



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ



TÜBA-KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI ve BİYOETİK SEMPOZYUMU RAPORU

19 Şubat 2015

Editör: Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ

**TÜBA-KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI ve
BİYOETİK SEMPOZYUMU RAPORU**

19 Şubat 2015 – Ankara

TÜBA-KÖK HÜCRE ÇALIŞMA GRUBU

Yürütücüler

Prof. Dr. Bülent ZÜLFİKAR

Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN

Çalışma Grubu Üyeleri

Prof. Dr. Alp CAN

Prof. Dr. Mustafa ÇETİN

Prof. Dr. Taner DEMİRER

Prof. Dr. Emin KANSU

Prof. Dr. Ercüment OVALI

Prof. Dr. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK

Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN

Doç. Dr. Musa KARAKÜKÇÜ

Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 20
ISBN: 978-9944-252-76-8

Editör: Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN

Baskı: Ses Reklam Matbaacılık, ANKARA
Mart 2016, 3000 Adet

İÇİNDEKİLER

Sunuş · Prof. Dr. Ahmet Cevat ACAR / <i>TÜBA Başkanı</i>	4
Sunuş · Prof. Dr. Doğan ÜNAL / <i>T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü</i>	5
Önsöz · Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN / <i>TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu Yürütücüsü</i>	6
Kök Hücelere Bakış: Tanımlar, Kavramlar ve Sınıflandırmalar	19

OTURUM-I

Kök Hücre Araştırmalarında Kavramlar, Biyoetik Boyut, Fikri Mülkiyet Hakları ve Türk Hukukunda İlgili Düzenlemeler

Kök Hücre Araştırmalarında Ülkemizde ve Dünyada Yasal Düzenlemeler	37
Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik	39
Kök Hücre ve Gen Buluşlarının Patentlenebilirliği	44
Klonlama ve Türk Hukukunda Embriyon Hakkındaki Düzenlemeler	53

OTURUM-II

Türkiye’de Kök Hücre Araştırmalarında Mevzuat, Destekler, Sorunlar, Sınırlamalar ve Çözüm Önerileri

Ülkemizde Kök Hücre Araştırmalarında Mevzuat ve Ulusal Destekler	57
Kök Hücre ve Hücre Araştırmalarında Üretici Gözüyle Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri	63
“Kullanıcı Gözüyle” Karşılaşılan Sorunlar, Sınırlamalar ve Çözüm Önerileri	71
Katkı ve Öneriler	73
Özet	79



Yeni, önemli ve öncelikli konularda toplumsal ilgi ve farkındalığı artırmak, bu konularda ilgili paydaşların da katılımıyla bilim temelli danışmanlık ve rehberlikte bulunmak, bilim akademilerinin önemli işlevleri arasındadır. Türkiye’de yaklaşık 30, dünyada ise yarım asırlık bir geçmişi bulunan “kök hücre” konusu da, hem bilimsel araştırmalar, hem de çeşitli hastalıkların (hücreesel) tedavileri bakımından önemli ve öncelikli olma özelliğini devam ettirmektedir. Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) de, Kök Hücre Çalışma grubu marifetiyle konuya ilişkin çeşitli bilimsel faaliyetler gerçekleştirmektedir.

TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu’nca düzenlenen “**Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik Sempozyumu**”nda, ilgili paydaş temsilcilerinin katılımıyla kök hücre araştırmaları ve tedavilerine ilişkin yasal düzenlemeler, etik konu ve sorunlar, destekler, mülkiyet hakları gibi konular ele alınmıştır.

Dünya’da ve Türkiye’de “kök hücre” çalışmaları, bilim ve sağlık alanında ciddi gelişim ve umutlar vaat etmektedir. Kök hücre çalışmalarının, özellikle hücreesel tedaviler ve “yenileyici (rejeneratif) tıp” alanındaki gelişmeler bakımından belirleyici bir potansiyele/role sahip olduğu/olabileceği gözlenmektedir. Buna karşılık, kök hücre çalışmaları, genel olarak ve özellikle “embriyonik kök hücre, klonlama” gibi konular bakımından, ciddi belirsizlik, risk ve yetersizlikler ile tartışmaları da gündeme getirmiştir. Söz konusu yetersizlik, belirsizlik ve tartışmalar; konunun yeniliği yanında bu konudaki araştırma ve tedavilerin “kötüye kullanılma” ve “etik/yasal- hatta tıbbî- sorunlara yol

açma” olasılığından kaynaklanıyor görünmektedir. Tüm bunların sonucu olarak, gerek araştırma, gerekse tedavi amaçlı kök hücre çalışmalarının düzenlenmesi, takibi ve denetimi; ülkemizde ve Dünya’da üzerinde önemle durulması gereken konular arasında yer almaktadır.

Genel olarak bakıldığında, Türkiye’de son yıllarda atılan ciddi adımlara karşın, kök hücre çalışmalarına ilişkin disiplinler arası yaklaşım, mevzuat, örgütlenme, süreç yönetimi-denetim, paydaşlar arası iş birliği ve eşgüdüm ile destekler bakımından giderilmesi gereken eksiklikler ve geliştirilmesi gerekli yönler olduğu; tüm bu konu ve süreçlerde genel etik/ahlâk ile bilim-meslek-tıp etiğinin önemli bir konuma sahip olduğu söylenebilir. TÜBA-Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik Sempozyumu’nda, Türkiye açısından önem ve güncelliğini koruyan bu konular ele alınmıştır. Sempozyum Raporu’yla, konuya ilişkin bilgi, görüş ve öneriler; karar alıcılar ve kamuoyunun bilgi ve istifadesine sunulmuştur.

Sempozyum’un gerçekleştirilmesi ile Rapor’un hazırlanması ve yayımında emeği geçen TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu yürütücü ve üyeleri ile Akademi üyelerimize, bilim insanlarımıza, ilgili kurum ve kuruluş yönetici ve uzmanlarına ve tüm paydaşlarımıza teşekkür ediyor, Rapor’un bilim, sağlık ve yönetim dünyamıza yararlı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Ahmet Cevat ACAR
TÜBA Başkanı



Türkiye’deki kök hücre uygulamaları

Ülkemizde kök hücre uygulamaları Türk Ceza Kanunu’nun 90/4 maddesi kapsamında değerlendirilmektedir. Bu kapsamda 01.05.2006 tarih ve 8647 sayılı ile yayınlanan 2006/51 Genelge ile Klinik Amaçlı Embriyonik Olmayan Kök Hücre Çalışmaları Kılavuzu hazırlanarak kök hücre uygulamalarının çerçevesi çizilmiştir. 04.04.2014 tarih ve 42559 sayılı Makam Onayıyla 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 8. maddesi gereği; kök hücre, organ ve doku nakli klinik araştırmalarına izin verilmesiyle ilgili iş ve işlemler Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü uhdesine devredilmiştir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü yetkililerinin 09.06.2014 tarihinde yaptığı toplantı neticesinde; izne tabi olarak uygulanan hematopoetik kök hücre nakilleri, greft destekleyici olarak hematopoetik kök hücre ile birlikte uygulanan mezenkimal kök hücre uygulamaları ve kök hücre nakliyle yapılacak klinik araştırmalar hakkında izinler dışında kalan tedavi amaçlı deneme kapsamında yapılacak kök hücre uygulama izinlerinin Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu uhdesine devredilmesi kararlaştırılmıştır.

2007 – 2015 yılları arasında izin verilen 60 adet araştırma projesinin 13 tanesi sonuçlanmış ve 10 tanesinden olumlu sonuç alınmıştır. 5 adet projeden finans kaynağı bulunamadığından vazgeçilmiştir. Halen sürmekte olan 42 adet projede ise finansal sorunlar çözüldükçe hasta kabul edildiğinden süreç uzamaktadır.

2008 – 2015 yılları arasında 61 hastaya tedavi amaçlı deneme kapsamında kök hücre uygulamasına izin verilmiştir. Bu hastalardan 17’si ne yazık ki sekonder sebeplerden kaybedilmiş, 12’sine uygulama yapılamamış, 18’inden henüz geribildirim alınamamış ve 13’ünde ise kısmi yanıtlar alınmıştır. Hastaların takipleri devam etmektedir.

Ayrıca 2009 – 2015 yılları arasında 447 GVHD (Graft Versus Host Disease) vakasında kök hücre uygulama izni verilmiştir. Bu tedavilerden genel olarak %35 tam remisyon, %33 parsiyel remisyon ve toplamda %68 oranında başarı elde edilmiştir.

Ülkemizde elde edilen bu başarı oranları, bilgi birikiminin henüz devam ettiği bir tedavi alanı için fevkalade dikkat çekicidir. Buna benzer verilerle kök hücre araştırmalarının ümit verici bir sonuçta doğru ilerlediği net bir şekilde öngörüldüğü için tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de güçlü bir şekilde desteklenmesi, icra edilmesi ve gündemde tutulması gerekmektedir. TÜBA – Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik Sempozyumu bu alandaki akademik farkındalığı, kaliteli içerik ve yetkin katılımcıları ile en üst düzeye taşıyarak işlevini hakkıyla yerine getirmiştir.

Prof. Dr. Doğan ÜNAL
T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



19 Şubat 2015 tarihinde TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu (KHÇG) tarafından Ankara HiltonSA Otelı’nde gerçekleştirilen Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik konulu sempozyumu başarı ile tamamladık ve elde edilen sonuçları rapor haline dönüştürdük.

Tıp, biyoloji ve çevre alanındaki bilimsel gelişmeler toplumları çok sayıda yeni ve alışılmadık duruma karşı karşıya getirmektedir. Biyoetik, yaşam bilimleri ile etiğin kesişme alanını tarif etmekte, bilimsel ve teknolojik gelişmelerin yol açtığı sonuçların etik düzlemdeki kapsamlı sorunlarını irdelemektedir. Kök hücre alanı, gerek birey gerekse toplum olarak karşılaştığımız yeni ve alışılmadık durumlar için iyi bir örnektir; bu nedenle son yirmi yılın yoğun tartışma konuları arasına girmiştir. Kök hücre alanının çok disiplinli yapısı gereği, biyoetik yargı ve değerlendirmelerde bulunulabilmesi için konu ile ilgili disiplinlerin uzmanlık, deneyim ve yaklaşım şekillerinden faydalanılması gerekmektedir.

“TÜBA-Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik Sempozyumu”, Türkiye’de bu alanda ilk defa çok disiplinli bir formatta ve TÜBA üyeleri ile ilgili paydaş kurum ve kuruluş yönetici ve uzmanlarından 100 civarında temsilcinin katılımıyla gerçekleştirildi. Sempozyumda, kök hücre alanının çok disiplinli yapısı göz önüne alınarak tıbbın çeşitli dallarının yanı sıra, hücre biyolojisi, moleküler biyoloji, genetik, biyokimya, biyomühendislik, üretim, eczacılık, hukuk, patentleme, etik, vd. konulardaki uzmanların konuşmacı veya tartışmacı olarak temsilyetleri sağlandı.

Sempozyumun açılışında TÜBA-KHÇG Yürütücüsü Prof. Dr. Y. Murat Elçin, TÜBA Konseyi Üyesi Prof. Dr. Muzaffer Şeker ve T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü Prof. Dr. Doğan Ünal konunun önemini vurgulayan konuşmalar yaptılar. Sonrasında, “Kök Hücrelere Bakış: Tanımlar, Kavramlar ve Sınıflandırmalar” konulu açılış konferansını TÜBA-KHÇG Yürütücüsü Prof. Dr. Y. Murat Elçin gerçekleştirdi. Daha sonra çalışma grubu üyeleri Prof. Dr. Y. Murat Elçin ve Prof. Dr. Fikrettin Şahin’in yönettikleri “Kök Hücre Araştırmalarında Etik Boyut, Fikri Mülkiyet Hakları ve Tedavi Denemelerine Hukuki Bakış” konulu 1. Oturum’da Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü’nden TÜBA Üyesi Prof. Dr. Tayfun Özçelik “Kök Hücre Araştırmalarında Ülkemizde ve Dünyada Yasal Düzenlemeler” ve Türk Patent Enstitüsü’nden Uzman Şafak Pak Beyin “Gen ve Kök Hücre Buluşlarının Patentlenebilirliği” konulu sunumlarını yaptılar. Birinci oturumun ardından gerçekleştirilen Tartışma bölümünde, diğer katılımcıların yanı sıra Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden Prof. Dr. Yeşim Işıl Ülman “Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik” konusunda ve İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi’nden Doç. Dr. Sevtap Metin “Klonlama ve Türk Hukukunda Embriyon Haklarındaki Düzenlemeler” konusunda önemli katkılarda bulundu. 2. Oturumda, TÜBA-KHÇG Üyesi Prof. Dr. Gülsan Sucak ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden Prof. Dr. Tulga Ulus’un yönettikleri “Türkiye’de Kök Hücre Araştırmalarında Karşılaşılan Biyoetik Sorunlar, Sınırlamalar ve Çözüm Önerileri” paneli gerçekleştirildi. Panelde, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden TÜBA-KHÇG Üyesi Prof. Dr. Alp Can “Ülkemizde Kök Hücre Araştırmalarında Mevzuat ve Ulusal Destekler”, Acıbadem Labcell Hücresel Tedavi Ürünleri Laboratuvar Müdürü ve TÜBA-KHÇG Üyesi Prof. Dr. Ercüment Ovalı “Üretici Gözüyle Karşılaşılan Sorunlar, Sınırlamalar ve Çözüm Önerileri” ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden Prof. Dr. Güngör Sobacı “Kullanıcı Gözüyle Karşılaşılan Sorunlar, Sınırlamalar ve Çözüm Önerileri” konulu sunumlarını yaptılar. Panelin akabinde konular tüm konuşmacıların ve katılımcıların serbest tartışmasına açılarak raporun katılımcılığı sağlandı. Son olarak yapılan basın toplantısıyla sempozyum sona erdi.

Sempozyumda; hasta ve yakınlarının büyük beklentilerine paralel olarak, bilim insanlarının, klinik araştırmacıların, kurum ve kuruluşlar ile devletlerin

yenilikçi hücre tedavileri ve kök hücre alanında öncü olma hedeflerinin gelişmelerin seyrini belirlediği vurgulandı. İlkesel olarak, bilimsel geçerliliği kanıtlanmamış ve tüm aşamalarını tamamlamamış araştırmaların uygulamaya geçirilmemesi, diğer yandan bilimsel zemindeki yenilikçi yaklaşımların tıbbi seçeneği kalmamış çaresiz hastalarda tedavi denemeleri olarak değerlendirilmesi ile ilgili hassas dengenin sağlanmasına işaret edildi.

Dünyadaki bilimsel gelişmelerin dışında kalınmaması için, embriyonik kök hücreler de dahil olmak üzere, in-vitro araştırmalar ve insan-harici in-vivo araştırmalar ile insan klinik uygulamaları arasındaki zorunlu değerlendirme farklılığının yasal düzenlemelerde gözönüne alınması hususu vurgulandı.

Sempozyumda, kök hücre araştırmaları ve uygulamalarında karşılaşılan biyoetik, yasal, bürokratik ve diğer tüm hususlar ele alınarak, mevcut engel ve kısıtlamaların ortadan kaldırılması için süreçlerin daha akıcı ve akılcı şekilde yürümesini sağlayacak çözüm önerilerinde bulunuldu.

Kök hücre üretimi ve uygulamalarında kalite standartlarına önem verilmesi, bu standartların dışında gerçekleştirilen uygulamaların, ayrıca kök hücrelerin estetik ve anti-aging amaçlı kullanımı konusunun yakından takip edilerek yanlış uygulamalar için gerekli tedbirlerin alınması üzerinde duruldu.

Klinik araştırma etik kurullarında ve proje değerlendirme panellerinde, doku ve hücreler konusunda farklı disiplinlerden yetkin uzmanların yer almasının gerekliliği vurgulandı.

Teknik bilginin yaygınlaştırılmasında, böylece ekonomik ve teknolojik gelişim sağlanmasında patentlerin işlevi ve özgün teknolojilerin gelişmesine yol açan buluş ve buluş sahiplerinin önemi vurgulanırken, kök hücre ve rejeneratif tıp alanındaki patentlerin zamanla az sayıdaki büyük ilaç şirketlerinin elinde toplanmasının yol açtığı tekelleşme sorunu gündeme getirildi. Yeni teknolojilerden tüm hastaların eşit olarak faydalanabilmesi, diğer yandan buluş sahiplerinin de emeklerinin karşılanacağı yeni yaklaşımların geliştirilmesi, ulusal kaygılarımızın veya önceliklerimizin ne şekilde devreye girebileceği hususları üzerinde duruldu.

Sempozyumda; kök hücre ve hücresel tedavi haberlerinin yazılı ve görsel medyada verilme şekil ve yöntemleri ile ilgili karşılaşılan sorunlar dile getirilmekle birlikte, bu konuların daha ayrıntılı olarak ele alınmasına ihtiyaç duyulduğu belirlendi.

Kök hücre araştırmalarına ve uygulamalarına yönelik olarak bilimsel temellere dayanan bir yasa metninin ilgili disiplinlerden uzmanların işbirliğiyle hazırlanmasının gerekliliği bir defa daha vurgulandı.

TÜBA-Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik Sempozyumu Raporu, konuşmacıların sunumları sırasında yapılan tartışmaların da dikkate alındığı bir doküman olarak konu ile ilgili kurum ve kuruluşlar ile kamuoyuna takdim edilmektedir.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN

TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Yürütücüsü

OTURUM BAŞKANLARI*

Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN TÜBA Asosye Üyesi TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Yürütücüsü Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü Müdür Yardımcısı Fen Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı elcin@ankara.edu.tr	Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN TÜBA Asli Üyesi TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fak. Genetik ve Biyomühendislik Bölümü Başkanı fsahin@yeditepe.edu.tr
Prof. Dr. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Başkanı aysucak@gazi.edu.tr	Prof. Dr. Tulga ULUS Hacettepe Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı ulus@yaho.com

SEMPOZYUM KONUŞMACILARI**

Şafak PAK BEYİN Türk Patent Enstitüsü Patent Uzmanı safak.pak@tpe.gov.tr	Prof. Dr. Ercüment OVALI TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi Acıbadem Üniversitesi Acıbadem Labcell Hücre Laboratuvarı ve Kordon Kanı Bankası Müdürü eovali@superonline.com
Prof. Dr. Alp CAN TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı alp.can@medicine.ankara.edu.tr	Prof. Dr. Tayfun ÖZÇELİK TÜBA Asli Üyesi Bilkent Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanı tozelik@bilkent.edu.tr
Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN TÜBA Asosye Üyesi TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Yürütücüsü Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü Müdür Yardımcısı Fen Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı elcin@ankara.edu.tr	Prof. Dr. Güngör SOBACI Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı gsobaci@hotmail.com

* Oturum Başkanları Listesi, soyisim sırasına göre alfabetik sıralanmıştır.

** Sempozyum Konuşmacıları Listesi, soyisim sırasına göre alfabetik sıralanmıştır.

DAVETLİ KATILIMCI LİSTESİ*

Prof. Dr. A. Rüçhan AKAR Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü Müdür Yardımcısı akarruchan@gmail.com	Prof. Dr. Utku ATEŞ İstanbul Bilim Üniversitesi Hücre ve Doku Araştırma ve Uygulama Merkezi Sorumlusu utkuates@gmail.com
Doç.Dr. Sinan AKBAYRAM Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı drsinanakbayram@gmail.com	Prof. Dr. Sevim AYDIN Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı TÜBİTAK SBAG Yürütme Komitesi Sekreteri V. aydinsevim@yahoo.com
Prof. Dr. Hakan AKBULUT TÜBA Asosye Üyesi Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı akbulut@medicine.ankara.edu.tr	Prof. Dr. Günay BALTA Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre&Rejeneratif Tıp Ana Bilim Dalı gbalta@hacettepe.edu.tr
Doç. Dr. Şahika Zeynep AKI Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı sahikazeynep@gmail.com	Prof. Dr. Yusuf BARAN İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü yusufbaran@iyte.edu.tr
Prof. Dr. Tunç AKKOÇ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji-İmmünoloji Bilim Dalı tuncakkoc@yahoo.com	Prof. Dr. Ömer Faruk BAYRAK Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı ofbayrak@yeditepe.edu.tr
Dr. Aslıhan AKPINAR Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı aslyakcay@yahoo.com	Dt. Önder BAYRAM Sağlık Bakanlığı Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı, Kök Hücre Sorumlusu dtonderbayram@hotmail.com
Doç. Dr. Gülhan AKTAŞ İstanbul Maltepe Üniversitesi Kanser ve Kök Hücre Araştırma Merkezi Müdürü ranagulhan@gmail.com	Prof. Dr. Mürteza BEDİR İstanbul Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dekanı murtezabedir@gmail.com
Prof. Dr. Fikret ARPACI Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı farpaci@gata.edu.tr	Belkis BİRDEN Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı blksbrdn@gmail.com
Dr. Muhammet Fethullah ARSLAN Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı mfarslan@windowslive.com	Fusun ATİK BOYAR T.C. Kalkınma Bakanlığı Araştırma Geliştirme ve Girişimcilik Dairesi Planlama Uzmanı fusun.boyar@kalkinma.gov.tr
Uzm. Nesrin ATALAY T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı Sosyal Güvenlik Uzmanı natalay3@sgk.gov.tr	Prof. Dr. Nüket ÖRNEK BÜKEN Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Etiği Ana Bilim Dalı Başkanı Hacettepe Üniversitesi Biyoetik Merkez Müdürü nuketbuken@hotmail.com

* Davetli Katılımcı Listesi, soyisim sırasına göre alfabetik sıralanmıştır.

Prof. Dr. Celaletdin CAMCI Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı camci@gantep.edu.tr	Doç. Dr. Özgür ÇINAR Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı ozgurcnr@gmail.com
Op. Dr. Erman CEYHAN T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Hizmetleri Daire Başkanı eceyhan@sgk.gov.tr	Yrd. Doç. Dr. Erdal COŞGUN Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Başkanı erdal.cosgun@acibadem.edu.tr
Prof. Dr. Kenan ÇAĞAN Afyon Kocatepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dekanı k.cagan@gmail.com	Yrd. Doç. Dr. Klara DALVA Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü dalva@ankara.edu.tr
Yrd. Doç. Dr. Esra ÇAĞAVİ İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi esracagavi@gmail.com	Prof. Dr. Tuncay DELİBAŞI Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği delibasi@yahoo.com
Dr. Zeynep ÇAKAR Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı znp.ckr@gmail.com	Dr. Müge DEMİR Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı mydere@gmail.com
Doç. Dr. Fatma Betül ÇAKIR Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı fbetulcakir@gmail.com	Doç. Dr. Fatih DEMİRCİOĞLU Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Ana Bilim Dalı fatih_demircioglu@yahoo.com
Dr. Merve Nur ÇAKIR Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi merve@cakir.web.tr	Prof. Dr. Lale DOĞAN Hacettepe Üniversitesi, Kanseri Enstitüsü Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı laled@hacettepe.edu.tr
Doç. Dr. Ahmet ÇARHAN Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı ahmet_carhan@hotmail.com	Yrd. Doç. Dr. Serap DURKUT Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Biyokimya Ana Bilim Dalı durkutserap@gmail.com
Y. Bio. İbrahim ÇEKEN Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı Sağlık Denetçi Yardımcısı ibrahim.ceken@titck.gov.tr	Prof. Dr. A. Eser ELÇİN Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü Doku ve Hücre Üretim Merkezi Sorumlu Müdürü elcineser@gmail.com
Dr. Betül ÇELEBİ Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi betul.celebi@hacettepe.edu.tr	Prof. Dr. Türkan ELDEM Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Hacettepe Ün. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Üyesi Kök Hücre Araştırma ve Geliştirme Merkezi ve Biyoetik Merkezi Yönetim Kurulu Üyesi teldem@hacettepe.edu.tr
Prof. Dr. Mustafa ÇETİN TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı mccetin2000@yahoo.com	

Doç. Dr. İ. Aydın ERDEN Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anestezi Anabilim Dalı aydinerden@yahoo.com	Dr. Önder GÜNGÖR T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı Şube Müdürü ogungor2@sgk.gov.tr
Dr. Mesut ERSOY Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı mesutersoy@gmail.com	Dr. Mustafa HAYIRLIDAĞ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı m_hayirli@hotmail.com
Doç. Dr. Hakan ERTİN İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı hakanertin@gmail.com	Selçuk HONDU T.C. Başbakanlık Kamu Görevlileri Etik Kurulu Başkan V. etikkurul@basbakanlik.gov.tr
Ecz. Ali EVRANOSOĞLU Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı Sağlık Başdenetçisi ali.evranosoglu@titck.gov.tr	Dr. Hilal İLBARS Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Daire Başkanı hilal.ilbars@titck.gov.tr
Prof. Dr. Ersin FADILLIOĞLU TÜBA Asli Üyesi Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı efadillioğlu@hacettepe.edu.tr	Doç. Dr. İlhan İLKILIÇ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı ilhan.ilkilic@istanbul.edu.tr
Dr. Celalettin GÖÇKEN Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı celalettingocken@gmail.com	Prof. Dr. C. Haluk İNCE İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı hince@istanbul.edu.tr
Prof. Dr. Faysal GÖK Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı fagok@gata.edu.tr	Doç. Dr. Mehmet Veli KARAALTIN Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi Ana Bilim Dalı mkerkuk@yahoo.co
Dr. Gökçen GÖKÇE Kayseri Asker Hastanesi Göz Servisi drgokcengokce@gmail.com	Dr. Onur Naci KARAHANCI Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı onurnaci@gmail.com
Yrd. Doç. Dr. Zeynep Burçin GÖNEN Erciyes Üniversitesi GENKÖK Genom ve Kök Hücre Merkezi Müdür Yardımcısı zburcin@gmail.com	Ahmet KARAKAYA Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi Medeniyetler İttifakı Enstitüsü Medeniyet Araştırmaları Bölümü ahmetkarakaya111@gmail.com
Doç. Dr. Murat GÜLTEKİN T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanı mrtgultekin@yahoo.com	Prof. Dr. Erdal KARAÖZ Liv Hospital Rejeneratif Tıp, Kök Hücre Araştırma ve Üretim Merkezi Sorumlusu ekaraoz@hotmail.com
Dr. Mukadder GÜN GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Diyet ve Gıda Kontrol Şube Müdürlüğü gunmukadder@yahoo.co.uk	Yrd. Doç. Dr. Fatima AERTS KAYA Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi fatimaaerts@yahoo.com

Dr. Aysel KOÇ Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü akocaysel@yahoo.com	Dr. Tuğberk ÖZDEMİR Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı ttugberk@gmail.com
Yrd. Doç. Dr. Fatih KOCABAŞ Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü fatih.kocabas@yeditepe.edu.tr	Yrd. Doç. Dr. Kürşat ÖZDİLLİ Medipol Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü ozdillik@yahoo.com
Prof. Dr. Ülker KOÇAK Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı ulkerkocak@gazi.edu.tr	Özgür Kadir ÖZER T.C. Kalkınma Bakanlığı Araştırma Geliştirme ve Girişimcilik Dairesi Başkanı ozgurkadir.ozer@kalkinma.gov.tr
Dr. Arif Hüdai KÖKEN Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı arifhudaikoken@gmail.com	Prof. Dr. Gülsüm ÖZET Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi gulsumozet@gmail.com
Prof. Dr. Petek KORKUSUZ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı petek@hacettepe.edu.tr	Prof. Dr. Ahmet ÖZET Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Seçilmiş Başkanı ahmetozet@gmail.com
Doç. Dr. Sevtap METİN İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi sevtap_metin@hotmail.com	Prof. Dr. Rıza Köksal ÖZGÜL Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Temel Bilimler Ana Bilim Dalı rkozgul@hacettepe.edu.tr
Yrd. Doç. Dr. Sedat ODABAŞ Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü sedatodabas@gmail.com	Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL Erciyes Üniversitesi GENKÖK Genom ve Kök Hücre Merkezi Müdürü ozkul@erciyes.edu.tr
Prof. Dr. Serdar Bedii OMAV Hematoloji Uzmanı Mardin Artuklu Üniversitesi serdarbediiomav@hotmail.com	Ecz. Ayşe Göksu KAYA ÖZSAN Türk Patent Enstitüsü Patent Uzman Yardımcısı goksu.kaya@tpe.gov.tr
Prof. Dr. Hakan S. ÖRER Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Koç Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı horer@ku.edu.tr	Dr. Ümit Yaşar ÖZTOPRAK Mamak Şirintepe Aile Sağlığı Merkezi uyoztoprak@gmail.com
Doç. Dr. Ayşen GÜNEL ÖZCAN Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi agozcan@hacettepe.edu.tr	Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı drfaruk2@yahoo.com
Doç. Dr. Gülnihal ÖZDEMİR İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı gnozdemir@hotmail.com	Doç. Dr. Kahraman ÖZTÜRK Balta Limanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi El Cerrahisi Kliniği kahraman_ozturk@hotmail.com

Uzm. Mahmut PARMAKSIZ Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü mahmut.parmaksiz@gmail.com	Prof. Dr. Tulga ULUS Hacettepe Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı ulus@yahoo.com
Arş. Gör. Rabia Er PİŞKİN Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı rabia.erpiskin@hacettepe.edu.tr	Prof. Dr. Ali ÜNAL Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi aunal@erciyes.edu.tr
Prof. Dr. Kazım ŞAHİN TÜBA Asli Üyesi Fırat Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Zootečni ve Hayvan Besleme Bölümü ksahin@firat.edu.tr	Av. Çağrı Zeybek ÜNSAL Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı cazeybek@gmail.com
Prof. Dr. Serap ŞAHİNOĞLU Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı serapsahinoglu@yahoo.co.uk	Prof. Dr. İbrahim VARGEL Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı ivargel@gmail.com
Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER TÜBA Asli Üyesi Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörü mseker95@yahoo.com	Prof. Dr. Seda VATANSEVER Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı sedavatansever@yahoo.com
Dr. Şükran ŞEKER Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü sukran.seker@gmail.com	Prof. Dr. Yasemin YALIM Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı yalim@ankara.edu.tr
Uzm. Dr. S. Başak KOÇ ŞENOL İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı s_basakcoc@hotmail.com	Dr. Zeynep YIĞMAN Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı desmozom@gmail.com
Dr. Koray SEVİNÇ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göz Hastalıkları Kliniği drkoraysevinc@yahoo.com	Yrd. Doç. Dr. Açelya YILMAZER Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü ayilmazer@ankara.edu.tr
Doç. Dr. Dilek TELCİ Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü dilek.telci@yeditepe.edu.tr	Yrd. Doç. Dr. Deniz YÜCEL Acıbadem Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Tıp Mühendisliği Bölümü deniz.yucel@acibadem.edu.tr
Doç. Dr. Hale TUFAN Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü htufan@ankara.edu.tr	Prof. Dr. Işık YULUĞ UTMK Biyoetik İhtisas Komitesi Üyesi Bilkent Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü yulug@fen.bilkent.edu.tr
Prof. Dr. Yeşim Işıl ÜLMAN Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı Başkanı yesim.ulman@acibadem.edu.tr	











Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN
TÜBA-Kök Çalışma Grubu Yürütücüsü
TÜBA Asosye Üyesi
Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı
Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü/Ankara
www.elcinlab.org; elcin@ankara.edu.tr

KÖK HÜCRELERE BAKIŞ: TANIMLAR, KAVRAMLAR ve SINIFLANDIRMALAR

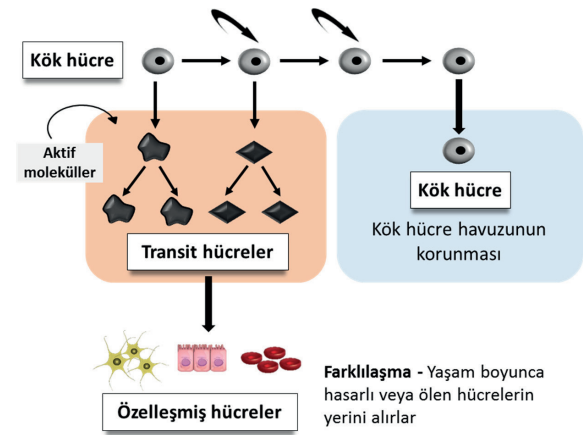
Giriş

İki binli yıllarla beraber kök hücrelerin rejeneratif tıp (yenileyici tıp) alanındaki öneminin giderek arttığını ve tıbbın geleceğini şekillendirme potansiyelini gözlemlemekteyiz. Literatürde “**kök hücreler**” ve “**hücresele tedaviler**” olarak yer alan kavramlar, gün geçtikçe yerini “**rejeneratif tıp**” kavramına bırakmaktadır. Hücreler ile ilgili yeni teknolojilere ve saflaştırma yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak yeni hücre kaynaklarının bulunması, farklı etkinlik ve potansiyellere sahip olan hücrelerin üretilmesi ve bu zamana kadar bilinmeyen özelliklerinin belirlenmesi ile “hücresele tedaviler” de hızlı bir gelişim göstermektedir. Bu gelişmelere bağlı olarak elde edilen güvenilir klinik öncesi bilimsel verilerin temelinde başlatılan erken faz klinik çalışmaları, rejeneratif tıp alanında umut vaat etmektedir. Bu derece önem taşıyan kök hücreler ile ilgili tarihsel sürecin bilinmesi, ilgili tanımlamaların doğru olarak yapılması ve farklı tipteki kök hücrelerin potansiyellerinin kavranması, bu hücre kaynaklarının kliniğe aktarılmasında karşılaşılabilecek olan biyoetik ve bilimsel çekincelerin ayrıntılı olarak irdelenmesi ve tartışmaların ortak kavramlar ve terminoloji üzerinden yapılması önem taşımaktadır.

Kök Hücre Tanımları ve Potens Kavramı

Kök hücre en basit tanımıyla, asimetrik bölünme özelliği gösterebilen farklılaşmamış hücredir. **Asimetrik bölünme** özelliği sayesinde, hem kendi eşdeğerini (aynı özelliklere sahip yeni bir kök hücreyi) üretebilir, hem de belirli fizyolojik veya deneysel şartlar altında geçiş (transit) hücreleri aracılığıyla farklı özellikleri olan -sinir hücresi, karaciğer hücresi gibi- özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilirler. Kök hücrelerin farklı tipteki hücrelere dönüşebilmeleri çeşitli seviyelerde gerçekleşir. Kök hücreler, yaşam boyunca ölen ve hasarlı hücrelerin yerini alabildikleri gibi, kemik iliği, bağırsak gibi bazı dokularda düzenli olarak bölünüp

farklılaşarak hasarlı/yıpranmış dokuların onarılmasını veya yenilenmesini sağlayabilirler. Diğer yandan pankreas veya kalp gibi bazı organlarda ise mevcut kök hücreler ancak özel şartlar altında bölünerek onarım/yenilenmeye katılabilirler (1).



Şekil 1. Kök hücre havuzu asimetrik hücre bölünmesi ile korunurken, kök hücre bölünmesi sonucu ortaya çıkan transit hücreler, dokuya özgü biyoaktif moleküllerin ve şartların etkisi ile farklılaşarak somatik hücre kaynağı görevini üstlenirler.

Dilimizdeki “kudret” anlamını karşılayan “**potens**”, kök hücrelerin sınıflandırılmasında ve değerlendirilmesinde kullanılır. Kök hücreler sahip oldukları potense bağlı olarak sırasıyla, Totipotent, Pluripotent, Multipotent ve Bi/Unipotent olarak dört temel grupta incelenebilir.

Totipotens; bir kök hücrenin sahip olabileceği en yüksek güç olarak ifade edilir. Sperm ile yumurta hücresinin bir araya gelmesi (dölleme) ile oluşan zigot, farklılaşma potansiyeli en yüksek olan **totipotent kök hücre** olarak adlandırılır. Bu hücreler, beyin, karaci-

ger, kan veya kalp hücreleri gibi her üç eşey (germ) tabakasında yer alan hücrelerin tamamını oluşturma potansiyeline sahiptir. Uygun şartlar altında canlı organizma oluşturma potansiyelini de taşırlar. Embriyonik gelişim sürecinde hücreler, zigotun oluşumunu takiben, ilk birkaç bölünmede totipotent özelliklerini korurlar. Ancak, embriyonik hücre bölünmesinin dördüncü gününden itibaren totipotent özelliklerini kaybederken, biraz daha düşük güç seviyesi olan **pluripotens** özelliğini kazanırlar.

Pluripotent kök hücreler, totipotent hücrelere benzer şekilde tüm doku tiplerine farklılaşabilme yeteneği olan, buna karşılık canlı organizma oluşturmaya yeteneği olmayan hücrelerdir. Embriyonik gelişimin dördüncü gününde, embriyonun (blastokist) iki temel katman meydana getirdiği görülür. Trofoblast adı verilen dış katman, gelişim sürecinde plasentayı oluştururken, içte yer alan ve pluripotent özelliğe sahip embriyonik kök hücreleri bulunduran iç hücre kütesi katmanı ise, gelişim sürecinde tüm vücut dokularını oluşturma potansiyeli taşıır (2,3).

Günümüzde farklılaşmış (özelleşmiş) erişkin doku hücrelerinden yeniden programlama yöntemi ile embriyonik kök hücrelere benzeyen **uyarılmış pluripotent kök hücreleri** (UPKH'leri) elde etmek mümkün olup, önemli bir pluripotent kök hücre kaynağı olarak dikkat çekmektedir (ileride değinilecektir).

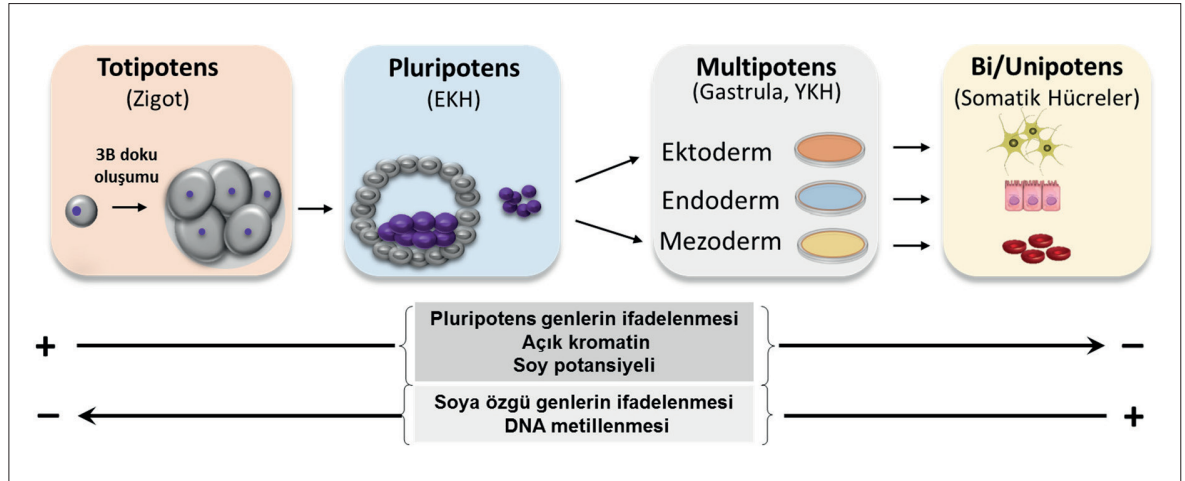
Hücreler, gelişim sürecinde bölündükçe daha düşük plastisite özelliği taşıyan ve pluripotent kök hücrelere göre kısmen farklılaşmış kök hücre niteliği kazanırlar. Bu aşamadaki hücreler **multipotent kök hücre** olarak tanımlanırlar. Bu hücreler, multipotent kan kök hücrelerinin kırmızı, beyaz kan hücreleri veya trom-

bositlere farklılaşabilmesi örneğinde görüldüğü gibi, çoğunlukla bulundukları doku veya organla ilişkili hücre tiplerine farklılaşırlar. Multipotent hücrelerin başlıca temsilcileri, **hematopoietik kök hücreler** ve **mezenkimal kök hücreler**dir. MKH'lerin, başta kemik iliği ve yağ dokusu olmak üzere vücudun hemen tüm organ ve dokularında belirli oranlarda bulunduğu kabul edilmektedir. Hücre bölünme ve farklılaşma süreci devam ettikçe hücrelerin potansı azalmakta ve artık bulundukları doku veya organla bağlantılı tek bir hücre tipini oluşturma yeteneği bulunan ve en düşük kudret halini ifade eden **unipotent kök hücre** niteliğini kazanmaktadırlar (4).

