

MOLEKÜLDEN İLACA AMA BİTKİDEN NEREYE?*

Ersin YARIŞ**

Özet: İlaç geliştirme süreci uluslararası düzeyde kuralları ortaya konulmuş, ardışık çalışma aşamaları yapılandırılmış bir süreçtir. Klasik araştırma-geliştirme çalışmalarının dışında etik yönleri de vardır ve her aşaması "Etik Kurullar" tarafından denetlenir. Moleküllerin keşfiyle başlayan süreç önce prelinik düzeyde yürütülür. Belli bir veri birikimi sağlandığında başta toksikolojik güvenilirlik ve olası etkinlik değerlendirilerek artık faz çalışmalarına geçilir. Faz çalışmalarını klinik düzeydeki çalışmalarıdır ve farklı amaçları olan farklı aşamaları vardır. İnsanla ilaç adayının ilk temasının başladığı Faz I, onu izleyen farklı sayıdaki ve nitelikteki Faz II ve Faz III çalışmalar ruhsat başvurusu öncesinde yürütülür. İlaç ruhsat alırsa klinik araştırmalar bitmez ve Faz IV çalışmalar yapılır. Bu yolla ilacın etkinliğinin ve saptanamamış yan etkilerinin daha büyük kitlelerde incelenmesi sağlanmış olur. Bu süreçte aynı zamanda "farmakovijilans" merkezleri aracılığıyla ilaçların yan etkilerinin kayıtları sistematik biçimde tutulur. Yukarıda özetlenen süreç ne yazık ki bitkisel ürünler için sistematik bir biçimde yoktur. Az sayıda çalışma literatürde bulunur ve bunların çoğu "prelinik" düzeydedir. İlaçlar için yapılanlara benzer nitelikli klinik çalışmalara pek rastlanmamaktadır. Bu nedenle "bitkisel ilaç" diye tanımlanmak istenen ve piyasada farklı adlarla da olsa satış izni almış olan bu ürünlere kesinlikle "ilaç" dememek gerekir. İlaç olabilmek için gereken çalışma aşamalarından geçmemişlerdir. Bir moleküllü ilaç yapan elde edildiği kaynak değil ilaç geliştirme sürecini yaşayıp yaşamadıklarıdır.

Anahtar sozcukler: ilaç, bitkisel ilaç, bitkisel ürün, prelinik çalışmalar, klinik araştırmalar, faz çalışmalar

From Molecule to Drug, but Where to from Herb?

Abstract: Drug development is a process that is structured in consecutive phases and where there are a series of guidelines laid down at international level. It also has specific ethical aspects apart from those in the conventional research-development activities and each phase of drug development is monitored by the "Ethics Committees". The process, beginning with the discovery of the molecule, is initially performed at preclinical level. Following the accumulation of a certain data, the phase studies begin after the assessment of toxicological safety and potential efficacy. Phase studies are clinical trials and conducted in various steps for different purposes. Phase I, in which the initial contact between human and candidate drug takes place, a various number of subsequent Phase II and Phase III studies with different features are carried out prior to the application for approval. If the approval was obtained, the clinical trials are not terminated and Phase IV studies are conducted. In this way, the efficacy and undetected side effects of the drug can be tested on larger groups of people. In this process, the side effects of the drugs are systematically recorded as well, through the "pharmacovigilance" centers. Unfortunately, there is no such process as outlined above for herbal products. Only a small number of studies, mostly at preclinical level, are available in the literature. The clinical studies for herbal products similar to those for the drugs are rarely conducted. Therefore, these products, which are intended to be considered as "herbal medicines" and obtained the licences to sell in the market, even though the names are different, should absolutely not be referred to as "drugs". Those products didn't go through the steps of the research process required for developing a drug. The presence of drug development process makes molecule a drug, not the source, from which it was extracted.

Key words: drug, herbal medicine, herbal product, preclinical studies, clinical trials, phase studies

Öncelikle ilaç tanımını vererek işe başlamak daha doğru olacaktır. 2013 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (KAHY) içinde yer alan "ilaç/beşeri tıbbi ürün" tanımı şöyledir (Madde 4-p):

"Hastalığı önlemek, teşhis etmek ve/veya tedavi etmek, fizyolojik bir fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla insana uygulanan doğal, sentetik veya biyoteknoloji kaynaklı etkin

maddeyi veya maddeler kombinasyonunu tanımlar." (TİTCK, 2013).

