

DERLEME**BİR SÖZDE-BİLİM OLARAK
İLAÇ ARAŞTIRMALARI***Murat D. ÇEKİN*, Sabriye YAZICI***

İlaç denemeleri ilaç sanayi, kamu kuruluşları ve tıp örgütleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Deneme maliyetinin yüksek olması, sanayi dışındaki kuruluş ve örgütleri de sanayiye bağımlı hale getirmiştir. İlaç sanayi denemeler için yılda yaklaşık 6 milyar dolar harcamakta ve bunun yarısından fazlası ABD'deki araştırmalara gitmektedir (Centerwatch, 1999). ABD'deki klinik denemelerin %70'ini sanayi karşılamaktadır (Bodenheimer, T., 2000a:1539-44). American Heart Association, National Alliance for the Mentally Ill gibi hastalıklara yönelik kuruluşlar büyük oranda ilaç sanayi tarafından desteklenmektedir (Lenzer, J., 2002:723-9; Silverstein, K., 1999).

1991'de sanayinin denemelere harcadığı paranın %80'i akademik araştırma merkezlerine ödenmişken, 2000'de bu oran %40'lara düşmüştür (Henderson, L., 2000:1). İlaç sanayi giderek, denemelerin süresini ve maliyetini azaltma ihtiyacına cevap olarak ortaya çıkan Contract-Research Organizations (CRO) ve Site-Management Organizations (SMO) ile çalışmayı tercih etmektedir. CRO, klinik denemeleri tasarlamakta, denemelere katılacak hekimleri ve hastalarını organize etmek ve denemeleri gerçekleştirmek üzere SMO ile anlaşmakta, verileri analiz etmekte, sonuçları rapor edip yayınlamaktadır. CRO'nun hedefi ilaçların en kısa zamanda ruhsat alıp pazarlanmasıdır (Bodenheimer, T., 2000a:1539-44). Zira ruhsat alımındaki bir günlük

gecikmenin maliyeti milyon dolarları bulabilmektedir (Montaner, J.S.G. et al., 2001:1893-5). Sanayinin klinik denemelere ayırdığı paradan en çok payı almak isteyen CRO, SMO, akademik merkezler ve bağımsız kuruluşlar, ilaç şirketleriyle sözleşme yapmak ve sözleşmelerini devam ettirebilmek için rekabet içindedirler.

ABD'de üniversite-sanayi arasındaki ilişki, 1980'de Bayh-Dole kanununun çıkmasıyla değişmeye başlamıştır. Tek tip bir federal patent politikası oluşturan, üniversitelere federal fonla yaptıkları buluşlar için patent alma ve bunların lisanslarını özel şirketlere devretme hakkı getiren kanundan amaç, üniversite ile sanayi arasında işbirliğini ve teknoloji transferini gerçekleştirmek ve buluşların ticarileştirilmesini sağlamaktır. Ancak araştırmacıların sanayinin karından daha çok pay alması ve araştırdıkları ürünün sahibi olan şirkette hisseleri bulunması, üniversitelerin bağımsızlığını ve objektifliğini tartışmaya açmıştır (Angell, M., 2000:1516-8). Bir araştırmaya göre, dahiliye ihtisas programı yöneticilerinin %90'ı ilaç sanayinin eğitim konferanslarına destek olmasına izin vermekte ve bu yöneticilerin üçte biri başka kaynakları olmadığını düşünmektedir (Lichstein, P.R., 1992:1009-13).

Araştırmacı-sanayi arasında 1980'lerde artmaya başlayan maddi bağlar araştırmacıları bir çıkar çatışması ve etik çıkmaza sokarken tıbbi araştırmanın güvenilirliğine de gölge düşürmüştür. Birçok araştırmacı için laboratuvarlarının ve kariyerlerinin geleceği sanayiden aktarılan kaynağın sürekliliğine bağlıdır. Bu durum, tıbbi bilgiyi etkileyen akademik bir oligarşinin oluşmasına ve

*Yrd.Doç.Dr., Marmara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi

**Sağlık Araştırmaları Merkezi, Zeytinburnu

sanayinin çıkarlarına ters bilgi üreten araştırmacıların sanayinin tehditlerine maruz kalmasına sebep olmaktadır (Antonuccio, D.O. et al., 2002). Sonuçlar şirketin umduğu gibi yayınlanmak istenmediğinde, şirket bunu yapacak başka birini veya kurumu bulabilir ve bir sonraki sözleşmeyi başka biriyle veya kurumla yapabilir (Bodenheimer, T., 2000a:1539-44). Ayrıca yasal bir süreç başlarsa, araştırmacı için zaman, para ve itibar kaybı söz konusu olacaktır. Bu şartlarda araştırmacılar, klinik denemelerin tasarlanması ve yürütülmesi, veri analizi, sonuçların rapor edilmesi ve yayınlanması safhalarında, masrafı karşılayan şirketlerin menfaat gözetken müdahalesine karşı koymakta zorlanmaktadır. 1990'larda belirlenen etik standartlar, araştırmacı ve hekimlerin, ilaç denemelerinde yer alırken, masrafını şirketlerin karşıladığı kongre ve sempozyumlarda konuşurken, makale yazarken, ilaç ve tıbbi alet tanıtırken, danışmanlık yaparken, patent düzenlemesinde rol alırken, ilaç şirketlerinde hissedar olurken, hediye ve gezi kabul ederken çıkar çatışması yaşamasını engellememektedir (Quick, J., 2001:1093; Angell, M., 2000:1516-8).