Kök Hücre Araştırmalarında Kilometre Taşları

Yaklaşık yarım asırlık bir geçmişe sahip olan kök hücre kavramının günümüzdeki merkezi konumuna ulaşmasında, tarihsel süreçte gerçekleşen pek çok bilimsel başarı ve politik etmenler doğrudan veya dolaylı olarak etkili olmuştur.

Kök hücre kavramının oluşmasındaki kilometre taşları olarak sayılabilecek gelişmelerin başında, kan (hematopoietik) kök hücre nakline sonraları temel teşkil edecek 1950-1960 yılları arasında gerçekleştirilen **kemik iliği hücreleri** ile ilgili öncü çalışmalar gelmektedir (5). Söz konusu hücrelerin hematopoietik ve mezenkimal kök hücreler oldukları daha sonraları gösterilmiştir. *McCulloch ve Till*'in araştırmaları, 1960'lı yıllarda kemik iliği hücrelerinin klonal doğasını ortaya koymuştur (6,7). *Friedenstein ve arkadaşlarının* 1970'li yılların başında kemik iliği stromasından topladıkları ve plastik yüzeye yapışma özelliği gösteren fibroblastoid yapıdaki hücreleri inceledikleri çalışmalar (koloni-oluşturan birim-fibroblastları, CFU-f) önemli bir yere sahiptir (8,9).



Şekil 2. Soy potansiyeli açısından kök hücre sınıfları arasındaki sıra düzeni. Pluripotensle ilgili genlerin ifadenmesi farklılaşma sürecinde giderek azalırken, dokuya ilişkin protein ifadenmesinde artış görülür.

1980'lerin sonlarında *A.I. Caplan*, bu stromal hücrelerin kemik, kıkırdak ve yağ hücrelerine dönüştürülebildiğini göstermiş ve bu hücreleri **mezenkimal kök hücreler** olarak adlandırmıştır (10,11). Mezenkimal kök hücrelerin uygulamada güvenilirliğini araştıran ilk klinik araştırma ancak 1995 yılında tamamlanabilmiş ise de, bu tarihten itibaren çoğunluğu Faz I-II (güvenlik ve etkin doz) seviyesinde olmak üzere pek çok klinik araştırma gerçekleştirilmiştir. *A.I. Caplan* ve ekibinin son dönemlerde doğrulanan bazı bulguları, erişkin dokularından elde edilen mezenkimal kök hücrelerin önceden düşünüldüğü gibi kemik iliği stroması kökenli olmadığı, perisit adı verilen **perivasküler hücrelerden** köken aldığını ortaya koymuştur (12).

Evans ve Kauffman'ın 1981'de "fare embriyonik kök hücreleri"ni laboratuvar ortamında izole edip tanımlamaları bilim dünyasının kök hücrelere olan ilgisini artırmıştır (13). Ancak bu alana duyulan büyük ilgi, 1998 yılında Wisconsin Üniversitesi'nden *J. A. Thomson*'un laboratuvarında "insan embriyonik kök hücreleri"ni çoğaltıp karakterize etmesiyle zirveye ulaşmıştır (14). Bu gelişme, aynı zamanda, pluripotent kök hücrelerin rejeneratif tıp alanındaki uygulanabilirliği konusunda yoğun biyoetik tartışmaları başlatmıştır.

Nitekim, bu gelişmelerden üç yıl sonra 2001 yılında ABD yönetimi embriyonun yaşam hakkını gerekçe göstererek embriyonik kök hücre araştırmalarına federal fon sınırlaması getirmiştir. Diğer ülkelerin de benzer kararlar alması ile embriyonik kök hücre araştırmaları önemli bir duraklama dönemine girmiştir. Ülkemizde ise, insan embriyonik kök hücreleri ile çalışmalar 2005 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gelgesi ile durdurulmuştur. Bilim insanları açısından bu sıkıntılı ve sınırlandırıcı süreç dünya genelinde devam ederken, ABD'nin bazı eyaletlerinde araştırmaların önünün açılmasına yönelik girişimler de başlatılmıştır. Özellikle, ABD'nin Kaliforniya eyaletinde 2004'de başlatılan "**California Proposition 71**" girişimi sonucunda, 3 milyar dolarlık bir fon eyalet içerisindeki kök hücre alanında faaliyet gösteren araştırma enstitülerine ve birimlerine aktarılmış; bu gelişme kök hücre araştırmalarının yeniden hızlanmasına yol açmıştır.

Bu aşamada, ABD'den *R. Lanza ve ekibi* etik endişeleri ortadan kaldırabilecek bir yaklaşım olarak, embriyonlara zarar vermeden **tek blastomerden insan embriyonik kök hücre hatlarının** oluşturulabileceğini göstermiştir (15). Bu yöntem, pre-genetik tanı (PGT) yapılmış embriyonlardan doğacak çocuklar ve kardeşleri için uyumlu dokuların geliştirilmesinin yolunu açabilecek önemli bir gelişme olarak kabul edilmektedir.

Tüm bu gelişmeler sürerken, 2006 ve 2007 yıllarında Japonya'dan *S. Yamanaka* ve ekibinin art arda yayınladığı araştırmalar, kök hücre alanında çalışan bilim insanlarının bakış açılarında önemli değişikliklere yol açmıştır (16,17). Araştırma ekibi, farklılaşmış (özelleşmiş) deri hücrelerinden pluripotent hücrelerde yüksek düzeyde ifade edilen dört genin aktarımını kapsayan yeniden programlama/geriye programlama tekniği ile embriyonik kök hücrelere benzeyen **uyarılmış pluripotent kök hücreleri** elde etmişlerdir.

2007 Yılında İngiltere'den *M.J. Evans*, "embriyonik kök hücreler ile özel gen modifikasyonları" konusundaki çalışmaları nedeniyle, Nobel Fizyoloji ve Tıp ödülünü M.R. Capecchi ve O. Smithies ile paylaşmış; böylece kök hücre alanındaki araştırmalar ilk defa Nobel Ödülü ile onurlandırılmıştır.

2009 yılına gelindiğinde, ABD başkanı *B. Obama* embriyonik kök hücreler konusunda 2001 yılında *G.W. Bush* yönetimince getirilen kısıtlamayı kaldırarak bu alanda yeni bir dönemin başlamasına katkı sağlamıştır. Nitekim 2010 yılında Kaliforniya eyaletinde faaliyet gösteren *Geron* firması, embriyonik kök hücrelerin klinikte ilk olarak kullanılmasına (omurilik yaralanmalarında) öncü olmuştur.

2012 yılına gelindiğinde ise, bu defa *S. Yamanaka*, uyarılmış pluripotent kök hücreler konusundaki çalışmaları nedeniyle Nobel Fizyoloji ve Tıp ödülünü B. Britanya'dan *J.B. Gurdon* ile paylaşmıştır.

2014 yılında ABD'den *D. Egli* önderliğindeki araştırma ekibi çekirdek transferi yöntemi ile, ilk defa olarak insülin üreten beta hücrelerine dönüştürülebilen diploid pluripotent kök hücrelerini erişkin tip 1 diyabet hastası deri hücresinden elde etmeyi başarmışlardır (18). Bu çalışma, yüksek hasta popülasyonu bulunan diyabetin tedavisine yönelik umut vaat etmektedir. Uyarılmış pluripotent kök hücrelerin ilk klinik denemesi ise, 2014 yılında Japonya'dan *M. Takahashi*'nin önderliğinde, yaşa bağlı makula dejenerasyonu bulunan hastalarda başlatılmıştır (19).

Çizelge 1. Hücre biyolojisi ve tıp alanında kök hücrelerle ilgili önemli gelişmelerin kronolojisi.

Yıl	Gelişmeler
1950'ler	Kurbağa klonlama çalışmaları
1969	İlk kemik iliği nakli
1970'ler	Kemik iliği stromasında fibroblastik hücrelerin belirlenmesi
1978	İlk IVF (tüp) bebeğin doğumu
1981	Fare embriyonik kök hücrelerin blastokistin iç hücre külesinden ayrıştırılması
1987	Embriyonik kök hücre temelli gen hedefleme teknolojisinin geliştirilmesi
1988	İlk göbek kordon kanı nakli
1989	Hematopoietik kök hücrelerin FACS yöntemiyle ayrıştırılması
1996	Somatik hücre çekirdek nakliyle ilk klon memeli olan, koyun Dolly'nin doğumu
1998	İnsan embriyonik kök hücrelerinin ilk defa ayrıştırılması
2001	İnsan embriyonik kök hücre çalışmalarının yasaklanması (Bush)
2002	Primordiyal eşey hücrelerinden pluripotent kök hücrelerin üretilmesi
2004	California Proposition 71 fonunun kök hücre araştırmalarına aktarılması
2005	Türkiye'de insan embriyonik kök hücre çalışmalarının askıya alınması
2006	Multipotent kemik iliği mezenkimal kök hücrelerin ayrıştırılması
2006	Fare uyarılmış pluripotent kök hücrelerin elde edilmesi
2006	Tek blastomerden embriyonik kök hücrelerin üretilmesi
2007	İnsan uyarılmış pluripotent kök hücrelerin elde edilmesi
2007	Martin Evans - Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü (Embriyonik Kök Hücreler)
2009	İnsan embriyonik kök hücrelerle araştırma fonlarının serbestleştirilmesi (Obama)
2010	İnsan embriyonik kök hücrelerin omurilik hasarına yönelik kullanılması (Geron)
2012	Shinya Yamanaka - Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü (Uyarılmış Pluripotent Kök Hücreler)
2014	Terapötik klonlama ile insülin üreten beta hücrelerinin üretilmesi
2014	Uyarılmış pluripotent kök hücrelerle insan klinik çalışmalarının başlatılması

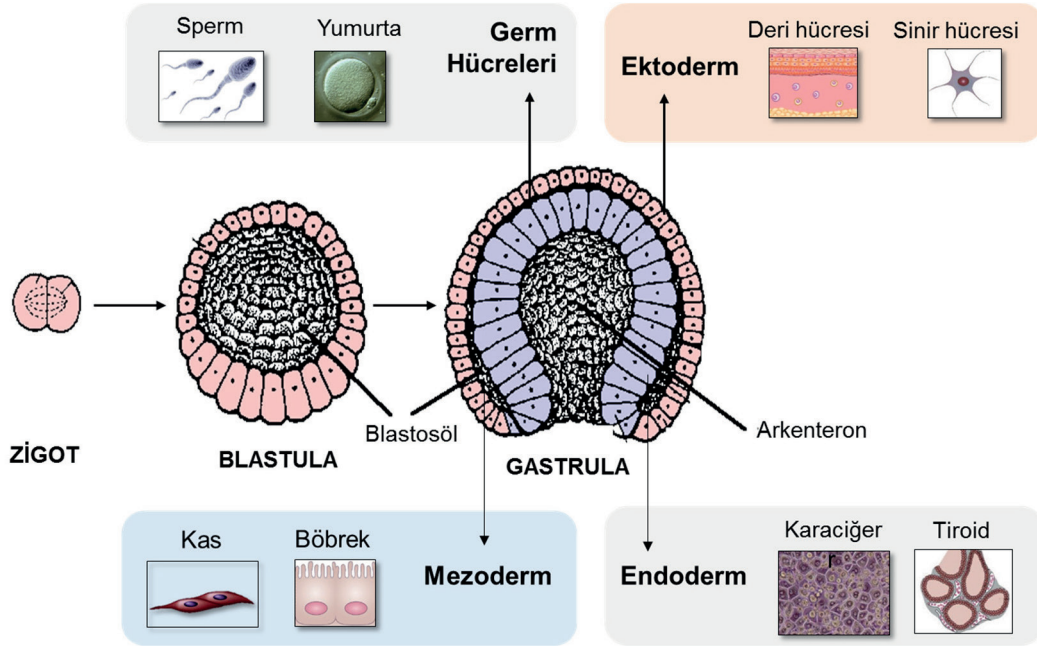
Kök Hücre Türleri

Kök hücreler farklılaşma yeteneklerinin yanısıra, elde edildikleri kaynağa göre de sınıflandırılmaktadır. Hematopoietik kök hücreler (HKH'ler), tarihsel süreçte, kan ve kemik iliği nakli uygulamaları ile gündeme gelmiştir (20). Bu hücreler günümüzde, hematopoietik kanserlerde (lösemi-lenfoma-mieloma), hematopoietik olmayan kanserlerde, genetik ve/veya kazanılmış kemik iliği hastalıklarında, aplastik anemide, talasemilerde, orak hücre hastalığında ve artan sıklıkta otoimmün hastalıklarda klinik olarak uygulanmaktadır.

Diğer yandan klinik öncesi ve erken faz araştırmalar ağırlıklı olarak, Erişkin mezenkimal kök hücreler, Embriyonik kök hücreler ve Uyarılmış Pluripotent kök hücreler konularında yoğunluk kazanmıştır. Bunların yanısıra, kordon, kordon kanı ve fetal kök hücrelerle gerçekleştirilen çalışmalar dikkat çekmektedir.

Embriyonik Kök Hücreler (EKH'ler)

Embriyonik kök hücreler, erken dönem implantasyon öncesi embriyon olan blastokistin iç hücre külesinden türetilen ve vücuttaki (ektoderm, mezoderm ve endoderm) tüm hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeli bulunan pluripotent kök hücrelerdir (14,21). Döllenmeyi takip eden 4-5 gün içerisinde blastokist aşamasına ulaşan insan embriyonunun iç hücre külesi ~120-180 adet embriyonik kök hücre içermektedir. Diğer kök hücre tiplerinden farklı olarak uygun in-vitro kültür şartları sağlandığında farklılaşmadan/özelleşmeden sınırsız süre çoğalma yeteneğine sahiptirler. Bu nedenle, uyarılmış pluripotent kök hücreler gündeme gelene kadar rejeneratif tıp uygulamaları için üstün özelliklere sahip kök hücre tipi olarak ön plana çıkmıştır.



Şekil 3. Embriyonel gelişimin aşamaları, embriyon tabakaları ve bunlardan köken alan dokular.

Embriyonik kök hücrelerin, kültürde belirli bir yoğunluğa ulaştıklarında spontan olarak farklılaşabildikleri bilinmektedir. Bu hücreler, in-vitro şartlarda çoğaltılmalarını takip eden uzun kültürlerinde her üç eşey tabakası hücrelerini içeren üç boyutlu yapılar oluştururlar. Bu yapılanmalar örnek olarak, kalp kası benzeri atım davranışı gösterirken, sinir, kemik, kıkırdak vb. doku oluşumlarını da bulundurabilir. Bu nedenle, yıllar içerisinde pluripotent hücrelerin belirli hücre tiplerine özellikli farklılaştırılabilimleri için yapılan yoğun çalışmalar sonucunda detaylı protokoller geliştirilebilmiştir. Bu kapsamda, gerek araştırma merkezlerinde gerekse özel sektörde araştırmalar tüm hızıyla sürdürülmektedir.

Embriyonik kök hücrelerin elde edilme yöntemleri iki grupta ele alınabilir. Ön plana çıkan ilk yaklaşım, in-vitro fertilizasyon (tüp bebek) kliniklerinde artan (kullanılmayan ve imha edilecek olan) blastokistlerin iç hücre kütesi hücrelerinin ayrıştırılıp çoğaltılması temeline dayanmaktadır. Diğer yaklaşım ise, embriyonik hücre kaynağı olarak somatik hücre çekirdek nakli, yani hastaya özgü genetik-uyumlu bir doku ya da hücre kaynağının elde edilmesi amacıyla klonlama (kopyalama) yöntemine dayanmaktadır.

Somatik hücre çekirdek nakli yaklaşımında, farklılaşmış bir erişkin doku hücresinin ayrıştırılması ve ardından çekirdeği çıkartılmış verici ovositi içerisine çekirdeğin aktarılması ve bu sayede embriyonik kök hücrelerin in-vitro şartlarda türetilmesi mümkün olmuştur. Bu yöntemde, üretim aşamasında hastanın

kendi hücresi kullanıldığından, elde edilecek genetik uyumlu hücrelerin hastaya güvenli bir şekilde tekrar verilebilmesi gibi bir üstünlüğü bulunmaktadır.

Embriyonik kök hücreler bu denli ön plana çıkmış olmalarına rağmen bugüne kadar gerçekleştirilen klinik çalışmalar sınırlı düzeyde kalmıştır. İlk olarak ABD’den *Geron* firması omurilik hasarında embriyonik kök hücrelerin klinik kullanımı üzerine araştırmalar başlatmış, ancak az sayıda uygulama sonrasında programını durdurmuştur. Daha sonra, ABD’den *University of California-Davis* bünyesinde bu çalışmaların sürdürüldüğü bilinmektedir. Yine ABD’den *Advanced Cell Technology* şirketi, yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (AMD; sarı nokta hastalığı) embriyonik kök hücre uygulamasını *R. Lanza* yönetiminde sürdürmektedir.

Yüksek potansiyeline rağmen embriyonik kök hücrelerin kullanımını sınırlayan başlıca etmenler aşağıda sıralanmıştır;

- İn-vitro şartlarda özelliklerinin kontrol altında tutulması zordur.
- Hücrelerin kullanımı sonrasında teratoma oluşturma potansiyeli risk oluşturmaktadır.
- Elde edilen hücreler hasta bireye özgü değildir. Pluripotent karakterde olmalarına rağmen, immün yanıt oluşturmazlar.

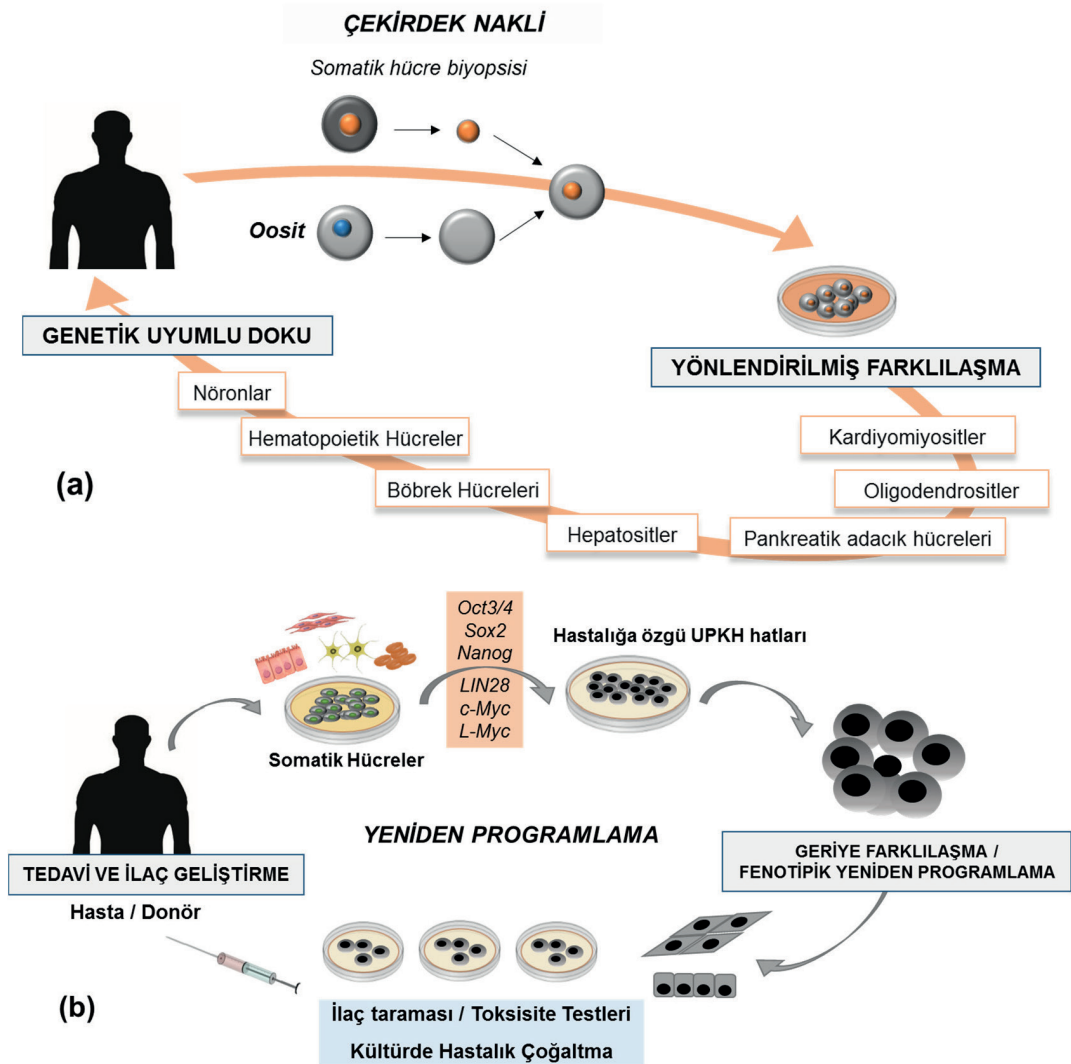
- Hasta bireye özgü hücrelerin türetilmesine imkan veren klonlama yönteminin uygulanması için yasal mevzuat uyumlu değildir.
- Hücre kaynağı olarak embriyon (blastokist) kullanımını gerektirmesi biyoetik çekinceleri ya da engelleri gündeme getirmektedir. Bu hususta birbirinden farklı görüşler ve yaklaşımlar bulunmaktadır.

Uyarılmış Pluripotent Kök Hücreler (UPKH'ler)

Uyarılmış pluripotent kök hücreler, erişkin doku hücrelerine vücudun tüm hücrelerini oluşturabilecek olan pluripotent nitelik kazandırılmasıyla elde edilen kök hücrelerdir. Diğer bir tanımla, özelleşmiş işlevlere sahip farklılaşmış hücrelerin in-vitro

şartlarda “yeniden programlama” yöntemiyle embriyonik kök hücre-benzeri hücrelere dönüştürülmüş kök hücrelerdir. Bu hücreler birçok bakımdan embriyonik kök hücrelere benzemekte ise de eşdeğerleri değildir.

Bu konudaki öncü çalışmalar, *Kyoto Üniversitesi*'nden *S. Yamanaka* ve ekibi tarafından 2006 yılında ilk önce fare hücreleriyle (16) ve daha sonra 2007 yılında insan hücreleriyle (17) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, tamamen farklılaşmış/özelleşmiş deri fibroblast hücrelerine pluripotent kök hücrelerin yüksek düzeyde ifade ettikleri Oct3/4, c-Myc, Klf4 ve Sox2 genleri (Yamanaka faktörlerini) viral vektörler ile aktararak pluripotent hücreler (UPKH'ler) üretilmiştir.



Şekil 4. Yeniden programlama yaklaşımları. (a) Çekirdek nakliyle klonlamanın aşamaları. (b) Uyarılmış pluripotent kök hücrelerle yeniden programlamanın aşamaları. UPKH'ler, hücre tedavilerin yanı sıra, ilaç modelleme ve ilaç tarama/toksiste çalışmalarında da kullanım potansiyeli taşımaktadır.

Birçok araştırma grubu bahsi geçen dört gen dışındaki farklı gen bileşimlerini kullanarak UPKH'leri üretebilmiştir. Öte yandan kullanılan genlerin halen pluripotensi nasıl sağladığına yönelik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Özellikle gen transferinde virüslerin kullanılması, ayrıca in-vitro işlemlerdeki verimin düşük olması, zamanla ortaya çıkabilecek

epigenetik bozukluklar ve klinik kullanım sonrası ortaya çıkabilecek olumsuz hususlar, vb. halen tartışma konusudur. Bu nedenle, virüslere alternatif olabilecek farklı vektörlerin (gen taşıyıcıların) kullanıldığı çalışmalara ağırlık verildiği görülmektedir. Araştırmalarda sık olarak kullanılan vektörler ve potansiyel avantaj/dezavantajları Çizelge 2'de verilmiştir.

Çizelge 2. UPKH'leri oluşturmak üzere Yamanaka faktörlerinin aktarılmasında kullanılan vektörler.

Vektör Teknolojisi	Etkinlik	Güvenlik
Viral vektörler		
Bütünleşen		
Retrovirus	++	-
Lentivirus	++	-
Uyarılabilir lentivirus	++	-
Kesilebilir lentivirus	++	++
Bütünleşmeyen adenovirus	-	++
DNA-içermeyen Sendai virüsü	++	++
Çıplak DNA		
PiggyBac transpozon	+	++
pDNA	-	+
Epizomal pDNA	+++	+++
DNA-içermeyen		
mRNA	+++	+++
mikroRNA	+	+++
Protein	-	+++

Yeniden programlamayla pluripotent kök hücre elde edilmesinin temel üstünlüğü, hastadan alınan hücrelerle kişiye özel pluripotent hücrelerin üretilmesidir. Bu teknoloji, nadir hastalıkların incelenmesine yönelik çeşitli ilaç tarama ve ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılabilecek, kişiye özel toksisite testlerinin yapılmasını ve hastalık modellerinin geliştirilmesine imkan sağlayan özgün hücre hatlarının üretilmesini mümkün kılmıştır. Günümüzde, UPKH'lerle klinik öncesi çalışmalar ve hasta fibroblastlarından yeni tipte UPKH'lerin

oluşturulması çalışmaları yoğun olarak devam etmektedir (bkz. Çizelge 3). Örneğin, Parkinson hastalarının somatik hücrelerinden hastalığa özgü pluripotent kök hücreler elde edilebilmekte, bu hücreler üzerinde laboratuvar şartlarında çeşitli potansiyel ilaç adayları taranabilmektedir. Bu sayede, kişiye-özel ve aynı zamanda ideal dozlama imkanı sağlayan hücre hatlarıyla çalışmak mümkün olmaktadır. Ayrıca, sadece deri fibroblastlarından değil, farklı hücre tiplerinden yola çıkılarak UPKH'lerin oluşturulması da mümkündür.

Çizelge 3. Hastalığa özgü UPKH'lerin oluşturulmasında öncü çalışmalar.

Hastalık	Kaynaklar
Parkinson hastalığı	Wernig & Jaenisch 2008, Maehr & Melton, PNAS 2009
Amiyopatik lateral sklerozis	Dimos & Egan, Science 2008
Tip I diyabet	Maehr & Melton, PNAS 2009
ADA-SCID, SBDS, Gaucher hastalığı, Duchenne ve Becker kas hastalığı, Huntington hastalığı, Juvenil dermatomyozit, Lesch-Nyhan sendromu	Park and Daley, Cell 2008
Down sendromu	Ryeom S. vd. 2009
Alzheimer hastalığı	Goldstein vd., 2012
Romatoid artrit ve osteoartrit	Hyeon vd. 2014

Keşfedildikleri günden bu yana UPKH'ler birçok farklı hastalık modelinde klinik öncesi araştırmalara konu olmuştur. Bu araştırmalarla ilgili bazı örnekler Çizelge 4'te verilmektedir (22).

Çizelge 4. Başlıca hastalık modelleriyle gerçekleştirilen klinik öncesi UPKH araştırmaları, kullanılan UPKH türevleri ve iyileştirici/onarıcı etki mekanizması.

Hastalık Modeli	UPK Hücre Türevleri	İyileştirici/Onarıcı Etki	Kaynaklar
Orak hücreli anemi	Hematopoietik öncüller	Normal eritrosit fenotipi	Jaenisch, 2007
Parkinson hastalığı	Orta beyin dopaminerjik nöronları	Davranışsal testler	Belmonte, 2012
Musküler distrofi	Miyojenik öncüller	Kas işlevleri	Perlingeiro, 2013
Omurilik yaralanması	Nöro-küreler	Motor işlevlerin geri kazanılması	Yamanaka, 2011
İskemik inme	Nöroepitelyal benzeri kök hücreler	İşlevsel iyileşme	Kokaia, 2012
	Nöral öncül hücreler	Somatosensörel ve motor semptomların iyileştirilmesi	Onteniente, 2012
	Nöral öncül hücreler	Greft ile nöronal fenotiplerin korunması	Zhang, 2013
İntraserebral kanama	Nöroepitelyal benzeri kök hücreler	Nöral işlevlerin geri kazanılması	Xu, 2013
Miyokard infarktüs	UPK hücreleri	İnfarktlı doku yenilenmesi ve kasılma performansının geliştirilmesi	Terzic, 2009
Sirozlu karaciğer	Hepatik öncüller	Karaciğer yenilenmesi	Jang, 2011
Maküler dejenerasyon ve retinitis pigmentosa	Gelişmekte olan fotoreseptörler	Nöral aktivite	Takahashi, 2013

UPKH'lerle klinik öncesi çalışmalar hızla devam ederken, UPKH'lerin klinikte kullanım potansiyelinin değerlendirildiği çalışmalara da başlanmıştır. *RIKEN Gelişim Biyolojisi Merkezi*'nden (Kobe, Japonya) *M. Takahashi*, UPKH'leri yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde 70 yaşında bir kadın hastada 2014 yılında uygulamıştır (19). İşlem, hastanın deri hücrelerinden üretilen UPKH'lerin in-vitro şartlarda retinal pigment epitel hücrelerine farklılaştırılması ve ince bir tabaka yapısına dönüşene kadar kültürün sürdürülüp, son aşamada hücre tabakasının hasarlı retinaya nakledilmesi şeklinde gerçekleştirilmektedir. *Takahashi* ve grubu, bu klinik araştırma öncesinde yöntemin güvenilirliğini (UPKH'lerin tümör oluşturma durumunu) fareler ve maymunlar üzerinde test etmişlerdir.

Erişkin Kök Hücreler

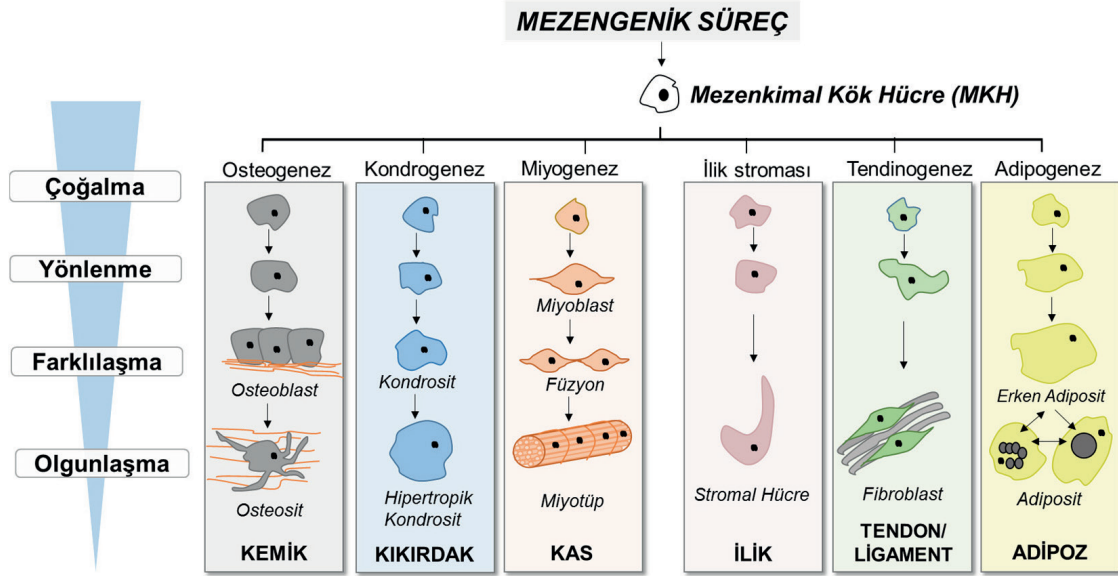
Hematopoietik kök hücreler ve mezenkimal kök hücreler, multipotent özelliğe sahip erişkin kök hücreler olarak ön plana çıkmaktadır. Günümüzde hematopo-

ietik kök hücreler, çok çeşitli endikasyonlarda klinik kullanımda olduklarından, burada rejeneratif tıp yaklaşımları çerçevesinde mezenkimal kök hücrelere ağırlık verilmiştir.

Mezenkimal Kök Hücreler (MKH'ler) için, “multipotent stromal hücreler” ve daha yakın zamanlarda (salgıladıkları parakrin faktörleri vurgulamak üzere) “medisinal kök hücreler” şeklinde adlandırmalar da yapılmaktadır. Pluripotent kök hücrelere göre daha sınırlı yetenekleri olmakla beraber MKH'ler, günümüzde rejeneratif tıp uygulamalarında daha güvenli bir seçenek olarak gerek dünyada gerekse ülkemizde klinik uygulamalarda öne çıkan hücre tipi durumundadır (23). Mezenkimal kök hücreler, vücudumuzun hemen hemen tüm dokularından izole edilebilen, multipotent karakterde, fibroblastoid fenotipte ve nisbeten iyi tanımlanmış kök hücrelerdir. Bu hücreler, ülkemizdeki ve farklı ülkelerdeki ilgili kurumlarca bazı hastalıklarda kullanılmak üzere ödemesi yapılabilen hücressel tedavi ürünleri arasında yer almaktadır.

Mezenkimal kök hücreler keşfedildikleri 1970'lerden bu yana sıklıkla kemik iliği stromasından izole edilmelerine karşın günümüzde başta adipoz doku olmak üzere, kordon kanı, kordon, plasenta, vd. çok çeşitli dokulardan da başarıyla elde edilebilmektedir. MKH'lerin perivasküler hücrelerden köken aldığını ortaya koyan güncel bulgular, bu hücrelerin elde edilebildikleri kaynakların çeşitliliğini açıklamaktadır.

Kemik iliği ve adipoz doku kaynaklı MKH'lerin kırıkta, kemik ve yağ dokusunun yanı sıra iskelet kası hücrelerine, kardiyomiyositlere, endotelial hücrelere, vasküler düz kas hücrelerine ve hatta nöral hücrelere farklılaşabildikleri gösterilmiştir. Farklı dokulardan elde edilen MKH'lerin uygun şartlarda farklı doku tiplerine dönüşebildiklerinin anlaşılmasıyla, "hücrelerin sadece kaynak aldıkları dokuların hücre tiplerine farklılaşabildikleri temeline dayanan kabul" büyük ölçüde değişmiştir.



Şekil 5. Mezengenik süreç. Mezenkimal kök hücreler, farklılaştıkları hücre tipleri itibarı ile hastalıkların hücresel/rejeneratif tedavisi açısından önem taşımaktadır.

MKH'lere ait ayırt edici ortak özelliklerin tanımlanması için, 2005 yılında *Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği (ISCT)* MKH'ler için temel kriterleri belirlemiştir (24). Buna göre MKH'ler;

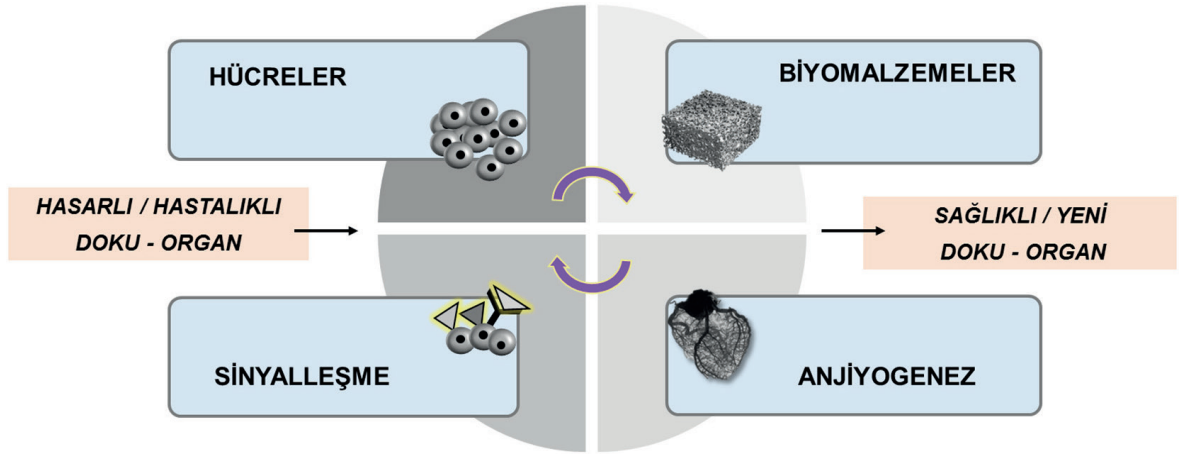
- Standart kültür koşullarında plastik yüzeylere yapışma özelliği göstermeli,
- Osteojenik, kondrojenik ve adipojenik hücrelere farklılaşabilmeli (multipotent karakter),
- CD73, CD90 ve CD105 yüzey antijenlerini yüksek seviyede ifade etmeli,
- Hematopoietik soya ait yüzey antijenleri olan c-kit, CD14, CD11b, CD34, CD45, CD19, CD79α ve insan lökosit antijenini (HLA-DR) ifade etmemelidir.

MKH'ler, biyolojik özelliklerine bağlı olarak rejeneratif tıp ve immünoterapi alanlarında oldukça önemli bir yer edinmişlerdir. Vücutta gerçekleşen doku hasarı sonrası inflamasyon bölgesine göç ederek doku

yenilenmesini hızlandıran faktörleri salgılamaları, farklı hücre tiplerine dönüşebilmeleri, immün-düzenleyici (TNFα ve interferon γ gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltıp, IL-10 ve IL-4 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırması) ve immün-baskılayıcı (dendritik hücreler, T- ve B- lenfositler gibi majör immün hücrelerin çoğalmasının veya işlevlerinin engellenmesi) özelliklere sahip olmaları sayesinde klinik kullanım açısından önemli avantajlar sunmaktadırlar (25).

Doku Mühendisliği ve Kök Hücreler

Tanım olarak doku mühendisliği, hastalıklı veya kaybedilmiş dokuların/organların onarılması ya da değiştirilmesi amacıyla biyolojik eşdeğerde, yeni doku/organların geliştirilmesini hedefleyen bir rejeneratif tıp alanıdır (26,27). Bu yaklaşım, genellikle hücre dışı matriks görevini üstlenen ve yapı iskelesi olarak adlandırılan üç-boyutlu tasarlanmış biyomalzemeler üzerine hücrelerin ekilmesini ve özel şartlar altında hücrelerin farklılaştırılarak çoğaltılmasını kapsamaktadır.



Şekil 6. Doku mühendisliği yaklaşımı, rejeneratif tedavi gerektiren doku veya organların, geleneksel tıp uygulamalarından farklı olarak biyomalzemelerin varlığında, hücresel tedavi unsurlarının kullanıldığı yöntemlerle tedavi edilebileceğini göstermektedir.

Hedef dokunun geliştirilmesine giden süreçte yapı iskelesi, hücre adhezyonu ve proliferasyonunu hızlandırıcı/düzenleyici bir doku taslağı olarak görev üstlendiğinden, doku mühendisliği yaklaşımında önemli bir unsurdur. Dokunun fiziksel ve fizyolojik işlevlerini istenilen sürede kazanabilmesi için, yapı iskelesi olarak vücudun doğal yeniden modelleme sürecine uyum gösteren biyoaktif malzemeler tercih edilmektedir. Bu nedenle, yapı iskelesi kullanım amacına uygun fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mekanik özelliklere sahip olmalı, in-vitro ve daha sonra in-vivo şartlarda yeni doku oluşumunu desteklemelidir (28,29).

Doku mühendisliğindeki diğer önemli unsur, geliştirilecek olan hedef dokunun özelliklerini taşıyan veya bu özellikleri kazanabilecek olan hücre kaynağının kullanılmasıdır. Bu hücreler, in-vitro şartlarda kolayca çoğaltılabilir, istenilen düzen ve bileşimde doğal hücre dışı matriksi sentezleyebilir, sitokinleri ve diğer sinyal moleküllerini salgılayabilir ve komşu hücreler/dokularla etkileşime girebilir özelliklerini taşımaktadır (30).

Otolog kondrositlerin üç-boyutlu matriksler aracılığıyla artiküler kıkırdak onarımında uygulanması, dokuya özgü hücrelerin kullanımına örnek olarak verilebilir. Kök hücreler üstün çoğalma ve farklılaşma özellikleriyle, doku mühendisliğinde karşılaşılan hücre kaynağı sınırlamalarının aşılmasına imkan sağlamaktadır. Otolog kondrositlerin, özellikleri korunarak çoğaltılmasında karşılaşılan zorluklar, bu uygulamanın MKH'lerle yapılmasını alternatif bir yaklaşım olarak gündeme getirmiştir. Somatik hücrelerin düşük verimi, çoğaltılma zorluğu, verici yaşı ve değişken genetik özellikleri vd. çeşitli nedenlerle, birçok klinik uygulamada olduğu gibi doku mühendisliğinde de yerlerini kök hücrelere bırakmaktadırlar. MKH'ler,

in-vitro farklılaştırma şartlarına bağlı olarak değişen bileşimlerde hücre-dışı matriks sentezleyebildikleri ve doku onarımı ile anjiyogeneze katkı sağlayan birçok büyüme faktörünü (ör. VEGF, PDGF, bFGF, EGF, KGF, TGF- β gibi), sitokinleri ve kemokinleri salgılayabildikleri, doku yenilenmesinde baskın hücre tiplerinin çoğalması, göç etmesi ve önemli genlerin ifadenmesini uyatabildiklerinden, doku mühendisliğinin önemli hücre kaynağı durumundadır (31).

Literatürde, farklı özelliklerde dokuların geliştirilmesini hedefleyen çok sayıda klinik öncesi doku mühendisliği araştırmasına rastlamak mümkündür (32-37). Geliştirilmekte olan dokuların yapısal karmaşıklığı ve sahip oldukları işlevler, onların kliniğe aktarılma hızını da büyük ölçüde belirlemektedir. Klinik doku mühendisliği araştırmalarına bazı örnekler aşağıda verilmiştir:

A. Atala ve ekibi, in-vitro şartlarda geliştirdikleri sentetik temelli mesane-benzeri yapıların etkinliğini bir hasta grubunda incelemişler ve başarılı sonuçlara ulaşmışlardır (38). Daha yakın zamanlarda P. Maccarini ve ekibi, hasta MKH'lerini kullanarak doku mühendisliği yaklaşımıyla ürettikleri nefes borusunu klinikte başarıyla uygulamıştır (39). Maksilofasiya ve ortopedi cerrahisi alanında gerçekleştirilen çalışmalar kliniğe aktarılma aşamasına gelmiştir (40).

Organ mühendisliği, doku mühendisliği kapsamındaki bir yaklaşım olup işlevsel tam organ üretimini hedeflemektedir. Organ taslağının oluşturulmasında, tamamen sentetik malzemeler, kadavralardan elde edilebilen biyolojik malzemeler ya da hayvanlardan elde edilebilen zenojenik malzemeler kullanılabilir. Kaynak olarak kadavra ya da hayvan organları tercih edildiğinde, immün yanıt oluşturan moleküllerin

uzaklaştırılması (tamamen hücresiz, DNA içermeyen organ iskelelerinin elde edilmesi) ECM teknolojisi ile mümkün olmaktadır (41,42). Bu yaklaşımda, elde edilen iskelelere sağlıklı hücrelerin tohumlanıp, ardından uygun şartlar altında doğal işlevlerine sahip (nakil için uygun) organların geliştirilmesi hedeflenmektedir. Organ mühendisliği henüz klinik öncesi araştırma aşamasında ise de, bu yaklaşımı esas alan hücresizleştirilmiş doku ECM'leri rejeneratif tıpta

klinik kullanıma geçmiştir. Bugüne kadar, ince bağırsak submukozası, kalp kapağı, deri, tendon, mesane duvarı, damar, kas gibi dokular başta olmak üzere çeşitli doku tipleri klinik-öncesi doku mühendisliği çalışmalarında kullanılmış ve elde edilen başarılı sonuçlar ışığında bu ürünler kliniğe aktarılmıştır (43). Halen klinikte kullanılmakta olan bazı doku/organ ECM-temelli ticari ürünleri Çizelge 5'te verilmektedir.

Çizelge 5. Klinik uygulamalarda kullanılan başlıca ECM kaynaklı hücresizleştirme ürünleri.

Ürün (Üretici)	Doku Kaynağı	Uygulama Alanı
AlloDerm® (Lifecell Corp.)	İnsan derisi	Yumuşak doku
Zimmer Collagen Repair Patch™ (Zimmer Inc.)	Domuz derisi	Yumuşak doku
TissueMend® (Stryker Corp.)	Sığır derisi	Yumuşak doku
MatriStem®, Acell Vet (Acell Inc.)	Domuz idrar kesesi	Yumuşak doku
Oasis®, Surgisis® (Cook Biotech Inc.)	Domuz ince bağırsağı	Yumuşak doku
IOPatch™ (IOP Inc.)	İnsan perikardı	Oftalmoloji
OrthoAdapt®, Unite® (Synovis Orthopedic ve Woundcare Inc.)	At perikardı	Yumuşak doku, kronik yaralar
CopiOs® (Zimmer Inc.)	Sığır perikardı	Diş hekimliği
Hancock® II, Mosaic®, Freestyle® (Medtronic Inc.)	Domuz kalp kapağı	Kapak değişimi

İleri Tedavi Tıp Ürünleri

Hücresel tedavilerde ve rejeneratif tıp uygulamalarında gelişmelere bağlı olarak, gen tedavileri, somatik hücre tedavileri ve doku mühendisliği ürünlerini içeren yeni medikal ürünler ortaya çıkmaktadır. Bahsi geçen ve “İleri tedavi tıp ürünleri” (ATMP'ler) olarak adlandırılan ürünleri Avrupa genelinde belirli bir standartta toplamak amacı ile 2007 yılında A.B. Parlamentosu ve Konseyi “Regulation (EC) No 1394/2007” sayılı kararını almıştır. Bu sayede özellikle Avrupa ülkeleri başta olmak üzere dünya genelinde ileri tedavi tıp ürünleri kapsamında geliştirilecek ürünlerin insan sağlığı açısından yüksek güvenilirlikte üretilmesi amaçlanmıştır. Yönetmelik ile bahsi geçen ürünlerin kliniğe/pazara sunulmadan önce ruhsat denetimleri belirli bir standarda tâbi tutulmaktadır. Bu çerçevede geliştirilecek ürünlerin kalite, etkinlik ve güvenliği gibi temel parametrelerin bilimsel açıdan değerlendirilmesi sonucunda yarar-zarar dengesi üzerinden ruhsatlandırılmasına karar verilir. Özellikle, gen tedavi ve somatik hücre tedavi ürünlerinin 2011 yılı itibarı ile, doku mühendisliği ürünlerinin ise 2012 yılı itibarı ile bu yönetmeliğe uyumlu hale getirilmesi zorunlu kılınmıştır.

ATMP Yönetmeliğinin Kapsamı: Yönetmelik 3 temel tıbbi ürün grubunu kapsamaktadır.

- Gen tedavileri
- Somatik hücre temelli tedaviler
- Doku mühendisliği ürünleri

Ne var ki, geliştirilen rejeneratif tıp ürünlerinin bu üç temel kategorinin hangisi kapsamında değerlendirileceğine yönelik tartışmalar halen sürmektedir. Özellikle, canlı malzemelerin manipülasyonu düşünüldüğünde bu soruların cevaplanması oldukça zordur. Her ne kadar hücreler ya da dokular, donörde ve alıcıda aynı işleve sahip olsalar da, -kemik iliği materyallerinde olduğu gibi- bazı durumlarda bu soruların cevaplanması gereği doğmaktadır.

Committee for Advanced Therapies (CAT) tarafından ATMP kategorilerinin tanımlanmasına yönelik yapılan çalışmalardan elde edilen deneyimler, bilimsel gerçeklik paralelinde oluşturulacak yasal tanımlamalarla daha doğru sınıflandırmaların yapılabileceğini göstermiştir.

Hastanın kendisinden toplanan hücre/dokuların tekrar aynı hastaya uygulanmasını kapsayan otolog uygulamalarda başlangıç materyali olan hücreler/dokular sonuç aşamasında diğer tıbbi ürünlere göre hastaya özgü işleme süreçlerini bulundurmaktadır. Dolayısıyla, tüm otolog ürünler aynı üretim zorluklarına veya sorunlarına sahip değildir.

Bu kapsamda ürünlerin sınıflandırılmasında iki farklı senaryo ortaya çıkmaktadır. Birincisi, hastadan doku ya da hücrelerin toplanmasını takiben materyallerin uygun merkeze getirilmesi, merkezde geliştirilen nihai tıbbi ürünün hastaneye ulaştırılması ve aynı hastaya naklini kapsamaktadır. Bu kapsamda, *ChondroCelect*, *MACI* ve *Provenge* gibi otolog ATMP ürünleri piyasada yer almaktadır. Öte yandan ikinci senaryoda, hastadan toplanan hücre veya dokuların uygun şartlar altında, hücre ayırması, manipülasyonu

gibi son ürün geliştirme aşamalarının transplantasyon merkezi bünyesinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Örnekler üzerinden incelendiğinde bazı hücreSEL veya doku mühendisliği ürünlerinin ileri tedavi tıp ürünleri kapsamında ayrı sınıflandırmaya tâbi oldukları da görülmektedir. Örneğin, hücre içeren bir otolog kornea epiteliumu bir doku mühendisliği ürünü olarak kabul edilmekte ve kornea lezyonlarında klinik uygulamalarda kullanılabilmektedir. Endokrin pankreastan izole edilen Langerhans adacıkları da bu sınıfa girmektedir. Bu tip uygulamalar yaygın olmasa da pankreatektomi sonrasında otolog olarak veya şiddetli tip-1 diyabette allojenik olarak uygulanmaktadır. Bazı rejeneratif tıp ve hücreSEL tedavi ürünlerinin ATMP sınıflandırması ve uygulamalarını düzenleyen yönetmelikler Çizelge 6'da özetlenmiştir.

Çizelge 6. İleri tedavi tıp ürünlerinin sınıflandırması, bazı kullanım alanları ve ilgili yönetmelikler.

Tıbbi Ürünler	ATMP Sınıflandırması ve Kullanım Alanı
Kök hücre ile etkileştirilen otolog kornea epitel tabakası	Doku mühendisliği ürünü / Korneal lezyonlar
Allojenik plasenta kaynaklı mezenkimal benzeri hücreler	Somatik hücre temelli tedaviler / Kronik inflamatuvar hastalıklar
Otolog kemik iliği kaynaklı öncül hücreler	Doku mühendisliği ürünü / Kardiyovasküler hastalıklar
Göbek kordon kanı hücreleri	Doku mühendisliği ürünü / Hematoloji-onkoloji hastalıkları
Otolog osteoprogenitör hücrelerin tek başlarına veya üç-boyutlu biyobozunur iskele ile kullanımı	Doku mühendisliği ürünü – Hücre ekilmiş biyolojik iskele Kemik defektlerinin rejenerasyonu ve onarımı
Allojenik mezenkimal öncül hücreler	Doku mühendisliği ürünü / Kardiyovasküler hastalıklar
İnsan Langerhans adacıkları	Sınıflandırma kapsamına girmemektedir Otolog: Pankreatektomi operasyonları sonrası Allojenik: Tip 1 diyabet türlerinin tedavisinde

ATMP ÜRÜNLERİ VE KULLANIMI	Bağış	Tedarik	Test	İşleme	Saklama	Stoklama	Dağıtım
İnsan doku ve hücrelerinin insanlar üzerinde kullanımı	2004/23/EC						
İnsan doku veya hücre temelli tıp ürünlerinin insanlar üzerinde kullanımı	2004/23/EC			1394/2007			
Hayvansal doku ve hücre temelli tıp ürünlerinin insanlar üzerinde kullanımı	1394/2007						

ÖNERİLER ve UYARILAR

Hücre tedavilerini ve ilgili politikaları doğrudan veya dolaylı etkileyebilecek bazı hususlar aşağıda sıralanmıştır:

- Gerçekleştirilecek çalışmaların güvenilir ve etkin biçimde işlemlerini sağlayacak ana unsur bilim insanlarıdır.
- Günümüzde, araştırmacılar hasta kitlesinin ve hasta yakınlarının beklentileri doğrultusunda psikolojik baskı altındadırlar. Bu baskı bilim insanlarını bazen yanlışlara sürükleyebilmektedir.
- Hasta kitlesinin beklentilerine paralel olarak bilim insanlarının, klinik araştırmacıların, kurumların ve devletlerin yenilikçi hücre tedavileri ve kök hücre alanında öncü olma istekleri çalışmaların seyrini etkilemektedir.
- Bütün bu beklentileri karşılamak üzere gerek ülkemizde gerekse diğer ülkelerde bazen güvenilir/etkin sonuçlar elde edilmeden hastalara erken umutlar verilebilmektedir. Etkinliği ve güvenilirliği henüz kanıtlanmamış bir uygulamanın hayata geçirilmesi tabiidir ki, kabul edilemez. Ancak 8-10 yıl gibi bir sürede geliştirilebilecek tedavi seçenekleri ile ilgili dile getirilen erken vaatlerle kamuoyunun yüksek beklentiler içerisine sokulması, bilim dünyasının halkla ilişkiler alanında kaçınması gereken bir durumdur. Bilimsel araştırma veya tedavi geliştirme aşamasında öncelikli olarak ekonomik beklenti içinde olunması, süreci olumsuz etkileyebilecek önemli bir unsurdur. Öte yandan, hücre tedavisi geliştirme çalışmaları, ilaç firmalarının bu alana girmesiyle hızlanabilmektedir. Özellikle, Faz-I ve II'yi takip eden ileri aşama klinik araştırmaları özel sektör tarafından üstlenilmediğinde, bilimsel yeniliklerin hayata geçirilmesi ne yazık ki mümkün olamamaktadır.
- Özgün bilimsel teknolojileri geliştiren bilim insanlarının, emek ve eserlerinin fikri mülkiyetlerine sahip olması; bilimsel bulgu ve gelişmelerin hastalara ne şekilde yansıtılacağı gibi hususlar, tartışmalı konular arasındadır.
- Bilim insanlarını yanlışla sürükleyebilecek hususlar arasında, kontrolsüz ego ve öncü olma hırsıyla gerçekleşen şiddetli bilimsel rekabet gelir. Araştırma bütçelerine kaynak sağlamak ve iş güvencesini devam ettirmek için büyük rekabet şartlarında, yüksek etki faktörlü ve ilgi uyandıran yayınların hızla üretilme çabası, bazen bilginin çarpıtılmasına, bilimsel sahteciliğe ve intihal olaylarına yol açabilmektedir.

Bilim ve tıp etiği ihlallerinin bilim dünyasında beklenmedik derecede üzücü sonuçları olabilmektedir.

Kök hücre alanının dünyada önder ve saygın bilimsel kuruluşu olarak kabul edilen Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği (ISSCR), bilimsel araştırmaların kalitesinin yükseltilmesi, yukarıda sözü edilen risk ve tehditlerin en aza indirilmesi, hastalarla ilgili bazı kritik hususların irdelenmesi vb. konularda faaliyet göstermektedir. Bu kapsamda, hasta el kitapları yayınlamak hastaları doğru merkezlere yönlendirmekte, bilimsel gelişmelerle ilgili önemli hususları kamuoyu ile paylaşmaktadır (44).

KAYNAKLAR

1. Lanza R, Gearhart J, Hogan B *et al.*, Editors (2009) “*Essentials of Stem Cell Biology IInd Ed.*” Academic Press, ISBN 978-0-12-374729-7.
2. Elçin, Y.M. (2009) “Embriyonik kök hücreler” *Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar, TÜBA Raporları* 20: 23-28, ISBN: 978-9944-252-29-4.
3. Elçin YM (2010) “Kök hücre kaynakları: Embriyonik kök hücreler” *TÜBİTAK Bilim ve Teknik* - Haziran 2010, 511: 40-41.
4. Lynch J (2011) “What are stem cells? Definitions at the intersection of science and politics” Tuscaloosa, AL: University of Alabama Press.
5. Barnes DWH, Loutit JF (1954) “What is the recovery factor in spleen?” *Nucleonics* 12: 68-71.
6. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE (1963) “Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells” *Nature* 197(4866): 452-4.
7. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE (1963) “The distribution of colony-forming cells among spleen colonies” *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 62(3): 327-36.
8. Fridenstein A, Cailakhian RK, Lalykina KS (1970) “Fibroblast-like cells in cultures of guinea pig hematopoietic” *Tsitologiya* 12(9): 1147-55.
9. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, vd. (1974) “Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in-vitro colony assay method” *Experimental Hematology* 2(2): 83-92.
10. Caplan AI (1991) “Mesenchymal stem cells” *Journal of Orthopaedic Research* 9: 641-50.
11. Caplan AI (1994) “The mesengenic process” *Clinics in Plastic Surgery* 21: 429-35.
12. Caplan AI, Sorrell JM (2015) “The MSC curtain that stops the immune system” *Immunology Letters* doi:10.1016/j.imlet.2015.06.005.
13. Evans M, Kaufman M (1981) “Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos” *Nature* 292 (5819): 154-6.
14. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, vd. (1998) “Blastocysts embryonic stem cell lines derived from human” *Science* 282(5391): 1145-7.
15. Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, vd. (2006) “Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres” *Nature* 444: 481-5.
16. Takahashi K, Yamanaka S (2006) “Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors” *Cell* 126(4): 663-76.
17. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, vd. (2007) “Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors” *Cell* 131(5): 861-72.
18. Yamada M, Johannesson B, Sagi I, vd. (2014) “Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells” *Nature* 510(7506): 533-6.
19. Nature News (2014) “Next-generation stem cells cleared for human trial” doi:10.1038/nature.2014. 15897.
20. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW “Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy” *New England Journal of Medicine* 1957; 257: 491.
21. İnanç B, Elçin AE, Elçin YM (2009) “In vitro differentiation and attachment of human embryonic stem cells on periodontal tooth root surfaces” *Tissue Engineering Part A* 15(11): 3427-35.
22. Harding J, Mirochnitchenko O. (2014) “Preclinical studies for induced pluripotent stem cell-based therapeutics” *Journal of Biological Chemistry* 289(8):4585-93.
23. Odabaş S, Elçin AE, Elçin YM (2014) “Isolation and characterization of mesenchymal stem cells” *Bone Marrow and Stem cell Transplantation, Methods in Molecular Biology* 1109: 47-63.
24. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, vd. (2005) “Clarification of the nomenclature for MSC: the international society for cellular therapy position statement” *Cytotherapy*, 7: 393-5.
25. Caplan AI (2007) “Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine” *Journal of Cellular Physiology* 213(2): 341-7.
26. Elçin YM, Editor (2003) “Tissue Engineering, Stem Cells and Gene Therapies” AEMB Series: 534, NY & London, Kluwer-Plenum, ISBN 0-306-47788-2.
27. Elçin YM (2004) “Stem cells and tissue engineering” *Advances in Experimental Medicine and Biology* 553: 301-16.
28. Elçin YM (2010) “Sentetik organların oluşturulması” *TÜBİTAK Bilim ve Teknik* - Haziran 2010, 511: 46-47.
29. Elçin YM (2009) “Klinik doku mühendisliği” *Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar, TÜBA Raporları* 20: 93-98, ISBN: 978-9944-252-29-4.
30. Doğan A, Parmaksız M, Elçin AE, Elçin YM (2015) “Extracellular matrix and regenerative therapies from the cardiac perspective” *Stem Cell Reviews and Reports* doi: 10.1007/s12015-015-9641-5.
31. Binnet MS, Başarır K, Emin N, Yörübulut M, Elçin YM (2010) “Recent applications of cellular therapy in orthopedic surgery” *Journal of Cellular Therapy and Regenerative Medicine* 1(1): 17-22.
32. Elçin YM (1998) “Tissue engineering of liver” *Biomedical Science and Technology: Recent Developments in the Pharmaceutical and Medical Sciences*, Springer, pp.109-16.
33. Elçin YM (2006) “27.Bölüm- Ürolojide doku mühendisliği ve gen tedavisi” *Temel Üroloji 2. Baskı*, Ed. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, Güneş Tıp, pp. 1061-76, ISBN 975-277-135-1.
34. İnanç B, Elçin AE, Elçin YM (2006) “Osteogenic induction of human periodontal ligament fibroblasts under two and three-dimensional culture conditions” *Tissue Engineering* 12(2): 257-66.
35. İnanç B, Elçin YM (2011) “Stem cells in tooth tissue regeneration-challenges and limitations” *Stem Cell Reviews and Reports* 7: 683-92.

36. Koç A, Finkenzeller G, Elçin AE, Stark GB, Elçin YM (2014) "Evaluation of adenoviral vascular endothelial growth factor-activated chitosan/hydroxyapatite scaffold for engineering vascularized bone tissue using human osteoblasts: In-vitro and in-vivo studies" *Journal of Biomaterials Applications* 29(5): 748-60.
37. Durkut S, Elçin AE, Elçin YM (2015) "In-vitro evaluation of encapsulated primary rat hepatocytes pre- and post-cryopreservation at -80°C and in liquid nitrogen" *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology* 43(1): 50-61.
38. Atala A, Bauer SB, Soker S, vd. (2006) "Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty" *The Lancet* 367(9518): 1241-6.
39. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, vd. (2008) "Clinical transplantation of a tissue-engineered airway" *The Lancet* 372(9655): 2023-30.
40. Gomez-Barrena E, Sola CA, Bunu CP (2014) "Regulatory authorities and orthopaedic clinical trials on expanded mesenchymal stem cells" *International Orthopaedics* 38(9): 1803-9.
41. Badylak SF, Weiss DJ, Caplan A, vd. (2012) "Engineered whole organs and complex tissues" *The Lancet* 379 (9819): 943-52.
42. Parmaksız M, Elçin AE, Elçin YM (2015) "Decellularization of bovine small intestinal submucosa and its healing of a critical-sized full-thickness skin defect, alone and in combination with stem cells, in a small rodent model" *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* doi: 10.1002/term.2071.
43. Parmaksız M, Doğan A, Odabaş S, Elçin AE, Elçin YM (2015) "Clinical applications of decellularized extracellular matrices for tissue engineering and regenerative medicine" *Biomedical Materials* (in press).
44. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) "Hasta El Kitabı-Türkçe Çevirisi" <http://www.closerlookatstemcells.org/docs/default-source/patient-resources/patient-handbook---turkish.pdf?sfvrsn=4>.

OTURUM - I

KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARINDA BİYOETİK BOYUT, FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI ve TEDAVİ DENEMELERİNE HUKUKİ BAKIŞ

Oturum Başkanları

Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN

TÜBA Asosye Üyesi

TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Yürütücüsü

Ankara Üniversitesi, Kök Hücre Enstitüsü Müdür Yardımcısı

Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN

TÜBA Asli Üyesi

TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi

Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi

Genetik ve Biyomühendislik Bölümü Başkanı



Prof. Dr. Tayfun ÖZÇELİK

TÜBA Konsey Üyesi

Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilkent/Ankara

tozcelik@bilkent.edu.tr

KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARINDA ÜLKEMİZDE ve DÜNYADA YASAL DÜZENLEMELER

İnsan blastosistlerinden embriyonik kök hücre hatları ilk kez 1998 yılında University of Wisconsin-Madison araştırmacılarından James A. Thomson tarafından elde edilmiştir. Bunun ardından tüm dünyada kapsamlı etik tartışmalar başlamış, pek çok ülkede embriyonik kök hücrelerinin eldesi ve kullanımı hususunda yasal düzenlemelerin yapılması yoluna gidilmiştir. Burada konuyla ilgili Ülkemizdeki ve dünyadaki mevcut durum ele alınacaktır.

Embriyonik kök hücre çalışmalarını ilgilendiren yasal düzenlemeleri tarihi bir perspektif ile incelerken klonlama ile ilgili yasal düzenlemeleri de göz önünde bulundurmaliyiz. Tüm dünyada insanlarda klonlamanın yasaklanması hususunda ortak bir görüş bulunurken araştırma amaçlı embriyonik kök hücre eldesi hususunda farklı görüşler vardır. Konu o kadar hassastır ki, 2005 yılında İtalya’da kapsamlı tartışmaların yaşandığı bir referandum yapılmıştır. Yine Amerika Birleşik Devletleri’nde konu önemli bir politik tartışma maddesidir. Önemi nedeniyle Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Avustralya gibi pek çok ülkede konu cumhurbaşkanları tarafından oluşturulan komiteler tarafından ele alınmakta ve bunun yanında parlamentolarında incelenmektedir. Ülkemizde de Türkiye Bilimler Akademisi ve bunun yanında Sağlık Bakanlığı konuyla ilişkili çalışma grupları oluşturmuşlardır.

Embriyonik kök hücre çalışmalarının etik açıdan tartışma yaratmasının temelinde yatan ana nedenlerden bir tanesi hiç kuşkusuz ki “Yaşam ne zaman başlar?” sorusuna henüz bilim çevreleri tarafından açık bir yanıt verilememesidir. Yaşamın eşey hücrelerinin birleşmesi ile başladığını savunanlar olduğu gibi çeşitli embriyolojik gelişim dönemlerini yaşamın başlangıcı olarak niteleyen görüşler de vardır. Yaşamın başlangıç anını gametlerin birleşmesi olarak kabul eden görüş, araştırma amaçlı kök hücresi eldesi için blastosistlerin feda edilmesinin etik açıdan kabul edilemeye-

cek temel bir problem olduğunu ileri sürmektedirler. Çünkü eşey hücrelerinin birleşmesi ile eşgüdümlü, sürekli ve aşamalı bir gelişim süreci başlamıştır; blastosist basit bir hücre yığını olarak nitelenemez. Zigot eşey hücrelerinin birleşmesi ile yaşama hakkını elde etmiştir. Üçüncü şahıslara olası yarar sağlayabilecek hiçbir girişim için bu hak elinden alınamaz. Bu nedenle embriyonik kök hücre araştırması için blastosistler yok edilemezler. Bu görüşe karşı olan çevreler ise rejeneratif tıp ve bunun yanında canlılığın temel kuramlarının belirlenmesi araştırmalarında embriyonik kök hücrelerinin son derece değerli bilgileri sunabileceğini, bugün bir sır olan pek çok temel biyolojik mekanizmanın embriyonik kök hücreleri marifeti ile çözülebileceğini vurgulamaktadırlar.

Bu bilgilerin ışığında embriyonik kök hücrelerinin araştırma amaçlı kullanımı ile ilgili yasal düzenlemeleri yedi ana gruba ayırabiliriz:

1. Etik kurul izni ile embriyolojik gelişimin 14. gününe dek blastosistlerden embriyonik kök hücresi eldesinin serbest olması;
2. In-vitro fertilizasyon sonucu elde edilen fakat rahime aktarılmayan fazla embriyoların etik kurul izni ile kullanılabilmesi;
3. “Fetus çiftçiliği” olarak ifade edilen ticarileşmenin sakıncaları nedeniyle tespit edilecek belirli bir tarih öncesinde in-vitro fertilizasyon ile elde edilmiş ve halen dondurulmuş durumda bulunan embriyoların ilgili etik kurulların ve ebeveynlerin izni ile kullanılabilmesi;
4. Kamu sektörünün desteği ile embriyonik kök hücre eldesini yasaklayan fakat belirli bir tarihten önce oluşturulan embriyonik kök hücrelerinde araştırmaların yapılmasına izin verilmesi;

5. Yurt dışından ithal edilen embriyonik kök hücreler üzerinde araştırma yapılmasına izin verilmesi;
6. Embriyonik kök hücrelerinin eldesinin yasak olması;
7. Embriyonik kök hücrelerinin hem eldesi, hem de mevcut embriyonik kök hücre hatlarında araştırmaların yasaklanması.

sıralanan kaynakların dışındaki kaynaklardan elde edilen insan embriyonik kök hücrelerinin kullanıldığı araştırmaların finansmanı kamu tarafından yapılmamalıdır.

Dünyadaki gelişmelere paralel olarak, embriyonik kök hücre hatlarının eldesi ve/veya bu hücre hatlarının kullanımı ile yürütülecek bilimsel araştırmaları düzenleyen bir yasaya Ülkemizin âcil gereksinimi bulunmaktadır.

Halen dünyada bulunan mevcut embriyonik kök hücre hattı sayısının artırılması gerektiği düşünülmektedir. Pek çok bilim insanı bu hatların mevcut teknolojilerin gerisinde teknolojilerle elde edildiklerini ve bu nedenle kalite düzeylerinin düşük olduğunu ileri sürmektedir. Bunun yanında, besleyici hücre tabakasıyla ilgili önemli sorunlar olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenlerle, 2009 yılının ilk çeyreğinde önemli bir politika değişikliği sonucu embriyonik kök hücre araştırmalarının en yoğun düzeyde yapıldığı Amerika Birleşik Devletleri'nde bir Başkanlık karnamesi ile embriyonik kök hücre eldesinin kamu tarafından finansmanı üzerindeki yasağın koşullu olarak kaldırılması çalışmaları başlamıştır. Buna göre, gerekli yasal koşulların sağlanması durumunda, in-vitro fertilizasyon sonucu elde edilen fakat rahime aktarılmayan fazla embriyoların kök hücre üretiminde kullanılabilmesi mümkün olabilecektir. Konuyla ilgili yasal düzenlemelerin, yönerge ve yönetmeliklerin hazırlanması için Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health - NIH) görevlendirilmiştir. NIH'in kamuoyunun görüşüne sunduğu tasarının ana maddeleri aşağıda sunulmuştur:

- In-vitro fertilizasyon sonucu elde edilen fakat rahime aktarılmayan fazla embriyoların kullanılması yoluyla embriyonik kök hücre üretimini içeren araştırmalar kamu tarafından finanse edilebilecektir.
- Erişkin kök hücreleri ve uyarılmış pluripotent kök hücrelerinin kullanıldığı insan kök hücre araştırmalarının kamu tarafından finansmanı devam edecektir.
- Araştırmalarda kullanılmak üzere üretilecek insan embriyonik kök hücrelerinin eldesi sürecinde uyulması gereken şartlar ve hastalardan alınması gereken bilgilendirilmiş onam ile ilgili prosedürler bir yönerge ile belirlenmelidir.
- Somatik hücre çekirdek transferi, partenogenez ve araştırma amaçlı üretilen in-vitro fertilizasyon embriyoları da dâhil olmak üzere yukarıda



Prof. Dr. Yeşim IŞIL ÜLMAN
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı, İstanbul
yesimul@yahoo.com

KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI VE BİYOETİK

Ahlak, Etik, Biyoetik: Temel Kavramlar

Etik kelimesi kullanıldığında, genellikle, ilk akla gelen sözcük ahlaktır. Ahlak ile etik kavramları bazen birbirini yerine kullanılır; bu tamamen yanlış olmamakla ve bazı durumlarda anlaşılır olmakla birlikte, etik ve ahlak birebir aynı kavramlar değildir. Ahlak, belirli bir dönemde belli insan topluluklarının benimsenmiş olan, bireylerin birbirleriyle ilişkilerini düzenleyen törel davranış kurallarının, yasalarının, ilkelerinin toplamıdır (1). Etik, insanın ahlakî yönünün düşünsel, felsefi analizidir. Etik, ahlakî davranışın yapısını, ahlakî deneyimlerin niteliğini, ahlakın hem evrensel özelliğini, hem de toplumdan topluma farklılıklar gösteren ve zaman içinde değişen özelliklerini inceler. Etik, ahlak konusunda, geçmiş, şu an ve geleceğe ilişkin karar ve eylemlerin dikkatli ve sistematik bir biçimde düşünülmesi ve çözümlenmesi ile uğraşır. Ahlak, insanların karar ve eylemlerinin değersel boyutudur. Ahlakın dili ‘haklar’, ‘sorumluluklar’ ve ‘erdemler’ gibi isimler ve ‘iyi’ ve ‘kötü’, ‘doğru’ ve ‘yanlış’, ‘adil’ ve ‘adil olmayan’ gibi sıfatlar içerir. Bu tanımlamalara göre etik birincil olarak bilmekle ilgili iken, ahlak yapmakla ilgilidir. Aradaki ilişki, etiğin, insanların belli bir yönde karar vermesi veya eylemesi için akla yatkın bir ölçüt sağlamaya çalışmasıyla kurulur (2). Tıp etiği, etiğin, tıbbî uygulamada karşılaşılan değer sorunlarını, değer çatışmalarını, ikilemleri inceleyerek, çözümlenmeye çalışan uğraş alanıdır.

Biyoetik ise, etiğin yüzyıllardır gelişen birikimine yaslanmakla birlikte, son otuz yılda yaşam ve sağlık bilimlerindeki hızlı gelişmeleri, değer boyutuyla dengelemek üzere geliştirilen kapsayıcı bir disiplindir. Tüm canlılar, yani, insanlar, hayvanlar ve geniş anlamda çevre, biyosfer kapsamında ortaya çıkan değer sorunlarının, ikilemlerin çözümlenmesiyle uğraşan, etiğin uygulamalı alanıdır (3). Klinik uygulamada değer çatışmaları ve ikilemlerin çözümünün yanı sıra, tıpta, biyomedikal araştırmalarda, yaşam bilimleri teknolojilerinde, ahlakî, yasal, siyasî ve sosyal meseleler biyoetiğin ilgi alanlarındandır. Biyoetiğin başlıca üç çalışma alanı vardır.

İlki, bilim insanlarının ve hekimlerin mesleki yükümlülükleri ve sorumlulukları gibi meslekî değerleri, kuramsal ve uygulamalı olarak inceleyen akademik biyoetiktir. Biyomedikal bağlamda değerli, iyi, doğru nedir, sorularının yanıtını arar ve bu kaygıları sistematik biçimde irdeler. İkinci olarak, kamu politikaları ve hukuk ile biyoetiğin ilişkisini ele alır; yaşam bilimleri/tıp araştırmalarının ve klinik uygulamaların yasal olarak düzenlenmesinde, yerel ve uluslararası düzlemde hukukî ve bağlayıcı sözleşme, bildirge, kodlar ve yapıların işleyişini inceler. Biyoetiğin üçüncü çalışma alanı, klinik etikdir; hasta bakımını geliştirmek, hastaya daha iyi hizmet vermek amacıyla, biyoetiğin klinik uygulamalarla ilişkisine odaklanır. Aslında bu üç temel alan birbiriyle ilişkili ve bağlantılıdır. Klinik biyoetik, biyoetikçilerle klinisyenlerin birlikte çalıştıkları, çok disiplinli bir uğraş dalıdır (4).

Yenileyici (Rejeneratif) Tıp

Tıpta yeni gelişmekte olan teknolojiler, biyoetiğin, anılan üç yönüyle birden, ilgilendiği konulardandır. Yeni gelişen teknolojilerinden olan rejeneratif (yenileyici) tıp, son yıllarda, gerek bilimsel uygulamaların niteliği gerek araştırma fonlarının tahsisi gerek bu bağlamdaki politik tartışmalar, gerekse basında bolca rastlanan “mucize” tedavi haberleri ile hem bilim çevrelerinin hem de kamuoyunun ilgisini çeken konulardan olmuştur.

Yenileyici (Rejeneratif) tıp, konjenital anomaliler, hastalıklar, travmalar ve yaşlanmadan ötürü hasar görmüş hücre, doku veya organların, fonksiyonlarını yeniden kazanmak üzere, tıbben, onarma, yerine koyma, yenileme, yeniden oluşturma, yeniden üretmeye odaklanan, disiplinler arası bir araştırma ve klinik uygulama alanıdır. Artık gelenekselleşmiş organ nakli teknolojilerinin ötesinde; çözünebilir moleküller, gen tedavisi, kök hücre nakli, doku mühendisliği, hücre ve doku tiplerinin yeniden programlanması gibi tekniklerden yararlanır. Organ nakli tedavilerinden farklı olarak, bir başka bedenden, doku ve organ aktarılması

yerine, insanın bedensel potansiyelini harekete geçirecek, in-vivo (canlı bedende) dokunun yenilenerek onarılmasını sağladığı için, organ nakli tedavilerinin de ötesine geçmiştir. Genetik, moleküler biyoloji, malzeme bilimi, kök hücre biyolojisi, gelişimsel biyoloji ve doku mühendisliği yenileyici tıbbı katkıda bulunurlar. Doku mühendisliğinde araştırmacılar, hücreleri, yapı iskelesi (scaffold) ile, çözünebilir molekülleri büyütmeye ve geliştirmeye yönlendirerek, yeni doku ve organlar üretmeye çalışırlar (5). Bu yeni tıp teknolojilerinin, dünyada, diyabet, otoimmün hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok hastalık grubunu tedavi etme potansiyeli taşıdığı öngörülmektedir.

Aydınlatılmış Onam, Muhtemel Yarar ve Zararın Değerlendirilmesi

Bu araştırmaların yürütülmesinde insana zarar vermemek, yararını sağlamak, insanın onuruna bedensel ve manevî bütünlüğüne saygı duymak, hastayı aydınlatmak, bilgilendirmek, iznini almak, mahremiyetini koruyarak, meslekî gizliliğe, hasta mahremiyetine uymak, eşitlik ve hakkaniyetle davranmak, ayrımcılık damgalama yapmamak, insan sağlığını, yararını öncelemek, meslekî dayanışmaya önem vermek gibi biyoetik değerleri korumak gerekir.

