

- Araştırma Makalesi -

KLİNİK ARAŞTIRMALAR*

(CLINICAL RESEARCHS)

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK**

ÖZ

Klinik araştırmalar, insan sağlığının korunması ve hastalıkların tedavi imkanlarının geliştirilmesi hususlarında büyük bir öneme sahiptir. Klinik araştırmalar sayesinde daha etkili ilaç ve benzeri tedavi yöntemlerine, daha az yan etkiye sahip ilaçlara, daha ucuz korunma ve tedavi seçeneklerine kavuşmak mümkün olmaktadır. Geliştirilen bir tedavi yönteminin her zaman her hastaya uygulanması maalesef mümkün değildir. Örneğin bazı hastalarda alerji gelişmesi sonucu tedaviyi durdurmak zorunda kalınmakta; veya hastanın genetik yapısına bağlı olarak aynı tedavi yöntemi bazı hastalarda etkisiz olabilmektedir. Böylesi durumlarda alternatif ek tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi kaçınılmaz olmaktadır. İşte bunların hepsinin çözümü için hayvanlar üzerinde pre-klinik ve insanlar üzerinde klinik araştırmaların yapılması zaruridir. Bu makalenin amacı klinik araştırma, klinik araştırma çeşitleri, klinik araştırma etik kurulları ve bakanlık başvurusu süreçleri, klinik araştırma sigortası, klinik araştırmaların etik ve hukukî boyutları hakkında ayrıntılı bilgi vermektir.

^H Hakem denetiminden geçmiştir.

* Bu makale 24.11.2021 tarihinde Yayınevimize ulaşmış olup, 08.12.2021 tarihinde birinci hakem; 21.12.2021 tarihinde ikinci hakem onayından geçmiştir.

** İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, hanefi.ozbek@bakircay.edu.tr, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8084-7855

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Bu makaleye atıf için; ÖZBEK, Hanefi, "Klinik Araştırmalar", İzmir Bakırçay Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi, Cilt No.: 2, Sayı No.: 3, 2021, s. 3-24.

Bu makalede ilgisi nedeniyle öncelikle kısaca preklinik araştırmalardan bahsedilmiş; ardından klinik araştırmalar ele alınmıştır. Bu meyanda klinik araştırmanın tanımı yapılmış, farklı amaç ve yapıdaki etik kurullarından bahsedilmiş ve klinik araştırma çeşitleri ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır. Klinik araştırmalarla ilgili mevzuat Türkiye Cumhuriyeti Anayasası'ndan başlanarak klinik araştırmalarla ilgili tüm kanun, yönetmelik ve kılavuzları da içine alacak şekilde verilmeye çalışılmıştır. İlave olarak kozmetik ürünlerle yapılan klinik araştırmalar; akupunktur, hipnoterapi, ozonterapi gibi geleneksel ve tamamlayıcı tıp ürünleri ile yapılan klinik araştırmalar hakkında da gerekli izahatta bulunulmuştur.

Sonuç olarak bu makalede, klinik araştırmalara ait mevzuat hakkında klinik araştırma türlerine göre bilgi verilmiş, konunun etik ve hukûkî yönlerine değinilmiş, gereğinde örnekler vererek konunun net bir şekilde anlaşılmasına çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Klinik Araştırmalar, Etik Kurulları, Mevzuat

ABSTRACT

Clinical research is of great importance in the protection of human health and the development of treatment opportunities for diseases. Thanks to clinical research, it is possible to obtain more effective drugs and similar treatment methods, drugs with fewer side effects, and cheaper prevention and treatment options. Unfortunately, it is not always possible to apply a developed treatment method to every patient. For example, some patients have to stop the treatment as a result of allergy development; or, depending on the genetic structure of the patient, the same treatment method may be ineffective in some patients. In such cases, it is inevitable to develop alternative additional treatment methods. For the solution of all of these, preclinical studies on animals and clinical studies on humans are essential. The aim of this article is to give detailed information about clinical research, clinical research types, clinical research ethics committees and ministry application processes, clinical research insurance, ethical and legal dimensions of clinical research.

In this article, due to its relevance, first of all, preclinical studies are briefly mentioned; followed by clinical studies. In this context, the definition of clinical research has been made, ethical committees with different purposes and structures have been mentioned, and the types of

clinical research have been discussed in detail. Legislation related to clinical research has been tried to be given starting from the Constitution of the Republic of Turkey, including all laws, regulations and guidelines related to clinical research. In addition, clinical studies with cosmetic products; Necessary explanations were also given about clinical studies conducted with traditional and complementary medicine products such as acupuncture, hypnotherapy, ozonotherapy.

As a result, in this article, information was given about the legislation of clinical research according to clinical research types, the ethical and legal aspects of the subject were mentioned, and it was tried to be understood clearly by giving examples when necessary.

Keywords: *Clinical Research, Ethics Committees, Legislation*

GİRİŞ

Sağlığı koruma ve hasta olunduğunda tedavi olma ihtiyacının insanlığın başlangıcından beri süregeldiğini söylemek mümkündür. Bunu sağlayabilmek için insanlığın pek çok tecrübeyi yaşadığı da ayrı bir gerçektir. Bu tecrübelerin sonucunda sağlıkla ilgili sorunların çözümü için kullanılacak her türlü ürün ve yöntemin etkililik ve güvenilirliğinin kanıta dayalı olarak, yani bilimsel yöntemlerle ispatlanmış olması gerektiği sonucu artık evrensel olarak kabul görmektedir. Aksi takdirde insan sağlığına, “en hafif bir alerjik reaksiyondan ölüme kadar uzanan geniş bir spektrumda” zarar verme ihtimali yüksektir.

Yeni bir tedavi yöntemi bulmak gibi bir amaçla yapılacak denemelerin, herhangi bir ön çalışma (hayvan deneyleri gibi) yapılmadan “doğrudan insanlar üzerinde yapılması”, gönüllülere (deneklere) zarar verme ihtimalinin bilinemeyeceği ciddi bir durumdur. Dolayısı ile bu tür denemelerin öncelikle laboratuvar ortamında (*in vitro*) ve/veya deney hayvanlarında (*in vivo*) olarak gerçekleştirilmesi zorunludur; bu tür denemelere **preklinik araştırma** denilmektedir ve bu denemeler olumlu sonuçlanmadan insanlar üzerindeki denemelere, yani **klirik araştırmalara** başlanamaz¹.

¹ Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun, Kanun Numarası: 6225, Kabul Tarihi: 6.4.2011, RG 26.04.2011/27916

Preklinik araştırmalarda, eğer canlı hayvan kullanılıyorsa, hayvan deneyleri ile ilgili etik kurallarına; klinik araştırmalarda ise klinik araştırma etik kurallarına uyulması zorunludur. Bu amaçla Türkiye’de Tarım ve Orman Bakanlığı onayı ile kurulan **Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulları (HADYEK)**² ile Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)’nın onayı ile kurulan **Klinik Araştırma Etik Kurulları** bulunmakta olup araştırmacıların bu etik kurullarından onay almaları mecburidir. Bu kurulların “**bilimsel ve etik yönden onayı**” olmadan canlılar üzerinde herhangi bir deneme yapılamaz. İnsanlar üzerindeki denemeler için etik kurulu onayından sonra ayrıca TİTCK’nın izin vermesi de şarttır. Etik kurulu onayı olmadan ve/veya TİTCK’nın izni olmadan insanlar üzerinde yapılacak denemeler (araştırmalar) için verilecek cezalar Türk Ceza Kanunu’nda (90. madde) düzenlenmiştir³.