Biz hekimler bu tanıma uygun "ilacı" reçetelerimize aktarıyoruz, eczacılar bu reçeteleri karşılıyor, hastalar da kullanıyor. Oysa "bitkisel ilaç" olarak adlandırılan "şey" aslında bizim reçetelerimizde yer alan ilaçlarla hiç benzeşmezler. İlaç terimini hiç kullanmamak gerekir; onlar için en fazla "ürün" denilebilir ki bu nedenle bu yazıda "bitkisel ürün" olarak adlandırılacaklardır. Reçetelerimizde yer bulan

*Bu metin, Türk Tabipleri Birliği'nce 28-29 Mayıs 2016 tarihlerinde İstanbul'da düzenlenen "Tıbbın Alternatifi Olmaz" isimli sempozyumunda yazarca yapılan sunum temel alınarak hazırlanmıştır.

**Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD.

“ilaç” ile, “ilaç” olarak kabul edilmemesi gereken bu “bitkisel ürün”ler arasındaki farkı baştan ortaya koymak yararlı olacaktır.

Yönetmelikte yer alan tanım Dünya Sağlık Örgütü’nün “ilaç” tanımıyla neredeyse aynıdır. Bu tanımda en çok saptırılan ifade “doğal” sözcüğüdür. Bitkisel ürünlerin “doğal” oldukları iddiasına dayanarak onları ilaç olarak kabul ettirmek ve hatta aklamak çabası hissedilmektedir. Farmakolojik, tıbbi, kuramsal ve yönetsel olarak ilacın doğal ya da sentetik kaynaklı olmasının hiçbir önemi yoktur; bir ürünün doğal kaynaklı olması da ona tek başına ilaç niteliği kazandırmaz. İlacı ilaç yapan ilacın geliştirilme sürecindeki düzenlemelere uyulması ve ruhsatlandırılmasıdır. Bu sürecin neleri kapsadığı ve nasıl işleyeceği, denetleneceği KAHY tarafından uluslararası standartlara uygun biçimde düzenlenmiştir.

Bir diğer çarpıtılan konu ise bitkisel kaynaklı, gerçekten ilaç olabilmiş ilaçların da bulunmasıdır. Elbette ki bitkiler, tıpkı hayvanlar, madenler gibi birer ilaç kaynağıdır. Hemen vurgulamak gerekir ki bitkisel kaynaklı olan her ürüne sırf bu özelliğiyle “ilaç” demek olanaksızdır. O nedenle doğallık ve bitkisel-lik olağan bağlamından kopartılarak ele alınmamalıdır. Örneğin, Geredeli İshak bin Murad isimli bir Türk hekimi tarafından yazılan, çağdaşlarının aksine büyü ve efsun gibi tıp dışı unsurlara yer vermeyen ve Anadolu’daki, yazılış tarihi bilinen ilk Türkçe tıp kitabı olan Edviye-i Müfredede isimli kitapta (1390, Yıldırım Bayezid dönemi) Avrupa’daki keşfinden (Edmund Stone, 1763) yaklaşık 400 yıl önce söğüt ağacının kabuğu “ateş düşürücü ve ağrı kesici” olarak önerilmiştir (Tekol, 2007). Ancak bugün söğüt kabuğunun bitkisel ilaç/ürün olarak kabul edilmesi söz konusu olmasa da içerdiği “asetil salisilik asit” bu belirtileri gidermek amacıyla ilaç olarak reçetelerde yer almaktadır.

İlaç olabilen molekülün kaynağı ne olursa olsun onu ilaç yapan, araştırma ve geliştirme sürecidir. Bu süreç uluslararası ve onlara koşut ulusal düzenlemelerle yönetilir/denetlenir. Ruhsat alıp satışına izin verilmiş ilaçlar da yine bu yönetmelikler çerçevesinde izlenir. Öte yandan uyulması gereken bir dizi etik kontrol mekanizması vardır (TİTCK, 2013). Bütün bunlar, sürecin maliyetini artırıp, süresini uzatsa da kesinlikle ödün verilmez: nitelik esastır. Sözünü ettiğimiz düzenlemeler ilacın bir yandan niteliğini artırırken, ileride ortaya çıkabilecek olası sorunlara bağlı “toplum sağlığı” açısından yaşanabilecek tehditleri öngörmek için titizlikle analiz edilmesini sağlar. Herhangi bir aşamadaki eksiklik

ya da yanlışlık ilacın ruhsat almasının engeli olabilir ve ilaç adayı molekül tümüyle çöpe atılabilir; ama bir yanıyla bu olumsuz durum toplum sağlığını da korumak yönünden ciddi bir kazanımdır.