Yenileyici tıp / kök hücre tedavilerinde, her derde devâ mucizevî tedavi biçiminde tanıtılarak, bilimsel olarak yapılabilecek olanın ötesinde aldatıcı ümitlerle insanın yanıltılmaması önemlidir. Bunun için öncelikle, yapılacak araştırmanın ya da uygulanacak tedavinin bilimsel dayanağı ve geçerliği sağlam ve kuvvetli olmalıdır. Zira bu tedaviler genellikle, henüz, araştırma safhasında yenilikçi tedaviler veya tedavi denemeleridir; önceden tahmin edilerek, kestirilemeyecek neticelere yol açabilirler. Araştırmaya başlanarak, hastada uygulanmadan önce, araştırmanın bilimsel geçerliği, güvenilirliği çok iyi tasarlanmalı ve gerekelendirilebilmelidir. Öncelikle ister bilimsel ilerlemelere katkıda bulunmak isteyen sağlıklı katılımcı isterse bu uygulama ya da tedaviden yarar görmeyi uman hasta olsun, araştırmada / tedavide yer almak isteyen kişinin hiç bir baskı ya da etki altında kalmadan, gönüllü olarak o araştırmaya katılması şarttır. Gönüllü katılımcının, bilimsel olarak doğru, yerinde ve kapsamlı olarak, işlem hakkında tam olarak dürüstlikle aydınlatılması; tedavinin olası yarar ve riskleri konusunda tam olarak bilgilendirilmesi; izni, onayı olmadan araştırma ve tedavinin başlatılmaması gerekir. O araştırmada muhtemel zararların, risklerin, beklenen yarardan daha fazla olduğu durumlarda, yarar zarar değerlendirmesi yapılarak, riski yüksek olduğu öngörülen araştırmadan dikkatle geri durulması önemlidir. Aydınlatma ve bilgilendirme sürecinde ka-

tılımcıya, onam vermiş olmakla birlikte araştırmanın herhangi bir safhasında onamını gere çekebileceğini de önceden bildirmek önemlidir. Burada gözetilen biyoetik ilke, insan sağlığı ve yararının, esenliğinin öncelenmesidir.

Hastanın Karar Verme Yeterliği

Kök hücre ve tüm yenileyici tıp araştırmalarında, beyni hedefleyen tedavilerde hastanın bilişsel fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilenmiş olabileceği, bu tedavilerden yarar görmeyi uman hastaların aynı zamanda nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip olabilecekleri, bu durumun ise hastanın karar verme yeterliğini etkileyebileceği (6) unutulmamalıdır. Karmaşık tedavi süreçlerini ya da uygulamalarını hastanın anlayacağı basitlikte ve netlikte anlatmak zor olabilir. Bununla birlikte klinisyenler tam dürüstlikle ve açıklıkla yapılacak işlemleri, uygulamaları veya tedavi biçimini hastaya anlatmak ve anladığından emin olmak, bunu hasta ile kurulan iletişimde sınamak sorumluluğunu taşırlar. Hasta üzerinde bu tür tedavilerin mucizevî etkileri olduğu yanlışlamasını yaratmamak ta bu sorumluluğun parçasıdır.

Kök Hücre

Kök hücreler, embriyonlardan, ekstra-embriyonik yapılarından (göbek kordonu, plasenta, amniyon sıvısı) ve erişkin dokulardan elde edilmekte; elde edildikleri kaynağa bağlı olarak farklılaşma kapasiteleri ve etkinlikleri değişmektedir.

Embriyonik kök hücrelerin kaynağı, in-vitro fertilizasyon (IVF) kliniklerinde döllenmiş ve araştırma amaçlı olarak bağışlanmış embriyonlardır. Fetal kök hücreler, göbek kordon kanından ve gebeliğin istemli ya da istemsiz olarak sonlanması sonucu fetal dokudan elde edilmektedir. Birçok erişkin dokuda var olan erişkin kök hücreleri ise, genellikle bulundukları dokunun onarımını ve sürekliliğini sağlama işlevi görmektedir (7).

Kemik iliği, yağ, kas veya sinir dokusu gibi farklılaşmaya uğramış dokuda bulunan erişkin kök hücreler, multipotent özelliktedir. Yani birden çok hücre tipine dönüşebilirler, ancak vücutta bulunan her hücreye dönüşemezler. Mesela kemik iliği hücreleri alyuvarlara (eritrositlere) ya da akyuvarların (lökositlerin) farklı tiplerine dönüşebilirler. Dört-beş günlük embriyonun iç hücre kitlesinden elde edilen kök hücreler ise pluripotenttir, yani vücutta herhangi bir doku tipini oluşturabilirler (8).

Diğer yandan, insan embriyonundan kök hücre alınması ahlâken tartışmalı bir durumdur; çünkü embriyondan kök hücre elde edilebilmesi, embriyonun yı-

kılması, yok edilmesi anlamına gelir (9). Kök hücre araştırmalarında, kısırlık (infertilite) tedavisinde, suni dölleme işlemleri sonrasında artan, geride kalarak araştırma için bağışlanan embriyonlardan yararlanılmaktadır. Burada ahlâken tartışmalı olan durum, embriyonun, insan kaynaklı bir ürün olduğu ve canlılık potansiyeli taşıdığı için etik açıdan ona saygıyla yaklaşılması gereğidir. Bir başka deyişle, salt üzerinde araştırma yapmak üzere embriyonun çoğaltılması, insan kaynaklı bir biyolojik ürüne onu araçsallaştıran biçimde muamele edilmesi anlamına gelir ve etik açıdan savunulamaz olan bir durumdur. Embriyonların kök hücre tedavisi ve araştırmalarında bu şekilde kullanılmasının etik yönüyle haklı çıkarılabilmesi için, uygun aydınlatma ve bilgilendirme süreçlerinden sonra izin alınarak, bağışlanmış embriyonun, tıbbi tedavi amaçlı olarak, insan sağlığı, yararı için kullanılması ölçütleri geçerlidir.

Embriyonun Ahlakî Statüsü

Kök hücre araştırmalarının etik yönü incelenirken, en hassas noktalardan biri, embriyonun ahlakî statüsü, kimliği, kişiliği meselesidir. Oysa, prenatal dönemde embriyonun konumu, niteliği, kimliği, bir insan bireyi ile eşit kimlikte kabul edilip edilemeyeceği, edilecekse bunun hangi gelişim aşamasında olacağı tartışmalı bir konudur. Bu soruya verilen tek bir cevap yoktur. Aksine farklı görüş ve yaklaşımlar ileri sürülmüştür. Bir kesim, dölleme anından itibaren embriyonun yaşayan bir birey gibi kişilik haklarını kazandığını, ona bir kişi imiş gibi muamele edilmesi gerektiğini savunur. Bu sava göre henüz birkaç hücreden ibaret bir embriyonun, erişkin birey ile aynı haklara sahip olduğu ileri sürülür. Bu fikrin, karşı ucundaki görüş ise doğum anına kadar fetüsün birey kabul edilemeyeceğini savunur. Hatta yeni doğanın bile, çevresinin tümüyle farkında olan, kendi hakkında özgür iradesiyle bilinçli olarak karar verebilen, tümüyle özerk bir birey olarak kabul edilemeyeceğini de öne sürer. Bu iki uçtaki fikrin arasında çeşitli farklı görüşler yer alır (10). Fetüsün kadın rahmi dışında varlığını sürdürebilecek gelişim evresine ulaşmış olmasını kriter alan görüşler de vardır. Amerika Birleşik Devletleri Yüksek Mahkemesi “Roe Wade’e Karşı” davasında, fetüsün anne rahmi dışında canlılığını sürdürmeyi başaracağı gelişim aşamasını, birey haklarının oluşması için belirleyici bir sınır kabul etmiştir. Bu da genellikle fetüste belli fizikî gelişim işaretlerinin görüldüğü, gebeliğin 24-28. haftasına denk gelir, fetüsün anneden bağımsız olarak dış ortamda yaşamayı başarabildiğini öngörmektedir. Ancak bu evrede bile fetüsün tıp teknolojisinin desteğine, ileri yoğun bakım koşullarına ihtiyacı vardır. Bazı yazarlar, embriyon üzerinde primitif çizgilerin (*primitive streaks*) oluştuğu, döllemenin sonraki 14-15. günde insan bireyi

Kabul edilebileceğini ileri sürerken, bazıları da insana özgü ayırıcı fiziksel özelliklerin gebeliğin sekizinci haftasında ortaya çıktığını savunurlar. Görüldüğü gibi prenatal yaşamda embriyonun manevî kişiliğine ve konumuna dâir fikir birliğine varılamamıştır (11). Bununla birlikte embriyon ve fetüsü taşıyan kadının kendi kişilik hakları, kendi bedeni üzerinde karar verme ve geleceğini belirleme hakkı, tıp etiği açısından insan onuru ve insan hakları bağlamında önemli ve önde gelen bir değerdir.

Kök Hücre Araştırmaları Bağlamında Embriyonun Ahlakî Statüsü

İnsan embriyonu, kök hücre değildir. İkisi, aynı, özdeş değildir. Ancak, kök hücre elde etmek üzere embriyondan yararlanılabilir. Embriyondan kök hücre, ilk kez, 1998 yılında, Wisconsin Üniversitesi’nde biyolog Jamie Thomson liderliğinde bir araştırmacı ekip tarafından izole edilmiştir. Bu başarı hemen bilim çevrelerinin dikkatini çekmiş; embriyonun, ahlakî konumu nedeniyle, federal fonların, kamu fonlarının bu araştırmalarda kullanılıp kullanılmayacağı meselesi de peşi sıra gündeme gelmiştir (12). Zirâ embriyonun ahlakî statüsü nedeniyle ona saygıyla yaklaşılması gerektiği düşünülerek, araştırma amaçlı olarak yapısının bozulmasına itirazlar yükselmiş, muhalefet ortaya çıkmıştır. Bu durum devlet politikalarını etkilemiş; bazı ülkeler embriyonik kök hücre kullanılmasını bu yüzden tamamen yasaklamışlar; bazıları sınırlı olarak izin vermişler, birkaç devlet ise herhangi bir düzenleme yapma gereği duymamışlardır. Bu bağlamda, kısırlık tedavisinde kullanıldıktan sonra artan embriyonların, bağış yoluyla kullanılması, salt kök hücre elde etmek için embriyonların kullanılmaması görüşü ağır basmıştır (13). Fertilite tedavisinden geriye kalan, artan fazla embriyonların imhâ edilmesi ya da dondurularak belirsiz süre ile saklanması yerine, tedavi amaçlı olarak bilimsel yöntemle insan sağlığı ve yararı için kullanılması etik olarak ta savunulur bir durumdur.

Embriyondan teknik olarak kök hücre elde edebilmek için, in-vitro koşullarda, döllemenin 5.-6. günde, blastosit evresinde embriyondan parça alınarak, laboratuvar ortamında beslenerek pluripotent safhada kalmaları sağlanmaktadır. Ardından, bu kültür ortamında kök hücreleri, sinir, atmakta olan kalp kası, kemik, kemik iliği, kıkırdak, insülin üreten hücrelere geliştirmek mümkün olmaktadır. Ancak tüm bu gelişmeler, yoğun tartışmaların yaşandığı bir süreçtir (14). Farklı ülkelerde farklı hukukî düzenlemeler ortaya çıkmakta, kamuoyu fikri ve kamu ahlakı yönünden hararetli tartışmalar yaşanmaktadır. Diğer yandan, Türkiye’nin de taraf olduğu, İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (*Oviedo Convention*) gereğince

klonlama yasaklanmıştır. Bu incelikli bilimsel teknikler ve teknolojiler hakkında, bilgi, malumat ve eğitimin yaygınlaşması, kamuoyunda şeffaf ve aydınlatıcı tartışmaların yürütülmesi, bilimsel ve değersel boyutlarıyla derinlemesine düşünülerek konu hakkında fikir üretilmesine ihtiyaç vardır. Zirâ, biyoetik ve tıp etiği insan yaşamını ve sağlığını incelemeyi ve korumayı, kişi özerkliğini ve karar verme hakkına saygı göstermeyi, meslekî bir sorumluluk olarak algılar ve savunur.

Yararın Paylaşılması, Ticarileşme

Kök hücre araştırmalarının etik boyutu hakkında bir mesele de patent, fikri mülkiyet haklarıdır. Bilimsel yenilikler ve ilerlemelerde sağlanan kazanımın insan yararı için paylaşılması etik açıdan önemlidir. Örneğin patent hakları, elde edilen bilimsel yenilik ve yararın ihtiyacı olan gruplara eşitlik ve hakkaniyetle ulaştırılmasında engel oluşturabilmektedir. Buna karşılık insanlık için son derece önemli bilimsel ilerleme ve yeniliklerin, bunu başaran ekiplerin, bilim insanlarının emeği ve liyâkati olarak teslim edilmesi, ödüllendirilmesi de araştırma etiğinin değerlerindedir. Patent ve fikrî mülkiyet haklarının insan yararının paylaşılması yönünde etik davranışa dönüşmesi bilim ahlakî ve biyoetik bir değer olarak önemlidir.

Çıkar Çatışmaları, Ticarileşme

Kök hücre araştırmaları gibi yeni teknolojik uygulamalar, ciddi kaynak transferi, maliyet gerektirir. Burada araştırmacı, laboratuvarlar, destekleyen kuruluşlar gibi paydaşlar arasında çıkar çatışmaları varsa açıklanmalıdır. Araştırmalarda insan kaynaklı biyolojik materyal kullanıldığı ve bu ürünlere saygıyla ve yaşamın değeri perspektifi ile bakılması önemlidir; bu nedenle, insan kaynaklı ürünler, adeta piyasada alınıp satılabilen meta gibi ticarileştirilemez. Kâr amacı nesnesi haline getirilemez.

Transplantasyon ve Kök Hücre

Yenileyici tıp teknolojisi (özelde kök hücre araştırmaları), hem geleneksel organ aktarımını hem de onun ötesinde, yerine koyma, yeniden üretme teknolojilerini birlikte kullanmaktadır. Hücre, doku, organ, biyogreftlerin nakli, organ aktarımına benzer etik meseleler ortaya çıkarmaktadır. Aktarılabilecek organın temini, vericinin haklarının korunması, her ikisi için de uygun aydınlatma ve bilgilendirme süreçleriyle onamın alınması, özel hayatın gizliliğine ve mahremiyetine saygı, risk ve zararın asgarî düzeyde tutularak yararın yükseltilmesi amacı, hastanın esenliğinin gözetilmesi değerleri korunmalıdır. Dondurulmuş embriyondan daha sonra kök hücre elde edilecekse, biyoetik açıdan, sahibinin onayıyla, bu ürünün anonimleştirilerek yararlanılması, bilgilerin kodlanarak saklanması

ve bilgilere erişimin sınırlı olması, meslekî gizliliğe uyulması önemlidir.

Sonuç

Yenileyici (rejeneratif) tıp teknolojisinin merkezinde yer alan kök hücre araştırmaları, insan yararının sağlanması ve bilimin ilerlemesi açısından, insanlığa geniş ufuklar açacak, insan ve toplum yararını, mutluluğunu arttıracak, tedavi yolları geliştirecek bir bilimsel araştırma ve uygulama alanıdır.

Bununla birlikte, yenileyici tıp tedavilerinde uygun ve özenli biçimde aydınlatılmış onamın alınması ilk gözetilecek değerlerdendir. Klinisyenler tedavinin içerdiği muhtemel riskleri, bu teknolojilerin yeni ve öngörülemeyen sonuçlar yaratabilecek olma özelliğini açıkça ve saydam biçimde anlatmalı ve hastayı bilgilendirmelidirler. Hastaya derinlemesine düşünme ve değerlendirme yapmak üzere yeterli zaman verilmelidir. Araştırmanın amacı gönüllü katılımcıya çok iyi açıklanmalı, yanlış anlamalara meydan verilmemelidir. Bu araştırmalara, ancak, diğer tedavi yolları tüketildikten sonra başvurulmalıdır. Başka tedavi yolları varsa hastalar bilgilendirilmelidir. Bilim insanları, klinisyenler, araştırmacılar, basında ve kamuoyunda karşılaşılabilecek mucize tedavi aldatmacalarına karşı hastaları uyarmalı ve onları güvenilir bilgi kaynaklarına sevk etmelidirler. Nörokognitif tedavilerde hastanın karar verme yeterliği dikkatle değerlendirilmelidir. Uygulamalarda kişinin (hastanın, gönüllü katılımcının) dünya görüşü, değer yargıları, fikirlerine saygılı, insan onuruna ve haklarına saygılı, ayırım gözetmeyen, damgalama, etiketleme yapmadan bireye saygı anlayışı ile yaklaşılmalıdır. Sağlık politikaları, kamu politikalarının, bu perspektifle, kamuoyunda, bilim çevrelerinde, uzmanlık derneklerinde sivil toplum örgütlerinde, meslek örgütünde, çok taraflı, geliştirici tartışma ve geliştirme süreçleriyle ilerleyerek oluşturulması; insan hakları hukuku ve evrensel etik ilkelerle şekillendirilmesi ve tıbbî uygulamalara, sağlık profesyonellerine, bu alanda çalışan bilim insanlarına ışık tutması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. UNESCO *Bioethics Core Curriculum*, Section 1: Syllabus, Ethics Education Programme, Sector for Social and Human Sciences, Division of Ethics of Science and Technology, Paris, France 2008, s.15-16.
2. *Dünya Tabipleri Birliği Tıp Etiği El Kitabı*, yazar: John R. Williams, 2005, çev. Murat Civaner, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 1. Baskı, 2006, s. 9-12.
3. UNESCO *Bioethics Core Curriculum*, Sector for Social and Human Sciences, Division of Ethics of Science and Technology, UNESCO Paris 2008, pp. 9-17.
4. Singer P, Viens A. Introduction, *The Cambridge Textbook of Bioethics*, edited by Peter A. Singer and A.M. Viens, Cambridge University Press, third printing 2009:1.
5. Greenwood HL and Daar AS. “Regenerative Medicine”, *The Cambridge Textbook of Bioethics*, edited by Peter A. Singer and A.M. Viens, Cambridge University Press, third printing 2009:153-154.
6. *Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeleri*, Türk Tabipleri Birliği Etik Kurulu, “Kök Hücre Araştırmaları ve Tedavilerine İlişkin Bildirge”, TTB Yayınları, Ankara, Birinci Baskı Mayıs 2010, s: 34-36.
7. Greenwood ve ark, a.g.e., s. 154
8. National Bioethics Advisory Commission 1999’dan aktaran: Shamoo AE ve Resnik DB, *Responsible Conduct of Research*, ‘Stem Cell’, Second edition, Oxford University Press, 2009, s. 313.
9. Shamoo, Resnik, ay.es, s. 314.
10. Harris J, *Hayatın Değeri*, çev. Süha Sertabiboğlu, Ayrıntı Yayınları, İstanbul 1998, s.31-36.
11. Türkiye Biyoetik Derneği Yaşamın Başlangıcı Hakkında Görüşü, haz. Yeşim Işıl Ülman, *Biyoetik Araştırmaları*, ed. YIÜlman, SV Genç, Türkiye Biyoetik Derneği yay. No. XVI, İstanbul 2012, s: 362-370.
12. Kahn, JP, Biotechnology, Bioscience: Human Embryonic Stem Cell Research, *Contemporary Issues in Bioethics*, , ed: T Beauchamp, L Walters, JP Kahn, A Mastroianni, 7th edition, Wadsworth, USA, 2008, s. 718-721.
13. Dresser, R, Stem Cell research: The Bigger Picture, *Contemporary Issues in Bioethics*, , ed: T Beauchamp, L Walters, JP Kahn, A Mastroianni, 7th edition, Wadsworth, USA, 2008,s. 723-724.
14. Warnock M ve Braude P, Research using preimplantation human embryos, *A Companion to Bioethics*, ed. H Kuhse, P Singer, Wiley-Blackwell, First edition UK, 2012, s: 492-493.



Şafak PAK BEYİN
Türk Patent Enstitüsü Patent Uzmanı
safak.pak@tpe.gov.tr

GEN ve KÖK HÜCRE BULUŞLARININ PATENTLENEBİLİRLİĞİ

1. Buluş ve Patent Kavramları, Gen ve Kök Hücre Buluşları

Buluş, teknolojinin her alanında çalışmakta olan insanların teknik sorunlara karşı sundukları çözüm önerileridir. Aynı teknik problemin her farklı çözümü de farklı bir buluşa konu teşkil etmektedir. Patent ise; patentlenebilirlik kriterlerine (yenilik, buluş basamağı, sanayiye uygulanabilirlik) sahip buluşlara genellikle 20 yıl süreyle verilen belge ve bu belgeyle patent sahibine tanınan bir haktır. Patent'in iki tür işlevi vardır: Tekel ve bilgi işlevi. Patent'in tekel işlevi sayesinde buluş sahibi patent korumasıyla ödüllendirilir ve buluş faaliyetleri özendirilir. Patent bültenlerinde yapılan yayın sonucunda teknik bilginin yaygınlaştırılması ve böylece ekonomik ve teknolojik gelişim sağlanması da patent'in bilgi işlevini açıklamaktadır.

Canlı yapısının işleyişinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte biyoteknoloji alanındaki çalışmalar hızlanmıştır. Canlı sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştirmedeki potansiyeli açısından gen ve kök hücre buluşları biyoteknolojik buluşlarda öne çıkmaktadır. Yine bu buluşlardaki Ar-Ge faaliyetleri, çeşitli iyileştirmeler de patente konu olmaktadır, ancak bu buluşların patentlenebilirliğine ilişkin tartışmalar da mevcuttur.

2. Gen Buluşlarının Patentlenebilirliğinin Hukuki Durumu

Amerika Birleşik Devletleri Patent Kanunu (35 U.S.C.) kapsamında, patentlenebilirlik değerlendirmesinin etik ve genel ahlaka uygunluk açısından yapılması hususunda özel bir hüküm bulunmamaktadır. 35 U.S.C. 101 sayılı madde hükmüne göre yeni ve faydalı süreçlere, makinelere, usullere veya maddelerin birleştirilmesine ilişkin buluş ve keşifler ile bu konularda yapılan geliştirmeler patent ile korunabilmektedir. Bu madde ABD Yüksek Mahkemesi tarafından alınan kararlarla "yapılan her şeyin patentlenebileceği" şeklinde bir içtihat olarak uygulanmaktadır. Ancak, son yıllarda ABD'de yeni düzenlemelere ihtiyaç duyulmuştur. Özellikle doğa kanunları/prensipleri/ürünleriyle alakalı patent başvurularında rehberlik et-

mesi adına ABD Patent ve Marka Ofisi çalışanlarınca kullanılmak üzere yeni bir inceleme kılavuzu (2014 Interim Guidance on Subject Matter Eligibility Under 35 U.S.C. 101) sunulmuştur. Kılavuzda, istemlerde yazılan DNA'nın doğada bulunduğu halinden belirgin bir farklılıkta olması gerektiğine dikkat çekilmiştir.

Avrupa'da ise biyoteknolojik buluşlar için 6 Temmuz 1998 tarihli "Avrupa Birliği Direktifi 98/44/EC" hükümleri uygulanmaktadır. Avrupa Birliği'nin bir kuruluşu olmamasına rağmen Avrupa Patent Ofisi (EPO) de 98/44/EC sayılı direktifi ve direktifteki hükümlerin birebir aynısı olan 26-34 sayılı Avrupa Patent Sözleşmesi (EPC) Uygulama Yönetmeliği hükümlerini uygulamaktadır. EPC ve EPC Uygulama Yönetmeliğine göre doğal ortamından izole edilen, daha önce doğada var olduğu halde teknik bir işlemle üretilen biyolojik materyal patentlenebilmekte, ancak, insan klonlama işlemleri, genetik kimliği değiştirme işlemleri patentlenememektedir. EPC Uygulama Yönetmeliği ve 98/44/EC sayılı direktifte ayrıca oluşumunun ve gelişiminin çeşitli aşamalarında insan bedeni ve bir gen dizisi veya kısmi gen dizisi de dahil olmak üzere, insan bedeninin öğelerinden birinin basit keşfinin, patentlenebilir bir buluş olmadığı, ancak, bir gen dizisi veya kısmi gen dizisi de dahil olmak üzere, insan bedeninden izole edilen ya da başka bir teknik işlem sonucunda üretilen bir öğenin, yapısı bu öğenin doğal olanıyla aynı olsa dahi, patentlenebilir bir buluş olabileceği belirtilmiştir.

Almanya, 98/44/EC sayılı direktifi kendi kanunlarında uygularken, fonksiyonun mutlaka istemlerde de belirtilmesi gerekliliğini şart koşmuştur. Böylece, verilen nükleik asidin madde/içerik koruması mümkün olmamakta, sadece kullanımı korunabilmektedir.

Japonya'da patentler ile ilgili işlemler 1959 tarihli Japon Patent Yasası'na göre yürütülmektedir. Söz konusu yasaya göre gen buluşları patentlenebilmektedir. Bu yasanın 2'nci maddesinin ilk fıkrasına göre buluş "doğa kanunları kullanılarak ileri düzeyde teknik fikirler yaratılması" olarak tanımlanmıştır. Bu buluş

tanımı doğadan elde edilen izole edilmiş genleri de kapsayacak kadar geniştir.

Birleşik Krallık'ın patent mevzuatında ise 98/44/EC sayılı direktifle uyumlu hükümler mevcuttur.

Ülkemizde ise diğer birçok ülkede olduğu gibi “keşifler” ve “insan, hayvan vücuduna uygulanacak cerrahi ve tedavi usulleri ile insan ve hayvan vücudu ile ilgili teşhis usulleri” buluş niteliğinde değildir. Ulusal mevzuatımızın ülkemizin ihtiyaçlarına uygun ve daha iyi işleyebilecek bir sistemin oluşturulması ve taraf olduğumuz çeşitli uluslararası anlaşmalarla daha uyumlu hale getirilmesi amacıyla hazırlanan, Türkiye Büyük Millet Meclisi (TBMM) Genel Kurulunda yasalaşmayı bekleyen 1/756 esas numaralı “Patent Haklarının Korunması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun Tasarısı”nda da konuyla ilgili aşağıdaki buluşların patent verilerek korunamayacağı belirtilmiştir:

- Oluşumunun ve gelişiminin çeşitli aşamalarında insan bedeni ve bir gen dizisi veya kısmi gen dizisi de dahil olmak üzere insan bedeninin öğelerinden birinin basit keşfi.
- İnsan klonlama işlemleri, insan eşey hattının genetik kimliğini değiştirme işlemleri, insan embriyosunun sınav ya da ticari amaçlarla kullanılması, insan ya da hayvanlara önemli bir tıbbi fayda sağlamaksızın hayvanlara acı çektirebilecek genetik kimlik değiştirme işlemleri ve bu işlemler sonucu elde edilen hayvanlar.

3. Kök Hücre Buluşlarının

Patentlenebilirliğinin Hukuki Durumu

Amerika Birleşik Devletleri patent kanununda, genel ahlaka uyumluluk konusunda çok açık bir madde bulunmamaktadır. Yüksek Mahkeme'nin 1980 tarihli Diamond v. Chakrabarty davasında almış olduğu karar ile canlı biyolojik maddelerin patentlenebilir olduğu içtihatı oluşmuştur.

Birleşik Krallık'ta ise insan embriyonik pluripotent kök hücreleriyle ilgili buluşların ticari kullanımları genel ahlaka aykırı olmadığına ilişkin bir uygulama mevcuttur.

Yakın tarihte Çin patent kanunundaki genel ahlaka aykırılık maddesine “temeli genetik kaynaklar olan buluşlar, söz konusu genetik kaynağa ulaşım ve kaynağın kullanımı herhangi bir kanuna veya yönetmeliğe aykırı ise patent ile korunamaz” ifadesi eklenmiştir. Bu ifadenin kök hücrelere ilişkin patentlenebilirliğe etkisi henüz belli olmasa da, gelecekte bu konuda patentlenebilirliği sınırlamak için kullanılabilir.

Ülkemizde, “Patent Haklarının Korunması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun Tasarısı”nda insan embriyosunun sınav ve ticari amaçlarla kullanılmasına ilişkin olan buluşlara patent verilemeyeceği belirtilmiştir.

Kök hücreye ilişkin EPC Uygulama Yönetmeliği ve 98/44/EC sayılı direktifte yer alan maddeler ise aşağıdaki Çizelge 1’de özetlenmiştir:

Çizelge 1. 98/44/EC sayılı direktifin kök hücreye ilişkin maddelerine genel bakış.

Direktif 98/44/EC	Yasal Metin	EPC'ye uygulaması
Madde 5(1)	Oluşumunun ve gelişiminin çeşitli aşamalarında insan bedeni ve bir gen dizisi veya kısmi gen dizisi de dahil olmak üzere, insan bedeninin öğelerinden birinin basit keşfinin, patentlenebilir bir buluş değildir.	Uygulama Yönetmeliği Madde 29 (1)
Madde 5(2)	Bir gen dizisi veya kısmi gen dizisi de dahil olmak üzere, insan bedeninden izole edilen ya da başka bir teknik işlem sonucunda üretilen bir öğenin, yapısı bu öğenin doğal olanıyla aynı olsa dahi, patentlenebilir bir buluş olabilir.	Uygulama Yönetmeliği Madde 29 (2)
Madde 6	Ticari kullanımı kamu düzeni veya ahlaka aykırı olan buluşlar patentlenebilir değildir:	EPC Madde 53 (a)
	(a) İnsan klonlama metotları	Uygulama Yönetmeliği Madde 28 (a)
	(c) Endüstriyel ve ticari amaçlar için insan embriyolarının kullanımı	Uygulama Yönetmeliği Madde 28 (c)

4. Davalar

4.1. Myriad Patentleri

Myriad Genetics şirketi, mutasyonları göğüs ve yumurtalık kanseri riskini arttırabilecek iki insan geninin (BRCA1, BRCA2) tam yerlerini ve sekanslarını tespit etmiş ve bu çalışmaları ile ilgili olarak patentler almıştır. Bu patentlerin doğada hali hazırda bulunan maddeleri içerdiği gerekçesiyle Bölge Mahkemesinde görülen dava sonucunda patentler geçersiz kılınmıştır. Bölge mahkemesinin kararı Myriad tarafından Federal Mahkemeye taşınmış, Federal Mahkeme ise Bölge Mahkemesinin kararını kısmen kabul kısmen reddetmiştir. Mahkeme, cDNA ile ilgili istemlerin 35 U.S.C.'ye göre patentlenebilir olduğuna karar vermiştir. Daha sonra hukuki süreç Federal Mahkeme kararının Yüksek Mahkemeye taşınmasıyla devam etmiştir. Yüksek Mahkeme, Federal Mahkeme'nin Myriad patentleri ile ilgili aldığı kararı onamıştır. Buna göre, izole edilmiş DNA'nın patentlenebilir konular kapsamına girmediği, ancak, cDNA'nın patentlenebilir konulardan biri olduğu kararına varılmıştır.

4.2. Brüstle v. Greenpeace Davası

1997 yılında Almanya'da Brüstle, izole edilmiş ve saflaştırılmış sinir progenitor (öncü) hücrelerine ilişkin bir patent başvurusu yapmış ve sonrasında da patentini almıştır. Brüstle söz konusu progenitor hücreleri İsrail'de ekstrakte edilen embriyonik kök hücrelerden elde etmiştir. Bu kök hücrelerin Almanya'ya ithaline Alman Kök Hücre Yasası (Stammzellgesetzes-StZG) uygulamaları uyarınca izin verilmektedir.

Greenpeace, bu patente karşı 2004 yılında dava açmıştır. Davacı, davalı tarafından kullanılan kök hücrelerin orjinal olarak insan embriyolarından ekstrakte edildiğini iddia etmiştir. Alman Federal Patent Mahkemesi, hukuki ve bilimsel çevrelerde tartışmalar yaratan kararı ile Greenpeace'in iddiasını kısmen onaylamıştır. Alman Federal Patent Mahkemesi kararına göre, insan embriyolarından progenitor hücrelerinin ekstraksiyonuna ihtiyaç duyulan işlemler patentlenemez. Brüstle bu kararı Alman Federal Mahkemesi nezdinde temyize götürmüştür. Brüstle, Alman Federal Patent Mahkemesi'nin bu kararının Alman Kök Hücre Yasası düzenlemelerini yok saydığını iddia etmiştir. Duruşma öncesinde yapılan görüşme sonucu, Almanya Federal Adalet Mahkemesi (BGH), karar alabilmelerinin Avrupa Birliği Adalet Divanı (EUCJ) tarafından bazı yoruma açık yasal terimlere açıklık kazandırılmasına bağlı olduğunu ifade etmiştir. Burada Alman Patent Mahkemesi'nin işaret ettiği terimler 98/44/EC sayılı direktifte yer alan bazı kısımlara ilişkindir. BGH, EUCJ'ye özelliklerle:

- direktifte hangi embriyo tanımı kullanıldığı ve

- erken zamanda insan embriyolarından ekstrakte edilen hücre dizilerinin kullanılmasının, sınav ve ticari kullanım amacı sayılıp sayılmayacağı sorularını yöneltmiştir.

EUCJ, embriyoyu, döllenme aşamasından itibaren gelişen insan yumurta hücresi şeklinde tanımlamış ve blastosist aşamasında embriyolardan ekstrakte edilen hücre tiplerinin ise bütün bir organizma oluşturma yeteneğine sahip olup olmadığının ve böylece belirlenen tanım içine girip girmediğinin, teknik gelişim ışığında, ulusal mahkemelerin karar vereceği bir husus olduğu kararına varmıştır. "Kullanım" ifadesine ilişkin olarak ise EUCJ, embriyoların işlem öncesinde yok edilmesini veya embriyoların kaynak materyali olarak kullanımını içeren prosese ilişkin her buluşun, embriyoların endüstriyel veya ticari olarak kullanıldıklarını gösterdiği kararını vermiştir. BGH, EUCJ'nin açıklamalarına dayanarak Oliver Brüstle'nin patentini kısmen hükümsüz kılmıştır.

4.3. International Stem Cell Corporation Davası (C-364/13)

International Stem Cell Corporation isimli biyoteknoloji şirketinin, yumurta hücrelerinden parteogenez ile elde edilen embriyonik kök hücrelerden korneal doku eldesine ilişkin metotları kapsayan iki patent başvurusu Birleşik Krallık Patent Ofisi tarafından geri çevrilmiştir. Bilindiği üzere 98/44/EC sayılı biyoteknoloji direktifine göre insan embriyosunun sınav ya da ticari amaçlarla kullanılmasını içeren buluşlar patentlenememektedir. Konu Avrupa Birliği Adalet Divanı'na taşınmıştır. Avrupa Birliği Adalet Divanı, döllenmemiş yumurta hücrelerinden elde edilen insan embriyonik kök hücrelerin, insan oluşturma potansiyeline sahip olmaması temeline dayanarak, parteogenez ile aktive edilmiş yumurtanın insan embriyosu olarak nitelendirilemeyeceğine hükmetmiştir.

5. İstatistikler

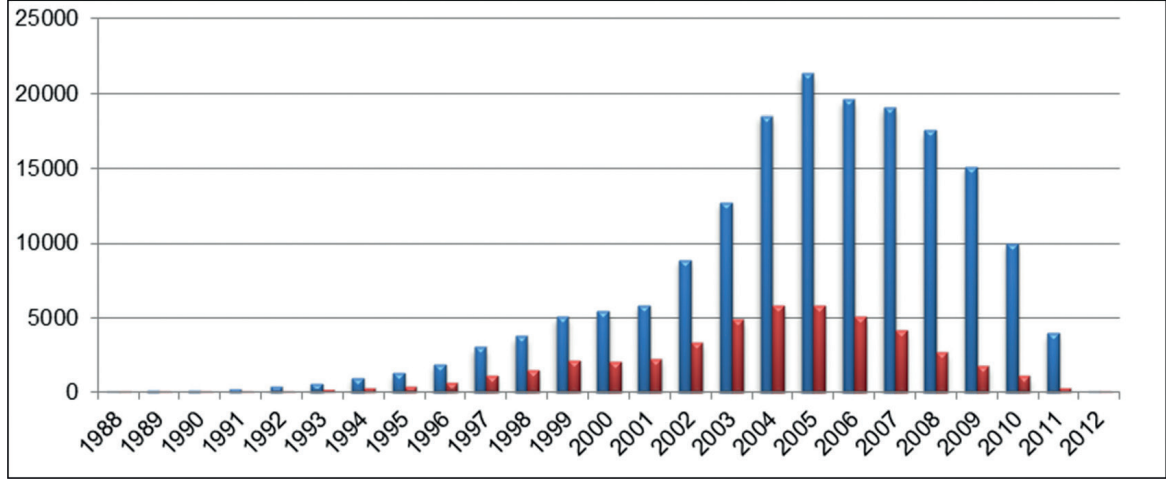
Dünya Fikri Mülkiyet Teşkilatı (WIPO), Avrupa Patent Ofisi (EPO), ABD Patent ve Marka Ofisi (USPTO), Japonya Patent Ofisi (JPO), Birleşik Krallık Fikri Mülkiyet Ofisi (IPO), Almanya Patent ve Marka Ofisi (DPMA) ve Türk Patent Enstitüsü tarafından 2006-2012 yılları içinde yayınlanan patent başvuruları ve belgeler dikkate alınarak istatistikler elde edilmiştir. İstatistiklerin elde edilmesinde EPOQUENET sisteminden yararlanılmıştır.

5.1. Gen Buluşlarına ilişkin İstatistikler

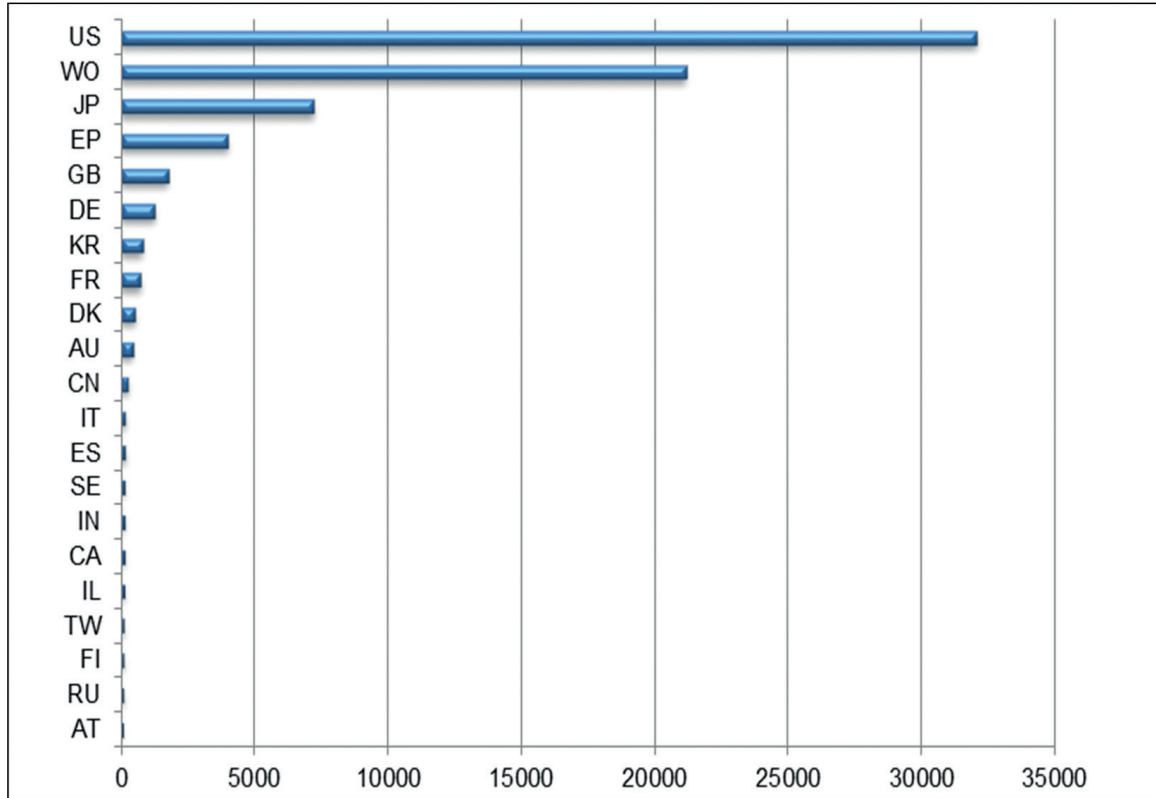
Genetik mühendisliği alanındaki veriler incelenirken başvuru ve belgelerin ilk rüçhan tarihleri dikkate alınmıştır. Başvuru tarihleri yerine ilk rüçhan tarihlerinin kullanılmasının amacı patent başvurusuna temel oluş-

turan bilimsel çalışmanın ne zaman gerçekleştiğine ilişkin daha doğru bir analizin yapılmasıdır. Seçilen zaman aralığında yayınlanan başvurulara bakıldığında bunların ilk rüçhan tarihlerinin 1980’li yıllara kadar gittiği görülmüştür. Şekil 1’de görüldüğü üzere başvuru ve belgelerde 2005 yılına kadar süren artış

sonraki yıllarda yerini düşüşe bırakmaktadır. Bunun sebepleri bir patent başvurusunun rüçhan veya başvuru tarihinden itibaren 18 aylık süre sonunda yayınlanması, inceleme işlemlerinin uzun sürmesi ve yapılan yayınların veri tabanlarına eklenmesi noktasında yaşanan gecikmelerdir.



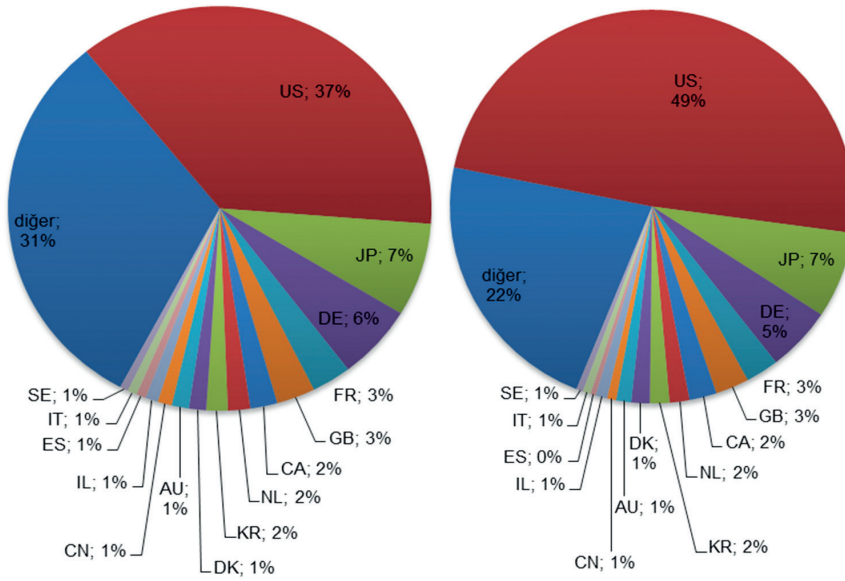
Şekil 1. Genetik alanındaki başvuru ve belge sayılarının karşılaştırılması (rüçhan tarihine göre).



Şekil 2. Genetik alanındaki patentler (rüçhan ülke kodlarına göre).

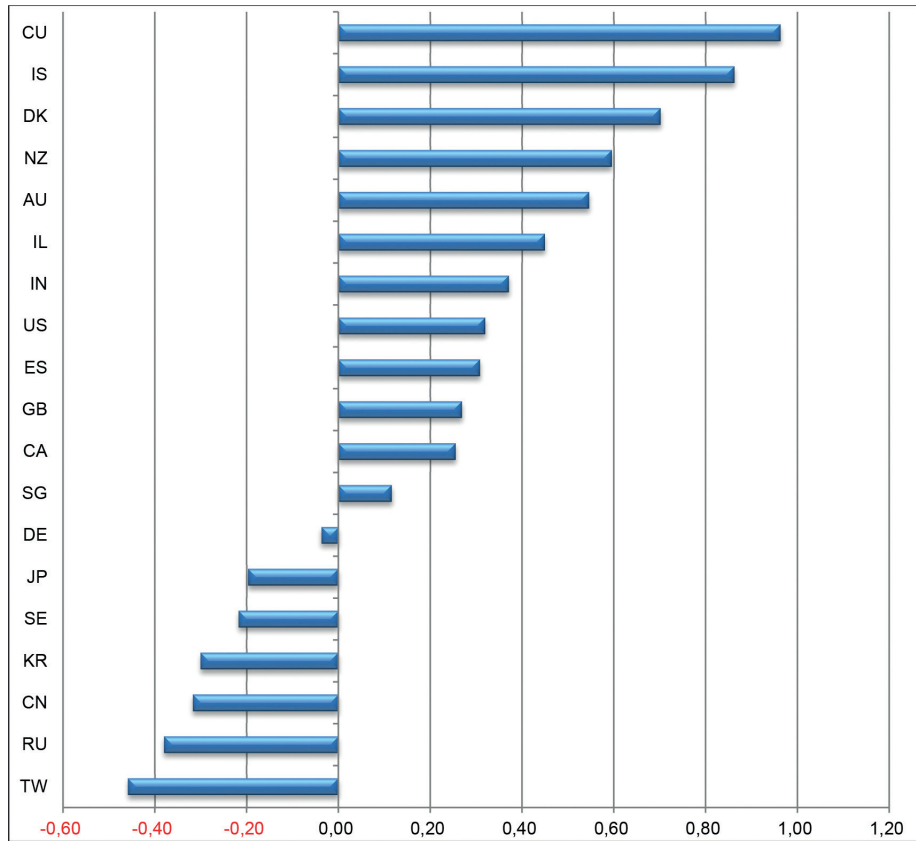
Başvuruların dayandığı rüçhanlardaki ülke kodlarının incelenmesi, Ar-Ge faaliyetlerinin hangi ülkelerde daha yoğun olarak gerçekleştiğinin anlaşılması bakımından önemlidir. Çoğu başvuru sahibi öncelikle araştırmanın

yapıldığı ülkede ilk başvurusunu yapmaktadır. Buna göre, Şekil 2’de görüleceği üzere en çok US kodlu rüçhanlar bulunmakta, ikinci sırada ise doğrudan WIPO nezdinde yapılan başvurular rüçhan olarak gösterilmektedir.



Şekil 3. Genetik alanındaki başvuru (solda) ve belge (sağda) sayılarının dağılımı (başvuru sahiplerinin ülkelerine göre).

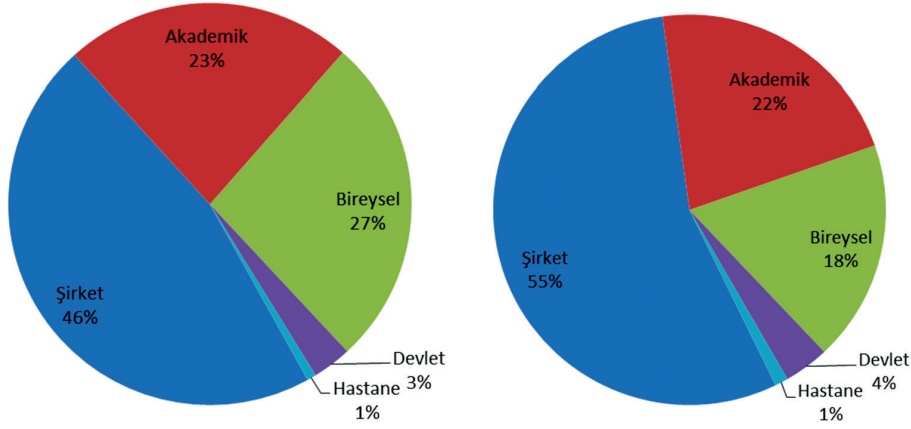
Başvuru sahiplerinin ülkelerine göre yapılan çalışma sonucunda, yine ABD, Japonya, Almanya'da başvuruların çok sayıda olduğu görülmüştür (Şekil 3).



Şekil 4. Genetik konusunda relatif uzmanlaşma endeksi (RSI).

Bilindiği üzere bazı ülkelerde diğer ülkelere göre patent konusuna daha büyük bir eğilim vardır. Bu farklılık göz önünde bulundurularak her ülke için genetik alanındaki buluş faaliyeti o ülkede tüm alanlarda

yapılan buluş faaliyetiyle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda Küba, İsrail ve Danimarka gibi ülkelerde genetik alanındaki uzmanlaşmanın daha yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 5. Genetik alanındaki başvuru (solda) ve belge (sağda) sayılarının sektörel dağılımı.

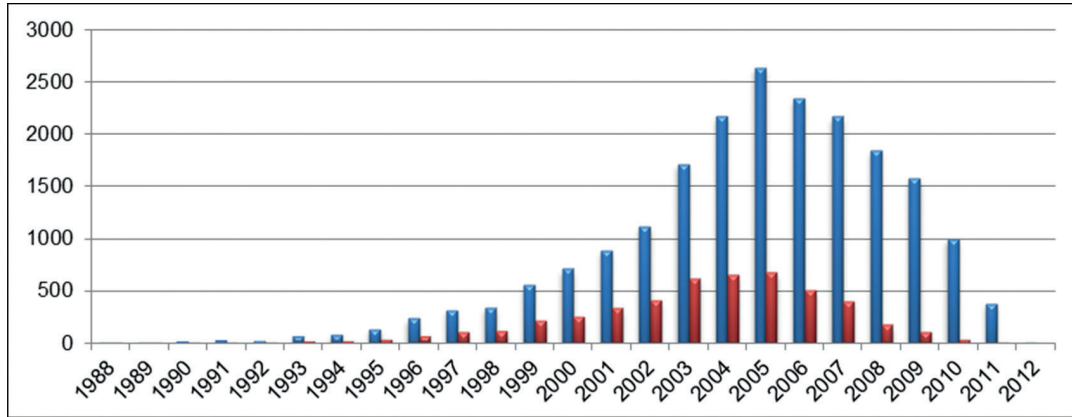
Şekil 5'te yayınlanmış patent başvuruları ve belgelerindeki sektörel dağılım görülmektedir. Başvuru sahipleri şirket, akademik, hastane, devlet ve bireysel olarak gruplandırılmıştır. Şekilde en büyük payı şirket kategorisinde yer alan başvuru sahipleri almaktadır.

Türk Patent Enstitüsü nezdinde 2006-2012 yılları içerisinde yapılan başvuru ve belge yayınları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Çizelge 2'de görüldüğü üzere başvuru ve belgelerin büyük çoğunluğu EPC sistemini kullanarak ülkemize giriş yapmış Avrupa Patentleridir.

Çizelge 2. Ülkemizde genetik alanındaki başvuru ve belge sayıları.

	Ulusal	PCT	EPC	Toplam
Başvuru	23	48	971	1042
Belge	12	15	971	998

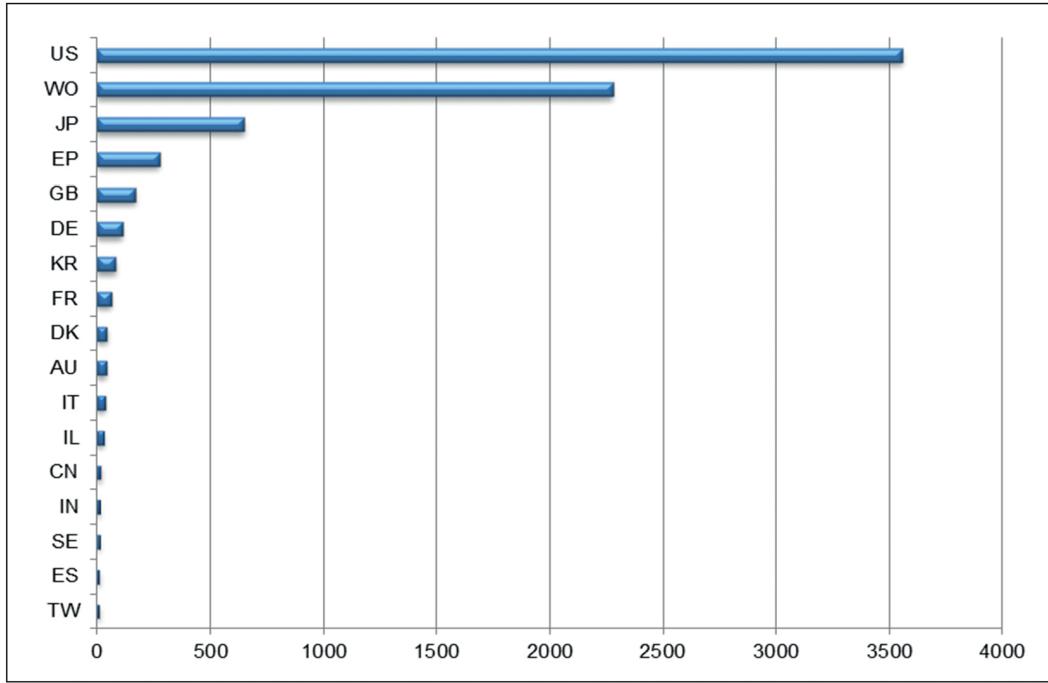
5.2. Kök Hücre Buluşlarına İlişkin İstatistikler



Şekil 6. Kök hücre alanındaki başvuru ve belge sayılarının karşılaştırılması (rüşhan tarihine göre).

Başvuru ve belgelerde son dönemde gerçekleşen düşüş, genetik alanındaki istatistiklerde olduğu gibi başvuruların yayınlanma süreleri ve inceleme süreci-

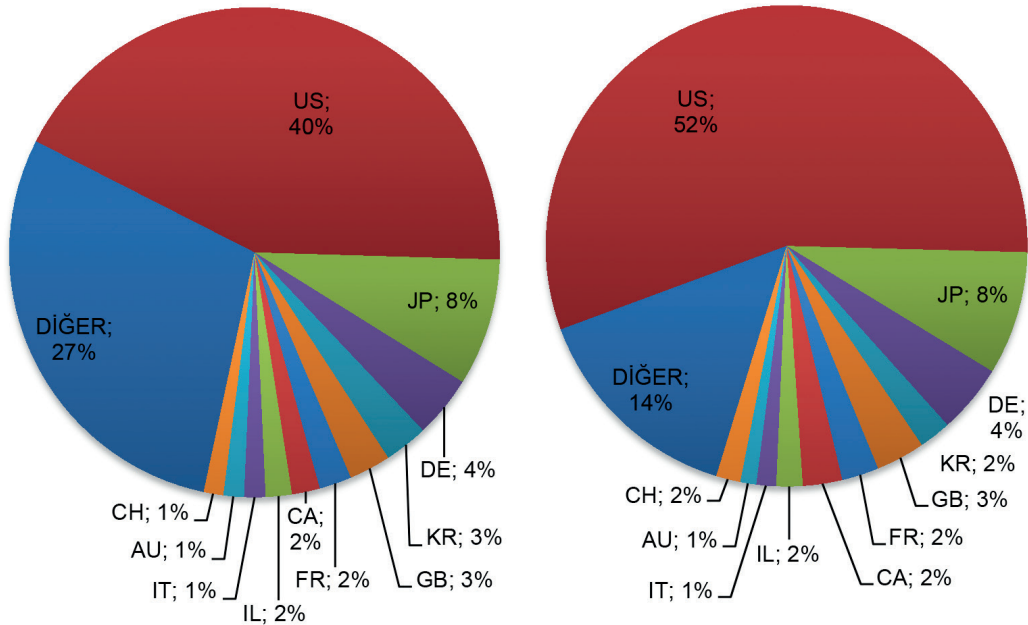
nin uzunluğu ile ilgilidir. Bu nedenlerden dolayı son yıllarda başvuru ve belge sayılarındaki artış, rüşhan tarihine göre düzenlenen grafiklere yansımamaktadır.



Şekil 7. Kök hücre alanındaki patentler (rüçhan ülke kodlarına göre).

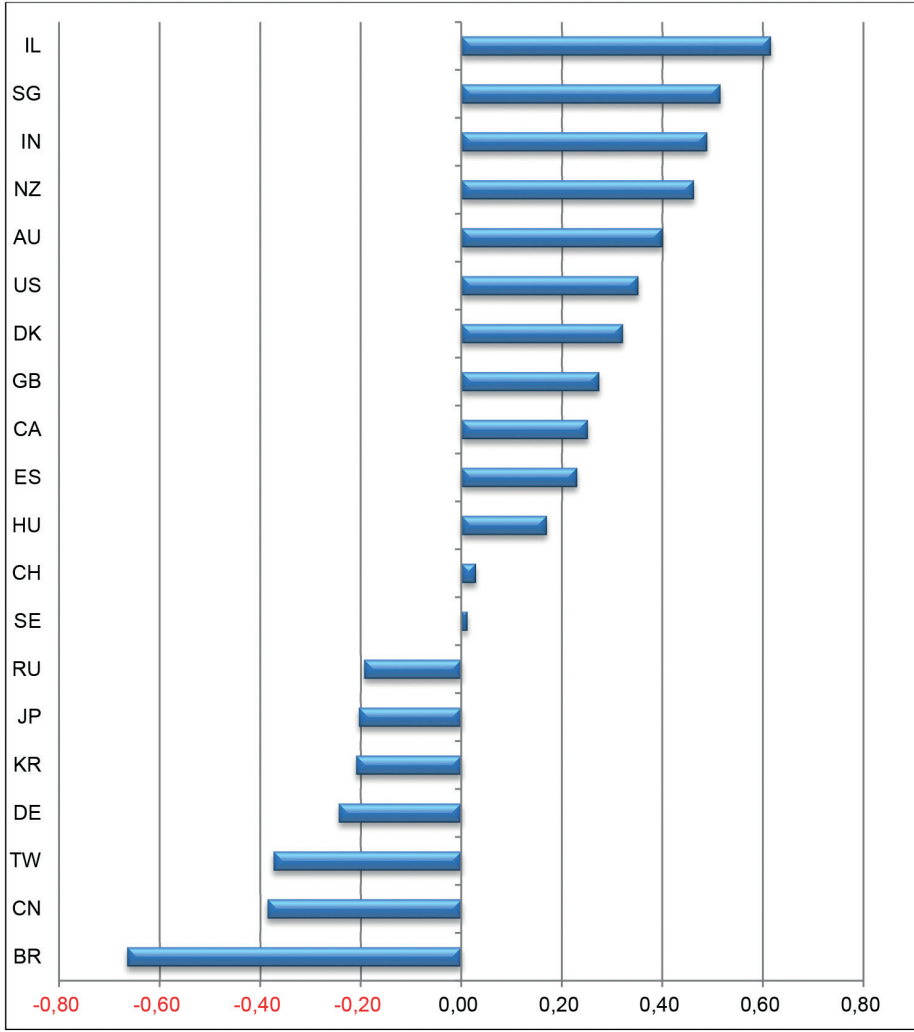
Ar-Ge faaliyetlerinin hangi ülkelerde daha yoğun olarak gerçekleştiğinin anlaşılması bakımından önemli olan başvuruların dayandığı rüçhanlardaki ülke kod-

larına ilişkin veriler Şekil 7’de gösterilmiştir. Buna göre Ar-Ge’nin en yoğun olarak gerçekleştiği ülkenin ABD olduğu anlaşılmıştır.



Şekil 8. Kök hücre alanındaki başvuru (solda) ve belge (sağda) sayılarının dağılımı (başvuru sahiplerinin ülkelerine göre).

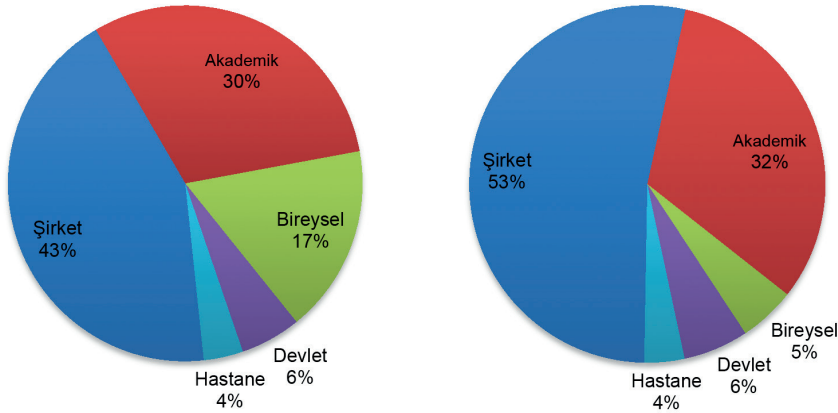
Başvuru sahiplerinin ülkelerine göre yapılan çalışma sonucunda, yine ABD, Japonya, Almanya’da başvuruların çok sayıda olduğu görülmüştür (Şekil 8).



Şekil 9. Kök hücre konusunda relatif uzmanlaşma endeksi (RSI).

RSI faktörünün hesaplanması ile ortaya çıkan tabloda (Şekil 9) İsrail, Singapur ve Hindistan gibi ülkelerde, düşük patent başvuru ve belge sayılarına rağmen kök

hücre konusunda daha yüksek düzeyde uzmanlaşmanın olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 10. Kök hücre alanındaki başvuru (solda) ve belge (sağda) sayılarının sektörel dağılımı.

Şekil 10'da yayınlanmış patent başvuruları ve belgelerindeki sektörel dağılım görülmektedir. Şekilde en

büyük payı şirket ve akademik kategorisinde yer alan başvuru sahipleri almaktadır.

2006-2012 yılları içerisinde Türk Patent Enstitüsüne yapılan kök hücre alanındaki başvurular incelendiğinde, yapılan 46 adet başvurunun 42 tanesinin belge olduğu, söz konusu 46 başvuru içerisinde 7 tanesinin ulusal başvurular olduğu ve bunların 4 tanesinin patent belgesine dönüştüğü tespit edilmiştir. Başvuru ve belgelerin büyük çoğunluğu bölgesel veya uluslararası başvuru sistemleri aracılığı ile Enstitüye giriş yapmıştır.

6. Etik ve Sosyal Boyutlar

DNA sekansları ile ilgili hakların korunmasına ilişkin patentler, her ne kadar buluşçu hakları ve kamu yararı arasında bir denge kurulmasında aracı olsalar da etik açısından endişelere yol açmaktadırlar. İnsanlığın ortak mirası olması ve kamu malı sayılması savları temel alınarak DNA'nın özel durumu ve doğası gereği, özellikle insan DNA sekanslarına ilişkin patentlere izin verilip verilmemesi tartışılmaktadır. Yine embriyoların statüsü ve insan embriyonik kök hücreleri ile ilgili araştırmalarda embriyolardan yararlanılması toplumda endişe yaratmaktadır. Sağlık sektörü ve sağlık araştırmaları alanlarında yapabilecekleri olumsuz etki yüzünden bu alanlardaki patentlere izin verilip verilmemesi de bir diğer tartışma konusudur. Sert lisanslama politikaları nedeniyle sağlık hizmetlerine erişimle ilgili sıkıntılar olabileceği düşünülmektedir. Bu endişeler için çeşitli çevrelerce çözüm önerileri dile getirilmektedir. Bu öneriler aşağıda özetlenmiştir:

- Sağlık hizmeti ürünlerine erişim problemine çözüm bulmak amacıyla önerilen yöntemlerden birisi zorunlu lisanslama yöntemidir. Devletlerin patent sahiplerini buluşlarını lisans yoluyla kullanırmak için zorlaması gelişmekte olan ülkeler için özellikle sağlık alanında buluşlara erişimi sağlayabilecektir.
- Sosyal açıdan yararlı araştırmaların korunması için kullanılabilecek insancıl kullanım imtiyazları veya gelişmekte olan ülkelere özel lisanslar; araştırma, geliştirme, üretim ve gelişmekte olan veya gelişmiş ama fakir ülke pazarlarına dağıtımının yapılabilmesini sağlayabilecektir.
- Patentlere alternatif koruma tipleri de önerilen çözümler arasındadır.
- Araştırma kurumlarının aralarında oluşturacakları patent havuzları, kurumların patentlerini birbirlerine özel lisans anlaşmaları yoluyla kullanılarak araştırma faaliyetlerinde kullanılacak kaynaklara erişimi kolaylaştırabilecektir.

- Kök hücre hatlarını kamunun erişimine açık hale getirmek de konuyla ilgili bir diğer çözüm önerisidir.

7. Değerlendirme

Gen ve kök hücre buluşlarına ilişkin patent başvurularının çoğunluğunun ülkemizde EPC yolu ile koruma sağladığı görülmektedir. Buna rağmen başvuru hacminin bu alanlarda insan ihtiyaçlarına cevap vermek üzere yapılan Ar-Ge faaliyetleri ile büyüyeceği ön görülmektedir. Özellikle hali hazırda yasalaşmayı bekleyen kanun tasarısında hak sahipliğinin üniversitelere verilmesi, bu buluştan elde edilecek ticari gelirden de buluşçuların belli bir pay almasıyla birlikte üniversite buluşlarının da gitgide artacağı düşünülmektedir. Patent havuzları sayesinde araştırma kurumları patentlerini birbirleriyle özel lisans anlaşmaları yoluyla paylaşmaları ile birlikte araştırma faaliyetlerinde kullanılacak kaynaklara erişim kolaylaşabilecektir. Biyoteknolojik ürünlere ihtiyaç duyan kesim için patent ile korunan ürün veya hizmetlerin zorunlu lisans veya özel imtiyazlar içeren lisanslar gibi mekanizmalarla ulaşılabilir kılınması önem arz etmektedir. Kamu faydası gözetilerek mevcut düzenlemelerde geliştirmeler yapılması faydalı olabilecektir.

KAYNAKLAR

- 551 Sayılı Patent Haklarının Korunması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname
- Japon Patent Yasası, 1959, Madde 32 (1)
- <https://hinxtongroup.wordpress.com/background-2/ip-landscape/>
- <http://www.ipo.gov.uk/pro-types/pro-patent/p-policy/p-policy-biotech/p-policy-biotech-stemcell.htm>
- <http://www.tbmm.gov.tr/sirasayi/donem24/yil01/ss474.pdf>
- Clark et al.; "Patent Pools: A Solution to the Problem of Access in Biotechnology Patents?", USPTO, 2000
- Dünya Sağlık Örgütü; "Genetics, Genomics and the Patenting of DNA: Review of Potential Implications for Health in Developing Countries", 2005
- Hübel A., Storz U., Hüttermann A.; "Limits of Patentability: Plant Sciences, Stem Cells and Nucleic Acids", Springer, 2013
- Nuffield Council on Bioethics; "The Ethics of Patenting DNA – a Discussion Paper", 2002
- OECD; "Genetic Inventions, Intellectual Property Rights and Licensing Practices-Evidence and Policies", 2002
- Pak Beyin Ş.; "Gen ve Kök Hücre Buluşlarının Patentlenebilirliği", TPE Uzmanlık Tezi, 2014
- ABD Yüksek Mahkeme kararı; Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, 569 U.S.12-398, 13 Haziran 2013
- Almanya Federal Adalet Mahkemesi kararı; Greenpeace v. Prof. Dr. Oliver Brüstle, X ZR 58/07, 27 Kasım 2012



Doç. Dr. Sevtap METİN
İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi Hukuk Felsefesi ve
Sosyolojisi Ana Bilim Dalı/ İstanbul
sevtapm@istanbul.edu.tr

KLONLAMA ve TÜRK HUKUKUNDA EMBRİYON HAKKINDAKİ DÜZENLEMELER

Kök hücrenin hukukî statüsü ile bağlantılı olarak “Biyoloji ve Tıbbın Uygulanmasında İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunmasına Dair Sözleşmenin İnsan Klonlanmasının Yasaklanmasına Dair Ek protokolü” ne diyor? “İnsan Klonlama Yasağı Protokolü”-nün yasakladığı insan klonlamasının ne olduğu protokol metninde belirginlik taşımamaktadır. “Açıklayıcı Rapor”un 2. paragrafında üç tür klonlamadan bahsedilir. Birinci kategori olan hücre ve doku klonlaması etik açıdan pek itiraz görmemekte; ikinci kategoriyi oluşturan cenin (embriyon) hücrelerinin klonlama tekniği, embriyonların korunması sağlanmak suretiyle kabul edilebilir. Üçüncü kategori olan insan klonlaması yani üreme amaçlı tam insan klonlama ise yasaklanmıştır. Açıklayıcı Rapor’un 4. paragrafı, “bu Protokol hükümlerinin hücre biyolojisindeki klonlama tekniklerini yasaklıyor şeklinde anlaşılamayacağı” açıkça belirtilmektedir. O halde söz konusu Protokol, insan klonlamayı yasaklamakta ancak diğer klonlama türlerine bir sınırlama getirmemektedir. Hem hücre ve doku klonlamanın hem de embriyondan elde edilen kök hücrelerin tedaviye yönelik kopyalamada üstlendiği rol sebebiyle bu durumu, protokol raporunun öngördüğü istisnalardan biri olarak düşünmek gerekecektir. Klonlama yasağının kapsamını açığa kavuşturmak bakımından Açıklayıcı Rapor’un 7. paragrafına göre, yasak kapsamına sadece hücre çekirdeğindeki genler dahil olup, mitokondriyal genler klon yasağı kapsamında yer almamaktadır. Türkiye’nin de taraf olduğu ve iç hukuk düzeninin bir parçası haline gelen Sözleşme’nin “Tüpte embriyonlar üzerinde araştırma” başlıklı 18.maddesinin birinci fıkrasında “Hukukun embriyon üzerinde tüpte araştırmaya izin vermesi halinde, embriyon için uygun koruma sağlanacaktır” ifadesine yer verilmekte, ikinci fıkrada ise, “Sadece araştırma amaçlarıyla insan embriyonlarının yaratılması yasaktır” denmektedir. Ve fakat, kök hücre çalışmalarıyla bağlantılı olarak hatırlatalım ki: hukuken sırf araştırma amaçlı embriyon yaratılması Biyotıp Sözleşmesi’ne göre mümkün değildir ve yasaktır.

İleride insan olabilme potansiyeline sahip embriyonun sırf bir yedek organ deposu olarak kullanılmak üzere elde edilip sonra da telef edilmesi etik açıdan sakıncalı bulunmakta ve Kant’ın ödev etiğinin önemli maksimi olan “araçsallaştırma yasağı”, insanın nüvesini teşkil eden embriyon açısından da geçerli addedilmektedir. Nitekim bu etik sakınca, Avrupa Biyotıp Sözleşmesi’ne de yansımış ve sırf araştırma amacıyla insan embriyonu yaratılması sözleşmede yasaklanmıştır. Sözleşmenin hazırlık aşamasında yol gösterici ilke olan “insanın üstünlüğü” ve “insan onurunun korunması”, hemen tüm sözleşme maddelerinin de temelini oluşturmaktadır. Sözleşmeye göre biyo-teknoloji alanındaki gelişmeler, insan onuruna aykırı sonuçlar doğurma riski taşımaktadır. Bunu engellemek için biyo-teknolojik gelişmeler hem bugünkü hem de gelecek kuşakların yararına yönelik olarak kullanılmalıdır (Başlangıç, 9-12. paragraflar). Böylelikle İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi’nin amacının, biyo-teknolojiyi yasaklamak olmayıp, insan hakları açısından bu bilim alanına bir yön vermek olduğu anlaşılmaktadır.

Türk Hukukunda Embriyon Hakkındaki Düzenlemeler

Üzerinde deney yapabilmek için embriyon elde edebilmenin iki kaynağı vardır. Birincisi kısırlık tedavisi sürecinde in-vitro döllenme yöntemi kullanılarak ortaya çıkarılmış artık/fazlalık embriyonlar, diğeri ise yalnızca araştırma/tedavi amaçlı üretilen embriyonlardır. Konuyu ele alan Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği (ÜYTM), üremeye yardımcı tedavi uygulanan adaylardan elde edilen embriyonların yönetmelikte belirtilen koşulların haricinde ve tüp bebek üretme amacı dışında bulundurulmasını, kullanılmasını, naklini ve satışını yasaklamış, ancak yasaklanan işlemleri yapmanın yaptırımını belirtmemiştir. Böylece yönetmelikte fazlalık embriyonların araştırmalarda kullanımına izin verilemezken, araştırma amaçlı embriyon meydana getirmek konusunda doğrudan

bir yasak içermemektedir. Buna karşın İnsan Hakları ve Biyo-tıp Sözleşmesi'nin 18. maddesinde araştırma amaçlı embriyon yaratılmasının yasaklandığı hatırlatılmalıdır. 5013 sayılı yasa ile mevzuatımızda yerini alan ve insan haklarına dair uluslararası bir sözleşme olduğundan Anayasa'nın 90. maddesi gereği esas alınması gereken Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyo-tıp Sözleşmesi, iç hukukumuzun bugünkü durumunun tam aksine araştırma amaçlı embriyon meydana getirilmesini yasaklamakta ancak fazlalık embriyonların kullanımı konusuna değinmemektedir.

Doğurduğu hukukî problemlere karşın, Türk hukuk düzenlemelerinde konunun ele alınışı yetersizdir. Yönetmelik hükümlerinin öngördüğü koşulların ve usullerin dışında izin verilmeyen yapay dölleme türlerinin uygulanması halinde, rızaya dayalı bu müdahaleyi yapan hekimin ve rıza gösteren kadının bir yaptırımına karşılaşıp karşılaşmayacağı belirsizdir. Daha doğrusu bu durum düzenlenmemiştir. Kaldı ki, zaten yönetmelikle suç ve ceza oluşturulması beklenmez. Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği, yönetmelik hükümlerine aykırılığın yaptırımını, merkezin faaliyetinin Sağlık Bakanlığı'na durdurulmasıyla sınırlandırmıştır. Fakat Türk Ceza Kanununda bu konu ile ilgili bir madde olmadığı gibi, herhangi bir özel yasa ile de yönetmelik hükümlerine aykırılığı cezalandıracak bir düzenleme getirilmemiştir.

Etik tartışmalar bir yana kök hücre çalışmalarının, hukuk düzenimiz açısından en azından ceza hukuku ve hatta tazminat hukuku yönünden bir sorun oluşturmadığı kanaatindeyim. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın "embriyonik kök hücre araştırması yapılmaması" konusundaki genelgesi idarî niteliktedir ve bir genelgenin bir suç yaratması ve ceza öngörmesi düşünülemez. Aksi düşünce hukukta normlar hiyerarşisine ve hem de suçta ve cezada yasallık ilkesine aykırıdır.

Türk Ceza Kanunu'nu İnsan üzerinde deney ve deneme suçlarını düzenleyen 90. Maddesi de konusu itibarıyla sadece insan olabileceğinden, henüz doğmamış olan embriyon kaynaklı embriyonik kök hücrelerin araştırmalarını kapsamaz. Bu suçun oluşması yetişkin kök hücre elde edilmesi açısından söz konusu olabilir. Buna karşılık embriyonik kök hücre kazanımında kişi üzerinde bir deneyin veya denemenin yapılması söz konusu değildir.

TCK, sağlıklı ve hasta insanlar üzerinde yapılacak biyo-tıbbî deney ve denemeleri kural olarak cezalandırmakta, fakat belirli koşulların bir arada gerçekleşmesi halinde ise fiiller hukuka uygun hale gelmektedir. Bu hedefe yönelik olarak 90. maddenin birinci fıkrasında deney yapmak, dördüncü fıkrafta ise deneme yapmak

adıyla iki ayrı suç tipini tanımlanmıştır. Türk Ceza Kanunu'nun 90. maddesinin gerekçesine göre insan üzerinde deney kavramı "bilimsel çalışmanın ilk aşamalarını", insan üzerinde deneme kavramı ise "bilimsel amaçlı deney sonuçlarının henüz bir kesinliğe varmasa da, hastalığın tedavisi konusunda ulaştığı somut bazı faydalarından yola çıkarak hasta bir insana uygulanması işlemini" ifade etmektedir.

Yetişkin kök hücreleri bağlamında bu konu, Türk Ceza Kanunu'nun 90. maddesinin 4. fıkrasında düzenlenmiş bulunan "tedavi amaçlı deneme" çerçevesinde değerlendirilmelidir. Maddedeki koşullara uygun bir kök hücre tedavisi suç oluşturmayacaktır. TCK'nın 90/4. maddesinde belli koşulların gerçekleşmesi halinde hasta üzerinde rızaya dayalı tedavi amaçlı denemeler bir hukuka uygunluk nedeni sayılmıştır. Bu koşullar şunlardır:

- a) Bilinen tıbbî müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması.
- b) Denemelerin bilimsel yöntemlere uygun olması.
- c) Denemenin mutlaka tedavi amaçlı bulunması.
- d) Denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı bir rızanın mevcudiyeti.
- e) Rızanın yazılı olması.
- f) Tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gerekir.

Kök hücre nakli araştırmaları ile ilgili olarak, Klinik Amaçlı Embriyonik Olmayan Kök Hücre Çalışmaları Kılavuzu, çalışmaların başlatılabilmesi için, ayrıca TCK.90'da düzenlenmiş bulunan "insan üzerinde deney" için aranan bazı koşulları burada da aradığı görülmektedir. Klinik araştırmanın TCK.90 manasında -deney değil, deneme niteliğinde olması-, yani hasta insanlar üzerinde yapılacak olması, dolayısıyla da TCK.90'da sağlıklı kimseler üzerinde yapılacak deneylere ilişkin bu şartların aranmasının anlamsız olacağı kanaatini paylaşıyorum.

OTURUM - II

TÜRKİYE'DE KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARINDA
KARŞILAŞILAN BİYOETİK SORUNLAR, SINIRLAMALAR
ve ÇÖZÜM ÖNERİLERİ PANELİ

Oturum Başkanları

Prof. Dr. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK

TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Tulga ULUS

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı



Prof. Dr. Alp CAN

TÜBA-Kök Çalışma Grubu Üyesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Ana Bilim Dalı/Ankara

alpcan@medicine.ankara.edu.tr

ÜLKEMİZDE KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARINDA MEVZUAT ve ULUSAL DESTEKLER

Kök Hücre Araştırmalarında Ulusal Destekler

Kök hücre ve rejeneratif tıp ikilisini bir başlık altında değerlendirmek gerekirse bu konuda en önde gelen ulusal fonlayıcı kurum TÜBİTAK. TÜBİTAK'ın çok sayıda destek programı bulunmaktadır. Bunlardan ARDEB (Araştırma Destek Programları Başkanlığı) tarafından duyurulan programlardan özellikle Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu'nun yürüttüğü 1001, 1002 ve 1003 destek programları konumuzla ilgili. Bunun dışında uluslararası ikili konsorsiyumlar bulunmaktadır. Bunlarda Türkiye ayağını TÜBİTAK, ikinci ülke ayağını da o ülkenin desteklediği ikili proje türleri. Bir de Bilim İnsanı Destekleme Programı olarak bilinen lisans, yüksek lisans, doktora ve doktora sonrası olmak üzere çeşitli düzeylerdeki araştırmacıların yurt dışında belli sürelerle çalışmasına olanak veren destekler bulunmaktadır.

TÜBİTAK'ın yanı sıra Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı'nın 2006'dan bu yana SANTEZ adı altında yürüttüğü proje destekleri bulunmaktadır. Bu projelerin TÜBİTAK-ARDEB projelerinden en önemli farkı ürüne yönelik, temel araştırmalarını tamamlamış ve bir firma desteğiyle birlikte sunuluyor olması. Kök hücre ve Rejeneratif tıp alanında az da olsa bazı projeler bu destekten yararlanmış durumda.

Kalkınma Bakanlığı, bilindiği üzere öteden beri altyapı desteği sunmakta. Bugüne kadar bu desteği alarak çalışmalarını yürüten çeşitli merkezler, enstitüler bulunmaktadır. Bu da alan için çok önemli bir destek. Çünkü altyapı desteği her zaman TÜBİTAK'tan veya bir başka kurumdan alınamıyor, altyapı olmadan da araştırma yapılamıyor.

Yukarıda saydıklarım dışında üniversitelerin kendi bünyelerindeki projeleri destekleri bulunuyor. Kısaca BAP Projeleri olarak bilinen bu desteklerin içinde bağımsız araştırma, altyapı desteği, hızlandırılmış proje desteği gibi proje destekleme biçimleri bulunuyor.

Bunların dışında araştırma desteği veren kurumlardan birisi de Sağlık Bakanlığı olabilir. Ancak bu konuda bir araştırma desteği olup olmadığı bilginiz dışında. Ama Sağlık Bakanlığı nezdinde de bir araştırmacı, bir araştırma fonu, bir araştırma başvuru sisteminin olduğunu biliyoruz, bu konuyla ilgili bir merkez var Kızılay'da. Ama bugüne kadar hangi araştırmaları ne şekilde desteklediği konusunda doğrusu benim çok fazla bir bilgim yok.

Buraya bir de Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı'nı (TÜSEB) ekleyelim. TÜSEB yeni kuruldu, merkezi İstanbul'da. Kuruluş yönergesinde projeleri destekleneceği konusunda bir ifade var; ancak hangi konularda ve ne tür projeleri destekleyeceği konusunda henüz bir bilgimiz yok.

Bu kısa girişten sonra biraz önce kısa başlıklar olarak verdiğimiz destekleri biraz daha açacak olursak; bunların arasında kök hücre ve rejeneratif tıp alanında en önemli destek verme girişimi bundan yaklaşık 1,5 yıl önce çağrısı açılan 1003 projeleri idi. Bu proje formatı ülkemizde “öncelikli olarak desteklenecek alanlar”ın belirlenmesinden sonra yeni bir proje formatı olarak duyuruldu ve farklı konular olarak çağrıya açıldı. Bu çağrılardan birisi de rejeneratif tıp ve hücre tedavisi gibi kavramları içine alabilecek şekilde TÜBİTAK SB-0103 koduyla 2013 yılının Temmuz ayında çağrıya çıktı. Bu çağrıda “hücre tedavisi ürünlerinin geliştirilmesi” başlığı kullanıldı. Çağrı metninde aynen şöyle diyordu “*Bu çağrıyla hem dünyada uygulanan, hem de henüz uygulama alanında yer almayan, ancak pek çok iyileştirici etkisi gösterilmiş hücre tedavisi yöntemlerinin ülkemizde geliştirilmesi konusunda proje sahiplerine önemli bir destek ortamı sağlanmış olacaktır*”. Oldukça güzel ve yüce bir amaç olarak yazılmış. İki aşamalı olarak değerlendirileceği duyurulan bu destek çağrısı için ilk açılan çağrıya 53 proje başvurdu ve birinci aşama sonuçları Ekim 2013'te duyuruldu. İlk

aşamayı başarıyla geçen 35 proje ikinci aşama değerlendirmesi için Aralık 2013'te tekrar başvurdu ve ikinci aşama sonuçları da Mart 2014'te duyuruldu. Dikkat edecek olursanız Temmuz 2013'ten, Mart 2014'e kadar geçen 9 aylık bir süre. Bu aslında bir rekordur. Türkiye'de böylesine popüler bir konuda bir proje değerlendirmesinin sonuçlanması 9 ay sürmüştür.

Pekala, çağrının genel çerçevesi ne diyordu? Şunu diyordu: Lütfen izin verirsiniz okuyacağım, çünkü kelimeler üzerinde durmamız lazım, çağrı metinleri son derece önemlidir; aynı durum Avrupa Birliği'nin projelerinde de geçerlidir çünkü. *"Hücrel tedavi, hücreler veya hücre ürünleriyle insanda hücre doku ve organlarının yenilenmesi veya onarımıyla normal işlevlerinin sürdürülmesinin sağlanması amacıyla yönelik klinik tedavileri hedefleyen, bir seri biyoteknolojik yaklaşımı içermelidir"*, her birinin tek tek üzerinde durmamız gerekiyor.

İkinci olarak *"Hücrel tedavi ürünlerinin (kök hücreler vb.) geliştirilmesi ve üretilmesi; öncelikli olarak temel bilimlerdeki hücre ve doku odaklı biyoteknolojik araştırmalar ve bunlara paralel ilerleyen klinik uygulanabilirliğe dönük doku mühendisliği, biyomalzeme teknolojileri ve moleküler tıbbi yaklaşımlar içerisinde yer alan genomik, proteomik, metabolomik vb. alanlardaki teknolojik gelişmelerle gerçekleştirilmektedir. Ülkemizde, hücrel tedavi ürünlerinin geliştirilmesi ve üretilmesi için bilimsel ve teknolojik potansiyelin harekete geçirilmesine gerek duyulmaktadır."*

Ancak bu projenin değerlendirme sürecinde, yakalanmış olan bu önemli fırsatta ne tür sorunlarla karşılaşıldı, proje çağrısı amacına ulaştı mı; bunları konuşmamızın zamanı geldi. Sanıyorum TÜBİTAK bundan sonra da öncelikli alanlarla ilgili 1003 çalışmalarını sürdürecektir. Bilindiği üzere, iki gün önce yine 15 farklı alanda 1003 proje çağrısı duyuruldu. Söz konusu SB-0103 proje değerlendirmesinde iki temel sorun dikkati çekmekteydi. Birincisi mevzuat eksiklikleri başlığı altında toparlayabilecek eksiklikler ve sorunlardı. Bunların başında; klinik araştırma amacıyla çağrıya başvuran birçok proje için yasal izinlerin hangi kurum veya kurumlardan alacağı konusundaki belirsizlikti. Proje yürütücülerinin hemen hepsi proje taslaklarını bulundukları üniversitelerde Klinik Araştırmalar Etik Kurullarına sundular; ancak kendilerine almış oldukları onayın bir de Sağlık Bakanlığının Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan (TİTCK) da onaylanmasını zorunluluğu bildirildi. Buna karşın TİTCK'nın bu konuda bir hazırlığı bulunmamaktaydı ve Sağlık Bakanlığı'nın bir başka alt kurumu olan Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü altındaki Organ, Doku, Hücre ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı

bağlı olarak çalışan Kök Hücre Nakilleri Bilimsel Danışma Kurulu'nun onayının kendileri için yeterli olacağını bildirilerek projeye onay verildi. Bazı projeler söz konusu danışma kurulunun onayını aldılar, bir bölümü de almadan ikinci proje başvurularını yaptılar. Bu açıklamaların yapma amacım, o dönemde ve kısmen halen süregelen Türkiye'de kök hücre çalışmaları için yasal izin verecek yasal otoritenin belirsiz olduğunu vurgulamaktır. Şu salonda bulunan herkes, ben de dahil olmak üzere böyle bir çalışma için nereden izin alacağımızı bilmiyorduk. Sözü edilen her iki kurumdan da almış olabilirdiniz; ya da *"bir tanesinden aldım diğerine almam gerek yok"* diyebilirdiniz. Bu konuların açık olmadığı ve sorulduğunda net yanıt alamadığınız bir platformda sözünü ettiğimiz çağrısı yapıldı ve ikinci başvurular kabul edilmeye başladı.

Bu konudaki ikinci önemli eksiklik, TÜBİTAK panellerinde bu konunun gerektiği ölçüde göz önüne alınmamasıydı. Yani Sağlık Bakanlığının vermiş olduğu yasal izin belgelerinde yer alan, söz konusu projenin ülke için önemini vurgulayan "uygunluk belgeleri"nin ne anlama geldiği, Türkiye için o çalışmanın veya hastalık tedavi denemesinin ne öneme sahip olduğu tamamen göz ardı edildi. Bu konu belki de moderatörler ve panelistler tarafından önemsenmedi veya yeterince bilinmemekteydi. Çağrı metninde yer alan bir başka ifade de çok önemliydi ve klinik çalışma önerileri için çok açıktı; metin şöyle diyordu; *"klinik olarak kullanılacak olan hücreler mutlaka Sağlık Bakanlığı onaylı bir merkezde üretilmiş olmalıdır."* Bu önemli konu da yukarıdaki gibi değerlendirmelerde göz ardı edildi.

Üçüncü bir eksiklik de proje yürütücülerinden talep edilen hasta sigortasıydı. Klinik çalışmalarda yer alacak hastalar (gönüllüler), yasa gereğince sigortalanmayı gerektiriyor. Ancak ülkemiz sınırları içinde hizmet veren hiçbir sigorta şirketi, böyle bir sigorta yapmadıklarını sözlü olarak ifade ediyorlardı. Bu sorun halen çözölmüş değildir.

İkinci sorunlar/eksiklikler başlığı ise değerlendirme hatalarıydı. Değerlendirme hatalarının başında klinik araştırma formatındaki proje önerilerinin hücrel tedavi alanında uzman olmayan kişilerce değerlendirilmesiydi. Klinik araştırma alanında uzman olan panelistlerin son derece az olması gerekçe gösterilerek bu çalışmalar alanın uzmanı olmayan kişilerce değerlendirildi; kimi panelistlerde hiç klinisyen veya hiç klinik araştırma uzmanı yer almadı. Klinik uygulamalara ilişkin mevzuat panelistler tarafından bilinmeden değerlendirmeler yapıldı ve tüm projeleri değerlendirmek üzere kurulan 6 panel sonucunda çok farklı sonuçlar ortaya çıktı. Sonuçta bu ülkenin kök

hücre ve hücresel tedavi uzmanları 53 proje hazırlamıştı; ancak bunun 7 tanesi kabul edildi. Toplam 9.9 milyon TL’lik bir destek gerçekleştirildi bu projelere.

Ülkemizdeki fon sağlayıcı kurumların kök hücre ve rejeneratif tıp alanındaki destek miktarlarına göz atacak olursak; TÜBİTAK 2013 yılında kendisine yapılan toplam 111 başvurunun 60’ını kabul edilmiş. Bunlardan 31 tanesi SBAG üzerinden gerçekleşmiş ve toplam 13 milyon TL destek verilmiş. 2014 yılına ait veriler ise şöyle: yapılan toplam 115 başvurunun 52’si kabul edilmiş. Bunlardan 43 tanesi SBAG üzerinden gerçekleşmiş ve toplam 3.8 milyon TL destek verilmiş. 2013 ile 2014 yılları arasındaki destek miktarı farkı yukarıda özetlenen SB-0103 no’lu 1003 projesi için ayrılan destekten kaynaklanıyor.

Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı’nın desteği olan SANTEZ projeleri ise sayıca az ancak destek miktarı da buna paralel olarak görece az. Toplam 7 yıl içinde, yani 2007-2014 yılları arasında toplam 5 projeye destek verilmiş ve toplam 4.6 milyon TL civarında bir destek alınmış durumda. Konuşmamın bu ikinci bölümündeyseniz ülkemizdeki kök hücre ve hücresel tedaviye ilişkin mevzuat konusunda bilgi ve görüşlerimi sunmaya çalışacağım.

Kök Hücre Araştırmalarında Mevcut Yasa ve Yönetmelikler

Hiyerarşik olarak sıralayacak olursak, ülkemizde insanda kök ve öncü hücrelerin üretimi, saklanması, kullanımı ve uygulamalarını konu alan TBMM ve diğer resmi makamlar tarafından yayınlanan ve yürürlüğe giren bir dizi kanun, kanun hükmünde kararname, tüzük, yönetmelik, tebliğ, genelge, yönerge ve kılavuz bulunmaktadır.

Bunların birincisi ve en tepede duranı **Türk Ceza Kanunu’nun 90. maddesi**’dir. Bu madde bir yasa maddesi olarak insan üzerinde yapılabilecek ve yapılamayacakların bütün bir çerçevesini çiziyor. Bu çerçevenin içini daha sonra ayrıntılandıran, hatta zaman zaman bu çerçeveye, nereden baktığınıza bağlı olarak, ters düşen bazı yönetmelik ve tebliğ kararları var onları da sizin dikkatlerinize sunmaya çalışacağım. Yürürlükte olup alanımızı en yakından ilgilendiren kurallar İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13 Nisan 2013) ile tanımlanıyor. Üçüncü önemli belge İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu’dur (15 Temmuz 2014). Fakat bu ikincisi, ilaç ve biyolojik ürünler yönetmeliği aslında iyi klinik uygulamalar yönetmeliğini bence büyük oranda içeriyor. O nedenle iyi klinik uygulamalar yönetmeliğini gözden geçirmeden önce ilaç ve biyolojik ürünler yönetmeliğine bakmanızı öneririm.

Dördüncüsüyse İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ (4 Nisan 2014) ve kısa süre sonra bunda yapılan bazı değişikliklerle son hali verilen tebliğ (10 Temmuz 2014). Bu yönetmeliğe ilişkin ayrıntıları Prof. Dr. Ercüment Ovalı’ya bırakarak diğerlerinde yer alan bazı önemli noktalara dikkatiniz çekmek istiyorum. Öncelikle belirtmeliyim ki, hepsi de oldukça günceldir. Özellikle sözünü edeceğimiz yönetmelik ve kılavuz son 2 yıl içinde hazırlanıp yürürlüğe girmiştir. Bu açıdan bakıldığında ülkemizde bu konuya ilişkin mevzuatın güncel gelişmeleri yakından izlediği ileri sürülebilir.

Bu aralar, insanda hücre ve dokuların alınışı ve nakliyle ilgili konuları Avrupa Birliği normlarına uyarlamak ve hatta onların üzerinde bir standarda oturtma çalışmaları sürüyor. Çalışmaların Kasım-Aralık 2015 gibi sonlanması öngörülüyor. Bununla ilgili paydaşlara eğitimler veriliyor. Mevcut yönetmeliklerdeki ayrıntılara girilmeden adeta TCK’nın 90. maddesinde yer alan hükümleri daha çağdaş bir çizgiye çekmeyi hedefleyen bu uyarlama çalışması özellikle hücre ve doku bağışlamada etik değerlere, ülkemizin ahlak ve geleneksek değerlerini de dikkate alarak yeni bir biçim vermeyi amaçlıyor.

Öncelikle TCK’nın 90. maddesine baktığınızda; 2004 yılında en son şekli verilen bu yasa da ilgi çeken birkaç maddeyi dikkatlere sunmak gerekiyor; Birinci fıkrada deniyor ki; “*insan üzerinde bilimsel bir deney yapan kişi 1 yıldan, 3 yıla kadar hapis cezasıyla cezalandırılır*”. “İnsan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için; çok sayıdaki maddeden bazılarını size sunmak isterim;

- a) *Deneyle ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması,*
- b) *Deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,*
- f) *Deneyle varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması,*
- g) *Deneyin herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması,*

Zaman zaman gündemimize gelen bir konu şudur; “*eğer bir kişi izin almadan insan üzerinde kök hücre uygulaması yapıyorsa bunun cezaı yaptırımı nedir?*”

Bunun karşılığını TCK'nın 90. maddesinde kolaylıkla buluyoruz; “1-3 yıl arası hapis ile cezalandırılır” diyor.

B bendi, deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması gerektiğini vurguluyor. Yani bu bir keyfiyet değil, bu bir zorunluluk. F bendinde yer alan “deneyle varılmak istenen amacın bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre ağır basması” bu da önemli bir nokta. Yani yapılacak uygulama mevcut hastalıktan daha fazla tedavi şansı taşıması gerekiyor ki, bu işi yapabilesiniz. G bendinde “deneyin herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması, maddi manevi bir menfaat sağlamayacak olması” gerektiği üzerinde duruluyor.

TCK 90. maddenin 3 fıkrasında “Çocuklar üzerinde bilimsel deney yapmak hiçbir surette yapılamaz” deniyor. Ancak bu hüküm 31 Mart 2005'te yapılan bir değişiklikle çocuklar üzerinde bazı koşullarda deney yapılmasına imkan sağlamış durumda.

TCK 90. maddenin 4 fıkrasında “Hasta olan insan üzerinde rıza olmaksızın tedavi amaçlı denemede bulunan kişi 1 yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır” hükmü yer alıyor ve şöyle devam ediyor; “Ancak bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine kişi üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme ceza sorumluluğunu gerektirmez.” Hemen altındaki paragrafta “Açıklanan rızanın, denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gerekir.” ifadesi yer alıyor. Bu konuda zaman zaman uygulamada çok eksiklerimiz olduğunu görüyoruz; hastane ortamında yapılır deniyor; “poliklinik veya muayenehane” demiyor ve bu hastanenin de koşullarının neler olacağını ayrıca tanımlıyor.

TCK'dan daha yakın tarihte yani 13 Nisan 2013'te yürürlüğe girmiş olan ve daha sonra da 25 Haziran 2014'te yapılan değişiklikle kabul edilmiş olan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, bu konudaki en önemli belgelerden birisi olma özelliğini taşıyor. Oradan seçtiğim bazı maddeler şöyle diyor;

- Avrupa Birliği'nin ilaçlarla ilgili mevzuatının İyi Klinik Uygulamaları hakkındaki 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı direktiflerine paralel olarak hazırlanmıştır.

Bu maddede dikkati çeken, söz konusu maddenin ilaçlar için hazırlanmış olması. Bir başka madde,

- Faz IV klinik araştırmaları ve gözlemsel ilaç çalışmaları dışındaki klinik araştırmalara katılacak gönüllüler için sigorta yaptırılması zorunludur” hükmünü getiriyor. Diğer bir maddede
- Gönüllü veya kanunî temsilcisine herhangi bir teşvikte veya malî teklifte bulunulamaz. Gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masraflar araştırma bütçesinden karşılanır.”

hükümleri yer alıyor. Amerika Birleşik Devletleri ve bazı ülkelerdeki tersine kök hücre çalışması için çalışma grubuna aldığınız bir gönüllüye (hasta kişi) Türkiye'de ücret tekli edemiyorsunuz. Yani “size para vereceğim, sizin yaşam şartlarınızı belli standartlarda tutacağım” veya “sizi çalışma boyunca bir merkezde tutacağım ve bunu sponsor edeceğim burada yatıp kalkacaksınız, burada yiyip içeceksiniz” gibi deney masraflarına fırsat vermiyor. Bunun yanı sıra “Gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masraflar araştırma bütçesinden karşılanır” hükmüyle çalışmaların mutlaka hasta dışı bir kaynaktan karşılanması gerektiği ifade ediliyor. Bu tür konular zaman zaman onay kurullarının karar vermede çok ikileme düştüğü noktalar olduğu için dikkatlerinize sunuyorum.

Aynı yönetmeliğin 6. maddesi çocukların araştırmaya iştirak etmeleri hakkında şu hükümleri içeriyor;

- a) Çocuk rızasını açıklama yetisine sahip ise kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vasisinin, bilgilendirildikten sonra yazılı olarak oluru alınır.
- b) Çocuğun araştırmaya iştirak etmeyi reddetmesi veya araştırmanın herhangi bir safhasında araştırmadan çekilmek istemesi durumunda çocuk araştırmadan çıkarılır.
- c) Çocuk kendisine verilen bilgi hakkında değerlendirme yapabilecek ve bu konuda bir kanaate varabilecek kapasitede ise, araştırma ile ilgili gerekli tüm bilgiler çocuğa uygun bir şekilde anlatılır.
- d) Etik kurul, araştırmayla ilgili klinik, etik, psikolojik ve sosyal problemler konusunda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekim tarafından bilgilendirilir ve protokol bu yönde değerlendirilir.

- e) Çocuklarda yapılacak her türlü klinik araştırmada çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekimin araştırmanın çocuklar üzerinde yapılması hususunda müspet görüşü olmadan etik kurul bu araştırmaya onay veremez.

Söz konusu uygulamalarda karşılaştığımız bir problem de ilaç için tasarlanmış klinik deney formatından kaynaklanıyor. Yukarıda da değinildiği gibi söz konusu yönetmelik temelde ilaç çalışmaları için tasarlanmış. Oysa kök hücre uygulamalarında dünyada farklı bir işleyiş söz konusu. Bu konu ile ilgili kısa derleme Kök Hücre Bülteni sayı: 6'da (www.kokhucrebulteni.com) yer alıyor. Burada kısaca değinmek gerekirse;

Tedavi denemesi denen uygulama genellikle tek bir olgu için özel izinle verilen ve ilaç çalışmaların pek bulunmayan bir uygulama. Oysa kök hücre çalışmalarında sıklıkla karşılaşıyor. Sağlık Bakanlığının ilgili birimi danışma komisyonda tartıştıktan sonra tek bir olgu için bu onayı verebiliyor.

İkincisi, Faz 1 ilaç çalışmalarında genellikle sağlıklı gönüllüler kullanılır; böyle tanımlanıyor. Buna karşın, hiçbir kök hücre çalışmasında sağlıklı gönüllüye hücre verilmiyor böyle bir çalışma yok benim bildiğim kadarıyla dünyada. Dolayısıyla, kök hücre uygulamalarında Faz 1 dendiği zaman ki, bu embriyonik kök hücre söz konusu olduğunda 2-3 kişiyi, mezenkimal kök hücre olduğunda ise belki 8-20 kişiyi kapsayan bir çalışma olarak görülüyor. Halbuki ilaçların kullanıldığı faz 1 çalışma insanda 20 ila 80 hastayı öngörüyor. Bugün literatürde baktığınız zaman kök hücre ile yapılmış 80 hastalık bir faz 1 çalışma bulmak pek mümkün değildir. Faz 1 güvenliğinin sorgulandığı bir çalışma türü olduğu için en fazla 8-10 kişiyi kapsayabiliyor. İlaç çalışmalarında faz 1 çalışmasının yapılacağı özel ruhsatlı merkez olma zorunluluğu getirilmiş durumda. Şu anda bildiğim kadarıyla bu ruhsata sahip 4-5 merkez var, bunlar Faz 1 ilaç araştırması yapabilme ruhsatı almış olan merkezler. Oysa kök hücre çalışmalarında böyle bir ruhsatlandırma istenmiyor. Zaten gerek de yok, belli standartları sağlamış olan hastane olmak yeterli olacaktır. Faz 1 çalışmalar ister ilaç ister kök hücre olsun hastanın sigortalanmasını gerektiriyor.

Faz 1-2 denen çalışma formatı, yani hem güvenliğin hem de aynı zamanda etkinliğin sorgulandığı kök hücre çalışmaları çok yaygın. Bu da genellikle 10-50 hasta arasında değişen sayıda hastayı kapsıyor. Oysa ilaç çalışmalarında bu format pek yaygın değil. Bunun yerine ilaçta faz 2A ve faz 2B 100 hastaya, 500 hastaya ulaşabiliyor. Yine Faz 2'de ilaçta doz-yanıt etkinliği deniyor, oysa kök hücrede böyle doz-yanıt etkinliğini deneyebilecek kadar büyük çalışma

grupları olmuyor. Belki ileride hücre miktarlarının denendiği çalışmalara rastlıyoruz olacağız. İlaçta Faz 2'de plasebo çok yaygındır, desteklenir, buna karşın kök hücrede plasebo verilen çalışmalara rastlamakla birlikte yaygın değildir. Yani, hücre içermeyen serum gibi bir taşıyıcı sıvıyı hastaya pek uygulamak kolay olmuyor; etik kurulların buna onay vermekte çekince göstereceğini düşünüyorum.

Faz 3 boyutundaki ilaç ile kök hücre çalışmalarında da durum hasta açısından, sayı açısından oldukça farklı.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe devam edecek olursak Madde 11'de klinik araştırma yapılacak yerlerin standartlarına yer veriliyor.

- *Klinik araştırmalar, üzerinde araştırma yapılacak kimselerin emniyetini sağlamaya ve araştırmanın sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesine, takibine ve gereğinde acil müdahale yapılabilmesine elverişli ve araştırmanın vasfına uygun personel, teçhizat ve laboratuvar imkânlarına sahip olan;*
- *Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve askeri eğitim-araştırma hastaneleri,*
- *Üniversite sağlık uygulama ve araştırma merkezleri,*
- *Üniversitelere bağlı onaylanmış araştırma geliştirme merkezleri,*
- *Bakanlık eğitim ve araştırma hastanelerinde tercihen klinik araştırma yapmak üzere tasarlanmış yerlerde yapılabilir.*

hükümleri yer alıyor. Yukarıda tanımlanmış yerlerin dışındaki bir sağlık birimi için ilgili yönetmelik izin vermiyor.

Araştırmanın bilimsel uygunluğu için iznin nereden alınacağı önemli bir soru. Yerel Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin aldıktan sonra Sağlık Bakanlığına bağlı TİTCK ve Kök Hücre Nakilleri Bilimsel Danışma Kurulu projenizin yapısına bağlı olarak izin vermekle yükümlü. Şu anki uygulamaya göre tek olgu başvuruları TİTCK'ya, diğer başvurular ise Danışma Kurulu'na gidiyor. Bu başvurularda genellikle etik kurul onayının alınmış olması koşulu aranıyor. Çok merkezli çalışmalarda her bir merkezden etik kurul onayı almak gerekmiyor, tek bir etik kurul onayı bunun için yeterli oluyor, diğer merkezin etik kuruluna bilgilendirme yapmak gerekiyor.

İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna kısaca göz atacak olursak şu özellikleri dikkatimizi çekiyor. 15 Nisan 2014'te yürürlüğe giren bu kılavuzun temeli Helsinki Bildirgesine dayanıyor. İnsan üzerinde yapılacak olan klinik araştırmanın tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin etik ve bilimsel bir kalite standardı getiriyor. Amacı; araştırmaya katılan gönüllülerin haklarını, sağlığını ve mahrumiyetini korumak; elde edilen verilerin güvenilir olduğuna dair topluma güvence vermek, ve verilerin uluslararası karşılıklı kabulünü kolaylaştırmak için tek bir standart sağlamak olarak özetlemek mümkün. Hükümleri İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğine çok benziyor, zaten bu yönetmelik esas alınarak hazırlanmış. Daha önce de belirttiğim gibi kök hücre ve hücrel tedavi ile ilgili önemli bir diğer yönetmelik de İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Yönetmelik (27 Ekim 2010) ve buna daha sonra eklenen ve 4 Nisan 2014 tarihinde eklenen Tebliğ'dir. Bu yönetmelik ve tebliğde aşağıdaki konular ele alınmıştır.

- Üniversite, Eğitim-Araştırma Hastanesi, Özel Kurumlar
- Otolog uygulamalar dışında kalan tüm doku ve hücreler
- Merkezlerin kurulması, izin başvurusu
- Donanım ve ekipmanlar (ortam ve fiziki koşullar)
- Kalite yönetimi ve izlenebilirlik
- Personelin nitelikleri, görev ve sorumlulukları
- Ürün üretimi, depolama, dağıtım
- Ciddi istenmeyen etki bildirimi ve geri çağırma
- Ürün ruhsat başvurusu
- İthalat ve ihracat

Son olarak bu alandaki eksiklikleri sıralayıp, mesajları vererek bitirmek istiyorum.

1. Kök hücre ve hücrel tedaviye özgü klinik araştırmalar yönetmeliğinin hazırlanması gerekir. Yukarıda değindiğim gibi mevcut yönetmelikler ilaç araştırmaları için hazırlanmıştır ve ilaç çalışmaları birçok yerde kök hücre uygulamaları için bir kılavuz olacak nitelikte değildir. Kök hücre uygulamalarına yönelik faz tanımlarının yapılması gerekir.
2. İlaç dışı klinik araştırmalar için doku ve hücre uzmanlarının yer aldığı etik kurulların kurulması gerekir.

3. Kök hücre ve hücrel tedavi klinik araştırmalarının izlenmesi için Sağlık Bakanlığı'nın nezdinde Bağımsız İzleyici Komitelerinin kurulması gereklidir.
4. Hasta sigortalaması konusundaki karmaşanın giderilmesi, kamu ve özel bankaların faaliyete başlaması konusunda gerekenlerin acilen yapılması gerekir.
5. İleri tedavi tıbbi ürünü olarak kabul gören allojeneik amaçlar için kullanılacak olan MKH'nin ruhsatlandırılması ve kalite kontrollerinin yapılabileceği bir mekanizmanın yürürlüğe sokulması gerekir.



Prof. Dr. Ercüment OVALI
TÜBA-Kök Çalışma Grubu Üyesi
Acıbadem Labcell Hücresel Tedavi Ürünleri Laboratuvarı
Acıbadem Kozyatağı Hastanesi KİT Ünitesi/İstanbul
eovali@superonline.com

KÖK HÜCRE ve HÜCRE ARAŞTIRMALARINDA ÜRETİCİ GÖZÜYLE KARŞILAŞILAN SORUNLAR ve ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Sorunlar

Ülkemizin bilim insanları çekinmeden şu soruyu sormak ve cevaplamak zorundadır. Beşbin yıllık milli tarihimiz, 100 yıla yaklaşan da Türkiye Cumhuriyeti tarihi itibarıyla kayıtlı bir ilaç geliştiremememizin temel nedeni ne olabilir? Bu tesadüf mü? Şanssızlık mı? Bir fitrat meselesi mi? Yoksa gerçekten bizler yetersiz miyiz? Bu yazıda, sorunun cevabını hücresel tedavi ürünleri geliştirmeye çalışan bir grubun ekip lideri olarak vermeye çalışacağım.

Ülkemizde hücresel tedavi ürünlerinin geliştirilmesi, ruhsatlandırılması, klinik kullanımı ile ilgili üreticiyi ilgilendiren 10 temel doküman olduğunu görüyoruz. Organ, doku alınması, saklanması ve nakli hakkındaki kanun bizi ilgilendiren en önemli kanunlardan bir tanesi. Biyotıp sözleşmesi, organ ve doku nakli hizmetleri yönetmeliği, kordon kanı bankacılığı yönetmeliği, kök hücre çalışmaları hakkında Sağlık Bakanlığı genelgesi, kan ve kan ürünleri kanunu, insan doku ve hücreleriyle bunlarla ilgili merkezlerin güvenliği hakkındaki yönetmelik, klinik araştırmalar hakkındaki yönetmelik, kompozit doku nakli merkezleri yönetmeliği. Ve son olarak yayınlanan insan doku ve hücreleri ve ruhsatlandırması, ürünlerin üretim ithalat, ihracat, depolama ve dağıtım faaliyetlerini yürüten merkezler hakkındaki tebliğ. T.C. Sağlık Bakanlığı, bu çalışmalar ile insan doku ve hücrelerinin alınması, işlenmesi hatta bankacılığı alanında ilk adımları atmış ve bazı standartları da tanımlamıştır. Bu düzenlemeler ile hücresel tedavi alanında uğraş verenlerin uzun yıllardır eksikliğini çektiği bazı sorulara cevap verilmiş olması araştırmacıları ve üreticileri kısmen rahatlatmıştır. Çünkü hücresel tedavilere ait ilk ürünleri kullanıma sunmaya başladığımız 2005-2006 yıllarında, başta Türk Tabipler Birliği olmak üzere bazı üniversite öğretim üyeleriyle birlikte bu ülke, dendritik hücrenin, kök hücre olup olmadığını iki sene tartıştı. Ve belki şaşırtıcı olarak, bu ülkede Tabipler Birliği dendritik

hücrenin kök hücre olduğuna karar verdi! Dolayısıyla, en azından bu yönetmelikler bize bir sınıflama olduğunu, ilaç kavramından ayrı özellikler taşıdığını, bu hücrelerin özelliklerine göre sınıflanması gerektiğini gösterdi. Sonra insan doku ve hücrelerinin yurt içi giriş ve çıkışına bir denetim, bir kısıtlama getirdi. Aslında bunu yaparken, kanunu yazanların temel amacı ürünü kontrol etmektir, ama bilmeden bizlere bir iyilik ettiler. O da yurt dışından küresel hücresel tedavi ürünleri üreten şirketlerin, Türkiye’de gelişmiş at koşturmalarına engel olma. Çünkü bu yasa yüzünden küresel şirketler dışarıdan hücre getiremediler veya buradan bir hücreyi alıp, işleyip tekrar Türkiye’ye sokmakta çok önemli sorunlar yaşadılar. Böylece bu kanun, aslında bilmeden diğer düzenlemelerle elini ayağını bağladığı yerli üreticileri de korumuş oldu. Yapılan düzenlemelerle ayrıca klinik kullanım ve araştırma içinde standartlar tanımlandı Bu tanımları ve düzenlemeleri eleştirelim ya da eleştirmeyelim, eksiklerini görelim ya da görmeyelim, ama hiç olmazsa elimizde artık yazılı metinler var ve ne yapılması gerektiğini daha iyi biliyoruz. Şimdi genel olarak sorunlarımızı şu başlıklar altında tartışmak istiyorum:

- Hücresel tedavi ürünlerinin araştırma, geliştirme ve üretimi ile ilgili yönetsel kısıtlamalar,
- Bu ürünlerin, kliniğe aktarılabilmesi için yapılacak araştırmalarda vazgeçilmez olan etik kurullar ve klinik araştırma yönetmeliği üzerinden yaşanan sorunlar,
- Hücresel tedavi ürünlerinin geliştirilmesinde yaşanan finansal sorunlar-Ar-Ge fonlama sistemi,
- Üretim ruhsatlandırma süreçleri ile ilgili sorunlar,

- e. Yukarıdaki sorunları aşarak ürün haline gelmiş hücresel tedavi ürünlerinin piyasada yaşadığı sorunlar.

A. Hücresel Tedavi Ürünlerinin Ar-Ge'sinde Karşılaşılan Yönetmelik Kısıtlamaları

Ülkemizde son on yılda kök hücre ve hücresel tedaviler anlamında önemli yasal ve yönetmelik sorunlar çözülmüş ise de, Mayıs 2006'da T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kök hücre genelgesi ile ortaya çıkan ve hala geçerli olan önemli bazı kısıtlamalarımız vardır. Bu kısıtlamalardan en önemlisi de embriyonik kök hücre ile ilgili tüm çalışmaların yasaklanmış olmasıdır. Bu genelgeye neden olan gelişme ise, Amerika Birleşik Devletleri'nde embriyonik kök hücre çalışmalarını kısıtlayan 2005 yılındaki Bush yönetiminin aldığı kararlardır. Ancak bugüne gelindiğinde, A.B.D. dahil dünyadaki hemen tüm ülkelerde embriyonik kök hücre araştırmalarındaki kısıtlamalar kaldırılmıştır. Ancak bizde işler biraz farklı seyretmekte olup, on yıl önce konulan kısıtlamanın kaldırılması hususunda herhangi bir inisiyatif alınmamaktadır. Özetle, bir asker hikâyesinde olduğu gibi bizde nöbet hala devam etmektedir!

B. Hücresel tedavi ürünlerinde yapılacak araştırmalarda Etik kurul ve klinik araştırmalar yönetmeliği kaynaklı yaşanan sorunlar

i. Etik Kurullar: Ülkemizde hücresel tedavi ürünü geliştirmek üzere başlatılacak olan, insan doku ve hücrelerinin kullanımını gerektiren çalışmalarda, gerek in-vitro gerekse in-vivo hayvan ve insan bazlı klinik deney sürecinin başında, projenin etik kurul onayından geçmiş olması gerekmektedir. Bu nedenle, etik kurul kararları ülkemizdeki kök hücre ve hücre araştırmalarının başlatılabilmesinde en önemli mekanizma olarak karşımızda durmaktadır. Ancak, mevcut haliyle alınan kararlar sorunlu olabilmektedir. Bunun başlıca nedeni, mevcut kurul yapısının daha çok ilaç geliştirme mantığına göre kurulmuş ve ağırlıklı olarak farmakoloji/eczacılık uzmanlığı temeli üzerine yapılandırılmış olmasıdır. Hücresel tedavi ürünleri kavramının 20 yıllık bir öyküsü olması, temel tıp eğitiminde bugün dahi henüz tanımlanmamış olması nedeniyle de mevcut kurullarda yer alan bilim insanlarının pek çoğu, konudan uzak ve deneyim sahibi olmayan kişilerdir. Bu da, çıkacak kararların hatalı olabilemesinde önemli rol oynamaktadır. Bu görüşümü daha anlaşılır olması için, yaşamış olduğumuz bazı örnekleri burada anonim olarak veriyorum:

- Bir yıl kadar önce, bir üniversitemize mezenkimal kök hücre (MKH) kullanılarak yapılacak

yeni bir araştırma projesi teklif edilmiş (GVHD tedavisinde MKH'nin doz sıklığıyla ilgili bir çalışma) ve etik kurul tarafından reddedilmiştir. Burada ilginç olan ret gerekçeleri: "Mezenkimal kök hücrenin immün modülasyon yaptığı bilinmekte midir?", "daha önceden test edilmiş midir?", "bununla ilgili çalışmalarınız var mıdır?" şeklindedir. Yani, kurul MKH'nin en önemli etkisinin güçlü immün modülasyon olduğunu, GVHD tedavisinde MKH kullanımının tüm dünyada kabul gördüğünü bilmediğinden, doz sıklığı değiştirilerek yapılması düşünülen tedaviyi ret etmiştir. Yani kurula önce 2x+2x:4x olduğu anlatılmalı, ya da tekrar gösterilmeli sonra 1X+1X+1X+1X:4X olup olmayacağı ile ilgili bir çalışma tasarımı talep edilmelidir.