Üniversite ile sanayi arasındaki sınır kalktıkça sanayinin klinik denemelere bakış açısı araştırmacılara da sirayet etmekte, akademik kurumlar kar amaçlı şirketler gibi davranmaya başlamaktadır. Michigan State University, 1979'da patentini aldığı ve analogu carboplatin'le birlikte 160 milyon dolarlık hasılat yapan kanser ilacı cisplatin'in patent süresi dolmak üzereyken -aynı ürün için iki kere patent almak yasak olduğundan- çok az değiştirilmiş versiyonu için yeniden patent başvurusu yapmış, bunun üzerine cisplatin'i daha ucuz pazarlamaları engellenen dört jenerik-ilac üretici şirket üniversiteyi mahkemeye vermiştir (Press, E. et al., 2000).

University of California Berkeley ile bir ilaç şirketi arasındaki anlaşmayla, College of Natural Resources'daki genetik araştırmalar için verilecek 25 milyon dolar karşılığında şirketin, bölümün yönetiminde ve paranın harcanmasını denetleyen kurulda temsil edilmesi ve buluşların %30 hakkını devralması kararlaştırılmıştır (National Academy of Sciences, 2000:66-84; Press, E. et al., 2000). Anlaşmanın açıklanmaması üniversite öğrencilerinin tepkisine yol açmış, bu şartlarda üniversite üyelerinin kamu çıkarını nasıl gözetecekleri tartışma konusu olmuş, üniversite isminin şirketin faaliyetlerine ve ürünlerine meşruiyet kazandıracığı iddia edilmiştir.

Akademik araştırma kurumlarının %70'ten fazlasının, sanayi ile arasındaki ilişkiyi düzenleyen, çıkar çatışmasına yönelik kuralları olduğu belirtilmektedir (Boyd, E. et al., 2003:769-74). Bu kuralların en sıkı uygulandığı yerlerden biri olan Harvard Medical School, bünyesindeki araştırmacıların, araştırdıkları ürünün sahibi olan şirketlerde 20 bin dolardan yüksek değerde hisseye sahip olmasını şart koştuklardı. Ancak fakülte yöneticileri, en iyi hocalarının başka üniversitelere gittiği gerekçesiyle bu uygulamayı yumuşatmayı düşünmektedir (Angell, M., 2000:1516-8). National Institutes of Health (NIH), araştırmacıların denemelerini yaptıkları şirketlerden 10 bin

doların üzerinde para almasını ve bu şirketlerde %5'in üzerinde hisseye sahip olmasını yasaklamaktadır (National Institutes of Health). Ancak ilaç şirketlerinin üst düzey NIH yöneticilerine ödedikleri danışmanlık ücretleri son zamanlarda kurumun güvenilirliğini tartışılır hale getirmiştir (Steinbrook, R., 2004:327-30). Ürünü üzerinde araştırma yapılan şirkette hisse sahibi olmanın tamamen yasaklanması önerilmektedir (Boyd, E. et al., 2003:769-74).

ABD kanunlarına göre, Food and Drug Administration'ın (FDA) ilaç araştırmalarının nasıl yapılacağına, hangi ilacın onaylanacağına, uyarı etiketlerinde ne yazılacağına karar vermekle görevli danışmanları bağımsız olmalıdır. Ancak, 18 danışma komitesinde 300 kadar uzman bulunan FDA'de, 1998-2000 arasında danışmanların %54'ünün FDA kararlarından etkilenen ilaç şirketleriyle maddi bağları bulunduğu, bu dönemde yapılan 159 FDA toplantısının %92'sinde danışmanlardan en az birinin, %55'inde danışmanların en az yarısının, belirli bir ilacın görüşüldüğü 102 toplantıda danışmanların %33'ünün çıkar çatışması içinde olduğu ve birkaç istisna dışında komitelerin tavsiyelerine uyulduğu tesbit edilmiştir (Cauchon, D., 2000).

127'si tıp fakültesi olmak üzere 250 kurumda yapılan bir araştırmada, kurumların tamamına yakınında çıkar çatışmasına yönelik kurallar olmakla birlikte bunların açık tanımlanmadığı, büyük farklar taşıdığı, çıkar çatışması yaratabilecek durumların genellikle yalnızca kurum içinde açıklandığı, dışarıya açıklansa bile birçok kurum ve derginin bu bilgiyi değerlendirecek veya ilgilileri yönlendirecek bir işleyişe sahip olmadığı görülmüştür (McCrary, S.V. et al., 2000:1621-6). Akademisyenler ya kuralları iyi bilmemekte, ya yanlış anlamakta, ya da kendilerini çıkar çatışması içinde görmemekte, dolayısıyla maddi bağları konusunda gerekli açıklamaları yapmamaktadır. Mensuplarının, araştırma masrafını karşılayan şirketlerde çalışmaması, yatırımcı olmaması, onlardan herhangi bir ödeme veya hediye kabul etmemesi, onlarla imzaladıkları anlaşmaları açıklaması istenen University of California San Francisco'da bu kuralların pek iyi bilinmediği veya yanlış algılandığı görülmüştür. Bütün maddi bağların açıklanması istenen Stanford University'de araştırmacıların yarısından azı üniversitenin çıkar çatışmasına yönelik kurallarını doğru tanımlayabilmiş, çoğu, çıkar çatışması riskinin farkında olsa da kendilerini bu riskin dışında tutmuş, %76'sı bu kuralların araştırma üzerinde bir etkisi olmadığını, %74'ü ise çalışmaya bir teşvik veya engel oluşturmadığını söylemiştir (Boyd, E. et al., 2003:769-74).