İlaçla bitkisel ürünler arasındaki farkı en iyi anlatan aslında bu araştırma-geliştirme (AR-GE) sürecidir. İlaç için artık tartışılmaz hale gelmiş bu süreç bitkisel ürünler için ne yazık ki hâlâ çok tartışmalıdır, geridir. İlaç için geçerli olan ama bitkisel ürünlerin neredeyse tamamı için “akıldan bile geçirilmeyen” AR-GE sürecini adım adım izleyecek olursak...

Keşfedilen/sentezlenen bir molekül o andan itibaren bir “ilaç adayı” olarak kabul edilebilir. Bu aşamadaki ürün için literatürde “New Chemical Entity” (Yeni Kimyasal Ürün) ifadesine yer verilmektedir. Üretici firma moleküle ilişkin patenti bu aşamada alır ve “patent koruması” başlar. Ama önce “preklinik inceleme/tarama” dönemini geçmesi gerekir (FDA Web Sayfası, 2017). İnsana uygulanma şansı bulabilecekse eğer, o aşamayı en sorunsuz biçimde geçebilecek yoğunlukta ve nitelikte bilgi birikimi sağlamak amacıyla yapılır. Bir yandan da hayvan modelleri (tarama testleri) kullanılarak olası tedavi etkinlikleri konusunda bilgi edinilmeye çalışılır (Kayaalp, 2013).

Belki de preklinik çalışmaların en önemli getirisi ilacın toksik tesirlerini ortaya koymasıdır. Pek çok molekül yalnızca bu nedenle bile araştırma dışı bırakılabilmektedir. Özetle preklinik çalışmalarda molekülün (henüz ilaç adayı demek gerekir) etkililiği, güvenliliği ve toksisitesi hakkında bilgi üretilir. Ama henüz insanla ilgili herhangi bir bilgi yoktur; yalnızca bir takım öngörüler söz konusu olabilir (Kayaalp, 2013).

Bitkisel ürünler için preklinik dönem ne anlam ifade etmektedir? En başta, çoğu için izole edilmiş bir molekülden söz edilemez. Neredeyse tamamı bir karışım, ekstre gibidir. Dolayısıyla içerik tek bir moleküle değil, adı konulmamış pek çok moleküle dayanabilmekte; bu da süreci çok daha karmaşık hale getirebilmektedir. Tek tük bazıları için bazı hayvan çalışmalarına literatürde rastlanmaktadır. Ama bunların zamanlaması çoğu kez sistematik bir araştırma sıralamasına, ilerlemeye dayanmamakta, adeta “zevahiri kurtarmaya” yönelik olmaktadır. Piyasada o dönemde satılmakta olan bir ürün için “kanıt” (!) üretmeye yöneliktir. Preklinik çalışmalar klinik çalışmalara kıyasla görece daha ucuz olduğundan daha çok bunlar tercih edilir. Oysa preklinik aşama bir ilaç adayı için barajdır, önkoşuldur; bu tür çalışmaların yapılması zorunludur.

İkinci aşama klinik aşama (faz çalışmaları)'dır. Artık molekül, insan bedeniyle temas edebilecektir. Yola çıkılan moleküllerin çok az bir kısmı bu şansı yakalayabilmektedir. Preklinik verilerin değerlendirilmesine bağlı olarak sonuçlar eğer olumsuz değiller ve insan için yüksek risk taşıyorlarsa, etik kurullardan da onay alınırsa insan üzerindeki çalışmalara geçilebilecektir. Artık molekül "ilaç adayı" olarak kabul edilebilir. Literatürdeki karşılığı ise "Investigational New Drug" (Yeni Araştırma İlacı)'dır (**FDA Web Sayfası, 2017; Kayaalp 2013**).

Yeni İlaç Araştırması için yapılan başvuruda öncelikle hayvanlarda yapılmış preklinik çalışmalardan elde edilmiş farmakolojik ve toksikolojik verilerin bulunması gerekir. Bu verilerin ilaç adayının insanlarda güvenle test edilmesini ortaya koyabilmesi beklenir. Ayrıca kimyasal kompozisyon, stabilite ve üretim bilgileri değerlendirilir. Başvuruda yer alması gereken klinik protokoller gönüllü deneklerin gereksiz risk altına sokulmalarını engellemeli, araştırmayı yürütecek ekibin yeterliliğini ve niteliğini ortaya koymalı ve bütün bunlar bir etik kurul tarafından değerlendirilmelidir. Ayrıca bu süreçte araştırma ekibinin tümünü bilgilendirmeye yönelik "araştırmacı broşürü" hazırlanmalıdır (**FDA Web Sayfası, 2017; Kayaalp 2013**). Kısaca o ana kadar ki verilerin ve ilerleyen çalışmanın dokümanite edilmesi sağlanmış olur.