Bilim tarihi incelendiğinde, insanlar üzerinde etik kurulları dikkate alınmadan çeşitli denemelerin yapıldığı bilinmektedir. Bunlardan en medyatik olanlarının Amerika (Tuskege alışması) ve Almanya’da (II. Dünya Savaşı yıllarında yapılan denemeler) gerçekleştiği söylenebilir^{4,5}. Bu tür etiğe ve bilime aykırı araştırmaların yapılmaması için “**araştırmacılar**”, “**denemelere dahil olacak gönüllüler**” ve “**bu tür konuların etik yönüyle uğraşanlar**”ın konu hakkında yeterince bilgi sahibi olmaları önemlidir. Etik dışı bir durum geliştiğinde ise “**konunun hukuk boyutunu değerlendirecek olanlar**”ın klinik araştırmaları çeşitli yönleriyle ve detaylı bir şekilde bilmesi, adil bir hüküm verebilmeleri için şarttır.

2008-2012 yılları arasında klinik araştırmalar ile ilgili kanun maddesinin hazırlanıp çıkarılmasında, ilgili tüm yönetmelik ve kılavuzların hazırlanıp yayımlanmasında, mevcut etik kurullarının lağv edilip yerlerine yeni etik kurullarının kurulması ve bu etik kurullarındaki üyelerin tüm Türkiye’de eğitilmesi çalışmalarında için başındaki kişi olmam sebebiyle bu yazı tarafımdan kaleme alınmıştır. Klinik araştırmalar ile ilgi-

² Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının alışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, RG 15.02.2014/28914

³ <<https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf>> Erişim Tarihi 27 Aralık 2021

⁴ Jinbin Park, ‘Historical Origins of the Tuskegee Experiment: The Dilemma of Public Health in the United States’ (2017)26(3) Korean J Med Hist 545-578.

⁵ Hakan Ertin and M. Kemal Temel, ‘Human Experimentation and the Relevant Ethico-legal Texts’ Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi (2016) 21(3) 223-234

li olarak şimdiye kadar yayımlanmış yazılar incelendiğinde; yazarlarının konuyu kendi bilim alanları ve görüş açıları dahilinde kaleme aldıkları görülmektedir. Klinik araştırmalar hususunda: bir bürokrat, farmakolog, etik kurulları başkanı, klinik araştırma ve etik yaklaşım eğitmeni, Türkiye’de ve başka ülkelerde klinik araştırma merkezleri denetimine katılmış bir kişi ve klinik araştırma yapmış bir bilim adamı olarak; kısaca klinik araştırmaların hemen her tarafında yer almış biri olarak konuyu bizzat kaleme almak, dolayısı ile konuya olabildiğince geniş bir perspektiften bakmak bu makalenin bir diğer amacıdır. Bu makalede hem klinik araştırmalar, hem de yeri geldikçe klinik araştırmaların etik ve hukûkî yönlerine değinilecektir.

I. Klinik Araştırmalar

Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayımlanan “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik”te klinik araştırmaların etraflıca yapılmış bir tarifi bulunmaktadır⁶. Buna göre “*linik araştırma: Bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalar*” olarak tanımlanmaktadır. Daha öz olarak, “**insan üzerinde yapılan bilimsel deneylerin tümü**”nü klinik araştırma olarak kabul etmek mümkündür.

Klinik araştırma tanımı, genelde Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve ABD İlaç ve Gıda Dairesi (FDA)’nin yaptığı tanımlar temel alınarak yapıldığı için klinik araştırmanın öznesi “**araştırma ürünü**” olmuştur. Yani tüm olay kurgusu, ilaç ve tıbbi cihaz ürünleri başta olmak üzere “ekonomik getirisi olan ürünler” üzerine yapılmıştır. Halbuki yeni bir ameliyat yöntemini insanlar üzerinde denemek de bir klinik araştırmadır. İlaç ve tıbbi cihaz kullanmadan da yapılabilecek pek çok tedavi yöntemi vardır ve bunların insanlar üzerinde denenmesi de birer klinik araştırmadır. Ancak bu sayılanların hiçbiri yukarıda belirtilen klinik araştırma tanımında belirtilmemiştir. Türkiye’de ise klinik araştırmalar diğer ülke-

⁶ İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, RG 13.04.2013/28617

lerin mevzuatına göre daha geniş bir şekilde ele alınmış olup aşağıda bu çeşitlilik etraflıca işlenmiştir.

Klinik araştırmalar, araştırma konusuna ve kullanılan deney ürününün türüne göre çeşitlenmektedir. Örneğin insan üzerinde **ilaç araştırması** yapılacak ise “*ilaç klinik araştırması*”, **tıbbi cihaz araştırması** yapılacak ise “*tıbbi cihaz klinik araştırması*”, **geleneksel ve tamamlayıcı tıp ürünleri veya yöntemleri ile ilgili bir araştırma** yapılacak ise “*geleneksel ve tamamlayıcı tıp klinik araştırması*”, (...) adı verilmektedir. Bu bağlamda klinik araştırmaları aşağıdaki gibi sınıflandırmak mümkündür:

- Girişimsel olmayan klinik araştırmalar,
- İlaç klinik araştırmaları,
- Tıbbi cihaz klinik araştırmaları,
- Geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) klinik araştırmaları,
- Kozmetik rn veya ham maddelerinin klinik araştırmaları,
- Diğer klinik araştırmalar.

Bir klinik araştırmanın başlatılmasından bitirilmesine kadar olan süreçler günümüzde hemen her ülkede benzer kurallara sahiptir. Bu yönüyle klinik araştırmaların evrensel bir görünüm arz ettiği söylenebilir. Klinik araştırmalarda tıbbi, hukukî ve etik konular i ie geçmiş olup bunları birbirinden ayırmak mümkün değildir. Bu nedenle klinik araştırmaları değerlendirirken bu üç konunun birlikte düşünülmesi ve birlikte ele alınması şarttır.

Klinik araştırma çeşitleri aşağıda birer birer ele alınacak, bunlarla ilgili süreçler hakkında tıbbi, hukukî ve etik yönlerini de içine alacak şekilde bilgi verilmeye çalışılacaktır.

A. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar

Tanımı, ilk kez ve en geniş şekli ile 2011 yılında yayımlanan İlaç Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik’te yapılmış ve bu tür klinik araştırmalar, yönetmeliğin kapsamı dışında tutulmuştur. Girişimsel olmayan klinik araştırmaların yönetmelikte kapsam dışı bırakılması, bu tür çalışmalar için Sağlık Bakanlığı’nın onayladığı klinik araştırma etik kurullarına başvurunun ve sonrasında bakanlık izni alınmasının gerekli olmadığı anlamına gelmektedir. Bu durumda her bir sağlık kuruluşu kendi bünyesinde (bakanlığa bağlı olmadan) bir etik kurulu kurabilmekte (buna “**girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu**” ismi veri-

lebilir) ve buradan onay alan çalışmalar (bakanlıktan izin alınmadan) gerçekleştirilip doğrudan yayımlanmaya gönderilebilmektedir. Bu tanım yerleştiği için yönetmeliğin sonraki güncellemelerinde bu tanıma artık yer verilmemektedir.

Girişimsel olmayan klinik araştırmalar yönetmelikte şöyle tanımlanmıştır: “İlaç ve tıbbi cihaz gözlemsel çalışmaları hariç tüm gözlemsel çalışmalar, anket çalışmaları, dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları; kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar ile hücre veya doku kültürü çalışmaları; gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar, hemşirelik faaliyetlerinin sınırları içerisinde yapılacak araştırmalar, gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları, egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar, antropometrik ölçümlere dayalı çalışmalar ve yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak tüm araştırmaları ifade eder”⁷.

Girişimsel olmayan klinik araştırmalar için kurumlar kendi bünyelerinde, yönergesini kendilerinin yazdığı, etik kurulu üye sayısını ve özelliklerini kendilerinin belirlediği “girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulları” kurabilmektedirler. Ancak bu etik kurulları çalışmaya başlayınca bazı sorunlar da ortaya çıkmaya başlamış, bu durum etik kurulu üyelerinde kafa karışıklığı yaratarak etik kurulu başvurularını ya sonuçlandıramama ya da geç sonuçlandırma gibi istenmeyen durumlara yol açmıştır. Örneğin diyet çalışmalarında kişilere rutin olarak uygulanan bir diyet için bile “bu diyeti araştırmacı öneriyor; öyleyse bu bir girişimdir” şeklindeki yaklaşımlar en basit araştırma başvurularını bile etik kurulu onayı verilemez hale getirebilmiştir. Oysa ki yukarıda verilen tanımda da belirtildiği gibi “insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak tüm araştırmalar” cümlesi “girişimsel olmayan” kavramı için her şeyi açıklamakta ve etik kurullarının önünü açmakta, işlerini kolaylaştırmaktadır. Çünkü mevzuatta hekim, diş hekimi, ebe, hemşire, diyetisyen, fizyoterapist, psikolog vs.’nin yani sağlık mes-

⁷ Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, RG 19.08.2011/28030

lek mensuplarının müdahale alanları ve bunların sınırları bellidir⁸. Hastaya yalnızca hekim müdahale edebilir ve diğer sağlık meslek mensupları hekimin talimatına (order) göre kendi sorumluluk alanları içerisinde görevlerini yaparlar. Bu sebeple ebe, hemşire, diyetisyen, fizyoterapist, psikolog ve benzeri sağlık meslek mensuplarının “kendi görev alanlarında kalmak şartıyla” hastaya veya bir araştırmadaki gönüllüye bir “girişim”de bulunmaları mümkün değildir; çünkü doğrudan bir hekimin müdahalesini gerektirecek bir işlem tesis etmemektedirler. Örneğin bir diyetisyenin, kendi bilim alanının sınırlarını aşmamak kaydıyla, rutinde kişiilere verdiği diyet programı ile ilgili yapacağı bir araştırma, girişimsel bir klinik araştırma değildir.

Hastadan veya gönüllüden **kan alma işlemi** de yine klinik araştırmalar için önemli bir sorun olmuş, “bu işlem için gönüllülere klinik araştırma sigortası yapmak gerekir mi?” sorusu etik kurullarını ve araştırmacıları meşgul etmiştir. Bu sorun, Sağlık Bakanlığı’nca 2012 yılından önce yayımlanan İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu’nda çözüme kavuşturulmuştur. Buna göre “sağlık meslek mensubu bir kişinin (hekim, ebe, hemşire, vb) işlemi gerçekleştirmesi şartıyla” hastadan kan alınması bir girişim sayılmamakta ve gönüllülere klinik araştırma sigortası yaptırılmasına gerek bulunmamaktadır. Etik kurullarının burada dikkat edecekleri husus: alınacak “kanın miktarı” ve “kan alma sayısı”dır; daha açık bir ifade ile “bu çalışma için kan almak gerekli midir”; gerekli ise alınacak “kanın hacmi” ve “kan alma sayısı uygun mudur” sorularına alınacak cevapların etik kurulları tarafından uygun görülmesidir. Örneğin bir çalışma için gönüllülerden “toplamda 5 kez 3’er cc hacminde kan alınması” sağlık yönünden herhangi bir sorun oluşturmayacak iken; “toplamda 5 kez 50’şer cc kan alınması” sağlık yönünden sorun oluşturabilecektir. Gönüllülerin yaşı, vücut ağırlığı, sağlık durumları gibi değişkenler göz önüne alınarak “gönüllülerden kan alınıp alınmamasına, alınacak ise bunun miktarına ve sayısına” etik kurulu karar verecektir. Elbette gönüllünün bu konudaki **rızası** ise en önemli husus olup, gönüllünün rızası yoksa etik kurulunun onayı da bir şey ifade etmeyecektir.

Klinik araştırmalarda gönüllünün rızasının alınması “**Türkiye Cumhuriyeti Anayasası**” ile zorunlu hale getirilmiştir; gönüllünün rızası olmadan, etik kurulu onayı ve bakanlık izni alınmış bir çalışma **başla-**

⁸ Sağlık Meslek Mensupları ile Sağlık Hizmetlerinde alışan Diğer Meslek Mensuplarının İř ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik, RG 22.05.2014/29007

tlamaz ve yürütülemez⁹. Bir araştırma için etik kurulu onayı ve ardından bakanlık izni alınmış olsa bile gönüllü kişi “**Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)**”nu imzalamadan (yani rızası belgelenmeden) klinik araştırma başlatılamaz. Bu nedenle gerek etik kurulları ve gerekse bakanlık, BGOF’u klinik araştırmanın en başına yerleştirir ve bu formda yapılacak bir hârf değişikliği için bile hem etik kurulu onayı hem de bakanlık izni alınmasını şart koşar.

Girişimsel olmayan klinik araştırmalarda, ortada bir girişim olmayacağından aslında BGOF’a da gerek yoktur. Örneğın dosya-arşiv taramaları gibi retrospektif (geriye yönelik) araştırmalarda ortada sadece dosyalar vardır. Bu dosyalardaki verilerin “anonimleştirilerek kullanılması şartı” yerine getirildikten sonra bir BGOF’a ihtiyaç yoktur. Ancak prospektif (ileriye yönelik) girişimsel olmayan klinik çalışmalarda, gönüllünün çalışmaya katılımı ile ilgili rızasını gösterir bir belgenin gönüllüye imzalatılması yeterli olacaktır.

BGOF konusu önemli olduğu için biraz daha açmakta yarar vardır. Girişimsel çalışmaların incelendiğı klinik araştırmalar etik kurullarında, BGOF’un etik kurulunda değerlendirilebilmesi için etik kurulunda bir sivil üye (lay member) bulunması zorunludur; bu kişi tıpla ilgili bir alanda eğitim almamış, tıpla ilgili bir alanda çalışmamış olmalıdır. Bundan maksat, klinik araştırmaya katılıp katılmamaya karar verecek olan gönüllü adayının BGOF’ta yazılanları tam olarak anlayabilmesini sağlayacak bir BGOF metni elde etmektir. Böyle bir metni tıbbi terimlere aşına olmayan birinin (sivil üye) okuyup değerlendirmesi daha objektif bir yaklaşım olacaktır. Dolayısı ile etik kurulundaki sivil üyenin anlamadığı ve onay vermediğı bir BGOF metni geçerli olmayacaktır. Sivil üye BGOF’u uygun bulmaz ise, oy çokluğu ile bile olsa etik kurulu onayı verilemez. Girişimsel olmayan klinik araştırma etik kurullarında ise sivil üyeye gerek yoktur. Sivil üye, girişimsel çalışmaların yapılacağı araştırmaların değerlendirildiğı klinik araştırmalar etik kurulları için zorunludur.

Girişimsel olmayan klinik araştırmalarda genellikle yanlış anlaşılan ve adli ve hukuki açıdan önemi iyi kavranılamayan bir husus da “prospektif araştırmalarda, çalışma esnasında bir hekimin çalışmada bulundurulması” durumudur; Bu husus, “bütün girişimsel olmayan çalışmalara mutlaka bir hekim de katılmalı ve ismi makaleye yazılmalıdır” şeklinde anlaşılmakta ve araştırmacılar arasında infiale sebep olmakta-

⁹ Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, Kanun Numarası: 2709, Kabul Tarihi: 18.10.1982, RG 9.11.1982/17863 (Mükerrer), Madde 17

dır. Halbuki böyle bir Şey söz konusu olmayıp iÇin aslı: egzersiz, efor veya dikkat gerektiren uygulamalarda herhangi bir aksilik olduğunda, gönüllüye bir hekimin müdahalesi gerekebileceğidir. Örneğin: “gönüllülerin yürüme bandında 15 dakika ile yürütülerek fizyolojik parametrelerinin değerlendirileceği” bir çalışmada veya “18-25 yaŐ arası 20 gönüllünün 100 metre koŐtuktan sonra fizyolojik parametrelerinin ölçüleceği” bir çalışmada gönüllülerden birinin ayağının kayarak yere yuvarlanması durumunda; yani beklenmeyen, ama olması muhtemel bir durumda, çalışma ortamında “bütün önlemler alındıktan sonra bile” bir hekimin bulundurulması uygun olacaktır. Aksi taktirde herhangi bir kaza geliŐtiĐinde, ortamda bir hekim de yok ise ve kiŐiye gerekli müdahale hekim tarafından zamanında yapılamamıŐsa bu durum adli olarak farklı yönler gidebilir. Bir hekimin çalışma ortamında bulundurulması, bu nedenle hasta/gönüllü güvenliği açısından akıllıca bir yaklaşım olacaktır; ancak çalışma sonunda yazılacak makaleye bu hekimin isminin yazılmasını da gerektirecektir.

Sağlık Bakanlığı'nın izin verdiği klinik araştırma etik kurulları, girişimsel olmayan klinik araştırmaları da değerlendirebilir. Bu değerlendirme sonucunda etik kurulundan onay alan araştırmalar için bakanlıktan izin alınmaz. Ayrıca, girişimsel olmayan klinik araştırmaların hiçbir çeŐidi için klinik araştırma sigortası gerekmeyeceğinin de bilinmesinde yarar vardır.

Girişimsel olmayan bir klinik araştırma için etik kurulu onayı alınmasa ne olur? Bunun hukûkî bir yaptırımı var mıdır?

Bu soru zaman zaman gündeme gelmektedir. Örneğin anket yöntemi ile veri toplanan bir çalışmada veya hastane veri tabanı taranarak yapılacak bir çalışmada etik kurulu onayı alınmamış olabilir. Bir Őikayet olmadığı müddetçe bu durumda bir sorun çıkmayacaktır. Ancak önceden alınmış bir etik kurulu onayı, araŐtırmacıları bazı sorunlardan koruyacaktır. Bu nedenle, girişimsel olmayan klinik araştırmalar için de etik kurulu onayı alınması, en azından akılcı bir yaklaşım olacaktır. Girişimsel olmayan klinik araştırmalar için alınacak etik kurulu onayı araştırmacılara aŐaĐıdaki kolaylıkları sağlamaktadır:

- Bilim dergilerinin hemen hepsi etik kurulu onayı olmayan çalışmaları yayımlamaktan kaçınmaktadır. Etik kurulu onayı araştırmacıların makalelerini dergilerde yayımlatmaları hususunda kolaylaŐtırıcı bir unsur olacaktır.

•Etik kurulu, araştırmayı incelerken bilimsel yönden de kontrolünü yapmaktadır. Çünkü **bilimsel olmayan hiçbir çalışma etik değildir**. Örneğın araştırma deseni uygunsuz olan bir çalışma ya da örneklem sayısı yetersiz olan bir çalışma bilimsel bir nitelik kazanamayacağından yayımlanması da mümkün olamayacaktır. Bu durumda böyle bir çalışmaya harcanacak her türlü emek boşa gidecektir. İnsanların zamanını, gereğinde parasını boş yere harcatmak elbette etik olmayacaktır. Dolayısı ile etik kurulunun araştırmacıya “bu çalışma bilimsel ve etik bir çalışmadır” şeklinde sunduğu belge (yani etik kurulu onayı) bir araştırmacı için önemli ve alınması gerekli bir belgedir.

•Etik kurulu onayı, aynı zamanda “Kişisel Verilerin Korunması” ile ilgili mevzuatın gereklerinin araştırmacılar tarafından yerine getirileceğinin de bir teminatı olacaktır. İlgili mevzuata göre sağlıkla ilgili veriler eğer “anonim” hale getirilirse bilimsel amaçlarla işlenebilir^{10,11}. Dolayısı ile bilimsel araştırma ile ilgili etik kurulu başvuru dosyası (yani araştırma protokolü) hazırlanırken, istatistikle ilgili kısımda bu verilerin nasıl anonim hale getirileceğinden de bahsedilmesi uygun olacaktır (“veriler yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi” gibi). Bu sayede, etik kurulu dosyayı incelerken hasta verilerinin anonim hale getirilerek kullanılacağını da başvuru dosyasında görmüş ve bu durumu teyid etmiş olacaktır.

Girişimsel olmayan bir klinik araştırma için araştırmaya başlandıktan sonra veya araştırmayı bitirdikten sonra etik kurulu onayı alınabilir mi?

Girişimsel klinik araştırmalarda çalışmaya başlanmadan önce etik kurulu onayı alınması zorunludur. Çünkü etik kurulu onayı alınmamış bir çalışma demek: gönüllü rızasının gözetilmediğı, onların haklarını ve onurlarını güvenceye almadan, sigorta yaptırmanın gerekli olduğu durumlarda klinik araştırma sigortası yaptırmadan gerçekleştirilmiş “kaçak” bir çalışma yapmak anlamına gelecektir. Ancak bu araştırma girişimsel olmayan bir araştırma ise, yani çalışmada bir girişim yoksa ve henüz bir dergide yayımlanmamışsa, sonradan da bu çalışma için etik kurulu onayı alınabilir. Çünkü ortada bir girişim yani kişilerin rızasını ge-

¹⁰ Kişisel Verilerin Korunması Kanunu, Kanun Numarası: 6698, Kabul Tarihi: 24.3.2016, RG 7.4.2016/29677

¹¹ Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelik, RG 21.06.2019/30808

rektirecek bir durum yoktur. Bu tür çalışmalarda etik kurulu, kendisine sunulan dosyanın içeriğine (rnekleme sayısı yeterli mi, çalışma deseni doğru mu gibi) onay vermektedir. Kişilerin sağlıkla ilgili verileri anonimleştirilerek sunulmuş ise kişisel verilerin korunması ile ilgili bir sorun da olmayacaktır. Dolayısı ile daha çalışma başlatılmadan bir etik kurulu onayı alınması aslında şart değildir. Etik kurullarının bu konuyu değerlendirirken yukarıda verilen bilgiyi gözönünde tutmaları tavsiye edilir. Ancak araştırmacıların girişimsel olmayan klinik araştırmalar için de etik kurulu onaylarını, çalışma henüz başlatılmadan önce almaları daha şık bir davranış olacaktır.

