

Etik Kurullar ve Kök Hücre Nakli

Zafer GÜLBAŞ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Yazımızda önce etik kavramı ve tarihçesi anlatılacak, takiben etik kurullar ve görevlerinden bahsedilecek, sonrasında da kök hücresi ile ilgili etik konusunda bilgi verilecektir.

ETİK nedir?

Doğruları inceleyen felsefenin bir dalıdır. Dört alt tipi vardır.

Normatif etik: Doğru davranışları saptamak ve bunun kurallarını oluşturmaktır.

Pratik etik: Normatif etik kurallarını davranış biçimlerine, uygulamaya sokmaktır.

Deskriptif etik: Olgu düzeyinde hangi tutumların vurgulandığını saptamaktır. Etik kuralların uygulanmasındaki fark uygulamada farklılığa neden olabilir. Uygulamalarda dikkat edilecekleri tanımlayan etikdir.

Metaetik: Mantık ve modeller üzerinde yapılandırılan etikdir. Bir yaklaşımın doğru yada yanlışlığını gerekçesine göre değerlendirmektir. Örneğin bir ilaç hasta olmayana verilmiş ise etik değildir fakat hasta sanılıp hasta olmayana verilmişse doğrudur gibi.

Etik bireysel olarak; doğru davranışı bulma çabasıdır ve etik kuralları uygulamada kullanabilmektir.

Doğrusal düşünmek, doğruyu önermek ve doğru davranışlara geçilmesini sağlamak etik kurulların hedefidir.

Etik bize nasıl yaşamamız gerektiğini, yaptığımız hareketlerden hangisinin doğru olacağını belirler.

ETİK- Tarihçe

1906 öncesinde etik kavramı ve etik kurullar

yoktu ve insanlarda yapılan araştırmalar kontrol edilmiyordu, bir plan dahilinde yapılmıyordu. Etik kurullar ve etik kurullar birden oluşmayıp bir süreç içerisinde insan sağlığında olumsuzluklara yol açan davranış biçimlerinin sorgulanması ile oluştu ve etik kurullar yapılandırıldı. Aşağıda 1906 sonrasında yaşanan bu olaylardan önemli olanları ve bunların yarattığı etik kararlar ve etik kurullar kavramının oluşum tarihçesi gözden geçirilecektir.

Etikle ilgili ilk önemli uluslararası tanımlama ve dökümantasyon Nuremberg Code olup 1948 de açıklanmıştır. Nuremberg Code göre; İnsanlarda araştırma yapılabilmesi için ; insanlara o araştırmanın faydaları yanı sıra riskleri de anlatılmalı, ve bunun sonunda insanların gönüllü olur vermesi şarttır. Bu uluslar arası kararın alınmasını gerektiren olay ise 1946 da Amerikan askeri hakimlerinin 23 Alman hekimine karşı dava açması ve bu hekimleri savaş ve insanlık suçu işlemekle suçlamasıydı. Alman hekimler kabul formu almadan nazi Almanyasında mahkumlar üzerinde tıbbi deneyler yapmışlardı ve deney yapılan insanların çoğu ölmüş yada sakat kalmıştı. Bu olay insan araştırmalarında uluslar arası standartların gerekliliğini ortaya çıkardı ve Nuremberg code oluştu. 1950 de ise, Thalidomide Avrupada sedatif ilaç olarak onaylandı ve uykuyu kontrol etmek ve gebelikte kusmayı azaltmak amaçlı kullanıldı. Fakat kısa süre sonra gebeliğinde bu ilacı alanların çocuklarında önemli deformiteler geliştiği fark edildi ve 12 bin çocuk deformiteli doğdu. Birçok hasta deneysel ilaç aldığını bilmiyordu ve gebelerden olur formuda alınmamıştı. Bu kazada ' Kefauver Amendments' adaptasyonunu açığa çıkardı ve ilaç firmalarının marketing öncesi ilaçları için onay gerektiğini öğ-

retti. Bu olay ile Amerikan senatosu ilaç üreticileri için, ilaçlarını satışa çıkarmadan önce ilacın etkinliğini ve emniyetini değerlendirme çalışmaları yapma zorunluluğu ve bu çalışmaları takiben ilacın onaylanması gerekliliğini zorunlu kılan yasayı onayladı.

1964 de Dünya Sağlık Örgütü insanlarda biomedikal araştırma yapan tıp doktorlarına rehber olmak üzere tavsiye dökümanı hazırladı ve Helsinki deklarasyonu olarak yayınladı. Helsinki deklarasyonu 1975, 1983, 1989 ve 1996 da günün koşullarına göre düzeltildi ve iyi işleyiş kuralları (Good clinical practices) temelini oluşturdu.

Helsinki Deklarasyonu Kuralları Şöyle Oluşturdu:

- İnsanlarda yapılması planlanan araştırmalar laboratuvar çalışmalarına ve hayvan deneylerine dayanmalıdır.

- Araştırma protokollerinin uygunluğu bağımsız komitelerce değerlendirilmelidir.

- Bilgilendirme olur formu (Informed consent) gerekir

- Araştırma tıbbi bilgisi yeterli ve deneyimli kişilerce yürütülmelidir

- Hastalara sağlıyacağı yarar zarardan fazla olmalıdır.

Etik ile ilgili diğer ders alınan bir çalışmada 1932-1972 yılları arası yürütülen Tuskegee sifiliz çalışmasıdır ve etik dışı insanlarda yapılan araştırma örneğini oluşturdu. Amerikada halk sağlığı servisi düşük gelir grubu 600 Afrika-Amerika kökenli erkekde 400 ü infekte olmak üzere sifiliz çalışması başlattı ve proje kapsamında 40 yıl süre ile izledi. Hastaların muayeneleri ücretsizdi ancak hastalıkları ve seyri konusunda bilgilendirilmediler. 1950 li yıllarda sifilizin penisilin ile tedavisi mümkün hale gelmişken hastalar tedavisiz 1972 ye dek izlendi. Bazı olguların sifiliz oldukları başka hekimlerce saptanıp tedavi önerilmiş iken araştırmacılar araya girip tedaviyi engellediler ve birçok hasta bu sürede öldü ve çalışma Amerika sağlık bakanlığınca 1973 de durduruldu. Ancak bu durumun etik olmadığı tartışıldı, konu politik mahcubiyet yarattı ve Başkan Clinton çalışmaya dahil olan kişi ve ailelerden özür diledi. Yine bu olaydan ders alınarak Amerikada Ulusal araştırma kanunu (National Research Act) 1974 de kabul edildi. Bu kanun biomedikal araştırmalarda insan haklarının korunması için uyulacak kuralları ve prensipleri belirledi. Temel etik kurallar bu kanun ile oluştu ve Belmont raporu için baz teşkil etti. 1979 da ise ulusal komisyon araştırmalarda insan haklarını

koruma kurallarının belirlendiği Belmont Report olarak bilinen raporu kabul etti. Belmont raporu; temel etik prensipleri özetleyen bir rapordur ve 3 prensip içeriyordu: 1- Respect of person = insana saygı: Şahıslar kendi özgür iradeleri ile çalışmaya katılmayı kabul etmelidir. Kendi başına karar verme yetisi olmayanlar korunmalıdır. Bilgilendirme olur formu alınmalıdır. 2-fayda:Hastalara araştırmanın faydaları, riskleri sistematik şekilde açıklanmalı ve fayda maksimuma çıkarılmalı zarar en aza indirilmelidir. 3-Justice: hak: hastaların seçimindeki kriterler ve yapılacak incelemeler açıkça belirtilmelidir.

Belmont raporundan sonrada insan araştırmalarını kontrol etme kuralları (Common rule) belirlendi. Buna göre: 1- Araştırma yapılan kurumlar bu kurallara uymayı taahhüt ederler. 2- Araştırmacılar uygun bilgilendirme olur formları oluşturmalı ve hastalardan bunu temin etmelidir. 3-Etik kurul (IRB= Institute Review Board) oluşturulmalı ve bu kurul üyeleri araştırmayı ayrıntılı inceleyerek kayıtlarını tutmalıdırlar. 4-Fetüs, gebe kadın ve invitro fertilizasyon , mahkumlar, çocuklar ilave koruma önlemleri gereken popülasyon olarak değerlendirilmelidir. Bireyin doğru düşünme yetisi olmalıdır. Bu kanun araştırmacıya da insan haklarının korunması için sorumluluk yükler. Araştırmacı etik olmayan davranışa girmemekle yükümlüdür. Farklı merkezlerdeki araştırmacılar etik standartlara uymalıdır.

Etik olarak araştırma nedir? Araştırma bilgi üretmek için dızayn edilen sistematik incelemedir. Araştırma ilaç, vücuttan alınan bir örneğin incelenmesi, tanısal işlem, tedavi protokolleri gibi çeşitli konularda yapılır.

Etik kurul(IRB) nedir? İnsanlarda yapılacak olan biyomedikal araştırmalarda insanların haklarını, emniyetini ve sağlıklarını korumak amacıyla araştırmayı gözden geçiren, onaylayan, araştırmanın başlamasına karar veren, araştırmacının seyrini düzenli izleyen, araştırma metodlarını değerlendiren, bilgilendirme olur formunun uygunluğunu kontrol eden tıp adamları, bilim adamları ve bilim dışı üyeden oluşan bağımsız komitedir. Araştırmacılar tüm araştırmaları için etik kurul onayı almalıdırlar.

Etik Kurulun Görevleri

- İnsan araştırmalarında insan sağlığını ve haklarını korumak

- Araştırmacıların kafasında olabilecek olan menfaat temin etmeyi engellemek

- Ulusal ve uluslar arası etik kurallara göre

araştırmayı değerlendirmek

- Etik kurul üyelerinin sorumlulukları gereği araştırma ile ilgili düşüncelerini, yaklaşım ve görüşlerini belirtmelerini sağlamak
- Araştırmacıların etik ile ilgili sorularını konsülte ederek çözümlenmek. Etik komite direkt kişinin ne yapacağına karar vermez, sadece kişiye etik konuları, kuralları daha iyi anlamasında ve doğruyu bulmasında yardımcı olur.
- Etik kurulların görüşleri uzman görüşü niteliğindedir, danışmanlık yaparlar. Etik kurullar doğrudan karar oluşturmazlar.

Etik Kurulun Değerlendirme Kriterleri

- Çalışmanın dizaynı etik kurullar ve legal gereksinimlerle uyumludur?
- Kişilerin riskleri minimize edilmiş midir ?
- Araştırmadan elde edilecek faydaya göre zarar riskleri kabul edilebilir midir ?
- Bilgilendirme olur formları her türlü elementi içeriyor ve yeterlidir ?
- Araştırmada potansiyel duyarlı popülasyon (çocuk, mahkum gibi) var mıdır ve korumaya alınmış mıdır ?
- Araştırmadaki kişi seçimleri tarafsız mıdır ?

Etik kurul yapılması gerekli değişikliklerle birlikte projeyi onaylar ancak değişiklikler araştırmacı tarafından yerine getirilmeden çalışma başlamaz.

Araştırma birçok merkezce birlikte yapılacaksa diğer merkezlerin etik kurullarında onayı gerekir ve çalışma bundan sonra başlar.

Etik kurulun araştırmayı onaylaması önemli bir olaydır ve o araştırmacının kalitesini ortaya koyar ve araştırmacıya, araştırmacının yapıldığı enstitüye prestij kazandırır.

Etik kurul onayı gerekliliği araştırma yapılması önünde bir bariyer, engel olabilir mi? Genellikle hayır. Etik kurullar araştırmaları nadiren onaylamazlar ve bunun yerine araştırmacıya daha iyi dizayn etme, riskleri azaltma, faydayı artırma yönünde öneride bulunurlar ve hasta bilgilendirme olur formlarının daha uygun hale getirilmesini isterler.

Etik kurullar çeşitlilik gösterir mi? Evet. Örneğin bir üniversitede çeşitli dallarla ilgili farklı etik kurullar olabilir. Örneğin Tıbbi etik kurul olması gibi. Her etik kurul kendi prensiplerini belirler.

Etik Kurul Üyeliği

- En az 5 üyesi vardır.
- Komite üyeleri insanlarda yapılacak araştırmaları değerlendirebilecek yetenek ve tecrübeye, geçmişe sahip olan kişilerden seçilir.
- Etik kurul üyelerinden en az biri bilimsel

araştırma ile ilgili birikime sahip, biride bu konu ile ilgisi olmayan alanlardan değilmiş kişi olmalıdır.