Klinik aşamalar "Faz I" ile başlar; özel durumlar hariç sağlıklı gönüllülerde uygulanır. Buradaki amaç, insan bedeniyle ilacın ilk karşılaştığı ve görece olarak riskin yüksek olduğu bu aşamada ilacın farmakokinetik özelliklerinin, toksik düzeylerinin, ilacın ilk dozunun ve katlamalı artırılarak (eskalasyon) ulaşılan tolere edilebilir doz sınırlarının ortaya konulmasıdır. Bu aşamada sorumlu bir klinik farmakologdur. Preklinik verileri içeren bir dosya (araştırmacı broşürü) ve Faz I çalışma protokolü hazırlanarak çalışma için etik kurul onayı alınmalıdır. 20-100 arasında sağlıklı gönüllü çoğu kez yeterli olur. Gönüllülerin yaşamını güvence altına alabilecek çok özel, akredite klinikler kullanılır ve çalışmada yer almayı kabul edenler için özel sigortalar yapılır. Faz I çalışmasına başlanan ilaç adaylarının %40'ı başarısız bulunur ve bir sonraki aşamaya geçilmez (**Kayaalp, 2013**).

Ruhsat için başvuracak konvansiyonel ilaçlar için zorunlu olan Faz I çalışmaları acaba bitkisel ürünler için ne durumdadır? Umutlu olmak olanaksız... Basit birkaç şey soralım: Kaç tane bitkisel ürünün toksik sınırları ve/veya farmakokinetik özellikleri

bilinmektedir? Üretici sektör bu konuda kendinde nasıl bir sorumluluk hissetmektedir? Ruhsat değilse bile -gıda katkı maddesi vb. hangi adla olursa olsun- satış izni verilirken kamu otoritesi bu konuda ne tür sorular sormakta, çalışma sonuçlarını gösteren ne tür belgeler/raporlar istemektedir? İstemekte midir? Bu sorulara olumlu yanıt vermek bir farmakolog için olanaksızdır. Peki ya kamu otoritesi için olanaklı mıdır? Bir soru daha: Kaç tane bitkisel ürünün üretiminden başarısız/elverişsiz buldukları için vazgeçilmiştir, vazgeçilmiş midir?

Daha sonra Faz II çalışmalarına geçilir. Faz II "etkililik ve güvenlilik inceleme dönemi"dir. Etkili terapötik doz aralığını belirlemek temel hedeftir. İlacın beklenen endikasyonuna uygun 50-300 hastada gerçekleştirilir. Ayrıca yan etkiler, riskler de gözlenmeye çalışılır. İlaç önce tek başına çalışılır daha sonra karşılaştırmalı (plasebo ya da o endikasyonda ruhsatlı bir başka ilaçla) çalışmalara geçilir ki bunlar kontrollü niteliktedir. Faz II aslında Faz III'e hazırlık ya da kılavuzdur. Çok daha uzun sürecek, çok daha fazla sayıda hasta kullanılacak, çok daha masraflı olacak bu aşamaya geçişe gerek olup olmadığına/değip değmeyeceğine (fizibilitesine) karar vermek önemli bir amaçtır. Faz II çalışmasına geçilmiş ilaçların %60 kadarı başarısız bulunur (**Kayaalp, 2013**).

Yine bitkisel ürünlere dönelim. Belirtilen nitelikte çalışmalar yapılmakta mıdır? Elbette ki hayır... Bazen literatürde yukarıda belirtilene benzer çalışmalara rastlansa da çalışma dizaynı, nitelikleri itibarıyla Faz II düzeyine ulaşmamaktadırlar. Aslında bitkisel ürün mantığına göre böylesi bir çalışmaya gerek de yoktur; o ürün zaten yüzlerce yıldır X ülkesinde o hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. İnanması okuyana kalmış durumdadır. Ama kamu otoritesi inanıyor ki satış izni verebilmektedir. Özetle "historical data" deyip geçelim...

Faz III çalışmaları, ilacın özelliklerine göre değişen sayıda 3000-10000 (ortalama 5000) hastada yürütülür. Yeterli sayıda hastaya hızlı biçimde ulaşabilmek için Faz III çalışmaları çoğu kez etik açıdan da onaylanmış standart bir protokol çerçevesinde çok merkezli olarak birden çok ülkede yürütülür. Yine amaç etkililiğin ve güvenliliğin ortaya konulmasıdır ki bu açıdan kontrollü çalışmalar yapılmaktadır. Yanlılığı önlemek için çift-kör uygulaması ve randomizasyon aranır. Bir Faz III çalışmasının tamamlanması yıllar alır. Merkezlerden gelen sonuçlar birleştirildikten sonra olumluysa kamu otoritesine

ruhsat için başvurulur. Bu başvuruda otoriteye prelinik verilerden başlayarak tüm veriler incelenmek üzere sunulur. Faz III çalışmasında başarısızlık oranı %40 dolayındadır ve ruhsat başvurusu bile yapılmayabilir. Klinik aşamaların tümünü tamamlayıp ruhsat başvurusu yapabilen ilaçlar yola çıkarılanların %10'udur (**Kayaalp, 2013**).