Tıbbı yön veren hakemli dergiler artık yazarlardan, deneme verilerinin tamamını gördüklerine, denemenin yapılışı ile sonucun yayınlanışında sorumluluk üstlendiklerine dair bir belge imzalamalarını ve ilgili ilaç şirketleriyle maddi bağları varsa açıklamalarını istese de, makalelerin, ilaç şirketleri, CRO veya tıp iletişim şirketleri tarafından, klinik denemelerde yer almamış ve ismi

geçmeyecek profesyonel bir "hayalet yazara" şirket lehine yazdırılması, veya, prestijli ama araştırmayı okuyup analizini yapamayacak kadar "meşgul" bir "misafir yazarın" isminin makalede geçmesi, giderek yaygınlaşan uygulamalardır (Davidoff, F. et al., 2001:463-6; Bodenheimer, T., 2000a:1539-44). Elektronik ortamda iletilen makalelerin hayalet yazarlarına ait ipuçları kayıtlardan silinmekte, bunun yerine misafir yazarların bilgileri yazılmaktadır. Makale yazımı için aracı kurumla anlaştığı gerekçesiyle bir şirket aleyhine dava açılmış; sertraline'le ilgili, hayalet yazarlara yazdırılmış ancak henüz misafir yazarı belirlenmemiş makaleler ortaya çıkmıştır. New England Journal of Medicine'da yayınlanan bir makale, Imperial College ve National Heart Institute'den sekiz hekimin yazar olarak belirtilmesi ancak bazılarının hiçbir katkısı olmadığına ortaya çıkması üzerine geri çekilmiştir (Barnett, A., 2003). İncelenen 156 makalenin %11'inde "hayalet yazar", %19'unda "misafir yazar" varlığı belirlenmiştir (Flanagin, A., 1998:222-4). On dergide yayınlanmış 184 araştırma yazısında, yazarların en az %26'sının araştırmaya ciddi bir katkısı olmadığı bulunmuştur (Shapiro, D.W. et al., 1994:438-42). ABD'de 108 tıp fakültesinde yapılan bir anket, çok merkezli denemelerde araştırmacıların yalnızca %1'inin bütün verilere ulaşabildiğini ve ancak %40'ının yayın üzerinde kontrol imkanı olduğunu ortaya koymuştur (Schulman, K.A. et al., 2002:1335-41). Şirket yöneticisi bir hekimin sözleri dikkat çekicidir: "Verileri araştırmacılara sunmakta ketum davranıyoruz, çünkü bazı araştırmacılar varılması gereken sonuçtan başka bir yöne gidecek şekilde kullanabiliyor" (Bodenheimer, T., 2000a:1539-44).

1105 araştırmacının 1992'de yayınladığı 789 tıbbi makalenin %34'ünde araştırmacılarından en az birinin ya araştırmayı yürüten şirketle çalıştığı, ya da araştırmayla ilgili patente sahip olduğu belirlenmiş, ancak makalelerin hiçbirinde bu maddi bağlardan söz edilmemiştir (Krimsky, S. et al., 1996:395-410). Klinik uygulama rehberlerini yazanların %87'sinin ilaç sanayi ile ilişki içinde olduğu, %38'inin ilaç şirketi çalışanı veya danışmanı konumunda bulunduğu belirlenmiş, ancak rehberlerin yalnızca %4.5'inde yazarların maddi bağları ile ilgili bilgi yer almıştır (Choudhry, N.K. et al., 2002:612-7).

İştah kesici fen-phen ölümcül yan etkileri dolayısıyla piyasadan çekilmeden bir süre önce, ilacın zararlı etkilerini gösteren bir araştırma ile zararlı etkilerini gözardı eden bir yorum The New England Journal of Medicine'in aynı sayısında yer almış, yorumcuların, ilacın üretici ve dağıtıcılarıyla maddi bağları olduğu zikredilmemiştir (Press, E. et al., 2000). Annals of Internal Medicine'da yayınlanan ve -önceki bazı makalelerle çelişecek biçimde-zinc lozenges'in soğuk algınlığı süresini %40 kısalttığını belirten bir makalenin yazarları Cleveland Clinic Foundation'dan Michael L. Macknin ve Sharon V. Mendendorp, üretici şirketle maddi bağları olmadığını açıklamışlar, ancak daha sonra şirketten hisse senedi almışlardır. Böyle bir durumda çıkar çatışmasının sonuçlar üzerinde ne kadar etkili olduğunu kestirmek zorlaşmaktadır (Davidoff, F., 1997:986-8). Wayne State University'den

bir araştırmacı, hisselerine sahip olduğu şirketin yaptırdığı antihepatitis denemeleri başarısızlıkla sonuçlanınca yakınlarına şirket hisselerini elden çıkarmalarını söylemiş, deneme sonuçları duyulunca hisseler üçte iki oranında değer kaybetmiş, hisselerini önceden satan yakınlarının 160 bin dolar kayıptan kurtulduklarının anlaşılmasıyla araştırmacı, rekabete ve dürüstlüğü aykırı davranmakla suçlanmıştır (Ferguson, J.R., 1997:631-4). CRO'da etik kuralların nasıl çiğnendiği, bir denetleme şirketinin raporunda ortaya konmuştur (Bohaychuk, W. et al., 1999).