B. İlaç Klinik Araştırmaları

Klinik araştırmaların bu türünde araştırılan şey “ilaç” olup ilgili yönetmelikte “*ilaç veya beşeri tıbbi ürün*” olarak geçmektedir. İlacın ilgili yönetmelikteki tanımı ise şyledir: “*İlaç veya beşeri tıbbi rn: Hastalığı önlemek, teşhis etmek veya tedavi etmek, fizyolojik bir fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değerıştirmek amacıyla insana uygulanan doğal, sentetik veya biyoteknoloji kaynaklı etkin maddeyi veya maddeler kombinasyonunu ifade eder*”¹². Buna göre halkın eczanelerden tedarik edebildiği ilaçlar, aşılar ve tıbbi mamalar “ilaç klinik araştırmaları”nda insanlar üzerinde araştırılan “ilaç” başlığının altında yer alırlar.

İlaç klinik araştırmalarını “gözlemsel ilaç çalışmaları”, “biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik- biyobenzerlik çalışmaları” ve “ilaç faz çalışmaları” olarak gruplandırmak mümkündür.

Gözlemsel ilaç alışmaları: Mevzuata göre gözlemsel ilaç alışmaları “*İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Bakanlığın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalar*” olarak ifade edilmektedir¹³. Bu araştırma türünde, araştırmacılar tarafından gönüllüye herhangi bir girişim yapılmaz. Çünkü alışma sadece hastanın hekimden aldığı reçeteye yoğunlaşır. Aşağıda değerinilen sebeplerden dolayı bakanlık bu tür çalışmaları girişimsel olmayan klinik araştırmalardan ayrı tut-

¹² İlaç ve Biyolojik rnlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, RG 13.04.2013/28617

¹³ ibid

muş ve kapsam içine almıştır. Gözlemsel ilaç çalışmaları için gönüllülere klinik araştırma sigortası yapılmaz.

Bir gözlemsel ilaç çalışmasına gönüllü dahil etme hususunda şöyle bir senaryo yazılabilir: Herhangi bir rahatsızlığı sebebiyle hastaneye gelmiş, tetkikleri yapılmış, teşhisi konulmuş ve tedavisi bir reçete ile düzenlenmiş olan hasta, potansiyel bir gözlemsel ilaç araştırması gönüllüsüdür. Bu aşamaya kadar gönüllü adayına araştırmacılar tarafından hiçbir şey yapılmamış, hiç bir müdahalede bulunulmamıştır. Yani gözlemsel ilaç klinik araştırması, hasta reçetesini yazdırıp muayenehaneden çıktıktan sonra başlayan bir çalışmadır; ne teşhis koymada, ne tetkik yapılmasında ne de reçete yazılmasında araştırmacıların herhangi bir dahli yoktur. Dolayısı ile “bu çalışmada ilaç ismi geçiyor; bunun faturası gönüllülere veya onların sosyal güvenlik kurumlarına ödettilerilemez, dolayısı ile bu faturayı araştırmacılar karşılamalıdır” şeklindeki bir yaklaşım doğru olmayacağından müfettişlerin bu hususu tüm girişimsel olmayan çalışmalarda gözden kaçırmamaları gerekmektedir.

Muayenehaneden çıkan kişinin (onayı alınarak) reçetesine bakılır, gözlemsel ilaç araştırmasının konusu olan ilaç, eğere reçetede var ise hastaya gönüllü olması teklif edilir, kişi çalışmaya dahil olmayı kabul ettiği taktirde “gözlemsel ilaç klinik araştırması başlamış olur”. Görüldüğü gibi burada araştırmacılar hasta ile ilgili hiçbir konuda müdahil değildirler; dolayısı ile bu tür araştırmalar aslında girişimsel olmayan ilaç klinik araştırması grubuna girer. Ancak Sağlık Bakanlığı, bu tür çalışmalar için mutlaka Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alınmasını ve ardından Bakanlık izni için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)’na başvurulmasını zorunlu tutmakta olup bu konuda Bakanlık tarafından ilk olarak 2008 yılında yayımlanan ve en son 2015 yılında revize edilen “Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu” araştırmacılara yol göstermektedir¹⁴. Bir ilaç firmasının hekimleri belli bir ilacı yazmaya kanalize etmek (tohumlama, seeding) amacıyla bu tür çalışmalarını teşvikini önlemek amacıyla Bakanlık bu kılavuzu yayımlamıştır. Kılavuzdaki bazı maddeler bu hususta gerekli açıklamayı yapmaktadır. Örneğin:

•“4.6. *Bu çalışmalar bir müstahzarın kullanımını teşvik etmek amacıyla planlanamaz veya yürütülemez.*”

¹⁴ Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu, Yayımlanma Tarihi: 13.11.2015, <<https://titck.gov.tr/storage/Archive/2018/legislation/a232d324-6ae5-4df9-a88e-e1fabba4d9a8.pdf>> Erişim Tarihi 8 Kasım 2021

• “4.7. Bu çalışmaların planında/protokolünde müstahzar adı yerine etkin madde adı kullanılmalıdır ve çalışmaya hakkında bilgi toplanması hedeflenen piyasadaki mevcut tüm ilaçlar dâhil edilmelidir.”

• “4.8. Gözlemsel ilaç çalışmaları promosyonel amaçla yapılamaz”.

Yukarıdaki kurallara göre tek bir ilacın tek bir müstahzarı, gözlemsel ilaç çalışmasının konusu olamaz; çalışma konusu olan ilaca ait Türkiye’deki tüm müstahzarların çalışmaya dahil edilmesi şarttır. Böylece araştırmacıların tek bir ilaç firmasının ilacına yönelmesi ve hekimin elinin bu ilacı yazmaya alıştırılmasının önlenmesi amaçlanmıştır.

Gözlemsel ilaç çalışmalarında kontrolü elden kaçırmamak için kılavuzda “9.3. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nca onaylı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınmadan kesinlikle çalışmaya başlanılamaz” maddesi bulunmaktadır.

Gözlemsel ilaç çalışmaları kılavuzu ile ayrıca Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)’nun ve ilaçları cebinden karşılayan kişilerin korunması da amaçlanmıştır. Bu sayede lüzumsuz ilaç kullanımı ve daha ucuzu varken aynı içeriğe sahip daha pahalı ilaç yazılmasının önlenmesi, hekim tarafından belirli ilaç firması veya firmalarının kollanmasının önüne geçilmesi gibi hususlar kılavuz marifetiyle düzenlenmiştir.

Biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik (BY/BE) ilaç klinik alışmaları: İlgili yönetmelikte biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik aşağıdaki gibi tanımlanmıştır ¹⁵.

“Biyoeşdeğerlik: Farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilişinden sonra biyoyararlanımlarının ve böylece etkilerinin hem etkililik, hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmasını ifade eder”.

“Biyoyararlanım: Etkin maddenin veya onun terapötik molekül kısmının farmasötik şekilden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda, genellikle serum veya plazmada, var olma hızı ve derecesini ifade eder”.

Biyoyararlanım, ilaçların faz-1 denemelerinin de ana konusu olan bir ilaç klinik araştırması türüdür. Dolayısı ile bir ilacın insanlar üzerinde ilk kez biyoyararlanım çalışması yapılıyor ise bu durum; ilaç henüz ruhsat almamış, eczanelerde henüz pazarlanmıyor anlamına gelmektedir.

¹⁵ İlaç ve Biyolojik rnlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, RG 13.4.2013/28617

Biyoeşdeğerlik ise Türkiye’de ruhsat almış, eczanelerde pazarlanan orijinal bir ilaç ürününün eşdeğerini (jeneriğini) Türkiye’de pazara sunmak için yapılması zorunlu olan bir ilaç klinik araştırma türüdür. Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik çalışmaları ile ilgili hususlar ilgili mevzuatla düzenlenmiştir¹⁶.

Öncelikle orijinal ilaçtan ne kastedildiğini açıklamak gerekir. “*Orijinal Tıbbi Ürün: Etkin madde/maddeler açısından bilimsel olarak kabul edilebilir etkinlik, kalite ve güvenliğe sahip olduğu kanıtlanarak, dünyada pazara ilk defa sunulmak üzere ruhsatlandırılmış/izin verilmiş ürünü ifade eder*”. Örneğin A ilacı, kanser tedavisinde kullanılan ve Türkiye’de pazarlanan orijinal bir ilaç olsun. Başka bir ilaç firması, A ilacının eşdeğerini (yani jeneriğini) Türkiye’de pazarlamak istediğinde biyoeşdeğerlik çalışması yaptırmak ve kendi pazarlayacağı ilacın A ilacı ile biyoeşdeğer olduğunu ispatlamak zorundadır. Bu amaçla Türkiye’nin denetleyip onay verdiği bir biyoeşdeğerlik merkezinde (bu merkez yurt dışında da olabilir), orijinal ilaç ve orijinal ilacın eşdeğeri olduğu iddia edilen ilacın gönüllüler üzerinde denendiği ilaç klinik araştırması (biyoeşdeğerlik çalışması) yapılır¹⁷.

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında gönüllülere klinik araştırma sigortası yaptırılması zorunludur. Bu çalışmalar için sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilir. Ancak kanser ve benzeri ağır hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların biyoeşdeğerlik çalışmalarında sağlıklı gönüllüler çalışmaya alınmaz; ilacın endike olduğu hastalığa sahip, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan hasta gönüllüler çalışmaya dahil edilir. Bunun nedeni, örneğin kanser tedavisinde kullanılan ilaçların diğer ilaçlara göre daha fazla yan etkilere sahip olmasıdır; bu yüzden sağlıklı insanlara BY/BE ve faz-1 ilaç klinik çalışmalarında kanser ilaçları verilemez.

Sağlıklı gönüllülerin herhangi bir tedavi beklentisi olmadığı için BY/BE ve faz-1 ilaç klinik çalışmalarında gönüllülere ücret ödenir. Bu ücretin miktarı ülkeden ülkeye değişmekte olup Türkiye’de asgari ücreti geçmeyecek şekilde hesaplanır.

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları belirli bir çalışma ekibi ve ekipmanla yapılmak zorunda olduğu için bu amaca uygun ola-

¹⁶ Farmasötik Müstehzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, RG 27.5.1994/21942

¹⁷ Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği, RG 19.1.2005/25705

rak hazırlanmış, bakanlık tarafından denetlenip onay verilmiş bir klinikte (klinik araştırma merkezi) yapılmak zorundadır.

Bir ilacın biyoyararlanım çalışmaları ne kadar çabuk başlar ve sonuçlandırılır ise ilacın faz-1 dönemi de o kadar hızla sonuçlanacaktır. Bu durum ilacın pazara çıkması için geçecek süreyi ve harcanacak parayı önemli derecede azaltacak, hastaların ilaca daha erken kavuşmasını sağlayacaktır. Yine biyoeşdeğerlik çalışmaları da jenerik ilaçların pazara girmesini sağladığı için çok önemlidir. Zira jenerik ilaç, orijinal ilaca göre çok daha ucuzdur. Bu ucuzluk, jenerik ilacın daha kalitesiz veya daha etkisiz olduğu şeklinde bir algıya sebep olabilmektedir. İçin aslı ise orijinal ilacın keşfi ve geliştirilmesi için çok fazla zaman (yaklaşık 10 yıl) ve çok fazla para (yaklaşık 800 milyon-2 milyar ABD doları) harcanmış olmasıdır. Jenerik ilaç ise herhangi bir araştırma yapmadan, doğrudan orijinal ilacın formülünü kopyalayarak yapılmakta; dolayısı ile sadece ilaç üretim maliyetinin üzerine bir miktar kr konularak satılabilmektedir. Orijinal ilaç üreten firmanın zarar etmesini önlemek amacıyla orijinal ilaç, patent yasasıyla ve diğer bazı düzenlemelerle korunmakta, başka ilaç firmalarının bu ilacı belirli bir sreye kadar pazarlaması önlenmektedir. Ancak orijinal ilacın sahibi olan firma izin verirse veya ilacın patent süresi veya korunması ile ilgili sreler tükenirse diğer ilaç firmaları da bu ilacın biyoeşdeğerini (jeneriğini) retebilmektedirler. Jenerik ilaç üretmeye hak kazanmış bir firma, üreteceği jenerik ilacın orijinal ilaçla biyoeşdeğer olduğunu ispatla yükümlüdür. Bunun için biyoeşdeğerlik çalışması yaptırıp sonuçlarını TİTCK'ya sunmak zorundadır¹⁸.

Jenerik ilacın pazara sunulması, otomatik olarak orijinal ilacın fiyatını düşürmektedir. Bu durum ülke ekonomisini olumlu yönde etkilemekte, ayrıca pazardaki ilaca erişebilirliği de arttırmaktır. Dolayısı ile bir etik kurulunun biyoeşdeğerlik çalışmalarını hızla sonuçlandırması bu yönlerden de önemli bir faaliyet olacaktır. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarını değerlendirecek etik kurulları işlemlerin hızlanması ve yapılacak klinik araştırmaların bir an önce sonuçlandırılması için klinik araştırma etik kurulundan ayrılmıştır. Sonuç olarak ye yapısı diğer etik kurullarından biraz daha farklı olan ve biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik merkezinin bulunduğu kurumlarda kurulabilen, Sağlık Bakanlığı onaylı “*Biyoyararlanım-Biyoeşdeğerlik alışmaları Etik*

¹⁸ Beşeri Tıbbi rnler Ruhsatlandırma Yönetmeliği, RG 19.01.2005/25705

Kurulu” oluşturulmuştur. Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarında BY/BE etik kurulundan onay alınması, tüm gönüllülere klinik araştırma sigortası yaptırılması ve TİTCK’dan izin alındıktan sonra çalışmaya başlanması şarttır.

Biyobenzerlik çalışmaları: Biyobenzerlik, mevzuatta şöyle tarif edilmektedir: “*Biyobenzer Tıbbi Ürün: Ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzerlik gösteren beşeri tıbbi ürünü ifade eder*”. “*Biyolojik/Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin karmaşıklığı nedeniyle biyobenzerliğin gösterilmesi açısından; kimyasal beşeri tıbbi ürünler için biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarını kapsayan standart jenerik yaklaşım uygun değildir. Bu sebeple kapsamlı karşılaştırılabilirlik çalışmalarına dayalı olan biyobenzer yaklaşımın takip edilmesi gereklidir*”¹⁹. Biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırılabilmesi için TİTCK’nın uygun göreceği faz çalışmalarının yapılıp TİTCK’ya sunulması zorunludur.

Faz Çalışmaları: İlaç klinik araştırmaları “Faz-0, Faz-1, Faz-2, Faz-3 ve Faz-4 ilaç klinik araştırmaları” olarak sınıflandırılabilir.

Faz-0 (mikro doz) ilaç klinik araştırmaları: Sağlık Bakanlığı’nın mevzuatına “faz-0 olarak ve tanımı yapılarak” henüz girmemiştir; ancak ilaç klinik çalışmaları içerisinde değerlendirilmektedir. Preklinik araştırmaları bitmiş ve insanlar üzerinde deneme aşamasına gelmiş ilaçlar için (eğer gerek duyulursa), faz-1 ilaç klinik araştırmalarından önce yapılır. Preklinik ilaç araştırmaları ile bir ilgisi yoktur; ancak deney hayvanları ile yapılan araştırmaların da yanlışlıkla faz-0 çalışma olarak değerlendirildiği görülmektedir. Faz-0 ilaç klinik araştırmaları, birkaç sağlıklı gönüllü üzerinde, ilacın etkisini gösterdiği dozun altında, çok küçük (mikro) dozların denendiği bir fazdır. İlacın insanda güvenilir olup olmadığının bir ön çalışması gibidir. Bu tür çalışmalar için Sağlık Bakanlığı klinik araştırma etik kurulundan onay alınması, gönüllülere sigorta yaptırılması ve TİTCK’dan izin alınması zorunludur; ayrıca gönüllülere ücret ödenmelidir.

Faz-1, Faz-2 ve Faz-3 ilaç klinik araştırmaları: İlacın TİTCK’dan ruhsat almadan önce sırayla yapılması gereken çalışmalardır. Bu fazlardan biri olumlu olarak sonuçlanmadan diğer faza geçilemez. Her bir faz için Sağlık Bakanlığı onaylı klinik araştırmalar etik kurulu onayı, gönüllüler için klinik araştırma sigortası ve TİTCK’dan izin alınması zorunlu-

¹⁹ Biyobenzer Tıbbi ürünler Hakkında Kılavuz, Yayınlanma Tarihi: 14.09.2021, <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/Biyobenzer%20K%C4%B1lavuzu_c25fed2f-d042-4622-84ec-93c0b135c1cf.pdf> Erişim Tarihi 8 Kasım 2021

dur. Yalnızca faz-1 için sağlıklı gönüllülere ücret verilir; hasta gönüllülerin dahil edildiği faz-1, faz-2 ve faz-3 için gönüllülere ücret ödenmez. Ancak gönüllülerin ulaşım, yemek, park gibi harcamaları bu ücretin kapsamı dışındadır ve sağlıklı veya hasta tüm gönüllülere bunlar ödenir. Faz-3 ilaç klinik araştırması olumlu sonuçlanan bir ilaç için ruhsat başvurusu TİTCK'ya yapılır.

Faz-4 ilaç klinik araştırmaları: İlaç ruhsatı alındıktan sonra, yani ilaç ecza depolarında ve eczanelerde artık pazarlanıyor iken yapılan çalışmalarlardır. İlacın ruhsatında belirtilen şartlar sağlanmak şartıyla (ilacın kullanılacağı popülasyon, ilacın izin verilen farmasötik şekilleri, ilacın kullanılacağı endikasyonlar, ilacın izin verilen dozları gibi) yapılacak çalışmaların tümü faz-4 ilaç klinik araştırması olarak kabul edilir ve bu çalışmalar için gönüllülere sigorta yapılmaz. Bir ilaç klinik araştırmasında, ilacın ruhsatında belirtilen sınırlardan herhangi biri veya birkaçı aşıldığında çalışma faz-4 yerine faz-2 veya faz-3 olarak değerlendirilir. Faz-4 ilaç klinik araştırmaları için Sağlık Bakanlığı onaylı klinik araştırma etik kurulu onayı ve TİTCK'nın izni zorunludur.

C. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları

Tıbbi cihazın tanımı, ilgili yönetmelikte aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

“Tıbbi cihaz: 1) Amaçlanan asli fonksiyonunu insan vücudu içerisinde veya üzerinde farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan, fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve spesifik olarak;

i) Hastalığın tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tahmini, prognozu, tedavisi veya hafifletilmesi,

ii) Yaralanma veya sakatlığın tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya kompanse edilmesi,

iii) Anatominin ya da fizyolojik yahut patolojik sürecin veya durumu; araştırılması, ikame edilmesi, modifikasyonu,

iv) Organ, kan ve doku bağışları dâhil olmak üzere, insan vücudundan elde edilen örneklerin in vitro tetkiki vasıtasıyla bilgi sağlanması,

tıbbî amaçlarından biri veya daha fazlası için, imalatçı tarafından insan üzerinde tek başına veya birlikte kullanılmak üzere tasarlanan alet, aparat, teçhizat, yazılım, imlant, reaktif, material veya diğer malzemeleri,

2) Gebeliğin önlenmesine veya desteklenmesine yönelik cihazları,
3) 1 inci maddenin ikinci fıkrasında atıfta bulunulan cihazların ve bu bendin (1) numaralı alt bendinde atıfta bulunulan cihazların temizliği, dezenfeksiyonu veya sterilizasyonu için özel olarak tasarlanan ürünleri ifade eder”²⁰.

Tıbbi cihaz klinik araştırmaları Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği ile düzenlenmiřtir²¹. Buna göre, retrospektif tıbbi cihaz klinik araştırmaları kapsam dışı bırakılmış olup bu tür çalışmaları girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulları da değerlendirebilmektedir. Diğer tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarında ise Sağlık Bakanlığı’nın onay verdiği klinik araştırma etik kurullarından onay ve ardından TİTCK’dan izin almak zorunludur. Gözlemsel tıbbi cihaz çalışmalarında ve “CE” işareti taşıyan ve tıbbi cihazın imalatçısı tarafından belirtilen kullanım amacı doğrultusunda yapılan tıbbi cihaz klinik araştırmalarında “etik kurulunun fayda-risk oranına göre uygun görmesi durumunda” tıbbi cihaz klinik araştırmaları için klinik araştırma sigortası gerekmez. Diğer tıbbi cihaz klinik araştırmalarında ise sigorta yaptırılması zorunludur.

D. Kozmetik Ürün veya Ham Maddelerinin Klinik Araştırmaları

Kozmetik ürün mevzuatta aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: “Kozmetik ürün: İnsan vücudunun dış kısımlarına; epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımları ifade eder”²². Yine aynı yönetmelikte bu ürünlerin klinik araştırmalarının nasıl yapılacağı ile ilgili maddeler de bulunmaktadır. Burada “Kozmetik ürün veya ham maddelerinin etkinlik veya güvenilirlik çalışmaları” başlığı altında “Kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinlik veya güvenilirlik iddialarını araştırmak amacıyla gönüllüler üzerinde yürütölen çalışmaları” ibaresi bulunmaktadır. Yukarıda verilen kozmetik ürün tanımına göre bu husus irdelendiğinde, kozmetik ürün veya ham maddelerinin kozmetik amaç doğrultusunda etkinliğini ve güvenilirliğini

²⁰ Tıbbi Cihaz Yönetmeliği, RG 02.6.2021/31499 (Mükerrer)

²¹ Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, RG 02.6.2021/31499 (Mükerrer)

²² Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları İle Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, RG 20.09.2015/29481

(güvenirliliğini) araştırmak için bir araştırma yapmak ve ürünü daha sonra pazara sunmak doğru bir yaklaşımdır. Ancak kozmetik ürünlerle ilgili deneysel çalışmalar (toksikolojik testler hariç) deney hayvanları için bile Avrupa Birliği ülkelerinde 2004 yılından itibaren yasaklanmıřtır²³. Türkiye’de ise Kozmetik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik ile bu yasak 2015 yılından itibaren (bazı istisnalar ayrı tutularak) işlemeye bařlamıřtır²⁴. Yine aynı yönetmelikte “İnsan sağlığına ilişkin spesifik problem mevcut olduğunda hayvan testleri yapılmasına duyulan ihtiyacın gerekçelendirilmesi ve detaylı bir araştırma protokolü ile desteklenmesi” hükmü, bu tür testlerin insanlarda değil hayvanlarda yapılmasını işaret etmektedir.