Bitkisel ürünler için aynı soruyu soracak olursak Faz II için verilen yanıt muhtemelen aynen geçerli olacaktır. Yüzyıllardır "kendinden menkul" bir başarıyla –belki de "yüzbinlerce hastada kullanılmış olan- bir ilaç için 3-5 bin hastanın lafı mı olur?" yanıtını duyar gibiyim. Etik Kurul izni, çok merkezlilik, nitelikli çalışma dizaynı gibi ekstra sorular zaten anlamını yitiriyor. Ama satış izni veren otorite için yitirmemesi gerekmez mi?

Faz III'ü geçen ilaç için ruhsat başvurusu yapılır. Bu başvurunun değerlendirilmesi 1 yılın altına kesinlikle inmez. Özel uzmanlardan oluşan ekiplerin değerlendirmesi sonucunda ruhsat başvurularının %20 kadarı reddedilir (**Kayaalp, 2013**).

Tam bu noktada sormak gerekir: "Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı" bitkisel ürünlere "gıda katkı maddesi" olarak satış izni verirken acaba kaç başvuruyu reddetmiştir? Sonra bu konu Sağlık Bakanlığı'nın sorumluluğuna bırakıldığında istatistik hangi yönde değişmiştir?

Bir ilacın molekül olarak keşfiyle ruhsat alabilmesi arasında geçen süre 10 yıldan az değildir, 15 yıla kadar uzayabilir. Geçen süre içinde yapılan araştırmaların maliyeti için farklı görüşler dillendirilse de 350-750 milyon dolar arasında rakamlar telaffuz edilmektedir. Ortalama 500 milyon ABD doları diye kabul etmek yanlış olmayacaktır.

Bitkisel ürünler için bu açıdan bir karşılaştırma yapacak bir veri yok. En azından, ne araştırma süresi ne de maliyet yönünden bir benzerlik beklemek safılık olacaktır.

Elbette ki ruhsat alınmasıyla klinik araştırmalar sonlanmamaktadır. Ruhsattan sonra yapılan Faz IV çalışmalar ilaç hakkında topluma dayalı, yaygın bilgi birikimi sağlar. Yalnızca etkililik değil güvenilirlik de bir yandan "farmakovijilans" üzerinden değerlendirilir. Bu yolla, klinik çalışmalar sırasında ortaya konulması "olgu sayısı" nedeniyle ortaya konulamamış yan etkilerin saptanması olanaklıdır (**Kayaalp, 2013**). Oysa bitkisel ürünlerin yan etkilerinin, ilaç etkileşmelerinin klinik sonuçlarını –olumlu ya da

olumsuz- ortaya koyan istatistikler ülkemizde yetersizdir. Yurtdışından gelen veriler ise dehşet vericidir.

Bitkisel ürünler içinse böylesi kayıtlar, çalışmalar sık rastlanır değildir. Ülkemizde olmayan fitovijilans diğer ülkelerde aktiftir ve konuyla ilgili veriler toplamaktadır. Ama ilaçlarla ciddi etkileşmeleri bilinmektedir. Artık bu yönden hastaların öykülerinin –özellikle acil servislerde ve bilinci kapalı hastalarda- irdelenmesi giderek artan şiddette önerilmektedir. Daha açık ifadesiyle ilaç olmayan bu ürünler, kendi olası olumsuz etkilerini bir yana bıraksak bile gerçek ilaçların da etkilerini olumsuz etkileyebilmekte, terapötik etkinliklerini bozabilmektedir. Bu yönden bakıldığında bitkisel ürün konusu artık tıbbi bir sorun olmaktan çıkmış önemli bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir.

Kaynakça

- Food And Drug Administration (FDA) Web Sayfası (2017) Erişim 19 Mart 2017, <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/FDCAChapterVDrugsandDevices/default.htm> (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Section 505)*
- Kayaalp, SO.** (2013) Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler (5. Baskı). Ankara: Pelikan Yayıncılık: 29-76
- Tekol, Y.** (2007) Aspirin, Söğüt ve Geredeli İshak, Türk Farmakoloji Derneği Bülteni, 91: 19-20.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK).** (2013) Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik.