

## COVID-19 Döneminde Türkiye’de Klinik Araştırmalar Etiği\*

Muhammet Arslan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi  
muhammet.arslan@hacettepe.edu.tr

\*Bu çalışma, yazarın başka bir akademik dergide yayımlanması için gönderilmiş “Clinical Trial Ethics in the Era of COVID-19” başlıklı İngilizce makalesinin özetlenmiş ve verilerinin güncellenmiş halidir.

### Giriş

Dünya COVID-19 hastalığının ölümcül etkileriyle uğraşırken ve uzun bir süre daha uğraşacağı ön görülürken; aşı, ilaç ve tıbbi cihaz araştırmaları, tedavi protokolleri, sağlık hizmetlerine erişim ve sağlık hizmetlerinin niteliği gibi konular daha çok ön plana çıkmıştır. Tarih boyunca Veba, Kolera, Humma, ZİKA, SARS, MERS, Ebola gibi birçok salgın, dünyayı endemik ve epidemik olarak etkilemiştir. COVID-19 pandemisi özellikle sağlık hizmetlerinin sunumu gibi konularda büyük salgın durumlarına hazırlıklı olmanın önemini tekrar fark edilmesini sağlamıştır. Günümüz itibariyle COVID-19 için doğrudan etkili bir aşı veya ilaç bulunamamıştır. Salgının etkilerini minimize etmek için birçok farklı aşı, ilaç ve tıbbi cihaz araştırması yürütülmekte; hastalar endikasyon dışı ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 26.06.2020 itibariyle koronavirüsle enfekte olmuş kişi sayısı 9.454.051, vefat edenlerin sayısı ise 483.686’dır (1). Salgının başlangıcından bugüne 6

aydan fazla süre geçmiş olmasına rağmen, birçok ülkeden her gün yeni vaka haberleri gelmekte, koronavirüs eylem planları uygulanmaya çalışılmaktadır. Birçok gelişmiş ülkenin sağlık sistemleri alarm vermekte, tıbbi malzeme, personel ve ekipman eksiklikleri görülmektedir. Hükümetler sürekli ekonomik destek paketleri açıklamakta; bilim insanları etkili bir aşı veya tedavi geliştirebilmek için çalışmaktadırlar. İlk olarak Çin’in Wuhan bölgesinde 31 Aralık 2019 tarihinde pnömoni vakaları şeklinde rapor edilen COVID-19 salgınının başlangıcından itibaren uzun süre geçmiş olmasına rağmen görülen yüksek günlük vaka sayıları salgının tüm şiddetiyle devam ettiğini göstermektedir (1).

Temel araştırmalar, hayvan deneyleri, deneysel araştırmalar ve klinik araştırmalar gözlemlenebilir ve sistemli protokolleriyle tıbbi fayda ve gelişim için önemli aşamalardandır. Canlılar, kaynaklar ve sağlıkla ilgili olan bilimsel araştırmalar doğal olarak bazı etik ve hukuki gereklilikler doğurmaktadır. Araştırmaların nitelikleri gereği vazgeçilmez olan bu etik ve hukuki gereklilikler, COVID-19 pandemisi gibi salgınlarda daha da önemli olmaktadır. Klinik araştırmaların etik ve hukuki bütünlüğünü korumak pandemi gibi sıradışı durumlarda daha zor hale gelmektedir. Araştırmacılar, gönüllü katılımcılar, sponsorlar, endüstri, kurumlar ve ulusal/uluslararası organlar klinik araştırma süreçlerinde önemli roller oynamaktadırlar.

Araştırmacılar klinik araştırmanın birçok farklı yönüyle ilgilenmektedir. Araştırmacının hekimlik disiplinine, topluma ve hastasına karşı temel sorumlulukları vardır. Bu anlamda yararlılık, zarar

vermeme, adalet, özerklik gibi temel ilkelerle birlikte erdem, sadakat, eşitlik gibi ilkelerin de korunması, çıkar çatışmalarının çözümlenmesi gerekmektedir. Etik ilkeler özellikle pandemi döneminde çatışmaya daha yatkın hale gelmektedirler. Hekimlerin sorumlulukları özellikle tedavi etme, uyarma, yaşam sonu kararları, ikili ilişkiler, sınırlı kaynaklar ve gizlilik gibi konularda daha fazla artmaktadır.