- İlginç bir başka örnek. Ülkemizin önemli ve büyük bir üniversitesinin etik kurulu, kendisine gelen kök hücre ile ilgili araştırmayı şu gerekçe ile ret etmiştir: "Üniversitemiz Faz I ilaç araştırmaları için gerekli biyo-yararlanım, biyo-absorpsiyon, biyo-dağılım, biyo-eşdeğerlilik çalışmaları yapmaya yetkili olmayıp, Kayseri ve İzmir'deki Faz I ilaç araştırma merkezlerine başvurulmalıdır." Burada da kurulun, hücreleri ilaç olarak gördüğü, hücrelerde biyo-dağılım, absorpsiyon, hücrelerin biyo-eşdeğerliliği gibi kavramlara sahip olamayacağının farkında olmadığı şeklinde değerlendirilebilir. Aslında bu durum doğaldır. Çünkü kurul üyeleri hücresel tedavi konusunda ne öğrenciliklerinde ne de sonraki iş hayatlarında bir eğitim almamışlar, uzmanlık alanları nedeniyle de bu konuda olması beklenen deneyime ve hatta bilimsel makale birikimine de sahip değillerdir. Tabii bu sadece etik kurul üyelerinin kabahati veya sorumluluğu da değildir. Klinik araştırma yönetmeliği bu konuda bir açıklık taşımamaktadır.

ii. Klinik araştırma yönetmeliği kaynaklı sorunlar:

Hücresel tedavi ürününün kliniğe ilk adımı, tüm klinik araştırmalarda olduğu gibi klinik araştırma yönetmeliğinin getirdiği kurallar çerçevesinde atılmaktadır. Yönetmeliğin sorunlarını 3 başlıkta özetleyebiliriz:

a. Hücresel ürün tanımlamalarında yetersizlik:

Bugünkü adıyla hücresel tedavi ürünlerinin; "İleri tıbbi tedavi ürünler" sınıfında olduğu yönetmelikte tanımlanmış, ancak alt kriterlerinde sadece endüstriyel/ endüstriyel-olmayan ve genetik ürünler şeklinde sınıflandırma yapmıştır. Oysa bu kriterler, otolog- allojeneik- universal, az manipüle - çok manipüle şeklinde genişletil-

meliydi. Bir örnekle anlatmak istersek, otolog endüstriyel-olmayan az manipülasyonlu yağ kök hücresi, meme plastide kullanılacaksa doku grefti kapsamındadır. Bu nedenle, tüm dünyada etik kurul iznine gerek duyulmadan, doktor kararı ile bir hastanede hazırlanıp hastaya uygulanabilmektedir. Diğer yandan, üniversal, endüstriyel, çok manipülasyonlu yağ kök hücresi, adeta ilaç gibi ağır üretim ve kullanım şartlarına tâbidir. İşte bu hücresel ürün kavramlarındaki ayrımlar ve tanımlamalar yapılmayınca da, bu araştırmaları değerlendirecek etik kurullar hangi üründe hangi araştırma standardının aranması gerektiğine karar verememekte ve hepsini ilaç olarak değerlendirebilmektedir. Bir başka örnek üzerinden duruma bakarsak, bu yönetmeliğe göre bir araştırmacının otolog az manipüle yağ kök hücresi ürünü (lipo-sakşından elde edilen stromal vasküler fraksiyon) ile Faz II çalışması yapabilmesi için sağlıklı gönüllüler üzerinde biyo-dağılım, biyo-yararlanım, hatta biyo-eş-değerlilik çalışması yapması beklenmektedir. Oysa, bu ürünlerin aktif DNA içermesi nedeniyle sağlıklı gönüllülerde çalışılması bizzat etik dışıdır. Çünkü ömür boyu alıcıda karışık kimeraya neden olabilecekleri gibi kalıcı alloimmünizasyona, ve doku reddine neden olabilirler. Otolog ürünler için biyo-eşdeğerlilik çalışmasının ne kadar mantıksız olduğu de ortadadır. Çünkü hiçbir otolog ürünün, ilaç gibi diğerinin aynısı olması beklenemez; zaten test de edilemez. Ayrıca bu ürünler etik açıdan işaretlenerek vücutta takip edilmesi çok zor olduğu gibi bu hücrelerin aktif kemotaktik sinyale göre hareket etmeleri nedeniyle stabil bir biyo-dağılımdan söz etmek mümkün değildir ve bu canlı hücrelerin yaşamları süresince hareketleri, yıllarca sürececek bir izlemeyi gerektirebilir. Bu nedenle de halen FDA ve EMA'nın onayladığı hiçbir hücresel tedavi ürününün biyo-dağılım, biyo-yararlanım, biyo-eşdeğerlilik gibi bir verisi bulunmamaktadır. Ama ülkemizde bu yönetmelik üzerinden aranmaktadır.

- b. Merkezi etik kurul yeri konusunda karmaşa:** Mevcut yönetmelik ileri tıbbi tedavi ürünlerinin merkezî izin noktasını 3. Bölüm'de Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü (yeni adıyla, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü), 4. Bölüm'de ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu olarak tanımlamaktadır. Araştırmacı bu günkü durumda daha yetkin olmaları nedeniyle, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ndeki yapılanmayı tercih etmektedir. Ama sorun ortadadır.

c. Sigorta ve çalışmaya ait hastane masraflarının karşılanması sorunu: İleri tıbbi tedavi ürünlerinin ilaçla olan farklarının net olarak yapılmaması burada da soruna yol açmaktadır. Yönetmelik ilaç araştırmalarında aranan; araştırma hastalarının sigortalanması ve tüm tedavi masraflarının karşılanmasını, ilaç olarak görmediği tıbbi cihazlarda aramaz iken, ileri tıbbi tedavi ürünlerinde aramaktadır. Oysa, ilaçlardan farklı olarak çoğu butik olarak üretilen bu ürünlerle yapılacak araştırmalarda hastaların tüm masraflarının üretici firmalar tarafından karşılanması, uluslararası ilaç endüstrisi ile karşılaştırıldığında hemen hemen imkânsızdır. Çünkü, ülkemizdeki Ar-Ge fonlarında hastane masraflarının karşılanmasını sağlayacak kalemler bulunmamaktadır. Butik üretim yapan yerli firmalar tüm aşamaları geçseler bile, bu ürünlere duyulacak yıllık ihtiyacın yetim ilaç sınıfında olması nedeniyle (yılda 5000 adetten daha fazla üretilmeyecek olması nedeniyle), istenilen sayılarda üretebilmeleri ve istedikleri ücretlerle satabilmeleri imkânsız olduğundan (ileride değinilecek olan yetim ilaç yasası da olmadığından) böylesine bir masrafa kaldırabilmeleri imkânsızdır.

Sonuç: Mevcut yönetmelik hali hazırdaki Ar-Ge fonlama sistemi ile birlikte ileri tıbbi tedavi ürünlerinin ülkemizdeki gelişmesinin önündeki önemli engellerden biri olarak durmaktadır.

Sigorta konusuna gelince burada apayrı, ülkemize özgü bir sorun vardır. Klinik araştırmalar yönetmeliği ilaç ve ileri tıbbi tedavi ürünü araştırmalarında, sigortayı zorunlu kılarken, ülkemizdeki sigorta sisteminde araştırma hastalarının sigortalanması ile ilgili reasürans (güvence) yapılanmasını unuttuğu için (?), yerli hiçbir sigorta şirketi bu talebi yerine getirememektedir. Ulusal organizasyonu bulunmayan hiçbir yabancı sigorta şirketi de yurt içinde çalışmamaktadır. Yurt içinde organizasyon kuran yabancı firmalar da ulusal reasürans sistemi ile garanti altına alınmadıkları için böyle bir sigorta yapamamaktadır. Bu durumda, sadece uluslararası ilaç çalışmaları beraberinde yabancı sigorta şirketlerinin garantisini de getirdikleri için sigorta yapılabilir.

Özetle, bugünkü klinik araştırmalar yönetmeliği ile ülkemiz sigorta yapılanmasının düzenlenmemiş olması ve yerli Ar-Ge fonlarında hastane ve sigorta masraflarının karşılanması ile ilgili bir kalem bulunmaması nedenleriyle; ülkemiz sadece uluslararası şirketlerin parasını ödeyerek araştırma yaptığı, bir anlamda bir kobay pazarı haline gelmiş, yerli araştırmacı ve firmaların önü ise bilinmeden (?) kapatıl-

miştir. Ancak bu noktada, hücresele tedavi ürünlerinin ilaçtan farklı oldukları anlaşılırsa, klinik araştırmalar yönetmeliği gereği ilaç olmayan araştırmalarda hasta sigortası ve hastane masraflarının karşılanması istenmeyeceğinden, bu sorun da ortadan kalkacaktır. Bir diğer seçenek ise; hücresele tedavi ürünlerinin, ilaçlardan tamamen farklı olmasına rağmen, yönetmeliği hazırlayanların bu ürünleri ilaçla aynı kategoride değerlendirme konusunda ısrarcı olmaları durumunda, bu sorunun sigorta sistemimizde ve Ar-Ge fonlama sistemlerinde yapılacak düzenlemeler ile yetim ilaç yasası üzerinden çözülmesidir.

C. Hücresele Tedavi Ürünlerinin Geliştirilmesinde Finansal Sorunlar

Ürün geliştirme, araştırma alanında karşımızda duran bir diğer sorun da, Ar-Ge fonlama sistemi ve Ar-Ge'ye bakış açısıdır. Bu sorunlar aşağıda sıralanmıştır:

i. Ar-Ge finansal/yönetmelik yapılanması

Bugün projelere verilen bütçelerin yeterli olduğunu söylemek zordur. Ancak bütçeler yeterli olsa bile 3 temel soruna sahiptir:

- Proje onaylansa bile, fonlayıcı kuruluşun genel eğilimi genellikle talep edilenden daha azını vermek şeklindedir. Bütçe kısıtlaması aslında projenin yapılabilirliğini tehlikeye sokan en önemli problemlerden birisidir. Çünkü, proje maliyetlerini oluşturan sarf ve ekipmanın yabancı para birimleri üzerinden satın alımı senelere yayılmış bir projede önemli bir risktir. Bu durum Ar-Ge fonlarında gelenek haline geldiğinden, proje sahipleri bunu aşabilmek için bütçeleri abartabilmektedirler. Sonuç ise, bu gün olduğu gibi bir kısır döngüdür.
- Proje bütçeleri kalemlere ayrılmıştır ve kalemler belli oranlarla sınırlanmıştır. En önemli sorunun olduğu kalemlerden biri, hizmet alımlarının %25'i geçememesidir. Örneğin, bir araştırma için çok gerekli olan deney hayvanı tomografisi hizmet alımını bütçe yetersizliği nedeniyle yapamazken, makina teçhizat kalemlerinden bilgisayarlı tomografi almak mümkün olabilir. Ya da, araştırma projenizde hastalara uygulanması gerekli olan anjiyo işlemini, proje bütçesindeki hizmet alımı kalemi sınırlaması nedeniyle yapamayabilir, diğer yandan bir anjiyo cihazı satın alabilirsiniz. Daha dramatik olan durum ise, bir klinik araştırma gerçekleştirirken, klinik araştırma yönetmeliği gereği tüm hastane vb. masrafların Ar-Ge bütçesinden karşılanması zorunluluğudur. Proje kapsamında hastalar haf-

talarca yatmak zorunda ise, ameliyat olacak ise, konsültasyonlar gerekiyorsa, yoğun bakım hizmetleri gerekiyorsa, hastanın kullanmak zorunda olduğu diğer ilaçları mevcut ise, vb., hastane hizmetini satın almaya proje bütçesinin %25'lik bölümü yetmeyecektir.

Özetle, Ar-Ge fonlarında hastane hizmetleri için ayrılmış kalem yoktur. Proje kalemlerinde olmayan ancak çok önemli olan bir diğer husus da, klinik aşamaya gelmiş çalışmalarda aranan hasta/çalışma sigortalama kaleminin olmamasıdır. Bu sanıldığından önemli bir konudur. Çünkü mevcut yasal düzenlemelere göre hasta sigortası olmadan klinik çalışmaların yapılabilmesi imkânsızdır. Hastalarını sigorta ettirme ile ilgili sorunları tartışmış idik, ancak hastayı sigortalatacak bir kurum bulunsa bile, bu kalemin hangi kalemden ödeyeneceği belli değildir. En olası kalem hizmet alımı kalemidir. Ancak burada da yine %25 gibi bir kısıtlama ile karşı karşıya kalınmaktadır.

- Ar-Ge fonlamasını belirleyen yönetmelik ve düzenlemelerin bir diğer sorunu da Ar-Ge'yi büyük ölçüde bir hobi olarak görmesidir. Çünkü yönetmelikler, araştırmacıların projeleri için tam zamanlı olarak kendilerini bu işe ayırmalarını sağlayabilecek olan idarî ve malî düzenlemeleri içermemektedir. Günümüzde, büyük bütçeli projelerin desteklenmesi mümkün olabilir, ancak proje ekibi geçimini bu faaliyetten sağlayamadığı için, ya da mevcut haliyle projedeki personel ücretleri araştırmacıların gereksinimlerini karşılamaktan uzak olduğundan, araştırmacı doktor ise hasta bakmak, ameliyat yapmak; mühendis ise proje çizmek, inşaatlara, fabrikalara gitmek; hukukçu ise dava takip etmek, akademisyen ise, ayrıca lisans ve lisansüstü dersler vermek, tezlerde danışmanlık yapmak, kurum dışı danışmanlıklar vermek ve gerektiğinde idarî görevler üstlenmek zorundadır. Böylece, yüksek bütçeli milyon TL'lik projeler, geçim ve idarî işler gaitesinden arta kalan zamanlarda yan iş veya ek iş olarak fedâkarlıklarla yapılmaya çalışılmaktadır. Oysa, bilim ek iş olamayacak kadar önemlidir. Yönetmelikler ve fonlar araştırmacıların tam zamanlı olarak projelerde çalışabilmesini ve bu projelerde çalışanların tatmin edici düzeyde gelir edinebilmelerini mümkün kılmalıdır; aksi halde bilimsel araştırma hep yan iş olarak kalmaya devam edecektir. Bu nedenle günümüzde projeler çoğu kez salt bilimsel yayın yapabilmek için gerçekleştirilen, ve ek iş olarak yürütülen bir hobi aracı durumuna indirgenmektedir. Oysa ki, Ar-Ge/bilim ek iş ya da hobi olamayacak kadar önemlidir!

ii. Ar-Ge Değerlendirme Mekanizmaları

Hücrel tedavi alanında Ar-Ge fonlama mekanizmasında yer alan jüriler maalesef bir diğer sorundur. Çünkü aynen etik kurul örneğinde anlatıldığı gibi, bu konuda profesyonelce uğraşan, deneyim sahibi bilim insanı sayısı sınırlıdır, ülkemizdeki bu kişiler de genellikle proje veren insanlardır. Ar-Ge fonları değerlendirme jürilerinin durumunu yine bir örnekle anlatabiliriz: Örneğin, araştırma fonlarına yapmış olduğumuz proje başvurularında, erişkin kök hücrelerin ya da dendritik hücrelerin kanser yapmayacağını anlatmak yıllarca sürmüş ve teklif edilen tüm dendritik hücre bazlı aşı projeleri reddedilmiştir. Jürilerin o dönem mantığı şöyledi: Kök hücre kanser yapar (?), dendritik hücre de bir kök hücredir, öyleyse dendritik hücre ile kanser tedavisi risklidir (?). Şimdi artık jürilerin çoğunun dendritik hücrelerin kök hücre olmadığını öğrendiğini görüyoruz. Ama bu sefer de, hücrelerin ilaç olup olmadığı ve dolayısıyla ilaç dışı araştırma kapsamına girip girmediği ve yine erişkin kök hücresinin hala kanser yapıp yapmayacağını tartışmaya devam ediyoruz. Ar-Ge jürilerinin bir diğer sorunu da görev tanımlarındaki karışıklıktır. Normal şartlarda, Ar-Ge fonlamasına gelen bir projenin etik kurullardan onay alması istenir. Bu ürün ileri tıbbi tedavi ürünü ise hem lokal, hem merkezi etik kurul onayından sonra Ar-Ge fonlayıcı kuruluşun önüne gelmektedir. Ar-Ge jürisinin önüne gelen bir projenin, bilimselliği, amaç-sonuç kurgusunun yapıldığı ve deney-denek hakları dengesinin korunduğu iki ayrı kurulca onaylanmıştır. Ancak Ar-Ge fonlama jürilerinin projeyi ret nedenlerinin %40'ı etik, %80'i ise etik ve bilimsel nedenlerle olmaktadır! Oysa bu jürilerden beklenenler projenin etik çekinceleri karşılaması veya bilimselliğini incelemeleri değil, proje çıktısının, yapılacak yatırıma değip değmeyeceği, projenin mevcut finansal taleple uyumu, gerçekleştirilebilirlik olasılığı, projenin bilimsel ve veya ekonomik katma değerinin ne olacağını değerlendirip karar vermek olmalıdır.

iii. Ar-Ge Fonları ve Yetim İlaç/Ürün Kavramı

Ülkemizde, *-gelişmiş tüm ülkelerde olan-* yetim ilaç yasası maalesef gereğince ve mantığına uygun düzenlenmiş değildir. Bu yasanın uluslararası anlamı şudur: Bir hastalığın çok gözlenmediği, ona karşı tedavi ürünü geliştirmenin zor olduğu, ancak tedavinin geliştirilmesinin elzem olduğu durumlarda, ülkeler yatırımcılarını teşvik ederler. Bizde yasa ise sadece, ülkemizde senede 100 binde 1 görülen hastalıklarda ilaçların yüksek fiyatla satılabilmesine imkan vermektedir. İşin daha ilginç tarafı, bu ana kadar ileri tıbbi tedavi ürünlerini

ilaçla bir gören düzenlemeler burada birden ileri tıbbi tedavi ürünlerini ilaçtan ayırmaktadır. Ancak bu yasanın ABD'deki karşılığı diyor ki; "ABD'de sayısı 5 bin de bir olan durumlar nadir durumlardır. Bu konularda ilaç ya da ürün üretilcekse ve bu ürünün "aday yetim ürün" olduğu onaylanırsa bu şirketin tüm, klinik Faz 1, Faz 2, Faz 3 çalışmalarını devlet destekler. İlaç çıktığında yüksek fiyatla satılmasına şimdiden onay veriyorum, yalnız verdiğim desteği belirli bir yüzde ile buradan geri alırım". Şimdi bizdeki yasaya tekrar bakalım; yasa sadece "yetim kapsamındaki ilaçların yüksek fiyatla satılmasını onaylarım demektedir". Bu kabul edilemez durum sonucunda, ülkenin olanakları yabancılara sunulmakta, ülkemizde destekleniyormuş gibi gösterilen ilaç-ürün geliştirme çabalarına gizlice engel olunmaktadır. Ülkemizin bilim insanları, ülkemizin şirketleri için bu yasanın acilen yeniden düzenlenmesi konusunda destek vermelidirler. Aksi halde yetim kapsamına girecek tüm ürünleri yüksek fiyatlarla yurt dışından satın almaya devam edilecektir. Yani, birçok kanser, endokrin ve genetik hastalığın tedavisine yönelik ilaçların ülkemizde geliştirilebilmesi, sadece bu yasa nedeniyle bir hayal olacaktır. Bu yasanın özellikle hücrel tedavi alanındaki etkisi daha büyüktür. Örneğin, kök hücre nakli esnasında ortaya çıkan steroide dirençli akut graft versus host hastalığı (GVHD) ülkemizde yılda yaklaşık 300-400 olguda gözlenmekte ve yetim ilaç kapsamına girmektedir. Dünyada, bu hastalığa yönelik olarak GVHD'e özgü universal hücre hatları geliştirilmekte olup bu ürünlerin yakın gelecekte ülkemize ithal edileceğini öngörmek zor değildir. Ülkemizde bu ürünü geliştirebilecek, hali hazırda mezenkimal kök hücre üreten yetkin araştırma grupları olmasına rağmen yatırım ve faz çalışmalarının getirdiği yüksek maliyetlere karşılık satış fiyatların rekabete açık tutulması nedeniyle hiç bir yatırımcı bu ürünü geliştirmeye gayret edememektedir. Sonuç olarak, ülkemiz dışarıdan gelecek bir ürüne bu yasa üzerinden kucak açmış olarak beklemektedir. Bu örneği kök hücrelerin kullanıldığı diğer hastalıklar ve özellikle kanser tedavisinde yakında önemli kullanım alanı bulacak olan hücrel ürünler için de söz konusudur (*CAR-T cell*, *Spilucell-T* gibi örnekler kapımızda beklemektedir).

Sonuç olarak Ar-Ge fonlarında ve diğer yasal yapılmalarda yetim ilaç/ürün kavramı açıkça tanımlanmalı ve farklı güçlü fonlama/destek olanakları sağlanmalıdır.

D. Hücresel Tedavi Ürünlerinin “Üretim Ruhsatlandırma Süreçleri” ile İlgili Sorunlar

Ülkemizde hücresel tedavi ürünlerinin ruhsatlandırılması ile ilgili bazı önemli adımlar atılmıştır. Ancak bu düzenlemeler henüz sorunları çözmemiş ve hatta bazı önemli hataları da içermektedirler. Burada özellikle 4 Nisan 2014 tebliğini tartışmak gereklidir: Bu tebliğin ilk sorunu, tebliğin kapsamıdır. Kapsamın tanımını yaparken tebliğ, tüm allojeneik ürünlerin ilaç gibi ruhsatlandırması gerekli görmektedir. Oysa bu ürünler ilaç değildir; ama daha kötüsü bu ruhsatlandırma şu an kan bankalarındaki tüm ürünleri de kapsamına almaktadır. Örneğin, bu durum bir üniversitenin tıp fakültesine bağlı kan bankasında allojeneik kullanım için hazırlanan eritrosit süspansiyonlarını da kapsama dâhil edilerek, üniversitesinin kan bankasını çalıştırabilmesi için GMP akreditasyonu alması, peşinden her bir ürünün modeli için örneğin, eritrosit süspansiyonu için ruhsat dosyası/ortak teknik doküman (OTD-CTD) hazırlaması ve ürünlerini ruhsatlandırmasını zorunlu kılmaktadır. Bu tebliğin kapsamına giren bir diğer örnek de, Kemik İliği Nakil Merkezleri’dir. Ülkemizdeki kemik iliği nakil merkezi sayısı bugün 40’dan fazladır ve bu merkezlerde gerçekleştirilen tüm allojeneik nakil sayısı yıllık 3000 adede ulaşmaktadır. Ama bu tebliğ farkında olmadan bu merkezleri, ilaç tesisi olarak ve allojeneik kemik iliği ürününü de, ilaç olarak görmektedir. Ve yine anlaşılamayan nedenle Kan Bankaları yönetmeliğe dahil edilirken, asıl yer alması gereken Kornea Bankaları kapsamı dışında bırakılmıştır!

Bu tebliğin kapsamında bir büyük hata daha yapılmış, bilimsel araştırma amacıyla üretilen ürünleri denetim dışına bırakmıştır. Bunun anlamı, insan üzerindeki bir bilimsel deneyde merdiven altı üretilmiş hücrelerin kullanımının serbestleştirilmiş olmasıdır. Özetle tebliğ, daha kapsam aşamasında iki büyük soruna yol açmış durumdadır.

O halde, tebliğ üretim kalite standartları açısından ne getirilmektedir?

- a. Tebliğ, ürünlere ait bir kodlamadan bahsetmemektedir. Tebliğ her ürünün bir kodu olması zorunluluğu getirmiş, ancak her bir ürüne ait kodun nasıl olacağına, aynı ürüne ait fraksiyonlar için uyulacak kodlama ilkelerine ve kodlamanın hangi merkez tarafından verileceğine dair bir açıklama yapmamıştır.
- b. Tebliğ, üretilen ürünlerde bazı standartları tanımlamaktadır. Ancak aranan kalite standartları her ürün için sabit tutulmuştur. Bu standartlar bazı ürünler için ağır iken, diğer bazı ürünler

için uygundur. Özellikle, kompleks, universal ürünler için ise bu standartların yetersiz kaldığı görülmektedir. Örneğin, üretim sürecinde çok manipülasyonlu ve/veya genetik değişiklik gerektiren ve birden fazla kişiye kullanılabilecek ürünlerde, etkinlik analizi, genetik stabilite, tümörijenite gibi uluslararası standartlardan hiç bahsedilmemiştir.

- c. Hazırlanan belge, üretimde kullanılacak hammadde standartları, kalite kontrol sınırları veya kabul edilme sınırları hakkında hiçbir bilgi ya da yönlendirme içermemektedir. Bu durumda örneğin, üretimde tercihe göre fare serumu da, insan serumu da kullanılabilir; ürün canlılığı %95 de olabilir, %50 de (?).

Tebliğ, ruhsatlandırma kriterleri açısından da bazı düzenlemeleri içermektedir. Bu düzenlemelerde ilaçlar için istenilen tüm kriterler talep edilmektedir. Yani bu düzenlemede hücre doku mühendisliği ürünlerinin maalesef ilaç gibi algılandığını görmekteyiz. Oysa, hücresel tedavi ürünleri ilaçlardan çok farklıdır. Ruhsat dosyasında ilaçlar için gerekli olan insan üzerinde yapılması istenilen biyo-eşdeğerlik, biyo-dağılım, biyo-absorpsiyon gibi testler yapılmaz. Çünkü hücreler ilaçlardan farklı olarak, vücuttan hemen reddedilebilirler veya onlarca yıl vücutta kalarak kimerizme neden olabilirler. Yani, hiçbir sağlıklı insanda bu kapsamda bir Faz I çalışmanın yapılması mümkün değildir.

E. Kök Hücre ve Hücresel Tedavi Ürünleriyle İlgili Piyasada Yaşanan Sorunlar

Buraya kadar araştırmalar ve bunların fonlanması ile ilgili düzenlemeler, uygulama sorunları, daha sonra üretimlerle ilgili yasal düzenlemeler, ürün geliştirme süreçleri ve ruhsatlandırma standartları ile ilgili hususlar yer verdikten sonra, şimdi piyasada karşılaşılan durumları özetlemek istiyorum. Piyasa sorunları açısından dikkat çeken 4 husus bulunmaktadır:

i. Merdiven-Altı Üretim

Piyasada geçici ruhsatla çalışan merkezlerin dışında, bugün itibarıyla merdiven altı üretim yapan benim bildiğim en az 2 ayrı merkez ürününü piyasaya sürmekte ve bu ürünler düzenli olarak satılmaktadır. Bu ürünlerin tam olarak ne oldukları ve nasıl ürettikləri açık değildir.

ii. Üretim ve Ürün Standartları Sorunu

Mevcut düzenlemelerin; üretilen ürünlerde henüz bir sınıflandırma ve kodlama ilkeleri ni oluşturmamış, son ürün standartlarında kabul

ve ret kriterlerini belirlememiş olması nedeniyle, “aynı adı taşıyan, ancak kalitesi çok farklı” ürünleri aynı düzeyde görmektedir. Örneğin, ürünlerin serum-içermeyecek şekilde üretiminin gerekli olup olmadığı, üretimde kullanılacak ise serumların özellikleri, beslenme vasatları, enzimlerin hayvansal kökenli olup olmaması, hangi kalite kontrol testlerinin uygulanmasının zorunlu olduğu, test kabul sınırları, vb. hususlar belirsizdir. Bu durumun piyasadaki etkisini, kurgusal bir örnek ile daha anlaşılabilir hale getirebiliriz: Bir kurum, hastalarının tedavisi için kök hücre ihalesine çıkıyor. Bir firma X TL fiyat teklifi verirken, diğeri, X/2 TL’lik teklifte bulunuyor. Birinci firma bu ürünün X/2 ye verilemeyeceğini, rakip firmanın uluslararası standartlara uygun ürün kalite kontrol testlerini yapıp yapmadığının sorulmasını talep ediyor. İtiraza karşı cevap ise, bu testlerin yapılmasını zorunlu kılan bir yönetmeliğin olmadığı şeklinde oluyor. Bu tartışma üzerine ihale komisyonu daha düşük fiyatta teklif veren firmanın ürünü tercih ediyor. Ürünü kullanan hastanın ilk hastası kullanım sonrası gelişen multipl mikro pulmoner emboli nedeniyle kaybediliyor. Şimdi bu olaya bir kurgusal adli senaryo yazalım: Yollanılan üründe ölü hücre sayısının ve serbest membran parçacık sayısının fazla olduğu, açığa çıkan fosfolipid tabakaların mikrotrombüsleri tetiklediği anlaşıyor. Mahkeme ürünü bir referans merkeze incelettirmesi sonrasında, bu durumun ürün kaynaklı olduğunu belirliyor. İhale komisyonu ürüne yapılan itiraza rağmen yönetmeliklerde bir kısıtlama olmadığı için kabul edildiği şeklinde savunma yapıyor. Mahkemenin bu durumda verebileceği karar, bir konuda yasal bir düzenleme bulunmayan durumlarda, ülkemizin imzalayarak bağlılığını kabul ettiği Avrupa Birliği hukuksal düzenlemelerine atfen işlemi yapan doktoru suçlu bulmak şeklinde olabilir. Çünkü, uyum yasalarında, karşılığı ülke yasalarında olmayan bir konuda AB mevzuatı geçerli sayılır şeklinde bir madde bulunmaktadır. Mahkemenin doktora, ölü hücre yüzdesi böylesine yüksek olan bir ürünü hastasında kullanmaması gerektiği, bunun malpraktis kapsamına girdiği şeklinde değerlendirme yapma ihtimali bulunmaktadır. Doktorun da ölü hücre yüzdesi yüksek bir ürünün kullanımını engelleyen yasal bir düzenleme olmadığı şeklinde savunması olabilir. Bu senaryoları uzatmak mümkün olup, ülkemizin hukuk sisteminde bu konuda henüz yeterli içtihat da oluşmuş değildir. Ancak buradaki temel husus, kendi bedeni üzerinde *-bugün için gelişmiş dünya ülkelerinde kabul edilen-* uygun standartlara sahip hücresel ürünlerin kullanılmasını hastanın hak ettiği gerçeğidir.

iii. Ürün kullanım standartlarında yaşanan sorunlar: Piyasaya sunulan ürünlerle ilgili karşılaşılan bir diğer sorun da yanlış ve/veya endikasyon dışı kullanımdır. Kök hücre ve hücresel ürünlerin algılattığı büyük tedavi umudu, toplum ve bazen hekimler açısından adeta sihir niteliği taşıyabilmektedir. Bu nedenle ürünlerin gereksiz, hatta anlamsız kullanımı, hastaların suiistimali en önemli sorundur. Bu noktayı iki örnekle daha anlaşılabilir hale getirebiliriz:

a. Örnek 1: Dekompanse sirozu olan, ancak kendi işini kendisi görebilen bir hasta, karaciğer nakli olmak yerine kök hücre tedavisi olmak üzere kliniğimize geldi. Biz kök hücre ile yapılan mevcut siroz çalışmalarının henüz tatmin edici düzeyde olmadığını, nakil şansını değerlendirmesi gerektiğini, özellikle ağır trombositopeni ve PT uzaması nedeniyle karaciğer içine yapılacak ve/veya anjiyografik olarak yapılacak enjeksiyonların sorunlu olabileceğini, damar içi uygulamanın ise etkili olamayacağını ifade ederek kabul etmedik. Hasta nakil olmadan önce şansını denemek üzere başka bir kliniğe gidiyor ve hastaya İV yağ kök hücresi (stromal vasküler fraksiyon: liposakşın sonrası, yağdan enzimatik ve mekanik yöntemlerle izole edilen yüksek lipit ve serbest membran içeren ürün), ve kemik iliği kaynaklı MKH intra hepatik olarak yapılıyor. Hasta 24 saat içinde gelişen solunum yetmezliği hemoptizi ve DİK tablosu ile kaybediliyor. Burada uygulamayı planlayan hekimin ve üretici grubun belli ki sirozda kök hücre uygulamalarının etkileri ve yan etkileri konusuna ve ağır koagülopatide sorun yaratabilme riski konusuna yeterince vâkıf olmadıkları anlaşılmaktadır.

b. Örnek 2: Fibroblastları *anti-aging* amacıyla kullanan bir hekim bir kongrede bana uygulama sonrası hastalarında çok sık olarak cilt altı kistik lezyonlar ve mikrokalsifikasyonlar geliştiğini ve bunun neden olduğunu bilmediğini ifade ederek nedenini sormuştur. Kendisi ile yapılan bir tartışma sonucunda aslında sorunun kullandığı doz olduğu anlaşılmıştır. Çünkü her dokunun besleyebileceği belli bir hücre sayısı vardır. Bu hekim 1 cm² ye 10 milyon hücre enjekte ederek etkin sonuç almayı beklerken, enjekte edildiği dokuda yeterince beslenemeyen hücrelerin nekroza giderek kistik kalsifik alanlar oluşturduğunun farkında değildir. Çünkü, hekim etkin sonuç alınabilecek hücre sayısının 3-5 milyon / cm² olduğunu bilmemektedir.

Sonuçta, yanlış ve gereksiz kullanımlar bu sınıftaki ürünlerin piyasadaki geleceğine olumsuz etkiler yapmaktadır.

Çözüm Önerileri

- 1- Klinik araştırmalar yönetmeliğinde ileri tıbbi tedavi ürünlerinin ilaç olmadığı açıkça ortaya konulmalıdır. Bu ürünler sınıflara ayrılarak, sınıflandırmalara özgü klinik araştırma standartları belirlenmelidir.
- 2- 4 Nisan 2014 tarihli tebliğ hızla elden geçirilmeli, ruhsatlandırma, kalite gerekliliği yapılacak ürün sınıflama ve kodlamaları üzerinden yeniden düzenlenmelidir. Yapılacak bu sınıflamalara göre ürün ve üretim standartları belirlenmelidir. Ürün sınıflama/kodlama/üretim/kalite kontrol testleri/son ürün kalite kontrol sınırlarını tanımlayan rehber ve kılavuzlar hazırlanmalıdır.
- 3- Merkezî etik kurul merciinin TİTCK mı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü mü olduğu netleştirilmelidir.
- 4- İleri tıbbi tedavi ürünleri için Etik ihtisas kuruları tanımlanmalıdır.
- 5- Yönetmelikte yer alan sigorta konusu, sigorta sistemindeki düzenlemelerle reasürans (güvence) yapılanmasında tanımlanmalıdır.
- 6- Araştırmayı yan/ek iş/hobi olarak gören yaklaşım hızla terk edilmelidir. Araştırmacıların tam zamanlı çalışabilecekleri ve maddi özerkliği sağlayacak düzenlemeler getirilmelidir. Ek yasal düzenlemelerle araştırmacıların tüm sosyal hakları (emeklilik, sağlık sigortası, vb.) bâki kalmak üzere proje süresince ücretli veya ücretsiz izinli olmalarını sağlayacak düzenlemeler yapılmalıdır. Ar-Ge fonlarında sigorta, hastane hizmetleri, vb. için kalemler açılmalıdır.
- 7- Yasalardaki yetim ilaç kavramı genişletilerek aslına uygun hale getirilmelidir. Klinik-öncesi aşamayı başarıyla tamamlayarak “Aday-yetim ürün” onayı almış ürünlerle ilgili yapılacak klinik araştırmalarda Ar-Ge fonlarında diğer araştırmalardan farklı destekler bulunmalıdır. Bunların kapsamı, standart desteklerin yanında Ar-Ge kapsamında klinik aşamada görev alacak araştırmacı, üretim personeli ile çalıştırılacak diğer hizmetli personelin SGK, prim ödemeleri fon tarafından karşılanmalıdır. Üretim tesis giderleri (elektrik, su, vb.), ekipman, sarf kalemleri gibi üretim maliyet giderleri, gider kalemleri içine alınarak yatırımcı ile beraber belirlenmiş oranlarda desteklenmelidir. Yatırımcıya Ar-Ge kapsamında satın alımı yapılacak sarf ve ekipmanda KDV indirimi yapılmasını sağlayacak düzenlemeler yapılmalıdır. Faz I klinik araştırma aşamasını başarıyla tamamlayan çalışmalarda, Faz II ve daha sonra Faz III için benzer destekler sağlanmalı, ürünün ruhsatlandırılması sonrasında ise elde edilecek olan gelirden bir süre için Ar-Ge kuruluşları pay almalıdır.
- 8- Kök hücre ve Hücresel tedavi ürünlerinin piyasa koşullarında üretimi, sonuçlarının takibi aktif olarak yapılmalı, bu süreçler belirlenmiş standartlarda gerçekleştirilmelidir.
- 9- Her yıl bu ürünlerin kullanımı ile ilgili rehber kitaplar yayınlanmalı; kök hücre, hücresel tedavi, rejeneratif tıp hekimlik eğitiminin bir parçası haline getirilerek, klinik doktora programları veya uzmanlıkları ile bu konuda eğitim ve sertifikasyon yapan enstitülerin kurulumu sağlanmalıdır.
- 10- Henüz araştırma safhasında olan ve tedavi denemesi kapsamında özel izinlerle kullanılacak ileri tıbbi tedavi ürünlerin, tedavi denemesi için izin alan herkesin, her yerde bu özellikli ürünleri kullanmasının önüne geçilmelidir. Bu tip uygulamaların ihtisas merkezlerinde, bu konuda deneyimi olan yetkin hekimlerce yapılması sağlanmalıdır. Gerçekleştirilen her bir uygulamanın klinik takibi yapılmalı ve sonuçları paylaşılmalıdır.
- 11- Ülke çapında bu alanda yapılan çalışmalar ve tedavi denemesine ait sonuçların izlenmesi ve koordinasyonun sağlanabilmesi için www.ileritbbitedaviuygulamaları.gov.tr ve yine, www.klinikcalismalar.gov.tr gibi web tabanlı sistemler kurulmalı, sonuçlar paylaşımına açılmalıdır.

Sonuç olarak, beş bin yıllık tarihimizde, hala kendimize ait bir ilaç geliştiremememizin nedeninin ne olduğu ve çözümünün neler olabileceği sanıyorum şimdi daha açık olarak karşımızda durmaktadır.



Prof. Dr. Güngör SOBACI
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı/Ankara
sobaci@hacettepe.edu.tr

“KULLANICI GÖZÜYLE” KARŞILAŞILAN SORUNLAR, SINIRLAMALAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Özet

Burada sırasıyla: (1) Kök hücre tedavisinde “kullanıcı-araştırmacı gözüyle” mevcut durum, (2) Projelendirme aşamasında karşılaşılan sorunlar, sınırlamalar ve çözüm önerileri ve (3) Tedavi sürecinde karşılaşılan sorunlar, sınırlamalar ve çözüm önerileri üzerinde durulacaktır.

1. Mevcut Durum

A- Kurumsal Durum

Resmi Gazetenin 13 Nisan 2013 gün ve 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu (Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik: Resmi Gazetenin 25 Haziran gün ve 29041 sayılı)nda tanımlanan “İyi Klinik Uygulamalar Merkezi” ve “Araştırma Merkezleri” dikkate alınmaktadır. İlgi yönetmelikler esaslarına göre kurulan “Kök Hücre Koordinasyon Kurulu”ve TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubunun bu konulara olan etkileri göz önüne alındığında TUBİTAK’tan verilen ulusal destekler ve uluslararası işbirliklerinin önemi daha da artmıştır. Ancak, bu bağlamda hakemlerin dahi kök hücreye inanmadığı gözlenmektedir. Son olarak 19.11.2014 tarihli Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) Kurulması hakkındaki kanun kapsamındaki hususların kök hücre kullanıcılarını yakından ilgilendirdiği saptanmıştır.

B- Toplumsal Durum

Magazin olarak abartılı ve gerçekdışı bilgilendirim yapıldığı gözlenmektedir. Bunların başında kök hücrenin her derde deva olduğu tarzındaki sunumu ve bazı ülkelerde daha deneysel süreci tamamlanmayan kök hücre uygulamaları seyahat paketlerinde yer alması dikkati çeken hususlardır.

