tedavisinde kullanılan etambutol binlerce molekülü içinden bulunmuş ve en az 600 analogu denenmiştir. İlaç adayı olarak sentezlenen lider bileşiğin

ya da ürünün bir yandan fiziksel-kimyasal özellikleri belirlenirken biryandan da tarama testlerinde farmakolojik profili çıkarılmaktadır. Daha sonra özel testler uygulanmaktadır. Örneğin, antihipertansif bir ilaç adayı hipertansiyon oluşturulmuş deney hayvanlarında denenmektedir. Aday ilacın etkinliği, etki süresi belirlenmekte, gerekirse molekülde değişiklik yapılmaktadır. Bu arada tedaviye verilmesi düşünülen farmasötik biçiminin ortam koşullarına dayanıklılığı (stabilitesi) ölçülmektedir.

Farmakolojik etkinliği saptanan ilaç adayının toksik olup olmadığı bir dizi testler sonucu belirlenmektedir. Aslında her madde belirli koşullarda toksik olabilir. Önemli olan yarar/toksik etki oranının yüksek olmasıdır. Toksikite deneyleri temelde akut, subakut ve kronik süreçleri kapsamakta ve her süreç için en az iki tür hayvan ve çeşitli dozlar denenmektedir. Ayrıca, mutajen, kanserojen özellikleri, üreme, emzirme ve cenin üzerine etkileri incelenmektedir. Tüm bu testler ilaç adayının güvenli olması hakkında tam bir fikir vermeyebilir. Bunun nedenleri arasında toksik etki sıklığının düşük olması, ilacın metabolitine ait olması, insanda farklı farmakokinetik-farmakodinamik özelliğe sahip olması, ilacın metabolitine ait olması, insanda farklı farmakokinetik-farmakodinamik özelliğe sahip olması ya da toksik etkinin niteliği gereği (ruhsal bozukluklar gibi) deney hayvanlarında saptama güçlüğü sayılabilir. İlaç adayı klinik deneyler için hazır duruma gelince, klinik öncesi deneylere ilişkin veriler, klinik araştırma protokolü ve çalışmayı yürüteceklerin özellikleri ile birlikte ilgili ülkenin resmi kuruluşlarına başvurulur. Çalışma programı uygun bulunursa klinik deneylere geçilir.

b) Klinik araştırma dönemi:

Klinik deneyler çalışma hakkında bilgilendirilmiş yazılı olurları alınmış sağlıklı/hasta gönüllü deneklerde yapılır. İlaç adayının ve kullanılması öngörülen hastalığın özelliklerine göre çalışma yöntemi seçilir. Klinik deneyin yapılabilmesi için Helsinki Bildirgesine uyulması gerekmektedir. Ruhsal durumu etkileyen ilaçların değerlendirilmesinde denek için daha özel riskler söz konusu olduğundan Hawaii Bildirgesi (1977) ile deneyin haklarının korunması pekiştirilmiştir.

I. Evre:

Aday ilaç klinik farmakolog tarafından az sayıda sağlıklı gönüllülerde denenerek ilacın farmakokinetik özellikleri ve güvenlik sınırı belirlenir. Eğer aday ilaç antikanserijenler gibi belirgin risk taşıyorsa gönüllüleri hastalardan seçilir.

II. Evre:

a) Erken dönem; Bu dönemde ilaç adayı kullanılması düşünülen hastalığa yakalanmış az sayıda gönüllüde klinik farmakolog tarafından değerlendirilerek etkinliği, güvenliği, dozajı belirlenir. Bu arada bir yandan çalışmada yer alan/almayan uzmanlardan gelen bilgiler toplanırken diğer yandan da özel ve kronik toksisite çalışmaları sürdürülür.