“Kozmetik Ürün Veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları İle Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik”te Kozmetik ürün veya ham maddelerinin klinik araştırmaları şöyle tanımlanmaktadır: “Bir veya birden fazla kozmetik ürünün klinik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak, istenmeyen etkilerini tanımlamak, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımlarını tespit etmek amacıyla insanlar üzerinde yapılan çalışma veya araştırmaları ifade eder”²⁵. Kozmetik ürün, bir ilaç olmadığı için insan üzerinde herhangi bir klinik etkisi olamaz. Dolayısı ile kozmetik ürünlerin insanlar üzerinde “emilim, dağılım, metabolizma ve atılımları”, yani farmakokinetik etkileri çalışılmaz; çünkü kozmetikler bir ilaç molekülü değildir. Kozmetik ürünlerin vücuda girip kan dolaşımı ile vücuda yayılması ve klinik bir etki göstermesi durumunda zaten yapılacak iř bellidir ve yukarıda da belirtildiği gibi bu tür çalışmalar haklı gerekçeleri gösterilmek şartıyla hayvanlar üzerinde yapılmaktadır.

Sonuç olarak kozmetik ürünlerle girişimsel bir klinik araştırma yapmak mümkün değildir. Bu nedenle “Kozmetik Ürün Veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları İle Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve bu yönetmelik hükümlerine göre kurulacak bir “Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” hem gereksiz hem de işlevsizdir. Kozmetik ürünlerle yapılacak girişimsel özellik taşımayan diğer çalışmalar (pazarlama, beğeni düzeyi gibi) girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunda değerlendirilebilir. Bazı kozmetik ürünlerin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) uygulamaları kapsamında

²³ <<https://yesilgazete.org/kozmetik-urunlerde-hayvan-deneyleeri-hakkında-temel-bilgiler-yagmur-ozgur-guven/>> Erişim Tarihi 19 Kasım 2021

²⁴ Kozmetik Yönetmeliği, 23.5.2005/25823

²⁵ Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları İle Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, RG 20.9.2015/29481

aromaterapi amacıyla kullanılması durumunda ise zaten GETAT'la ilgili klinik araştırmalar mevzuatı ve etik kurulları Türkiye'de bulunmakta ve bu tür çalışmaları değerlendirmektedirler.

E. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) Klinik Araştırmaları

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp ürünleri ve/veya yöntemleriyle yapılan klinik araştırmalara kısaca GETAT klinik araştırması demek mümkündür. GETAT uygulamaları, 2014 yılında yayımlanan yönetmelikle resmî bir hüviyet kazanmıştır²⁶. Bu uygulamalar akupunktur, apiterapi, fitoterapi, hipnoz, homeopati, kayropratik, kupa uygulaması, larva uygulaması, mezoterapi, müzik terapi, proloterapi, osteopati, ozon uygulaması, refleksoloji ve sülük uygulaması (hirudo terapi) olmak üzere 15 farklı uygulamadan ibarettir. Bunların dışındaki uygulamalar ile ilgili sorunları çözmek için yönetmelikte GETAT bilim komisyonuna yer verilmiş olup, bakanlık gereğinde bu komisyondan görüş alabilmektedir. Ancak bu uygulamaların bilimsel yöntemlerle, yani kanıta dayalı olarak etkilerinin ve sakıncalarının ortaya konabilmesi için preklinik ve klinik denemelere ihtiyaç vardır. Bu amaçla 2019 yılında, dünyada ilk olan ve GETAT klinik araştırmalarına yönelik mevzuat Türkiye'de yayımlandı²⁷. Bu yönetmelik, ilaç ve tıbbi cihaz çalışmalarının klinik araştırmalarını düzenlemek amacıyla yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik temel alınarak hazırlanmıştır²⁸. Her iki yönetmelikte de klinik araştırmaların genel esasları; çocuklar, gebe-ler, lohusalar, emziren anneler, kısıtlılar, yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı hastaların klinik araştırmaya iştiraki gibi hususlar ayrıntılı bir şekilde işlenmiştir. GETAT klinik araştırmalarını bilimsel ve etik yönden değerlendirmek için klinik araştırmalar etik kurulu yerine yine Sağlık Bakanlığı'na bağlı olan GETAT klinik araştırma etik kurulları kurulmuştur. Bu etik kurullarının farkı: yalnızca GETAT klinik araştırmalarını değerlendirmeleri ve etik kurulu üye yapılanmasında GETAT alanında uzman kişilerin de yer alıyor olmasıdır. Girişimsel olmayan GETAT klinik araştırmaları bu yönetmeliğin kapsamı dışında olup "girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu" tarafından değerlendirilebilir.

²⁶ Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, RG 27.10.2014/29158

²⁷ Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, RG 09.3.2019/29158

²⁸ İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, RG 13.4.2013/29617

GETAT klinik araştırmaları, yönetmelikte “ruhsat öncesi dönem” ve “ruhsat sonrası dönem” olmak üzere ikiye ayrılmış olup ruhsat öncesi dönem klinik araştırmaları için gönüllülere klinik araştırma sigortası yaptırılması zorunludur. GETAT klinik araştırma etik kurulundan onay alan çalışmalar için bakanlıktan izin almak zorunda olup bunun için “Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü GETAT ve Fonksiyonel Tıp Dairesi Başkanlığı”na müracaat edilmelidir.

F. Diğer Klinik Araştırmalar

İlaç, tıbbi cihaz, kozmetik ve GETAT uygulamalarından herhangi birine girmeyen ve “yeni bir ameliyat yöntemi geliştirmek” gibi insanlar üzerinde yapılan diğer tüm denemeler bu gruba girer. Bu araştırmalar için klinik araştırmalar etik kurullarından etik kurulu onayı alınmalı; bakanlık izni için “Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü”ne baş vurulmalıdır. Bu tür araştırmalarda klinik araştırma sigortası yapılmasına etik kurulu karar vermekte, etik kurulu klinik araştırma sigortasını gerekli görmese bile bakanlık sigorta yaptırılmasını isteyebilmektedir.

Sonuç olarak bu makalede, klinik araştırmalara ait mevzuat hakkında klinik araştırma türlerine göre bilgi verilmiş, konunun etik ve hukûkî yönlerine değinilmiş, gereğinde örnekler vererek konunun daha net anlaşılmasına çalışılmıştır.

KAYNAKÇA

Ertin H and Temel MK, ‘Human Experimentation and the Relevant Ethicolegal Texts’ Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi (2016) 21(3) 223-234

Park J, ‘Historical Origins of the Tuskegee Experiment: The Dilemma of Public Health in the United States’ (2017) 26(3) Korean J Med Hist 545-578.

<https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf>>

<https://www.resmigazete.gov.tr/>

<<https://titck.gov.tr/storage/Archive/2018/legislation/a232d324-6ae5-4df9-a88e-e1fabba4d9a8.pdf>>

https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/Biyobenzer%20K%C4%B1lavuzu_c25fed2f-d042-4622-84ec-93c0b135c1cf.pdf

<https://yesilgazete.org/kozmetik-urunlerde-hayvan-deneyleri-hakkinda-temel-bilgiler-yagmur-ozgur-guven/>