Klinik denemelerde şirket desteğinin taraflı ve yanlış sonuçlara yöledebileceğini gösteren delillerden biri, denemelerin genellikle destekçi şirketin ürünü lehine sonuç vermesidir. 1980-1989 arasında hakemli dergilerde ve kongre-sempozyum bildirilerinde yer alan şirket destekli çalışmaların %98'i şirketin ürünü olan ilacı övmüştür (Cho, M.K. et al., 1996:485-9). En saygın tıp dergilerinden beşinde yer alan 107 ilaç denemesi analizinde, şirket destekli denemelerin %89'u, şirket destekli olmayan denemelerin %61'i yeni ürünü övmüştür (Davidson, R.A., 1986:155-8). Kalsiyum kanal blokerleri üzerine yazılmış 70 makalenin analizinde, bu ilaçları savunan yazarların %96'sının, eleştirenlerinse %37'sinin üretici şirketlerle maddi bağı olduğu ortaya konmuştur (Stelfox, H.T. et al., 1998:101-6). Onkoloji ilaçlarının ekonomik analizini ele alan 44 çalışmadan ilaç şirketlerince desteklenenlerin yalnızca %5'inde, desteklenmeyenlerinse %38'inde olumsuz sonuca varılmıştır (Friedberg, M. et al., 1999:1453-7). 1987-1990 arasında gerçekleştirilen non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAID) denemelerinin hepsinde, denemeyi destekleyen şirketin ilacının en az, karşılaştırma yapılan ilaç kadar etkin olduğu, denemelerin % 86'sında ise diğer ilaçtan güvenli olduğu sonucu çıkmıştır (Rochon, P.A. et al., 1994:157-63). Beş tıp dergisinde iki yıl içinde yayınlanan ve ilaç şirketlerince desteklenen 214 denemede %13, desteklenmeyen 100 denemede %35 oranında olumsuz sonuca ulaşılmıştır (Yaphe, J. et al., 2001:565-8).

Kendi ilacının rakip şirketin ilacından daha iyi olduğunu göstermek için değişik yöntemler uygulanmaktadır. Araştırmayı destekleyen şirketin ilacının üstün çıktığı NSAID denemelerinin %54'ünde, rakip şirketin ilacı standart klinik uygulamanın altında bir dozda kullanılmıştır (Rochon, P.A. et al., 1994:157-63). Nötropenili kanserli hastalardaki sistemik mantar enfeksiyonlarında fluconazole ile amphotericin B'nin etkisini karşılaştıran ve fluconazole üreticisi şirket tarafından desteklenen denemelerde, sistemik enfeksiyonlarda ağızdan iyi emilmediği için intravenöz kullanılan amphotericin B hastaların %79'una ağızdan verilmiş ve böylece sonucun fluconazole lehine çıkması kesinleşmiştir (Johansen, H.K. et al., 1999:1752-9).

Denemelere katılan hastaların test edilen ilacı kullanacak kitleyi mümkün olduğunca temsil etmesi gerekir. Denemeyi destekleyen şirketin hekimlere, denemeye katılan her hasta için 1000-5000 dolar

ödemesi, bu ilkenin çiğnenmesine zemin hazırlamaktadır (Maguire, P., 1999). Yayınların yalnızca %10'unda katılımcıların özellikleriyle ilgili bilgi verilmektedir (Moher, D. et al., 1996:363-6). ABD'de kanserli hastaların %63'ü, kanser ilacı denemelerine alınan hastaların %25'i 65 yaş üzerindedir (Hutchins, L.F. et al., 1999:2061-7). İleri yaştaki kişilerin kemoterapötik ilaçları iyi emememesi veya kemoterapiye daha az cevap vermesi genç insanların tercih edilmesine ve daha olumlu sonuçlar elde edilmesine yolaçmaktadır (Bodenheimer, T., 2000b). NSAID en çok, romatizmal rahatsızlıkları olan ileri yaştaki kişiler tarafından kullanıldığı halde, denemelere alınan hastaların ancak %2.1'i 65 yaş ve %0.1'den azı 75 yaş üzerindedir (Rochon, P.A. et al., 1993:243-8). AIDS ilacı denemelerinde liseyi bitirmemiş, beyaz olmayan ve anti-retroviral tedavi görmemiş kadınların yeteri kadar temsil edilmemesi laboratuvar sonuçlarının geçerliliğini azaltmaktadır (Hankins, C. et al., 1998:1359-65). Uygunsuz seçimlerin, test edilen etkinin ortalama %40 oranında abartılı bulunmasına yolaçtığı tahmin edilmektedir (Schulz, K.F. et al., 1995:408-12). Farklı istatistik ölçüleri kullanılarak da ilaçlar olduğundan başarılı gösterilebilmektedir. Helsinki Kalp Araştırması sonuçlarına göre, gemfibrozil'in "rölatif riski %34 azalttığı" söylendiğinde hekimlerin %77'si, "mutlak riski %1.4 azalttığı" söylendiğinde ise %24'ü ilacı yazacağını belirtmiştir (Bobbio, M. et al., 1994:1209-11).

Klinik araştırmalarda elde edilen verilerin denemeyi destekleyen şirkete ait olması ve ne kadarını kimin göreceğine şirketin karar vermesi, olumsuz sonuçların geç yayınlanmasına veya hiç yayınlanmamasına, olumlu sonuçların ise tekrar ve vurgulanarak yayınlanmasına yolaçmaktadır. İncelenen üniversite-sanayi anlaşmalarının %53'ünde denemeyi destekleyen şirketin bulguları "yayınlamayı erteleyebileceği", %35'inde "kısmen yayınlatabileceği", %30'unda ise "yayınlamayı erteleyebileceği ve kısmen yayınlatabileceği" yazmaktadır (Cohen, W. et al., 1994). Denemelerin %27'sinin sonuçları altı aydan sonra yayınlanmış, önemli bir kısmıysa hiç yayınlanmamıştır (Blumenthal, D. et al., 1997:1224-8). Bu durum, hekimlerin teşhis-tedavi yöntemini belirlerken sıkça başvurdukları bir kaynak olan meta-analizlerde ilaçların etkinliğinin olduğundan çok daha yüksek çıkmasına yolaçmaktadır.