Gönüllü katılımcılar araştırmanın her aşamasında insan onurunun ve refahının korunması gibi temel haklara sahiptirler. Pandemi durumlarında zorlaşan şartlar nedeniyle bilgilendirilme, karara katılma, onam verme, çekilme ve gizlilik hakkı gibi önemli kazanımlardan bazı tavizlerin verilmesi gerekebilir. Katılımcılar klinik araştırma sırasında temel haklarından kuşkusuz taviz vermeden, alternatif yöntemlere ve bazen protokol değişikliklerine açık olmalı, hem tedaviyi hem de tedavi ile birlikte giden araştırmayı destekleyici nitelikte davranmalıdırlar.

Sponsorlar, ilaç ve tıbbi cihaz endüstrisi ve araştırma kurumları doğrudan veya dolaylı olarak yeni aşı, ilaç ve tıbbi cihazların gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. Buna bağlı olarak araştırmanın niteliğini korumaya çalışırken, çeşitli ekonomik angajmanlarla da karşı karşıya kalabilmektedirler.

Dünya genelinde 25.06.2020 tarihi itibarıyla COVID-19'la ilgili 158'i tamamlanmış 2315 klinik araştırma mevcuttur (2). Bu araştırmaların çoğu sırasıyla Avrupa, Kuzey Amerika ve Doğu Asya kökenlidir (2). COVID-19'la ilgili klinik araştırmalar birçok ülke tarafından teşvik edilmekte; sayıları hızla artmaktadır.

## Klinik Araştırma Etiği

Klinik araştırmaların etik kodlarının kökenleri antik Yunan'a kadar gitmektedir. Hekimin öncelikli ödevlerinden olan "öncelikle zarar vermeme" *Hipokrat Andı*'nda da vurgulanmıştır. Tarih boyunca klinik araştırmalarla ilgili birçok farklı bildirge ve rehber yayımlanmıştır (3). Nazi hekimlerinin 2. Dünya Savaşı sonrası yargılanmaları sonucu çıkan kararları temel alarak oluşturulan *Nuremberg Kodları*, klinik araştırma etiğinin köşe taşlarındandır. Kodlar insan katılımcılar içeren klinik araştırmalarda uyulması gereken temel etik prensipleri belirlemektedir (4). Daha sonra *Helsinki Bildirgesi*, *Geneva Deklarasyonu*, *Belmont Raporu*, *CIOMS (Tıp Bilimleri Uluslararası Organizasyonları Konseyi) İlkeleri*, *İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi*, *Oviedo Sözleşmesi*, *UNESCO Biyoetik ve İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi* gibi birçok farklı uluslararası rehber de temel oluşturmuşlardır.

Klinik araştırmalar tarihinde "öncelikle zarar vermeme" ve "aydınlatılmış onam" gibi temel ilkeler için küresel kabuller olmasına rağmen, hukuk ve etik ilkelerine aykırı bazı olumsuz örnekler yaşanmıştır. (Tuskegee Çalışması, Talidomid Felaketi gibi) Bunun gibi etik ve hukuki ihlalleri önleyebilmek amacıyla ilki *Dünya Tıp Birliği*'nin (WMA) 1964'teki 18. genel kurulunda kabul edilen "*İnsan Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler*" başlıklı *Helsinki Bildirgesi* hazırlanmıştır. Bildirge klinik araştırmalarda faydalar ve çıktılar önemsenmeksizin katılımcıların sağlığının her zaman öncelenmesi gerektiğini ifade etmektedir (5). İnsanların çektiği acı ve sıkıntıların dindirilmesi çabalarından biri de ABD kaynaklı *Belmont*

*Raporu*’dur. Raporda klinik araştırmanın esasları ve yüksek bilim, etik ve hukuk standartları çerçevesinde yapılması gerekliliği vurgulanmıştır. *Belmont Raporu* bireylere yaşadıkları dönemde erişilmesi güç olan bağımsız kararlar verebilme hakkı sağlamıştır (6).

Bilimsel araştırmaların sahip olması gereken temel etik ilkeleri ve insan katılımcıları korumaya yönelik kuralları açıklayan *Nuremberg Kodları*, *Helsinki Bildirgesi*, *Geneva Deklarasyonu*, *Belmont Raporu*, *CIOMS (Tıp Bilimleri Uluslararası Organizasyonları Konseyi) İlkeleri*, *İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi*, *Oviedo Sözleşmesi*, *UNESCO Biyoetik ve İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi* gibi uluslararası belgelerin vurguladığı temel nokta insan onurunun ve iyiliğinin öncelenmesidir. Etik bildirme ve rehberler insan onurunu korumanın yanında klinik araştırmanın tüm öznelerinin (araştırmacılar, katılımcılar, sponsorlar, endüstri, araştırma kurumları) haklarını da korumaktadırlar.

### **COVID 19 Döneminde Türkiye’de Klinik Araştırmalar**

Türkiye kozmopolit etnik kökeni, hastalık yükü, genetik ve nadir hastalıkların sıklığı gibi özellikleri nedeniyle klinik araştırmalar için önemli bir kaynak durumundadır (7). Klinik araştırma sayısı bakımından dünyada 28. sırada olan Türkiye farmakolojik açıdan gelişen pazarlar (*pharmerging markets*) sıralamasında Endonezya, Tayland, Meksika, Mısır, Vietnam ve Güney Afrika ile birlikte *Tier 3* kategorisinde yer almaktadır (8).

Türkiye, Avrupa Birliği (AB) direktifleriyle uyumlu bir şekilde uluslararası antlaşmaları ve rehberleri

takip etmektedir. Klinik araştırmalar bağlamında temel insan hakları ve özgürlükler ulusal yasa ve düzenlemelerin üzerinde tutulmaktadır. Klinik araştırmalara katılım teşviksiz gönüllülük esasına dayanmaktadır. Her bir klinik araştırmanın bağımsız bir “klinik araştırmalar etik kurulu”nun onayını alması gerekmektedir. Araştırmanın başlaması için katılımcıların gönüllülük esasına dayalı olarak edinilmiş aydınlatılmış onamları zorunludur.

Klinik araştırma kayıtlarının küresel düzeyde tutulduğu *clinicaltrials.gov* veri tabanına göre 25.04.2020 tarihi itibarıyla Türkiye’de COVID-19’la ilgili 22 tanesi tamamlanmış 64 çalışma mevcuttur (9). Klinik araştırmalardan sorumlu kurum olan TİTCK (*Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*) (10–12) ve Türk hekimlerini mesleki temsil organı olan TTB (*Türk Tabipleri Birliği*) (13) uluslararası standartlarla uyumlu şekilde rehberler ve bildirimler yayımlamıştır. KAD (*Klinik Araştırmalar Derneği*) (14), TTD (*Türk Toraks Derneği*) (15), *Bilim Akademisi* (16) gibi kuruluşlar da klinik araştırmalarda uyulması gereken etik ilke ve prensiplerle ilgili duyurular yayımlamışlardır. Yayımlanan belgelerin ortak özelliği ve vurgusu insan onurunun ve özgürlüğünün, araştırmanın bilimsel niteliğinin ve katılımcıların faydasının her durumda öncelenmesidir.

İlaç ve tıbbi cihaz araştırmalarından sorumlu kuruluş olan TİTCK tarafından hazırlanan 28.04.2020 tarihli resmi yazıya göre COVID-19 konulu tüm klinik araştırmalar için bakanlık bünyesinde kurulan “*COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu*”na başvurma şartı getirilmiştir (12). Komisyona, klinik araştırmaların

tek merkezden yönetilmeleri, kurulun üyeleri, değerlendirme tarzı ve yapısının bilinmiyor olması, özerklik, gizlilik ve yanlılık gibi konularda çeşitli eleştiriler yöneltilmiştir (15,16).