C- Projelendirme Aşaması

Başarılı Proje, zamanında, kapsamında ve bütçesinde tamamlanan projedir. Bu bağlamda Etik Kurul Onayı ve Sözleşmeli Aracı Kuruluşların (SAK) durumu dikkate alındığında, kök hücrenin hala ilaç olarak değerlendirilmesi düşündürücüdür. SAK ların ise ucuz olduğu gerekçesi ile projelere destek vermemesi ise önemli bir sorundur.

D- Sigortalama

Bu konuda “Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortası Genel Şartları: Resmi Gazetenin 21.07.2010 gün ve 27648 (Son Değişiklik: RG, 28.08.2012-28395) A.3. Teminat Dışında Kalan Haller (Değişik: RG,26.07.2014-29072 Yürürlük: 26.07.2014) ve İlgili mevzuatla belirlenen çerçevede tıbbi mesleki faaliyet gereği yapılanlar hariç her türlü deneyden kaynaklanan tazminat talepleri başlığında sigortalama yaptırılmak istendiğinde muhatap firma bulunamamaktadır.

2. Uygulama Aşamasındaki Sorunlar

- GMP merkezlerinin sayısı yetersiz olarak değerlendirilmektedir.
- Mevcut GMP’lerin farklı fiyatlandırma ile kök hücre sunumu yaptığı gözlenmektedir.
- Bu bağlamda GMP’lerin standartizasyonunun gözden geçirilmesinin gerektiği ve hücrelerin spesifikasyonlarında sorunlar bulunduğu gözlenmektedir. Ayrıca, kök hücrenin uygulama alanına taşınması sırasında gecikmeler olabildiği görülmektedir.

3.“Kullanıcı Gözüyle” Kök Hücre Tedavisinde Öneriler

- a. Hekimlerde farkındalık yaratılmalıdır.
- b. Bilgi Kirliliği önlenmeli- Toplum bilinçlendirilmelidir.
- c. Ar-Ge yapmak isteyen uzmanları zaman ve maddi açıdan cezalandıran iş kültürü değişmelidir.
- d. Araştırmacıların araştırmalarını yapabileceği resmi bir saat dilimi (*Protected Time*) ayrılmalıdır.
- e. Araştırma yapanların kayıplarının giderilmesi için döner sermayeden pozitif ayrımcılık (*Intangible Profit*) yapılmalıdır.
- f. Yetim İlaç-Nadir Görülen Hastalıklar alanındaki araştırmalar için pozitif ayrımcılık yapılmalıdır.
- g. Bağımsız Denetim sağlanmalıdır.
- h. Vakıfların Ar-Ge’ye katılması ve sivil toplum örgütleri ile yakın ilişki kurulmalı ve toplumsal duyarlılık artırılmalıdır.
- i. Bu kapsamda TÜSEB destekleri uygulanmalıdır.
- j. TÜBİTAK’ın Standart Programları kapsamı ve Teşvik Programları kapsamında kök hücre tedavilerine yönelik araştırmalara ağırlık verilmesi gerekmektedir.

KATKI ve ÖNERİLER

Denetim ve Yönetmelik Üzerine...

Ali EVRANOSOĞLU

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Sağlık Başdenetçisi
Öncelikle TÜBA'ya ve Sayın Prof. Dr. Murat Elçin Hoca'mıza çok teşekkür ediyorum böyle düzeyli bir toplantıyı organize ettiği için. Ben 37 senedir Sağlık Bakanlığı mensubuyum, ancak buraya kurumumu temsilen gelmedim. Duyuruyu görünce kendim müracaat ettim, gönülden katıldım. Yani kurumum adına konuşmuyorum, ama 2007 senesinden bu yana da ülkemizde gerçekleşen kök hücre merkezleri, kordon kanı bankalarının denetiminin tamamına katılmış bir insanım. Bu vesileyle bu müesseselerde çalışan yetkililer, hocalarla da yakından tanışıyoruz. Şimdi ben bir mensubu olarak, Sağlık Bakanlığı'nın özellikle denetim açısından ne yaptığı konusunu biraz açıklamak istiyorum.

Denetim açısından ilk defa 2007 senesinde biz kök hücre ve kordon kanı bankacılığına muhatap olduk. O zaman sadece kordon kanı bankacılığı yönetmeliği vardı. Kök hücre uygulamalarıyla, merkezleriyle ilgili hiçbir yasal düzenleme yoktu. Müracaat Sayın Prof. Dr. Ercüment Ovalı'nın ve Sayın Prof. Dr. Serdar Bedii Omay Hoca'nın başında bulunduğu ATİ Teknoloji tarafından yapılmıştı. İki müfettiş olarak, iki değerli hematolog bilim insanıyla birlikte oraya gidip denetim yaptık. O tarihteki müracaatlar İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne yapılmıştı. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü ile başlayan, yaklaşık beş yıl Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nde yürütülen işlemler, Bakanlığın yeniden yapılanması paralelinde 25 Ocak 2013 tarihli onayla Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü arasında dağıtıldı. Şöyle ki; kök hücre uygulamaları, kompozit doku nakli, kemik iliği nakli merkezleri ve doku bilgi bankaları, TÜRKÖK, Göz Bankası ve GMP denetimi hariç kordon kanı bankaları, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün yetki alanında bulunmaktadır. Bunun haricindeki tüm uygulamalar Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na devredilmiştir.

Biz ATİ'nin denetimine 2007 senesinde gittiğimizde hiçbir yasal mevzuat yoktu. Ama Ercüment Bey orada bize birçok ürünü üreteceğini ifade etti. Hiçbir yasal mevzuat olmadığı halde denetime giden bilim insanları ve biz müfettişler ortak bir inisiyatif kullanarak mevzuat olmadığı halde, (embriyonik kökenli olmayan) kök hücre nakil ürünleriyle ilgili olarak, kordon kanı kök hücre, erişkin kök hücreleri, kordon kanı ve kök hücre doku ve veri bankacılığıyla ilgili olarak kordon kanı ve kök hücre bankacılığı İmmüno- loji Bilim Kurulu'ndan izin almak kaydıyla doku ve

veri bankacılığı, immünoterapi ürünleriyle ilgili olarak tümör lizatıyla yüklü dendritik hücre aşısı, spesifik antijenle yüklü dendritik hücre aşısı, tümör lizat aşısı, antijen spesifik D hücre, doğal öldürücü hücre, granülosit üretimi ve diğer hücresel ürünlerin üretiminin yapılabileceğini Bakanlığa önerdik. Bakanlık da bizim raporumuza güvendi ve zamanın Sayın Bakanı'nın onayı ile, mevzuat bulunmamasına rağmen ilgili kuruluşa üretme izni verildi. O zaman böyle bir inisiyatif alınmasa idi, Ercüment Bey şimdi üniversitede bir hematoloji uzmanıydı, yani böyle kök hücre merkezlerinde çalışır durumda olmayacaktı. Aynı şey Ercüment Bey'in şu anda görev yaptığı Acıbadem Üniversitesi'ndeki merkezle de ilgili. Onlar da yine mevzuattan önce bu izinleri aldılar.

Şimdi bir de yönetmelik konusuna değinmek istiyorum. 2010 senesinde çıkan yönetmelik iyi veya kötü bir ihtiyacı giderdi. Hiç olmazsa bir dayanaktır, hiç olmamasından daha iyidir. Nisan 2014'de çıkan tebliğ, bu ürünlere ruhsatlandırma zorunluluğu getirdi. Ben tabii icra organında görevli değilim, ama yakın zamanda yaptığım bir sunumdan aktarıyorum bu bilgileri size; bizim ileri tıbbi tedavi ürünleri hakkında aldığımız bilgiye göre, ABD, Avrupa Birliği ve Almanya ve İngiltere'nin ruhsatlandırma şartları değerlendirilmiş ve Avrupa İlaç Ajansı'ndaki (EMA; European Medicines Agency) uygulamanın bize en uygun olduğu düşüncesiyle EMA uygulamalarına göre ruhsatlandırma yapılacağı ifade edilmiştir. Yine ilgili birimden edindiğim bilgiye göre, ülkemizde ruhsatlandırılacak ürünler mezenkimal kök hücre, hematopoietik kök hücre, dendritik kök hücre başlığı altında ruhsatlandırılacaktır. Ne derece isabetlidir onu ben bilmiyorum.

Önerilerim

Biz şimdi denetimlerde "İyi İmalat Uygulamaları" (GMP; Good Manufacturing Practice) şartlarını arıyoruz. GMP uygulamaları Bakanlığımızda 30 senedir yerleşik vaziyette gerçekleştirilmekte olup, çok iyi yetişmiş bir ekibimiz mevcuttur. 2005 senesinden bu tarafa Uzak Doğu ülkelerinin üretim yerlerini, 2010 senesinden bu yana da dünyadaki hangi üretim yeri olursa olsun, -ister ABD'deki, ister Bangladeş'teki fark etmiyor- Türkiye'de ruhsatlandırılacak ithal ürünlerin üretim yerleri önce bizim denetimimizden geçiyor, bizden GMP onayı alırsa ruhsatlandırma işlemlerine başlanabiliyor.

Şimdi ülkemizdeki kök hücre merkezlerinde de GMP'yi arıyoruz. Ama benim bazı yurt dışı tespitle-

rinde edindiğim izlenim; GMP'nin biraz ağır geldiği veya fazlalıkları olduğu yönünde. Bunun tam karşılığı olan “İyi Doku Uygulamaları” (GTP; Good Tissue Practice) var. Bunu ben Bakanlığa da önerdim. Münhâsıran bu tür merkezlerin denetiminde GTP şartlarının uygulanmasının daha isabetli olacağını düşünüyorum.

Bu sempozyumda etik, biyoetik konuları üzerinde duruldu. İşte yurt dışında donör şartları; gönüllü vericilik, ücret ödenmemesi, donörün anonim kalması, donörle hastanın karşılaşmaması gibi hususlar var.

İkinci önerim, bu konuları inceleyip değerlendirecek, süreçleri yürütecek bir kurumun oluşturulması. Mesela, Fransa'daki Biyoilaç Ajansı gibi, bunun gibi bir ajansa ihtiyacımız olduğu düşüncesindeyim.

Bir diğer konu, Murat Elçin Hocam bahsetmişti; sorunlar arasındaki son madde “Basın” idi. Hakikaten bu tür uygulamalardan burada yeterince bahsedilmedi, ama kök hücreler estetik ve anti-aging amacıyla da çok kullanılıyor. Yani bu konularda da bir tedbir almak, bir yasal düzenleme getirmek gerekli diye düşünüyorum.

Kök Hücre İlaç mıdır?

Prof. Dr. Türkan ELDEM

*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi*
Ülkemiz Avrupa Birliği yönetmeliklerini uygulamaktadır. İlaçla ilgili yasal mevzuat bu yönetmelikle uyumlu olarak çıkmıştır. Ancak ifade edilenlere baktığımda, sanıyorum kavram kargaşası şuradan çıkıyor: İlaç nedir? tıbbi ürün nedir? veya kök hücre bir ilaç mıdır? değil midir?, hangi süreçte ilaçtır, hangi süreçte nakil-transplant amaçlı uygulanmaktadır? Bu tanımlar uluslararası yasal düzenlemelerde açıktır. Bu tartışmalar Avrupa'da ve A.B.D.'nde de yapılmıştır. Kök hücreler, belirli uygulamalar için ilaç olarak, belirli uygulamalar için ise tamamen nakil-transplant olarak değerlendirilmektedir.

Bunun için kriterler mevcuttur: Birinci kriter elbette ki ilacın tanımıdır. Tanımı, uygulaması ve etki mekanizmasına (farmakolojik, metabolik ve immünolojik etki mekanizması) bağlı olarak kök hücrenin hangi sınıfa girdiğini değerlendirebiliyoruz. İkinci kriter, kaynağıdır. Otolog veya allojenik olması veya tipleri, nereden elde edildiğidir. Ve manipülasyon derecesi, yani az veya çok manipülasyonlu olmasıdır. AB yasal düzenlemelerinde bu durum tanımlanmıştır. Örneğin, kök hücre alınıp herhangi bir şekilde kültür ortamında üretildikten sonra, kendi aslı işlevi dışında hastaya uygulanıyorsa ilaç olarak tanımlanmaktadır. Az manipülasyon sonrası aynı seansta kullanılıyorsa nakil amaçlı ürün olarak tanımlanmaktadır. Burada hücrenin aslı işlevi ya da başka bir uygulama için kullanım durumuna göre ilaç veya başka ürün tanımlaması yapılmaktadır. Bunun dışında, rejeneratif amaçla uygulanıyorsa veya bir eksikliğin yerine konulması amacıyla kullanılıyorsa da ilaç kapsamına giriyor. Etki mekanizmalarının veya sterilite gibi hususların tanımlanması gerektiği ifade edildi, ancak uluslararası düzenlemeler sadece

bir çerçeve çizer ve üreticiden ürünü kendisinin tanımlamasını ister. Bu ürünler çok kompleks olduğundan, üretici yasal düzenleyiciyle beraber çalışır.

Hastaya özgü olarak uygulanan ürünler özellikle merkezi ruhsatlandırma süreci dışına çıkarılmıştır. Bunun amacı araştırmayı engellemek olup, deneyimli hastane veya üretim merkezlerinin bu üretimi, -kalite standartlarına uygun olarak-yapabilmelerini sağlamaktır. Ama az önce bahsedildiği gibi ortak teknik dokümanla başvuru yapıldığı zaman bu merkezî ruhsatlandırma sürecine girer. Çünkü tüm biyoteknoloji ürünleri o şekilde ruhsatlandırılmak durumundadır. Yasal otorite Avrupa Birliği'nde işte araştırmacıyı bundan çıkarabilmek için endüstriyel ve endüstriyel olmayan şeklinde bir tanımlamaya gitmiştir. Ama oradaki tanım ülkemizdeki yasal düzenlemelere düzgün aktarılamamıştır. Eğer bu düzenlemeler uygun bir şekilde yapılırsa ve bunlar uzmanlara danışılırsa bunların düzgün bir şekilde çıkacağına inanıyorum. Ülkemizdeki mevzuat, uluslararası yasal düzenlemelere bağlı olarak belirli aşamada çevirisi yapılmış yönetmelikleri kapsıyor. Ancak yapılan çevirilerde hatalar da var.

Katılımcı

Bu tartışmalar gösteriyor ki, tanımlamalar ne kadar geniş olarak yapılırsa, aslında o kadar çok hatalara yol açabiliyor. Şimdi biz kök hücreye ilaç diyelim, diyelim de ilaca hiç uymayan, yapı itibarıyla, davranış itibarıyla, kullanıcı itibarıyla uymayan yönlerini nasıl tartışabileceğiz. Bunu ilaç olarak kabul etmemiz durumunda, kişiden kişiye değişen yanıtlar veren bir hücre ile salisilik asit gibi bir kimyasal maddeyi aynı kefeye koymuş oluyoruz. Bu durumda, gelişmeleri göz ardı etmiş, vericiler arasındaki kök hücre kalitesindeki farklılığı da sorgulamamış oluyoruz.

Prof. Dr. Ercüment OVALI

*TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi
Acıbadem Labcell Hücresel Tedavi Ürünleri
Laboratuvarı Yöneticisi*

Ne ad verilirse verilsin, ister ilaç denilsin, ister denmesin. Benim sorunum şudur: Bu ürün için dosyada biyodağılım, biyoyararlanım aranıp aranmayacağıdır. Adına ne denirse denilsin, üreticiden sunduğu dosyada ürünün biyodağılımı, biyoeşdeğerliliği ya da hangi vücut sıvılarında ne kadar olduğu bilgisi talep edilecek midir?

Doç. Dr. Özgür ÇINAR

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Embriyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi*

Anladığım kadarıyla eczacılar/farmakologlar ile hücre çalışanlar tedaviyi aynı şekilde görmüyor gibi. Sonuçta ilaç dediğimiz şeyi hastaya verdiğimiz zaman, o ilaç bir etkinlik gösteriyor, sonra onun vücuttan uzaklaşması bekleniyor. Öte yandan hücre tedavisine bakıldığı zaman, verilen hücrenin devamlılığı bizim için önemli ve bu çerçevede etik

kurullara başvuru yaptığımızda, -daha önceki deneyimlere dayanarak söylüyorum-; sanki farmakolojinin algıladığı şekilde biz algılamıyoruz ve dolayısıyla projelerimizin değerlendirilmesinde bu anlamda bir haksızlığa uğrayabiliyoruz. Bu çerçevede etik kurullarda, klinik araştırma etik kurullarında mutlaka bir hücre bilimcisinin bulunması gerektiğine inanıyorum.

Prof. Dr. Alp CAN

*TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Embriyoloji Öğretim Üyesi*

Hastaya verilen hücrelerin çoğunlukla alıcı vücuda yerleşmesi beklenir. İlaçların böyle bir özellikleri yoktur veya nadiren olabilir. İlaçların genellikle vücuda terk etmesi, bir farmakodinamiğinin olması beklenirken, hücrelerin böyle bir özellikleri yoktur ve aksine vücutta kalması öngörülür. Bu konuların hakkı ile değerlendirilebilmesi için doku ve hücreler konusunda yetkin uzmanların etik kurullarda yer alması önem taşımaktadır.

İnsan Embriyonik Kök Hücre Araştırmaları ile İlgili Mevzuat Hakkında...

Doç. Dr. Sevtap METİN

İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi, Hukuk Felsefesi ve Sosyolojisi Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Türkiye’de embriyonik kök hücre araştırmalarını yasaklayan mevzuat nedir? Şimdi bir hukukçu olarak bunun cevabını benim vermemi bekleyebilirsiniz. Ben sadece Bakanlığın bir genelgesinden haberdârim. Ama onun üzerine Klinik Araştırmalar Yönetmeliği’nde yetişkin (somatik) kök hücrelerle ilgili düzenlemeler yapıldı. Benim bildiğim yegâne hukuki dayanak budur; bunun dışında bilmiyorum.

Genelgeyle bir yasak nasıl getiriliyor, onu ben anlamıyorum. Yani diyelim ki buna rağmen, bu genelgeye rağmen bu hücrelerle araştırma yaptınız, ne yaptırımı var bunun? Bunun bir yaptırımı, cezası yok. Hukukta bir alttaki norm varlığını ve geçerliliğini üstteki normdan alır. Yönetmelik kanundan, kanun anayasadan, anayasa da bağlı olunan uluslararası sözleşmelerden... Şimdi ceza hukukunun en temel prensibidir, anayasal bir ilkedir bu. Suçta ve cezada kanunilik ilkesi gereği suçlar ve cezalar kanunla düzenlenir, genelgeyle suç getirilemez. Bir ceza yaptırım getirilemez, olsa olsa bu idarî yaptırım olabilir. Örneğin, araştırmanın yapıldığı yere idarî para cezası uygulanabilir ya da kapatma cezası gelebilir. Ama ceza yok, yani suç ve cezada kanunilik ilkesi varken genelgeyle böyle bir şey yapılamaz.

İkinci dayanak Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri (ÜYTM) yönetmeliğiydi, embriyon üzerinde araştırmayı zorlaştıran. Çünkü işte başka bir amaçla, yani İn-Vitro Fertilizasyon (İVF) tedavisinde elde edilen atık embriyonlar ve dondurulan embriyonlar başka bir amaçla kullanılamaz dendiği için atık embriyonlarla da çalışılmıyordu. Ama 2014’te ÜYTM değişti ve bu hükümler yok artık. Orada esaslı bir değişiklik var. T.C. Sağlık Bakanlığı’nın bu maddeyi kaldırması, embriyonik kök hücre çalışmalarının önünü açmaya yönelik geliştirici bir adım olarak değerlendirilebilir mi acaba? Çünkü ÜYTM’de göremedim, bu hüküm kaldırılmış.

Panelist

Çok önemli bilgiler veriyorsunuz. Yorumunuz çok değerli. Bu konuda kamuoyunun da oluşturulabilmesi mümkündür.

Prof. Dr. Tayfun ÖZÇELİK

Bilkent Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Öğretim Üyesi

Sayın hukukçumuzun embriyonik kök hücrelerle ilgili vurgulamış olduğu husus gerçekten çok önemli. Embriyonik kök hücrelerle ilgili olarak dünyada getirilen

yasak, o hücrelere dokunulmaması şeklinde bir yasak olmayıp, ilgili araştırmaların kamu fonlarından yararlanmasına getirilen bir yasaktı. Diğer husus ise; embriyonik kök hücrelerle test tüplerinde temel bilimsel soruları cevaplamaya yönelik araştırmalar ile, o hücrelerden üretilecek ürünlerin bir insana verilmesi gibi iki farklı konunun birbiriyle karıştırılmaması gerektiğidir. Aynı anda farklı konular birlikte tartışıldığı zaman açıklığa kavuşmuyor. Burada benim vurgulamak istediğim husus, araştırmalarda cevabı aranan soruların bilimsel değeri, nereye ulaşılacak istendiği konusunda bilinçli ve olgun bir yaklaşımın olup olmadığıdır.

Dr. Ferda ALPASLAN PINARLI

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

Preimplantasyon genetik tanı merkezinde çalışan bir kişi olarak belirtmek isterim ki, merkezimizde yılda

ortalama 200 vakaya preimplantasyon genetik tanı yapıyoruz. Yani, embriyon düzeyinde hastalıklı gen olup olmadığını tarıyoruz. Birtakım hastalıklarda kemik iliğiyle şifa bulan hastalıklar için, özellikle hematologlarımız bilir, bu işlemde geçebiliyor. Bu yasal ve onayı var. Yani biz insan embriyonu üstünde Prof. Dr. Murat Elçin Hocamın da belirttiği gibi blastomer düzeyinde diseksiyonla hücre alıp, üzerinde genetik testlerimizi yapabiliyoruz. Hastalıklı olduğu tespit edildiği durumda, ailenin bu embriyonun nakledilmesini istememe gibi bir hakkı var. Bu durumda daha sonra kullanılmayacağı için embriyon dondurulmayıp atılıyor. Biz araştırma yapabilmek için genetik mutasyonları olan embriyonik hücre hatlarını büyük zorluklarla yurt dışından ithal ediyoruz. Ülkemizde bu hücre hatlarını üretebilme ve genetik araştırmalar yapabilmek imkanımız varken, bu konuda hala bir mevzuatın olmayışı elimizi kolumuzu bağıyor.

Patentleme Hakkında...

Doç. Dr. Sevtap METİN

Kök hücreler dahil bu yeni biyoteknolojilerle ilgili olarak, temel etik problemin embriyonlardan öteye, “metalaşma” olduğu görüşündeyim. Çünkü bu yoğun sermaye ve emek gerektiren bir alan. Burada biyo-kapitalizmin ve buna bağlı olarak da sömürünün ve tekelleşmenin, sermayeyi elinde tutan güçlü ilaç şirketlerinin yol açtığı etik problem söz konusu. Ve tabii ki bu araştırmaların/Ar-Ge çalışmalarının yapılması büyük sermaye gerektiriyor. İşin gidişatına, işleyişine baktığınızda, küçük çaptaki biyoteknoloji şirketlerinin Ar-Ge’yi yapıp patentleri aldığını, daha sonra büyük ilaç şirketlerinin bu patentlerin lisanslarını alarak işlerini yürüttüklerini görüyoruz. Sonuç olarak bu patentlerin küçük bir azınlığın elinde toplandığını düşünüyorum.

Türk Patent Enstitüsü’ne yurtdışından yapılan başvurularının daha çok olduğu bilgisi verildi. Patent doğası gereği, evet, bir mülkiyet hakkı biçimi, niteliği de tartışmalı, ama yerel ölçekte bu mülkiyet hakkınızı kullanmanıza imkân veriyor. Mülkidir kendi sınırları içerisinde, başka bir ülkede de bu patentin geçerli olabilmesi için o ülkede de başvuruda bulunulması gerekiyor yerelliğin aşılabilmesi için. Ama küresel sermaye tabii bu tür sınırlamalardan artık kaçmak istiyor, örneğin Uruguay anlaşmaları. Bunların, ülkelerin ortak sermaye oluşturması, ya da bu patentler konusunda sınırların engelleyiciliğinin ortadan kaldırılması adına baskı yapan anlaşmalar olduğunu düşünüyorum.

TPE’ye yapılan uluslararası başvuruların, bu patentlerin de sonuçta 5-10 büyük ilaç şirketinin elinde toplandığını düşünüyorum.

Buradaki diğer önemli husus ta hammaddedir. Yani, patentlerin kaynağı insan materyalleri, dokuları, hücreleri olduğunda insan bedeninin ticarileştirilip, ticarileştirilemeyeceği yönündeki etik tartışmadır. Bu bir ticarileştirmedir, Kant etiği anlamında. Eğer bir insanın bedeninin parçaları piyasada alınıp, satılabilen bir meta haline geliyorsa orada insan onurundan ve değerinden de bahsetmenin imkânı yok. Bu patentlerin ve araştırmaların tabii bilimsel ilerleme için şart olduğu söyleniyor, ama patentler bilimsel araştırmanın önünde engel mi, değil mi? Bu da tartışılır. Çünkü maliyetleri arttırıyor ve yoksul kesimler açısından da sağlık hizmetlerine ulaşmada zorluklar yaratıyor. Çok önemli bir konu, ama çok tartışmalı bir konu.

Prof. Dr. Murat ELÇİN

TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Yürütücüsü

Bu tip araştırmalara, Ar-Ge faaliyetlerine büyük bütçeler ayrılmadan ilerleme sağlanması pek mümkün olmuyor. Hücre tedavileri daha çok orta ve büyük ölçekli ilaç şirketlerinin ilgi alanında. İhtiyacı olan tüm hastaların bu yeni teknolojilerden eşit olarak faydalanabilmesi, diğer yandan buluş sahibi bilim insanlarının emeklerinin karşılanması bakımından yeni yaklaşımların/modellerin geliştirilmesi gerekiyor.

Prof. Dr. Alp CAN

Şimdi Avrupa Birliği'ne baktığımız zaman, içinde yer alan 30 küsur ülke, bizi de içine katarsanız kök hücre araştırmalarına yaklaşım açısından 5- 6 ayrı profil çizen bir coğrafyaya sahip. Biz ortalarda bir yerde yer alıyoruz, yani bizden çok daha tutucu ülkeler var, bizden çok daha liberal ülkeler var. Kök hücreyle ilgili bir patent başvurusu yapıldığında değerlendirmeyi Avrupa ülkelerindeki bir ofis yapıyor; şimdi çizilen çerçeve içinde benim bir başvurumun patentlenme durumuna hangi yaklaşım içerisinde karar veriliyor? Biz eğer EPC'yi tamamıyla kabul etmişsek o zaman bizim kendi ulusal kaygılarımız ve endişelerimiz veya önceliklerimiz nerede devreye girebilir? Şu anda TPE'nin hazırlamış olduğu ve yasa taslağı olarak sunulan çalışmada acaba bu göz önüne alınıyor mu?

Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN

TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi

Zannediyorum ki patent başvurusu yapan arkadaşlar çok iyi bilirler. Ön inceleme süreci, ondan sonra da inceleme raporlarının beklenmesi ve sonrasında patent süreci tamamlanana kadar çok uzun yıllar geçiyor. Diğer yandan patentlerin belirli bir koruma süresi var ve bu süre ilk başvuru tarihinden itibaren başlıyor. Eğer bu süreci hızlandırma noktasında, daha doğrusu bu patent inceleme hizmetini sürekli olarak dışarıdan almaya devam edecek olursak bizim buradaki çok ciddi kayıplarımız devam edecektir. TPE'nin incelemeleri artık kendisinin yapması gerektiğine inanıyorum, bu konuda patent ofisinde çalışmaların olduğunu biliyorum. Ümit ederim ki, bu süre daha da kısaltılır ve süreç hızlanır.

Şafak PAK BEYİN

Türk Patent Enstitüsü Uzmanı

Evet, Türk Patent Enstitüsü'nün bu yönde yaptığı çalışmalar var. Bizler yurt dışında eğitimlere gönderiliyoruz, patent uzmanları alınıyor. Enstitümüzde ilaç konusunda araştırma raporları düzenlenmeye başlandı, kapasite giderek artıyor. Bizim de hedefimiz patent inceleme süreçlerinin olabildiğince hızlandırılması yönünde.

Prof. Dr. Murat ELÇİN

TPE'deki bu olumlu gelişmeleri buluş sahibi olarak biz de gözlemliyoruz. Şafak Hanım'ın uzmanlık tezi çalışması da Türk Patent Enstitüsü'nün uzmanlarını bu alanda da yetiştirme yönündeki çabalarına güzel bir örnektir.

Prof. Dr. Ercüment OVALI

Ben sadece hücresel tedavi ürünleri değil, aynı za-

manda bu ürünün klinik tedavi modelleri/protokollerini geliştiren birisi olarak örneğin, şu an elimde olan bir modelin bilimsel makalesini yayınladığımda bunun herkes tarafından kullanılmasını istemiyorum, bunun haklarına sahip olmak istiyorum. Ruhsatlandırma sürecindeki Faz çalışmalarında ilerleyebilmem için yayın yapmam gerekiyor. Ama bildiğim kadarıyla klinik tedavi protokolleri patentlenmiyor, değil mi?

Şafak PAK BEYİN

Örnek verdiğiniz konunun içeriğini tam olarak bilmiyorum, yani buradan patentlenebilir veya patentlenemez demem çok doğru olmaz. Cerrahi tedavi usulleri patentlenmiyor. Hücresel tedavi ürününe yönelik bir patent söz konusu ise, tekelleşmek istiyorsanız yayın yapmadan önce başvuruda bulunmanız gerekebilir.

Prof. Dr. Yeşim Işıl ÜLMAN

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Gün boyu yapılan sunumlardan ve yürütülen tartışmalardan çok yararlandığımı belirtmek isterim. Çeşitli disiplinlerden gelen uzmanlar belirli bir konuda farklı mesleki perspektif ile bilgi ve yaklaşımlarını sunuyorlar. Bu bilimsel tartışma ortamı son derece geliştirici ve birbirimizden öğrenerek ilerlediğimiz bir platformda bulunuyoruz. Bu tür çok bileşenli ve ilgili tüm tarafların temsil edildiği tartışma ortamları verimliliği artırıyor. Bu anlamda TÜBA'ya teşekkür ediyorum.

Tüm yeni teknolojiler gibi kök hücre araştırmaları / rejeneratif tıp uygulamalarının kamuoyunda ve bilimsel ortamlarda ilgili taraflar / paydaşlar ile saydamlıkla tartışılması değerlidir. Meslek örgütleri, uzmanlık dernekleri, sivil toplum kuruluşları, hastalar ve yakınları, üniversiteler, araştırma merkezleri, hukukî yapılar, etik uzmanlık kurumları, araştırmacılar, klinisyenler vb. tarafların temsil edildiği tartışmalar özendirilmeli, yaygınlaştırılmalıdır. Toplumsal diyalog kanalları açık tutularak; bu alanda araştırmacıya / klinisyene / kişiye kılavuzluk edecek etik ve hukukî yasal düzenlemeler üretilmeli; bu metinlerin oluşumunda ilgili tarafların, paydaşların temsiliyeti sağlanmalıdır. Bu bize bilimsel gerçeği bilimsel tutumu tarif ediyor. Zira etik kurulların yapısı ve işleyişi de buna benzer. Tarafsızlığını, yansızlığını koruyarak; çok bileşenli, birden çok uzmanlık alanından gelen uzmanlar ele alınan konuya katkı vererek görüş ve öneri ürettiği geliştirici bir işleyişe sahiptir. Bu zenginleştirici, bilgilendirici, yapıcı tartışmalardan çok yararlandım; çeşitlenerek devam etmesini ve verimli olmasını diler; tekrar teşekkür ederim.

ÖZET

Prof. Dr. Y. Murat ELÇİN
TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Yürütücüsü

1. Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik konusunda düzenlenen bu sempozyum, Türkiye’de bu kapsamdaki ilk toplantı durumunda olup, çok disiplinli formatta TÜBA üyeleri ile ilgili paydaş kurum ve kuruluşlardan yüz civarındaki yönetici ve uzmanın katılımıyla gerçekleştirilmiştir.
2. Tıp, biyoloji ve çevre alanındaki bilimsel gelişmeler toplumları çok sayıda yeni ve alışılmadık durumla karşı karşıya getirmektedir. Kök hücre alanı, gerek birey gerekse toplum olarak karşılaşılan yeni ve alışılmadık durumlar için iyi bir örnek teşkil etmektedir. Bu nedenle son yirmi yılın yoğun tartışma konuları arasına girmiştir.
3. Kök hücre alanının çok disiplinli yapısı gereği, biyoetik yargı ve değerlendirmelerde bulunulabilmesi için konu ile ilgili disiplinlerin (tıp, hücre biyolojisi, moleküler biyoloji, genetik, doku mühendisliği, biyokimya, biyomühendislik, üretim, eczacılık, hukuk, patentleme, etik, vd.) uzmanlık, deneyim ve yaklaşım şekillerinden mutlaka faydalanılması gereklidir.
4. Hasta ve yakınlarının büyük beklentilerine paralel olarak, bilim insanlarının, klinik araştırmacıların, kurum ve kuruluşlar ile devletlerin yenilikçi hücre tedavileri ve kök hücre alanında öncü olma hedefleri gelişmelerin seyrini belirlemektedir.
5. İlkel olarak, bilimsel geçerliliği kanıtlanmamış ve tüm aşamalarını tamamlamamış araştırmaların uygulamaya geçirilmemesi, diğer yandan bilimsel zemindeki yenilikçi yaklaşımların tıbbi seçeneği kalmamış çaresiz hastalarda tedavi denemeleri olarak değerlendirilmesi arasındaki hassas denge sağlanmalıdır. Ancak bu tip özel uygulamalar, ihtisas merkezlerinde deneyimli ekipler tarafından gerçekleştirilmeli, özenli klinik takip yapılmalı ve sonuçları paylaşılmalıdır.
6. Dünyadaki bilimsel gelişmelerin dışında kalınmaması için, embriyonik kök hücreler de dâhil olmak üzere, in-vitro araştırmalar ve insan-harici in-vivo araştırmalar ile insan klinik uygulamaları arasındaki zorunlu değerlendirme farklılığı yasal düzenlemelerde daha açık ve anlaşılır şekilde ifade bulmalıdır.
7. Kök hücre araştırma ve uygulamalarında, bilimsel ve biyoetik çekincelerin ve zorunlulukların dışında, karşılaşılan engel ve kısıtlamalar hızla ortadan kaldırılmalı, bürokratik ve yasal süreçler daha akılcı ve akıcı şekilde yürütülmelidir.
8. Klinik araştırma etik kurullarında ve proje değerlendirme panellerinde, doku ve hücreler konusunda farklı disiplinlerden yetkin uzmanlar mutlaka yer almalıdır.
9. Teknik bilginin yaygınlaştırılmasında, böylece ekonomik ve teknolojik gelişim sağlanmasında, patentlerin işlevi ve özgün teknolojilerin gelişmesine yol açan buluş ve buluş sahiplerinin önemi büyüktür. Kök hücre ve rejeneratif tıp alanındaki patentler zamanla az sayıdaki büyük ilaç şirketlerinin elinde toplanmakta ve tekelleşme sorunu gündeme gelmektedir. Yeni teknolojilerden tüm hastalar âdil olarak faydalanabilmeli, diğer yandan buluş sahiplerinin emeklerinin karşılanacağı yaklaşımlar geliştirilmelidir.
10. Kök hücre ve hücre tedavileri haberlerinin yazılı ve görsel medyada verilme şekli ve yöntemlerine dikkat edilmeli, toplumun ve medya paydaşlarının eğitimi için mekanizmalar geliştirilmelidir.
11. İlgili yönetmelikte yer alan sigorta konusu, sigorta sistemindeki düzenlemelerle reasürans (güvence) yapılanmasında tanımlanmalıdır. İlgili mevzuat ile belirlenen tıbbi meslek faaliyeti çerçevesinde yapılanlar haricindeki deneylerden kaynaklanan tazminat talepleri başlıındaki sigortalama işlemlerinde karşılaşılan zorluklar giderilmelidir.
12. Kök hücre üretimi ve uygulamalarında kalite standartlarına önem verilmeli, bu standartların dışında gerçekleştirilen uygulamalar, ayrıca kök hücrelerin estetik ve anti-aging amaçlı kullanımı yakından takip edilmeli, yanlış uygulamalar için gerekli tedbirler alınmalıdır.
13. Hücre üretimi yapan mevcut GMP merkezlerinin farklı fiyatlandırma yaptıkları gözlenmekte olup, GMP merkezlerinin standardizasyonu dikkatle takip edilmelidir. Ruhsatlandırma, kalite gerekliliği yapılacak ürün sınıflama ve kodlamaları üzerinden yeniden düzenlenmelidir. Yapılacak bu sınıflamalara göre ürün ve üretim standartları belirlenmelidir. Ürün sınıflama/kodlama/üretim/kalite kontrol testleri/son ürün kalite kontrol sınırlarını tanımlayan rehber ve kılavuzlar hazırlanmalıdır.
14. İleri tıbbi tedavi ürünlerinin sınıflandırmalarına özgü klinik araştırma standartları belirlenmelidir.
15. Ar-Ge faaliyetleri yürütmek isteyen araştırmacıları/uzmanları zaman ve maddi açıdan cezalandıran iş kültürü değişmeli, araştırmaların yapılabileceği resmi bir zaman dilimi ayrılmalıdır. Araştırmayı yan/ek iş/hobi olarak gören yaklaşım hızla terkedilmelidir. Araştırmacıların tam zamanlı çalışabilecekleri ve maddi özerkliği sağlayacak düzenlemeler getirilmelidir.
16. Yetim ilaç/nadir görülen hastalıklar alanındaki araştırmalar için pozitif ayrımcılık yapılmalıdır. Yetim ilaç kavramı genişletilerek aslına uygun hale getirilmelidir. Klinik-öncesi aşamayı başarıyla tamamlayarak “Aday-yetim ürün” onayı alan ürünlerle ilgili klinik araştırmalarda Ar-Ge fonlarında diğer araştırmalardan farklı destekler bulunmalıdır.
17. Vakıfların, sivil toplum örgütlerinin Ar-Ge faaliyetlerine katılması desteklenmelidir.
18. Kök hücre, hücre tedavileri ve rejeneratif tıp alanında ülke çapında yapılan çalışmalar ve tedavi denemelerine ait sonuçların izlenmesi ve koordine edilebilmesi için gelişmiş bir web tabanlı sistem kurulmalı ve sonuçlar burada paylaşılmalıdır.
19. Kök hücre araştırmalarına ve uygulamalarına yönelik olarak bilimsel temellere dayanan bir yasa metni ilgili disiplinlerden uzmanların işbirliğiyle hazırlanmalıdır.



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ

Piyade Sokak No: 27, 06690 Çankaya/ANKARA
Tel: +90 (312) 442 29 03 Faks: +90 (312) 442 72 36

 www.tuba.gov.tr

 www.facebook.com/turkiyebilimlerakademisi

 twitter.com/TUBA_TurkBlmAkd