1980'de yapılan bir denemede, antiaritmik bir ilaç olan lorcaïnide'in verildiği grupta 9 kişinin ölmesi rastlantı sayılmış, ilacın geliştirilmesi bir süre sonra ticari nedenlerle durdurulmuş, sonuçlar ancak, kalp krizi sonrası kullanılan antiaritmikler flecaïnide, encainide ve moricizine'in zararlarını ortaya çıkaran denemelerin ardından 1993'te yayınlanmıştır (Moberly, T., 2003:6-7). Birinci sınıf antiaritmik ilaçların 1980'lerin sonlarında yılda 70 bin prematüre ölüme yolaçtığı tahmin edilmektedir (Yamey, G., 1999:939). Tiroid hormonu levothyroxine'ı araştırmayı için University of California San Francisco'dan Betty Dong ile anlaşan şirket, ilacın diğer preparatlardan etkili olmadığı ortaya çıkınca, sözleşmede bulunan "şirket izni olmadan hiçbir bulgunun yayınlanamayacağı" maddesine

dayanarak Dong'un sonuçları yayınlamasına izin vermemiştir (Rennie, D., 1997:1238-43). Talasemi major tedavisinde kullanılan deferiprone'u araştırmayı için University of Toronto'dan Nancy Olivieri ile anlaşan şirket, ilacın hepatik fibroza yolaçabileceği ortaya çıkınca, sözleşmede bulunan "şirket izni olmadan hiçbir bulgunun üç yıldan önce yayınlanamayacağı" maddesine dayanarak, sonuçları yayınladığı takdirde Olivieri hakkında dava açacağı tehdidinde bulunmuştur (Phillips, R.A. et al., 1998:955-7). AIDS tedavisine yönelik bir ilacın çok merkezli araştırması için University of California San Fransisco ile anlaşan şirket, ilaç olumlu sonuçlar vermeyince araştırmacıların bulguları yayınlamasını engellemeye çalışmıştır (Russell, S., 2000). Mide ülserinde kullanılacak yeni ilaç, denemenin bir ayağında ranitidine'den üstün, bir ayağında ranitidine'den aşağı, diğer ayaklarında ranitidine'le eşdeğer çıkmış, üstün bulunduğu ayağın sonucu ayrı olarak hemen yayınladığı halde, diğer sonuçlar, "değerlendiriliyor" gerekçesiyle uzun süre yayınlanmamıştır (Lauritsen, K. et al., 1987:1091). Yayınlanmış denemelere bakıldığında, ilerlemiş yumurtalık kanserinde bileşik kemoterapinin alkilleştirici ilaçlardan daha iyi sonuç verdiği, yayınlanmamış deneme kayıtları incelendiğinde ise böyle bir üstünlüğünün olmadığı görülmektedir (Simes, R.J., 1986:1529-41). İlacının değerlendirme süresini altı aydan fazla uzatan bir şirket, bu arada hem raporun "daha uygun" hale getirilmesini talep etmiş, hem de gizlice, şirket çıkarlarını gözeterek başka bir makale yazdırmıştır (Bodenheimer, T., 2000a:1539-44).

Romatoid artritte NSAID tedavisini araştıran 244 klinik denemenin meta-analizinde, 20 denemenin 2 kere, 10 denemenin 3 kere, bir denemenin ise 5 kere yayınlandığı görülmüştür. Fazladan yayınlanan 44 makalenin 32'sinde verilerin başka bir yerde yayınlandığı belirtilmemiş, yarısında ilk yazarlar ve yazar sayıları farklı gösterilmiş, yine yarısında aynı deneme farklı sonuçlara vardırılmıştır (Gøtzsche, P.C., 1989:429-32). Antipsikotik risperidone üzerine yapılan bir meta-analizde, ilaçla ilgili 20 tane yayınlanmış, birkaç tane de yayınlanmamış çalışmaya ulaşılmış, fakat daha sonra, yalnızca 2 büyük deneme ile 7 küçük denemenin gerçekleştirildiği, büyük denemelerden birinin her seferinde farklı bir yazarın imzasıyla 6 kere yayınlandığı anlaşılmıştır (Huston, P. et al., 1996:1024-6). Ondansetron'un ameliyat sonrası kusma üzerindeki etkisini araştıran denemelerin meta-analizinde 11 980 hastayla gerçekleştirilen 84 denemenin raporu incelenmiş, 9 denemenin 14 raporda herhangi bir referans verilmeden tekrarlandığı görülmüştür. Bu durumda gerçek hasta sayısı 8645, deneme sayısı da 70 olarak belirlenmiş ve ondansetron'un etkisinin %23 oranında abartıldığı sonucuna varılmıştır (Tramèr, M.R. et al., 1997:635-40). Güvenilir olarak değerlendirilen 12 denemenin sonuçları daha önce yapılmış 19 meta-analizle karşılaştırıldığında, meta-analizlerde etkili görüldüğü halde gerçekte etkili olmayan tedavilerin oranı %32, meta-analizlerde etkisiz görüldüğü halde gerçekte etkili olan tedavilerin oranı %33 bulunmuştur (LeLorier, J. et al., 1997:536-42).

University of Toronto Center for Addiction and Mental Health (CAMH), davranış bozuklukları ve anksiyete programını yürütmesini University of Wales'den David Healy'ye teklif etmiş, Healy üretici şirketlerin, selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) türü antidepresanların bağımlılık ve intihar eğilimi yarattığını gösteren ham verileri yayınlamadıklarını ve makaleleri büyük oranda hayalet yazarlara yazdırdıklarını açıklayınca teklifini geri almış, Healy'nin dava açması üzerine yılda bir hafta misafir öğretim üyesi olarak üniversiteye gelmesini kabul etmiştir (Healy, D., 2002:250-63; Spurgeon, D., 2002:1177). CAMH, bazı programlarını psikotrop ilaç üreticisi şirketlerden aldığı yardımlarla yürütmektedir. Bir şirket, Hastings Center'a yaptığı yardımı, kurumun yayın organı Hastings Center Report, Healy ve diğer araştırmacıların antidepresanları eleştiren makalelerini yayınlayınca kesmiştir (Kaebnick, G., 2001:16-17). Healy'ye çalışmalarında yardım teklif eden bir ilaç şirketi, hayalet yazara yazdırdığı makaleyi Healy'nin beğenmemesi üzerine başka bir yazarın imzasıyla yayınlattığıdır (Barnett, A., 2003).

Karısını, kızını ve torununu öldürüp intihar ettiği sırada paroxetine kullanmakta olan Donald Schell'in akrabası üretici şirket aleyhine dava açmış, University of Washington'dan David Dunner ham verileri görmeden, verilen bilgileri analiz ederek makale yazdığını itiraf etmiş, Imperial College'dan Stuart Montgomery makale yazımıyla ilgili soruları cevaplamamış, dava şirket aleyhine sonuçlanmıştır (Bosoley, S., 2002; Giombetti, R., 2002). Yirmi kişiyi vurduğu, sekizini öldürdüğü ve ardından intihar ettiği sırada fluoxetine kullanmakta olan Joseph Wesbecker'in ailesi üretici şirket aleyhine dava açmış, şirketin iddiaları çürütmek için yayınladığı meta-analizde klinik deneme veritabanında yeralan 26 bin kadar hastadan yalnız 3067'sinin değerlendirildiği, denemeler sırasında fluoxetine'in yolaçtığı ajitasyonu gidermek için hastalara benzodiazepine verildiği, anksiyete ve ajitasyon nedeniyle hastaların %5'inin denemeden çıktığı, bazı olumsuz deneme sonuçlarının yayınlanmadığı, bazı denemelerinse olumlu sonuç vermiş gibi yayınlandığı tesbit edilmiş, dava şirket aleyhine sonuçlanmıştır.

Psikotrop ilaçlarla yapılan denemelerde "çift körlüğün" ihlali, ilacın ağrı kesici ile desteklenmesi, hasta değerlendirmelerinden çok hekim değerlendirmelerinin dikkate alınması ve tedaviye cevap vermeyen hastaların değiştirilmesi ilacın olduğundan daha etkili görünmesine yolaçmakta ve buna rağmen ilaç denemelerinin ancak yarısı analizlerde değerlendirilecek hale gelmektedir (Antonuccio, D.O. et al., 2002; Hemminki, E., 1981:157-65).

İlaç araştırmalarında paylarını giderek arttıran ticari kuruluşların sebep olduğu suistimler, araştırmacıların şirketlerden bağımsızlığı sağlanarak ve denetleme mekanizmaları oluşturularak azaltılabilir. Araştırmacılarla sanayi, kamu kuruluşları ve tıp örgütleri arasında imzalanan sözleşmelerin, araştırmacıya, ham veriler dahil bütün bilgilere ulaşma ve sonuçları tarafsız bir biçimde

yayınlama hakkı verecek şekilde düzenlenmesi şarttır (Drazen, J.M., 2002:1362-3). Makale yazarlarının araştırmayı yapan kişiler olmasına ve çıkar ilişkilerinin açıklanmasına dikkat edilmelidir. Gelişmiş bir kayıt sistemi kullanılarak, aynı deneme sonuçlarının birden fazla makalede farklı denemelerin sonuçları gibi yansıtılmasının önüne geçilmelidir. Hekimler ilaç araştırmalarının yayınlanan sonuçları ve yazdıkları - kullandıkları ilaçların etkinlik ve güvenliği konusunda daha şüpheci davranmalıdır.

KAYNAKLAR

Angell, M. (2000), "Is Academic Medicine for Sale?", *N Engl J Med*, 342(20):1516-8.

Antonuccio, D.O., Burns, D.D. ve Danton, W.G. (2002), "Antidepressants: A Triumph of Marketing Over Science?", *Prevention and Treatment*, [alıntı 2004 Mayıs 3], 5(25), alındığı yer: <http://www.journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050025c.html>

Barnett, A. (2003), "Revealed: How Drug Firms ' Hoodwink' Medical Journals", *The Observer*, Dec 7.

Blumenthal, D., Campbell, E.G., Anderson, M.S., Causino, N. ve Louis, K.S. (1997), "Withholding Research Results in Academic Life Science: Evidence From a National Survey of Faculty", *JAMA*, 277(15):1224-8.

Bobbio, M., Demichelis, B. ve Giustetto, G. (1994), "Completeness of Reporting Trial Results: Effect on Physicians' Willingness to Prescribe", *Lancet*, 343(8907):1209-11.

Bodenheimer, T. (2000a), "Uneasy Alliance: Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry", *N Engl J Med*, 342(20):1539-44.

Bodenheimer, T. (2000b), "Conflict of Interest in Clinical Drug Trials: A Risk Factor for Scientific Misconduct", [alıntı 2003 Kasım 8], alındığı yer: <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/coi/bodenheimer.htm>

Bohaychuk, W. ve Ball, G. (1999), "Conducting GCP Compliant Clinical Research", Chichester: John Wiley & Sons.

Bosoley, S. (2002), "Scandal of Scientists Who Take Money for Papers Ghostwritten by Drug Companies", *Guardian*, Feb 7.

Boyd, E., Cho, M.K. ve Bero, L.A. (2003), "Financial Conflict-of-Interest Policies in Clinical Research: Issues for Clinical Investigators", *Acad Med*, 78:769-74.

Cauchon, D. (2000), "FDA Advisers Tied to Industry", *USA Today*, Sept 25;01A.

- Centerwatch** (1999), "An industry in evolution", Boston: Centerwatch.
- Cho, M.K. ve Bero, L.A.** (1996), "The Quality of Drug Studies Published in Symposium Proceedings", *Ann Intern Med*, 124(5):485-9.
- Choudhry, N.K., Stelfox, H.T. ve Allan, D.** (2002), "Relationships Between Authors of Clinical Practice Guidelines and the Pharmaceutical Industry", *JAMA*, 287(5):612-7.
- Cohen, W., Florida, R. ve Goe, R.W.** (1994), "University-Industry Research Centers in the United States", Report to the Ford Foundation, Pittsburg: Carnegie-Mellon University.
- Davidoff, F.** (1997), "Where is the bias?", *Ann Intern Med*, 126(12):986-8.
- Davidoff, F., DeAngelis, C.D., Drazen, J.M., Hoey, J., Højgaard, L., Horton, R. et al.** (2001), "Sponsorship, Authorship and Accountability", *Ann Intern Med*, 135(6):463-6.
- Davidson, R.A.** (1986), "Source of Funding and Outcome of Clinical Trials", *J Gen Intern Med*, 1(3):155-8.
- Drazen, J.M.** (2002), "Institutions, Contracts, and Academic Freedom", *N Engl J Med*, 347(17):1362-3.
- Ferguson, J.R.** (1997), "Biomedical Research and Insider Trading", *N Engl J Med*, 337(9):631-4.
- Flanagin, A., Carey, L.A., Fontanarosa, P.B., Phillips, S.G., Pace, B.P., Lundberg, G.D. et al.** (1998), "Prevalence of Articles With Honorary Authors and Ghost Authors in Peer-Reviewed Medical Journals", *JAMA*, 280(3):222-4.
- Friedberg, M., Saffran, B., Stinson, T.J., Nelson, W., Bennett, C.L.** (1999), "Evaluation of Conflict of Interest in Economic Analyses of New Drugs Used in Oncology", *JAMA*, 282(15):1453-7.
- Giombetti, R.** (2002), "UW's Friendly Corporate Ghostwriter", *Eat the State*, May 8, [alıntı 2004 Ocak 7], 6(19), alındığı yer: <http://eatthestate.org/06-19/UWsFriendlyCorporate.htm>
- Gøtzsche, P.C.** (1989), "Multiple Publication of Reports of Drug Trials", *Eur J Clin Pharmacol*, 36(5):429-32.
- Hankins, C., Lapointe, N. ve Walmsley, S.** (1998), "Participation in Clinical Trials Among Women Living With HIV in Canada", *CMAJ*, 159(11):1359-65.
- Healy, D.** (2000), "Good Science or Good Business?", *Hastings Cent Rep*, 30:19-22.
- Healy, D.** (2002), "Conflicting Interests in Toronto: Anatomy of a Controversy at the Interface of Academia and Industry", *Perspect Biol Med*, 45(2):250-63.
- Hemminki, E.** (1981), "Quality of Reports of Clinical Trials Submitted by the Drug Industry to Finish and Swedish Control Authorities", *Eur J Clin Pharmacol*, 19:157-65.
- Henderson, L.** (2000), "More AMCs Finding Growth From Reform", *Centerwatch*, 7(6):1-1.
- Huston, P. ve Moher, D.** (1996), "Redundancy, Disaggregation, and the Integrity of Medical Research", *Lancet*, 347(9007):1024-6.
- Hutchins, L.F., Unger, J.M., Crowley, J.J., Coltman, C.A. ve Albain, K.S.** (1999), "Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials", *N Engl J Med*, 341(27):2061-7.
- Johansen, H.K. ve Gøtzsche, P.C.** (1999), "Problems in the Design and Reporting of Trials of Antifungal Agents Encountered During Meta-Analysis", *JAMA*, 282(18):1752-9.
- Kaebnick, G.** (2001), "What about the report?", *Hastings Cent Rep*, 31(2):16-7.
- Krimsky, S., Rothenberg, L.S., Stott, P. ve Kyle, G.** (1996), "Financial Interests of Authors in Scientific Journals: A Pilot Study of 14 Publications", *Sci Eng Ethics*, 2(4):395-410.
- Lauritsen, K., Havelund, T., Laursen, L.S. ve Rask-Madsen, J.** (1987), "Withholding Unfavourable Results in Drug Company Sponsored Clinical Trials", *Lancet*, 1(8541):1091.
- LeLorier, J., Gregorie, G., Benhaddad, A., Lapierre, J. ve Derderian, F.** (1997), "Discrepancies Between Meta-Analyses and Subsequent Large Randomised Controlled Trials", *N Engl J Med*, 337(8):536-42.
- Lenzer, J.** (2002), "Alteplase for Stroke: Money and Optimistic Claims Buttress the 'Brain Attack' Campaign", *BMJ*, 324(7339):723-9.
- Lichstein, P.R., Turner, R.C. ve O'Brien, K.** (1992), "Impact of Pharmaceutical Company Representatives on Internal Medicine Residency Programs: A Survey of Residency Program Directors", *Arch Intern Med*, 152(5):1009-13.
- Maguire, P.** (1999), "Community-Based Trials Under Scrutiny", *ACP-ASIM Observer*, Jul/Aug.
- McCrary, S.V., Anderson, C.B., Jakovljevic, J., Khan, T., McCullough, L.B., Wray, N. et al.** (2000), "A National Survey of Policies on Disclosure of Conflicts of Interest in Biomedical Research", *N Engl J Med*, 343(22):1621-6.

- Moberly, T.** (2003), "A New Clinical Trial Register", *Clinical Researcher*, 3(6):6-7.
- Moher, D., Fortin, P., Jadad, A.R., Juni, P., Klassen, T., Le Lorier, J. et al.** (1996), "Completeness of Reporting of Trials Published in Languages Other Than English: Implications for Conduct and Reporting of Systematic Reviews", *Lancet*, 347(8998):363-6.
- Montaner, J.S.G., O'Shaughnessy, M.V. ve Schechter, M.T.** (2001), "Industry-Sponsored Clinical Research: A Double-Edged Sword", *Lancet*, 358(9296):1893-5.
- National Academy of Sciences** (2000), "Research Teams and Partnership: Trends in the Chemical Sciences. Report of a Workshop", Washington DC: National Academy Press; 66-84.
- National Institutes of Health**, "Public Health Research Regulations: Objectivity in Research", [alıntı 2003 Aralık 8], alındığı yer: <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not95-179.html>
- Phillips, R.A. ve Hoey, J.** (1998), "Constraints of Interest: Lessons at the Hospital for Sick Children", *CMAJ*, 159(8):955-7.
- Press, E. ve Washburn, J.** (2000), "The Kept University", *The Atlantic Monthly*, Mar, [alıntı 2003 Aralık 1], alındığı yer: <http://www.theatlantic.com/issues/2000/03/press.htm>
- Quick, J.** (2001), "Maintaining the Integrity of the Clinical Evidence Base", *Bull World Health Organ*, 79(12):1093.
- Rennie, D.** (1997), "Thyroid Syndrome", *JAMA*, 277(15):1238-43.
- Rochon, P.A., Fortin, P.R., Dear, K.B.G., Minaker, K.L. ve Chalmers, T.C.** (1993), "Reporting of Age Data in Clinical Trials of Arthritis: Deficiencies and Solutions", *Arch Intern Med*, 153(2):243-8.
- Rochon, P.A., Gurwitz, J.H., Simms, R.W., Fortin, P.R., Felson, D.T., Minaker, K.L. et al.** (1994), "A Study of Manufacturer-Supported Trials of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Arthritis", *Arch Intern Med*, 154(2):157-63.
- Russell, S.** (2000), "Firm That Paid for UCSF Study Seeks Damages", *San Francisco Chronicle*, Nov 1, Sect. A:3.
- Schulman, K.A., Seils, D.M., Timbie, J.W., Sugarman, J., Dame, L.A., Weinfurt, K.P. et al.** (2002), "A National Survey of Provisions in Clinical-Trial Agreements Between Medical Schools and Industry Sponsors", *N Engl J Med*, 347(17):1335-41.
- Schulz, K.F., Chalmers, I., Hayes, R.J. ve Altman, D.G.** (1995), "Empirical Evidence of Bias: Dimensions of Methodological Quality Associated With Estimates of Treatment Effects in Controlled Trials", *JAMA*, 273(5):408-12.
- Shapiro, D.W., Wenger, N.S. ve Shapiro, M.F.** (1994), "The Contributions of Authors of Multiauthored Biomedical Research Papers", *JAMA*, 271(6):438-42.
- Silverstein, K.** (1999), "Prozac.org", *The Foundation for National Progress*, Nov/Dec, [alıntı 2004 Ocak 30], alındığı yer: <http://www.motherjones.com/news/feature/1999/11/nami.html>
- Simes, R.J.** (1986), "Publication Bias: The Case for an International Registry of Clinical Trials", *J Clin Oncol*, 4(10):1529-41.
- Spurgeon, D.** (2002), "Psychiatrist Settles Dispute With Toronto University". *BMJ*, 324(7347):1177.
- Steinbrook, R.** (2004), "Financial Conflicts of Interest and the NIH", *N Engl J Med*, 350(4):327-30.
- Stelfox, H.T., Chua, G., O'Rourke, K. ve Detsky, A.S.** (1998), "Conflict of Interest in the Debate Over Calcium-Channel Antagonists", *N Engl J Med*, 338(2):101-6.
- Tramèr, M.R., Reynolds, D.J.M., Moore, R.A. ve McQuay, H.J.** (1997), "Impact of Covert Duplicate Publication on Meta-Analysis: A Case Study", *BMJ*, 315(7109):635-40.
- Yamey, G.** (1999), "Scientists Who Do Not Publish Trial Results Are 'Unethical'", *BMJ*, 319(7215):939.
- Yaphe, J., Edman, R., Knishkowsky, B. ve Herman, J.** (2001), "The Association Between Funding by Commercial Interests and Study Outcome in Randomized Controlled Drug Trials", *Fam Pract*, 18(6):565-8.