COVID-19 döneminde klinik araştırmalar etiğiyle ilgili dünya çapında bazı tartışmalar yürütülmektedir. Prestijli bir dergide yayımlanan, klorokinlerin zararlı olduğu ve ölüm riskini artırdığı yönünde iddiaları içeren bir makale hatalı veri toplama ve veri yanlılığı gibi suçlamalarla karşı karşıya kalmıştır (17). Makalenin prestijli bir dergide yayımlanması ve muhtemel çıktıkları (klorokinin endikasyon içi kullanımının terk edilmesi, COVID-19 tedavisinde kullanımının durdurulması gibi) nedeniyle dergi, makale, yazarlar ve veri sağlayıcıları detaylı bir inceleme geçirmiş; makale 24 gün sonra yazarların kendi istekleriyle (4 yazardan 3'ünün isteğiyle) geri çekilmiştir (17).

### **Tartışma ve Sonuç**

Klinik araştırmalar özerk kimlikleri korunarak, evrensel etik norm ve standartlar çerçevesinde, ulusal ve uluslararası bildirge ve rehberlerde vurgulandığı gibi bireyin ve toplumun faydası için gerçekleştirilmelidirler. Salgınlar ve doğal afetler gibi durumlarda bilimsel araştırmaların desteklenmesi ve hızlandırılması oldukça önemlidir.

COVID-19 pandemisi organize ve hazırlıklı olmanın önemini tekrar hatırlatmıştır. Araştırmacılar, katılımcılar, sponsorlar, kurum ve kuruluşlar, hükümetler ve diğer tüm ilgililer muhtemel bir salgının yol açabileceği zararlara karşı hazırlıklı olmalıdırlar. Politikacılar ve bilim dünyası ile etik ve hukuk disiplinleri arasında sorumluluk

bilincine sahip bir diyalog olması gerekmektedir. Kaynakların her zaman sınırlı olabileceği göz önünde bulundurulmalı, mikro ve makro düzeyde dağılımı etik standartlarla uyumlu ve adil bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Tüm prosedürlerde “mümkün olan en yüksek sağlık standardı” hedeflenmeli; yoksulluk, engellilik, etnik köken, tutsaklık, göçmenlik, ayrımcılık, cinsiyet, hastalıklar, fonksiyon kaybı gibi sebeplerle hassas hale gelebilen grupların hakları hassasiyetle korunmalıdır. Acil ve etkili tedavi gerekliliğinin doğduğu pandemi dönemlerinde ulusal ve uluslararası düzeyde iş birlikleriyle bilgi, tecrübe ve kaynak paylaşımı yoluyla bilimsel gelişme hızlandırılmaya çalışılmalıdır. Bilimsel araştırmaları değerlendiren/fonlayan etik kurullar veya fonlayıcı kuruluşlar protokollerinde değerlendirme süreçlerini hızlandırıcı düzenlemeler yapmalıdırlar. Bilgi ve fayda paylaşımı bağlamında bilimsel verinin erişime açık olması sağlanmalı, telekomünikasyon şirketleri, internet sağlayıcıları gibi şirketler pandeminin yol açtığı olumsuzları değerlendirerek hizmetlerini daha erişilebilir kılmalıdırlar. Sosyal medya, yapay zeka gibi teknolojik ilerlemeler gizlilik, kişisel bilgilerin korunması ve özerklik gibi konularda tavizler verilmeden fayda odaklı kullanılmalıdır. Sanayi endüstrisi ve kuruluşları ilaç, koruyucu ekipman, ventilatör gibi tıbbi ihtiyaçların tedarikinde işbirlikçi olmalıdırlar. Pandemi durumlarında uyulması gereken genel kuralları ifade eden bu öneriler klinik araştırma etiğinden bağımsız değildir. Klinik araştırmalarda da kaynaklar sınırlı, bireyler örselenebilir olabilmektedir. Etkili iletişim, bilgi paylaşımı ve koordinasyon her zaman gereklidir ve tüm prosedürlerde en yüksek sağlık

standartı hedeflenmelidir. Üstte ifade edildiği gibi, klinik araştırmaların bilimsel niteliğini korumak pragmatik ve makyavelist yaklaşımlardan uzak, insanı ve onurunu merkeze alan insancıl bir tavırla mümkün olabilmektedir.

Bir klinik araştırmanın bilimsel olarak kabul edilebilir olması onu aynı zamanda etik olarak da kabul edilebilir yapmaktadır. Tıp etiği, belirli protokol ve ilkelerle klinik araştırmalar etiğini uluslararası standartlarla ulaştırma çabasıdır. Canlıların dahil olduğu klinik araştırmalarda her bir canlının özsel değerinin farkında olarak, canlılık onuru ve faydasının öncelendiği, niceliksel bir yaklaşım yerine etik standartların korunduğu niteliksel yaklaşımlar esastır. Bu anlamda tıp etiğinin ahlak ve bilimin birlikte gelişmesi için uygun bir disiplin olduğu söylenebilir.

### Kaynaklar

1. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://covid19.who.int/>
2. Clinicaltrials.gov. Home-ClinicalTrials.Gov. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://clinicaltrials.gov/>.
3. Büken N, Büken E. The legal grounds regarding clinical trial in Turkey. Med Law. 2011;30(4):591–611.
4. Dhai A. The research ethics evolution: From Nuremberg to Helsinki. S Afr Med J. 2014;104(3):178-180.
5. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Scientific Requirements and Research Protocols. World Medical Association. 2013. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
6. Sims JM. A brief review of the Belmont Report. Dimens Crit Care Nurs. 2010;29(4):173-174.
7. Büken N. Opinions about the future of clinical trial in Turkey. J Clin Exp Investig. 2017;7(3).
8. Doughman E. ‘Pharmerging’ Markets Expected to Lead Healthcare Growth - Pharmaceutical Processing World. 2019. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://www.pharmaceuticalprocessingworld.com/pharmerging-markets-expected-to-lead-healthcare-growth/>
9. Clinicaltrials.gov. Search of: COVID-19 - List Results - ClinicalTrials.gov. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=COVID-19&term=&cntry=TR&state=&city=&dist=&Search=Search>
10. TİTCK. COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Klinik Araştırmalarda Alınacak Tedbirler. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/announcement/8ca5ea8c-4933-446c-acd5-de9384385f03.pdf>
11. TİTCK. COVID-19 Hastalarında Tedavi Yaklaşımları ve Bilimsel Araştırmalar. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/contentFile/COVID->

- 19%20Hastalar% C4% B1nda% 20Tedavi% 20Yakla% C5% 9F% C4% B1mlar% C4% B1% 20ve% 20Bilimsel% 20Ara% C5% 9Ft% C4% B1rmalar\_f7fa018d-0672-4711
12. TİTCK. Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://demiroglu.bilim.edu.tr/pdf/duyuru/d1184.pdf>
13. TTB. Salgınlara Yönelik Türk Tabipleri Birliği Etik Kurulu Görüşü. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: [https://www.ttb.org.tr/makale\\_goster.php?Guid=4da9a49c-7674-11ea-b329-aa051764b049](https://www.ttb.org.tr/makale_goster.php?Guid=4da9a49c-7674-11ea-b329-aa051764b049)
14. KAD. COVID-19 İçin Aşı ve Molekül Geliştiren Araştırmacıların Dikkatine Klinik Araştırmalar Derneği Duyurusu. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://vprd.ku.edu.tr/wp-content/uploads/2020/04/COV% C4% B0D-19-% C4% B0% C3% 87% C4% B0N-A% C5% 9EI-VE-MOLEK% C3% 9CL-GEL% C4% B0% C5% 9ET% C4% B0REN-ARA% C5% 9ET>
15. TTD. Türk Toraks Derneği Duyurusu. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://drive.google.com/open?id=1ktM2YJgVthHzeEf9o5UQaaa9s9W4pzxP>
16. Bilim Akademisi. COVID-19 Hakkındaki Bilimsel Araştırmaların Sağlık Bakanlığı'na Yapılacak Bildirime Tâbi Tutulması Sakıncalıdır. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://bilimakademisi.org/wp-content/uploads/2020/05/bilim-akademisi-duyurusu-covid-19-arastirmalari-hakkinda-bildirim-yukumlulugu-sakincalidir-duzeltme-20-mayis-2020.pdf>
17. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 22 May, 2020. Erişim tarihi: 26.06.2020. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255293/>