b) Geç dönem: Bu kez aday ilaç çok sayıda seçilmiş hastalar üzerinde daha uzun süre ile klinik farmakolog tarafından denenir. Böylece ilacın tedavi edici dozuna, eliminasyonuna ilişkin daha ayrıntılı veri toplanır. Her iki evre yaklaşık 4 yıl sürmektedir. İlacın tedaviye verilebilmesi için kural olarak 3 evreden geçmesi gerekmektedir. Ancak yaşamı tehdit eden ciddi hastalıklarda (AIDS, ilerlemiş metastaz yapmış kanserler, ilerlemiş konjestif kalp yetersizliği vb) ilaç II.Evrenin son aşamasında özel kullanım için tedaviye verilebilir. Bu durumda, kuşkusuz, ilacın etkinliğine ve kabul edilebilir sınırların ötesinde risk taşımadığına ilişkin yeterli kanıt olmalıdır.

III. Evre:

Birden çok merkezde bir çok gönüllü hastada ilacın etkinliği ve güvenlik sınırı klinisyenler tarafından denenir. Yaklaşık 2 yıl süren bu evre aşamasında da ilaç bazı özel durumlar (alzheimer, parkinson, multiple skleroz vb) için kullanıma verilebilir.

IV. Evre

a) Kontrollü olarak pazara verilmiş; Sınırlı miktarda pazarlanmış olan ilaç seçilmiş merkezlerde uzman hekimlerin takibinde olan hastalarda kullanılır. Böylece ilaç bir kez daha sınanır.

b) Pazarlama sonrası denetim; İlaç kullanıldığı sürece izlenerek etkinliği, yeni kullanım alanları, istenmeyen etkileri değerlendirilir.

İlacın yalnızca klinik deney dönemi ortalama 8 yıl sürmektedir. Daha önceki aşamalar da dikkate alındığında ilaç geliştirilmesinin ne denli yoğun emek-yatırım gerektirdiği anlaşılmaktadır. Kuşkusuz tüm bu deneylerde hayvan ve insan deneklerin haklarının korunması, etik kurallara uyulması ön koşuldur. Doğal olarak klinik araştırmalar yeni ilaç geliştirilmesi dışında da Örneğin bilimsel amaçla gerçekleştirilmektedir. Bu durumda da yine etik kurallara uyma zorunluluğu vardır.

ETİK VE ÜLKEMİZDEKİ ETİK/YASAL DÜZENLEMELER

Etik; İnsan davranışlarındaki moral değerler ve onu yöneten kural ve prensiplerdir. Etiğin yaşamın her alanında geçerli olan 3 evrensel ilkesi klinik araştırmalar ağısından değerlendirilirse(1,2,3,10,11,12,13,14,19).

1- Kişilere saygı (respect for persons): Deneyde yer alacak gönüllülerin deney hakkında onların anlayabilecekleri biçimde bilgilendirildikten sonra yazılı olur (informed consent)'ları alınmalıdır. Denek özgür iradesi ile karar verebilmelidir. Bu anlamda düşünödüğünde aslında "bilgilendirilmiş olur"dan çok "bilgilendirilmiş seçim (informed choice)" söz konusudur. Gönüllü ile araştırıcı hekim arasında hasta-hekim ilişkisi var ise gönüllünün rahat karar verebilmesi için "olur" deneyde yer alan başka bir hekim tarafından alınmalıdır. Eğer deneyde yer almaları kendi yararları içinse özgür iradesi ile karar veremeyecek durumda bulunan kişiler ve çocukların "olur"ları vasi ve ebeveynlerince verilir. Ancak 13 yaşından büyük çocukların kendilerine de sorulmalıdır, hatta 7 yaş üstü çocukların da "hayır" deme hakları vardır.

Etik ağıdan önemli bir diğer nokta gönüllülerin risk gruplarından seçilmemesidir. Bu gruplar içinde; çocuklar, gebeler, ölümcül hastalar, mental geriliği olanlar, psikiyatrik hastalar, sosyo-ekonomik düzeyi düşük olanlar ve bağımlı kişiler yer alır. Bağımlı kişiler, tutuklular, öğreticinin araştırıcı hekim olduğu durumda öğrenciler, deneyi destekleyici kurumda çalışan işçilerdir. "Bilgilendirilmiş olur" alınırken gönüllüye deneyin herhangi bir aşamasında çalışmadan çekilebileceği, bunun kendisine hiçbir biçimde yükümlölük getirmeyeceği özellikle belirtilmelidir. Kişilere saygı kapsamında doğal olarak gönüllüye ait bilgilerin gizli tutulma zorunluluğu da bulunmaktadır.

2- İyilik, yarar (beneficence): İnsan üzerinde araştırma yapılırken iki zorunlu kural ile bağdaştırılmalıdır; a) Zarar vermemek, b) Olası yararları en çoka çıkarırken olası zararları en aza indirmek.

Sağlıklı gönüllülerin araştırmada yer alması ancak toplumun gelişmesine katkı biğiminde değerlendirilirken, hasta gönüllüye ayrıca doğrudan yararı söz konusudur. Ancak, burada esas, toplumun gelecekteki yararı adına tek bir bireyin dahi sağlığının riske sokulmamasıdır. Diğer yandan, deneyin gerektirdiği ilaç, analiz, vb işlemler için gönüllülerin imkanlarının (sigorta da dahil) kullanılması, maddi zarara uğratılması etik değildir. Bu harcamaları ve gönüllüye oluşacak zararları deneyi destekleyen/yürüten kuruluş ya da kişiler karşılama

durumundadırlar.

3- Adalet, dürüstlük (justice): Klinik araştırmalarda adalet, yarar ve yüklerin deneklere hakça dağıtılmasıdır. Kontrollü çalışmalarda gruplar rastlantısal (randomize) oluşturulmalıdır. Tedavinin etkinliği ağısından 2 grup arasında çok belirgin fark olmamalı diğer deyişle gruplar klinik denklik (clinical equipose) göstermelidir. Tam bu noktada plasebo (boş ilaç) kontrollü çalışmaların ne derece etik olduğu tartışması noktasına gelinmektedir. Bilindiği gibi plasebo kontrollü çalışmalar tedavinin etkinliğinde plasebo etkiyi elimine edebilmek için kullanılır. Ancak, etkin alternatif bir tedavinin olduğu ya da alternatif tedavinin olmadığı ama yeni tedavinin etkin olduğunun bilindiği durumlarda plasebo kullanımı etik ağıdan ciddi olarak tartışmalıdır.

KLİNİK ARAşTIRMA (3,9)

Klinik araştırma (clinical trial), klinik çalışma ve klinik deney ile eř anlamlı olarak kullanılmaktadır. Klinik deneyler yalnızca ilaçların insanlar üzerinde denenmesi ile sınırlı olmayıp, çeşitli cerrahi vb uygulamaları da kapsar. Ancak bu metinde konuya ilaçla ilgili klinik araştırmalar ağısından yaklaşılmaktadır. Artık bu noktada ilaçla ilgili klinik araştırmaların Avrupa Topluluğu ve ülkemizdeki düzenlemelerde yer alan tanımını verebiliriz.

Klinik Araştırma; Araştırma ürünlerinin klinik ve farmakolojik etkilerinin bulunması veya doğruluğunun kontrol edilmesi ve/veya ters etkilerinin (adverse effect) ortaya çıkarılması ve/veya emilim, dağılım, metabolizma ve atılımının incelenmesi amacıyla gönüllü insanlarda yapılan, bu ürünlerin güvenlik ve etkinliğini belirlemeye yönelik bütün sistemik incelemelerdir.

Bu tanıma göre genel geçerli yöntemleri kullanarak bireyin sağlığının iyileştirilmesine yönelik tanı, koruyucu hekimlik "araştırma" kapsamına girmektedir. Araştırma; genelleştirilebilen, herkesin kullanıma sunulabilen bilgiyi geliştirmek ya da ona katkıda bulunmak için gösterilen etkinliktir. Örneklesek; diyelim ki hekim hastanın pnömonisini X antibiyotiği ile tedavi ediyor. Bu bir tıbbi bakımdır. Ancak hekim X antibiyotiğin karaciğer fonksiyon testlerini nasıl etkilediği sorusunu sorup, bu amaçla bir takım incelemelere girişirse, bu noktada yapılan her işlem artık "araştırma" kapsamına girmektedir. Çünkü elde edilecek bilgi yalnızca o hasta için değil başkaları için de kullanılacak, yani genelleştirilecektir. Böyle bir durumda klinik araştırma kurallarına uyma zorunluluğu doğmakta, diğer deyişle çalışma protokolü hazırlanarak Etik Kurula başvurma,

hastanın bilgilendirilmiş oluru alma ve öteki işlemler gerekmektedir.

Diğer pek çok ülkede olduğu gibi bizde de klinik araştırmalara ilişkin yasal düzenlemeler tehlikeli uygulamalardan sonra yaşama geçmiştir. Bu bağlamda zakkum ekstresinin kanserde, odun kömürü külünün astımda tedavi edici olduğu iddiaları ile ilaç olarak kullanımlarının kamuoyunda tartışılması Sağlık Bakanlığının 29 Ocak 1993'de "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (Resmi Gazete, sayı:21480)" yayınlamasına neden olmuştur.

Aslında Türkiye Cumhuriyetinin Anayasası (1982) 17. maddesinde "Herkes yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir. Tıbbi zorunluluk ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz" hükmü ile klinik araştırmalar için denek/hasta oluru alınmasını zorunlu hale getirmiştir. Dahası, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun (1987) 3/k maddesi ise, özel mevzuatına göre Sağlık Bakanlığından izin veya ruhsat almamış ilaç ve terkiplerinin üretimi, ithali satışı ile, ruhsat veya izin alınmış dahi olsa, ilaç ve terkiplerinin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımını yasaklamıştır(9). Ancak bu pratikte pek uygulanmamıştır. Çünkü yönetmelik çıkışından önce bir çok klinik araştırmacının Bakanlık ve hastalardan izin alınmadan yürütüldüğü bir gerçektir. Bu nedenle Yönetmeliğin varolan uygulamalara açıklık getirmesi bir yandan denek/hasta haklarının korunmasını sağlarken diğer yandan da araştırmacı hekimi de güvence altına almaktadır.

Bu Yönetmelikten sonra "Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında (Resmi Gazete, sayı:21942, 27 Mayıs 1994)" bir Yönetmelik, ardından uygulamalara ilişkin "İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU)" Kılavuzları (Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 29 Aralık 1995 tarih ve 51748 sayılı Genelgesi) yürürlüğe girmiştir.

Böylece "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" kapsamındaki araştırmalar için ilgili mevzuata göre Etik Kurullardan izin alınması ve bu çalışmaların "İyi Klinik ve İyi Laboratuvar Uygulamaları" kılavuzlarına uygun yerlerde yapılması zorunlu duruma gelmiştir.

İYİ KLİNİK UYGULAMALARI (İKU): Bu kavram çağrıştırdığının aksine iyi tedavi uygulamalarını tanımlamamaktadır. İKU; insanlara ilaç uygulanarak yapılan her türlü araştırmacının tasarlanması, kaydedilmesi, sonlandırılması, analizlerinin yapılması

ve raporlanmasında esas alınan verilerin inanılır ve doğru olmasının ve gönüllülerin haklarının onurlarının ve özel yaşamlarının gizliliğinin korunmasını garanti altına almayı, bilimsel ve etik kurullara uygun olmasını amaçlayan standarttır.

İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI (İLU):

Laboratuvar çalışmalarının planlanması, yürütülmesi, izlenmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasında uygulanan, organizasyonla ilgili yöntemleri, işlemleri ve koşulları belirleyen standarttır.

Hemen bu noktada "Etik Kuruldan izin alınmaksızın ve İKU/İLU kılavuzlarına uyulmaksızın yapılan araştırmalar için yaptırım nedir?" sorusu sorulabilir. Kuşkusuz bu sorunun ilk yanıtı kişisel etik değerlerin zedelenmesidir. Daha öte yanıtlar;

* Araştırmacının saygın dergi ve bilimsel toplantılarda kabul edilmemesidir

* Araştırma bir kurum adına yapılıyorsa (Örneğin İlaç Endüstrisi) ve sonuçlar bir biçimde kullanılacak ise bu araştırmacının Resmi Kurumlar tarafından dikkate alınmamasıdır.

* En önemlisi hastaya/deneğe bir zarar geldiğinde yasal işlemlerin başlamasıdır.

Aslında Etik düzenlemeler gönüllü haklarını olduğu kadar araştırmacı hekimi de korumaya yöneliktir. Ayrıca düzenlemelerde, kabul edilmiş bilimsel ilkelere uyma zorunluluğu da bulunmaktadır. Bu nedenle "araştırma" kapsamına giren her türlü uygulamayı, geçerli etik kuralları/düzenlemeleri gözönüne alarak yapmak insani değerlere saygının yanı sıra, bilimin gelişmesine de katkıda bulunmaktadır. Başka bir "bin" yıla gireceğimiz şu günlerde "ilacın tarihi" artık bizlerden de "cümleler" beklemektedir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Beecher HK: Ethics and clinical research, New Engl. J Med 196;274:354-360
2. Brett A, Grodin M: Ethical aspects of human experimentation in health services research, JAMA 1991;265:1854-1857
3. Eroğlu L: İlaç ve tıbbi etik, Tıbbi etik yıllığı, yay. A Terzioğlu, s:30, İstanbul, 1991.
4. Eroğlu L: Klinik araştırmalar için etik kurul onayı neden gerekmektedir? ANKEM derg 1997;11:247-248
5. Eroğlu L: Yeni ilaçların geliştirilmesi ve etik ilkeler, Tıbbi deontoloji ve biyomedikal etik'in ana hatları, yay. A Terzioğlu, İstanbul 1988
6. Freedman B: Equiposeand ethics of clinical

- research, *New Eng J Med* 1987;317:141-145
7. Goldstein A, Aranow L, Kalman SH: Basic principles of drug action, 2nd ed. Wiley Intern Ed, New York, 1974.
 8. Gilman GA, rall TW, Nies AS, Taylor P: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed., Pergamon Press, New York, 1990.
 9. Kayaalp O: Klinik farmakolojinin esasları ve insandaki ilaç araştırmaları ile ilgili resmi düzenlemeler, Feryal Matbacılık, Ankara 1996.
 10. Kuffman RE: Drug trials in children: ethical, legal, and practical issues, *J Clin Pharmacol* 1994;34:296-299
 11. Levine RJ: Ethics and regulation of clinical research. 2nd ed, Urban And Schwarzenberg, Baltimore, 1986.
 12. Marwick C: Philosophy on trial: Examining ethics of clinical investigations, *JAMA* 1988;260:749-751
 13. Meisel A: Informed consent, *Arthrit Rheum* 1992;35:1264-1266
 14. Passamani E: Clinical trial-are they ethical? *New Engl. J Med* 1991;324:1589-1592
 15. Pellegrino AD: Ethics, *JAMA* 1993;270:202-203
 16. PRR Reports: The Belmont Report, 1979
 17. PRR Reports: Protection of human subjects, 1983.
 18. Rawis W, Lyon AS, Petrucelli J: *Medicine: An illustrated history*, Abradale Press, New York, 1987.
 19. Shimm DS, Spece RG: Ethical issues and clinical trials. *Drugs* 1993;46:579-584
 20. Shuster E: Fifty years later: The significance of the Nuremberg Code, *New Engl. J Med*
 21. Shuster E: The Nuremberg Code: Hippocratic ethics and human rights. *Lancet* 1998;351:974-977.
 22. WHO Technical Report Series No: 403:30, 1968.