- Etik kurul üyelerinden biri kurum dışından olmalıdır ve kurumda yakın akrabası olmamalıdır.
- Etik kurulun hiçbir üyesi değerlendirilecek projelerde, çıkar çatışmasına yol açacağından etik kurul tarafından bilgi istenilmedikçe görevli olmalıdır.
- Etik kurul özel bilgisi olmayan alanlarda konu ile ilgili uzman kişilerden görüş alır ancak bu kişilerin oy hakkı yoktur.

Etik Kurul Fonksiyonları ve Çalışma Şekli

Aşağıdaki konularda yazılı prosedürleri izler:

- 1- Araştırmayı gözden geçirir, rapor eder ve araştırmacıya bildirir
- 2- Projelerin ne sıklıkla tekrar değerlendirileceğini belirler
- 3- Araştırmanın onaylanabilmesi için araştırmacının yapacağı değişiklikleri belirler ve bu değişiklikler araştırmacı tarafından yapılarak etik kurulca tekrar onaylanmadan araştırma başlamaz
- 4- Etik kurul araştırmacıya raporu yazarken gerekli yazılı prosedürlere uyar
- 5- Araştırmacı tarafından Etik kurula rapor edilen ortaya çıkmış beklenmeyen problemleri değerlendirir, araştırmacının gidişatını izler, araştırmacının yürütülmesini sakıncalı bulursa rapor eder
- 6- Toplantılarda çoğunluk ve ilgili bilim alanı dışındaki temsilcinin olması aranır

Etik Kurulca Araştırmanın Gözden Geçirilmesi

- Araştırmayı inceleyerek onaylar, önerilerde bulunur yada onaylamaz
- Bilgilendirme olur formunun uygunluğu değerlendirilir insan haklarının güvenli ve korunur olduğuna bakılır

Araştırmacının Etik Kurul Onayı İçin Gerekli Kriterler

- Kişiler oluşabilecek riskler en aza indirilmiş olmalıdır
- Kişilere yapılacak tanıtım ve tedavisel girişimler bilinen olmalıdır
- Araştırmadan elde edilebilecek yarar yanında risk önemsiz kalmalıdır
- Etik kurul risk ve faydaları değerlendirirken araştırma süresince ortaya çıkabilecek risk ve faydayı değerlendirir daha ileriye dikkate almaz
- Bilgilendirme olur formu yeterli kapsamda olmalıdır

- Kişilerin emniyeti için araştırma planında elde edilecek neticelerin belirli aralıklarla gözden geçirilmesi planı olmalıdır

- -Kişilerle ilgili verilerin gizliliği ve kişi haklarının korunması olmalıdır

- Araştırmanın amacına uygun popülasyonlar tercih edilmelidir

- Korunmaları gerekli mahkum, çocuk, gebe, mental yetersiz kişiler gibi hassas gruplarda çalışma yapılacaksa insan haklarını koruyacak ilave önlemler alınmalıdır.

Etik kurula bazı belgeler onaylanmak, bazıları da gözden geçirilmek üzere gönderilir:

Etik Kurula Onaylanmak İçin Gönderilenler:

- Protokol
- Hastanın protokol bilgilendirmesi
- Protokolün duyurusu
- Protokolün periyodik değerlendirmesi
- Hasta bilgilendirme onay formu

Etik Kurula Gözden Geçirilmek Üzere Gönderilenler:

- Çalışmanın sonuç raporu
- Araştırmacı bilgisi
- İdari yazışmalar
- Araştırmacılara broşür
- Ciddi yan etki bildirim formları
- Çalışmaya katılan hasta bilgisi

Enstitü Yada Fakülte Kurulunca Gözden Geçirme

Etik kurul tarafından onaylanan araştırmalar ayrıca enstitücede gözden geçirilebilir. Ancak etik kurulca onaylanmayanlar değerlendirilmez.

Etik Kurulca Araştırmanın Sonlandırılması

Etik kurulun önerilerine uygun yürümeyen, kişilere zarar verecek yan etki gelişen araştırmalar etik kurulca durdurulabilir. Etik kurul durdurma gerekçelerini araştırmacıya, enstitüye Merkezi etik kurula rapor eder.

Etik Kurul Kayıtları ve Saklanması

- Tüm yazışmalar
- Tüm aktiviteler
- Tüm raporlar
- Etik kurul üyelerinin listesi ve özgeçmiş bilgileri
- Etik kurul prosedurları
- Sonlanan araştırmaların 3 yıllık kayıtları

Etik Kurulların Çalışmasının Kontrolü

- Merkezi etik kurulca (Ülkemizde sağlık bakanlığı bünyesinde oluşturulan merkezi etik kurul) ya-

pılır

- Merkezi etik kurul, etik kurulların çalışmalarını izler ve çalışmasında eksiklik gördüğünde sözlü yada yazılı bildirir

- Lokal etik kurulun yanıtına göre gözlemci atayarak durumu inceler

Lokal Etik Kurul Görevinin Sonlandırılması

- Lokal etik kurul merkezi etik kurul ile uyum sağlayamaz ise

- Lokal etik kurul merkezi otoriteyi kabul etmiyorsa ve tekrarlayan çabalara karşın bu olmuyorsa

- Bu uyumsuzluk insan haklarına araştırmalarda zarar veriyorsa

Komisyon toplanarak lokal etik kurulu lağvedebilir.

Kök Hücre Nakli ve Etik

Kök hücre kaynağı olarak etik

Günümüzde standart olarak kemik iliği ve periferik kandan kök hücre toplanması kullanılmaktadır. Göbek kordonu kök hücreleri ise toplanmakta ve kordon kanı bankalarında kişiye özel yada topluma kullanılmak üzere saklanmaktadır. Gelecekte kullanılacak kök hücre kaynakları ise embriyonik ve yetişkin kök hücreleridir.

Standart olarak kullandığımız kemik iliği yada periferik kanın kök hücre donasyonunda etik olarak fayda zarar riskine bakılırsa, faydanın çoğu alıcıya gider. Donöre faydası ise sevilme, takdir edilme duygusudur ve bu ne kadar riske karşılık olur tartışılmaktadır.

Günümüzde kök hücre kullanımı insan embriyosu, atılan fetal dokular, düşükle atılan dokular, yetişkin kök hücreleri gibi kaynakların kullanımına yönelmiştir ve bu konu ile ilgili hangi tür çalışmalara etik kurullar onay verecektir en çok tartışılan konudur ve farklı ülkelerin bilim adamlarının düşünceleri arasında farklılıklar vardır. Kök hücrelerde yapılacak seleksiyon, manipulasyon ve bu işlemlerle ortaya çıkabilecek hastalık riskleri etik kurulları uğraştıracak ve farklı etik kurullarda alınan farklı kararlar merkezi etik kurula yeni işler çıkaracaktır. **Bu konular merkezi etik kurulca ve ilgili kurullar, derneklerce günün bilimsel gelişmelerine ve ülke sağlık politikasına göre çözüme kavuşturulacak konulardır.**

Kök hücrenin alınması, işlenmesi, saklanması ve hastaya verilmesinde etik

Günümüzde kök hücreler farklı yöntemlerle mobilize edilmekte, farklı şekillerde toplanmakta, farklı ayıklama işlemleri yapılmakta, ekspansedilmekte, dondurulmakta, saklanmaktadır. Tüm

bu işlemlerin ehil kişilerce yapılması etik olarak gerekmektedir. Klinikde kök hücresi kullanımında bu işlemlerin kalitesi ve güvencesi için ulusal ve uluslar arası kurallar getirilmektedir; FACT, JACIE, NETCORD, AABB kriterleri gibi. Kök hücresinin geçtiği tüm aşamalarda good manufacturing practice(GMP) kurallarına uyulmasında diğer etik açıdan tartışılan bir konudur. Ancak her ülkenin koşullarının gelişmişliği farklı olduğundan bu konuda uygulanacak kriterler her ülkenin ilgili kurullarınca yapılandırılmaya gerek göstermektedir.

Hekimin hastaya uygulayacağı kök hücre nakli tedavisinde etik prensipler

- Hekimle hastası arasında karşılıklı güven duygusuna dayanan ilişki vardır.
- Klinisyen indike olmayan tedaviler için sorumluluk almamalıdır
- Hekimin kararını etkileyen kültür ve inanç farklılıkları vardır
- Hekim kanıta dayalı tıp uygulamasına göre uygun kök hücre nakli tedavisini belirlemelidir.
- Hastanın mevcut tedavi ile şansı < %10 ise hekimler tedavide risk almaya isteklidirler. Etik olarak tartışılmaktadır.
- Hastanın hastalığının tedavi seçeneğine yanıt derecesi kararı etkiler. Örnek myeloablative mi yoksa nonmyeloablative mi kök hücre nakli yapılsın bilimsel verilere göre karara bağlanmalıdır.
- **Kök hücre kaynağının varlığı, donörün riski, yanıt oranı, protokole hastanın uyumu ve maliyetin artışı tedaviyi sunarken tartışılacak konulardır.** Burada hekime her hasta için kök hücre nakli tedavisini fayda zarar analizi ile ve fayda önde ise yapması etik görünmektedir.
- Standart tedavi yetersiz kaldığında kök hücre nakli ikinci seçenek olarak planlanıyorsa söylenmelidir.

- Hekim, hastasına hastalığının tedaviye yanıt oranını, hastadan kaynaklanan ve neticeyi etkileyecek olayları (GVHD, venookluzif hastalık gibi) açıklamalıdır. Hekim hastasını gerçekten söyleyenleri anladığını ve kavradığını tartmalı gerekirse ilave konuşmalar yapmalıdır. Hastaya etik prensipler açıklanmalıdır.

Kök hücre naklini yapacak hekim kanıta dayalı tıp uygulamalarındaki aşağıdaki kanıt düzeylerine göre önerisini hastasına yapmalıdır:

Ia: Randomize kontrollü birçok çalışmanın meta analizinden elde edilen kanıt

Ib: En az bir randomize kontrollü çalışmadan elde edilen kanıt

IIa: En az bir randomize olmayan iyi tasarlan-

mış kontrollü çalışmadan elde edilen kanıt

IIB: En az bir iyi tasarlanmış kısmen deneysel çalışmadan elde edilen kanıt

III: Karşılaştırmalı çalışmalar, korelasyon çalışmaları ve olgu raporları gibi deneysel olmayan tanımlayıcı çalışma kanıtları

IV: Uzmanlık komite raporları, otoritelerin görüş ve veye klinik deneyimleri, rehberler

Hekim; kanıt düzeyi Ia, Ib olanları A derecesinde öneri, kanıt düzeyi IIa, IIB, III olanları B derecesinde öneri, kanıt düzeyi IV olanı ise C düzeyinde öneri olarak sunmalıdır. Ancak bunun için hekim kök hücresi ile ilgili bilgileri çok yakından izliyor olmalıdır.

Helsinki deklarasyonuna göre hekim, yaşamını kurtaracağı, sağlığını düzeltereği hastasına yeni tanı veya tedavi girişimini kullanmada özgür olmalıdır ancak aynı zamanda hekim hastasına kök hücre nakli yaparken kanıtlanmış en iyi tanı ve tedavi yöntemlerini kullanacağı güvencesi vermelidir. Hekimlikte etik, bir atasözü ile bağlantılı olarak; hekimin kendisine yapılmasını istemeyeceği şeyleri hastasına yapmaması diye düşünülebilir.

Ülkemizde etik kurullar ve kök hücre uygulamalarında çağdaşlığın yakalanması; bu konuların sık gündeme getirilmesi, sık tartışılması ve deneyimlerin neticesinde yeni kurulların konulması, izlemi ve uygulanması sürecinde olacaktır. Ülkemizde çok merkezli klinik araştırmaların az sayıda yapıyor olabilmesi hekimlerimizin etik tecrübesinin daha yavaş olgunlaşmasına sebep olan bir diğer etmendir.

KAYNAKLAR

1. ICH- International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
2. Etik. Prof. Dr Arif Akşit (yayınlanmamış notlar)
3. Gluckman E. Ethical and legal aspects of placental/cord blood banking and transplant. The Hematology Journal 2000; 1:67-69.
4. Bosse R et al. Production of stem-cell transplants according to good manufacturing practice. Ann Hematol 2000; 79:469-476.
5. Kayaalp O. Yeni iyi klinik uygulamalar kılavuzu. Klinik farmakoloji yardımcı yayınlar dizisi: 1998;1.
6. Ethic course. www.umich.edu