

Kişiselleştirilmiş Tıp, Tartışmalı Devrim

Ekin Sönmez

e-posta: ekinsonmez88@gmail.com

Kişiselleştirilmiş tıp farklı aktörler tarafından farklı şekillerde tanımlanmaktadır. Moleküler tıp ve bilişim alanındaki ilerlemelerle birlikte, hastalıklara ve belirtilere, yani fenotipe yönelik genel tedavilerden, bireyde hastalık gelişiminde rol oynayan özgün genetik faktörleri hedefleyen, genotipe yönelik özel tedavilerin gelişimi olarak ifade edilebilir. Bu yazıda incelenmeye çalışılacak olan, sağlık hizmetlerinde 21. yüzyılı radikal olarak etkileyeceği ve bir devrim yaratacağı öne sürülen kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımının karşılıkları ve özel sektörünün payının giderek arttığı günümüz sağlık sistemlerinde bahsi geçen devrimin ne gibi sınırları olduğudur.

Sinderella'nın ayakkabısı

Kişiye özgü tedavileri anlatmak için “Sinderella'nın ayakkabısı” benzetmesi kullanılıyor. İdeal olarak her hasta için kendi biyolojik - moleküler alt yapısına uygun ilacın geliştirilmesi, hastalık çeşidi kadar değil, hasta çeşidi kadar tedavinin olması gibi tariflenebilir. İlaç yanıtını belirleyen kişiye özgü etkenlerin varlığı 1950'lerden beri bilinmekle birlikte, son yıllarda hastaların %30-40'ının verimsiz (*hastanın hiç fayda görmediği ya da yan etkilerin etkiyi anlamlı olarak gölgede bıraktığı*) tedavilerle zaman kaybettiği hesaplanıyor. Hatta örneğin hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statinler gibi bazı ilaçlarda reçete edilen 50 bireyden yalnızca birinin fayda gördüğü ifade ediliyor (Schork, 2015). Farmakogenetik bilimi bu durum üzerinde *has-*

talıkların moleküler özelliklerinin ve hastaların genetik alt yapılarının (genlerin, proteinlerin ve metabolitlerin) oynadığı rolü araştırıyor. Farmakogenetik araştırmaların bu iki boyutu şöyle somutlanabilir: Birinci boyut, özellikle onkolojide ön plana çıkıyor. Tümör belirteçleri üzerinden tümörlerin varyasyonlarına ve alt gruplarına yoğunlaşıyor. İkinci boyutta ise, ilaç tedavisine yanıtlarının görece düşük ve çok çeşitli olduğu psikiyatriden kardiyojiye başka dalları da kapsayan, bireylerin varyasyonlarına yoğunlaşan çalışmalar bulunuyor. Örnek olarak ilaçların biyoyararlanımını artırmayı hedefleyen karaciğer enzim polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar ya da ilaç alerjisi ile ilgili genetik çalışmalar verilebilir. Kişiselleştirilmiş tıp, günümüzde farmakogenomikten daha fazlasını ifade ediyor. Hatta beslenmeden özgün risklerin azaltılmasına, kişiye özel sağlık planı çıkarılmasına kadar varıyor. Yine de halen araştırmaların çoğu yukarıda sayılan iki kategori ve tedavilerin özgülleştirilmesi üzerinden yürüyor.

Beş yıl önce “kişiselleştirilmiş tıp” (*personalized medicine*) anahtar sözcükleri ile yapılan bir PubMed taraması ile 2841 makaleye ulaşılabilirken, bugün bu sayı 46 bin makalenin üzerinde. Son yirmi yılda kişiselleştirilmiş tıbbi ivmelendiren iki önemli gelişmeden biri 2003 ile birlikte İnsan Genom Projesi'nin açtığı çağrıyla genombilimin hızla ilerlemesi, moleküler düzeyde hastalıkların gelişimine dair bilgilerimizin kat kat artması; diğeri de büyük veri setlerinin (terabyte'larca) değerlendirilebilmesine olanak tanıyan sistemik yak-

laşımli istatistik modelleme yöntemleri. Son on yılda araştırmaların seyrini köklü biçimde değiştirmiş olan gen ve protein varyasyonlarının incelenmesine olanak tanıyan genom çapı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) kataloğunda Mart 2018 itibarıyla 3329 makale ve 59 binin üzerinde tek nükleotid polimorfizmi indekslenmiş durumda (GWAS Catalog, 2018). Araştırma projelerinde binlerce sekanslık analizlerin yapılması, örneklem büyüklüklerinin en az on binlerle ifade edilmesi söz konusu. Bu anlamda kişiselleştirilmiş tıbbın artık bir “enformasyon bilimi” olmasından bahsediliyor; bu dolaylı olarak tıbbın yüzyılımızda “sosyal” yüklerini atmasında geline nokta anlamına da geliyor.

Burada bir değişiklik de klasik faz çalışmalarının hem aldığı süre, hem uygun kontrol grupları bulmak, değişkenleri kontrol etmek gibi sebeplerden dolayı yavaş yavaş terk ediliyor oluşu. Elde bulunan büyük veri setlerinin yeni geliştirilen istatistik algoritmalarla değerlendirildiği, gözlemsel çalışmalara daha çok ağırlık verilmesi. Yöntem değişikliği faz çalışmalarının dayandığı etik ilkeleri nasıl etkileyecek, bunu zaman gösterecek.

Kişiselleştirilmiş tıp gerçekten bir “devrim” sayılabilir mi?

Kişiselleştirilmiş tıbbın öne çıkarılan bir başka ifadesi hastalara “doğru zamanda, doğru ilacı, doğru dozda” vermek. Klinikte daha etkin, daha hedefe yönelik, bu anlamıyla sağkalımı artırıcı ve yüz güldürücü sonuçlar yaratması, bununla birlikte sınırlı bir moleküler mekanizmaya yönelik olduğu için yan etkiler açısından daha güvenli olması bu tanımın ayrıntıları.

Fakat tedavilere ve genel olarak sağlığa dair söz söy-

leyen kurumlar çoğunlukla kamuya ait değil, ve söyleyen kişiler de sadece klinisyenler ya da bilim insanları değil. Kişiselleştirilmiş tıp paradigmasının en çok ilgi gördüğü ABD’de ve Türkiye’nin de içinde yer aldığı diğer ülkelerde genetik testler, özellikle de GWAS analizleri çoğunlukla özel genetik şirketleri ve laboratuvarlar tarafından yürütülüyor. Genetiğe göre geliştirilen özgün ilaçların faz çalışmaları da, klasik ilaçlarda olduğu gibi uluslararası ilaç endüstrisi tarafından yürütülüyor (Hamburg & Collins, 2010). Bu özgün ilaçların devlet tarafından karşılanma oranları oldukça düşük ve çoğu moleküler tedavinin sigorta tarafından karşılanması aktivistlerin çabaları sonucu kısmen mümkün olabiliyor. Yani bir hastalığı taşıyan tüm bireylerin belli bir alt grubu için sonuç vermesi beklenen tedavi, gerçekte bu alt grubun bu tedaviyi satın alabilecek bir alt grubunun yararına sunuluyor.

Liberal sağlık ekonomistleri tarafından kişiselleştirilmiş tıbbın amacı, “*yeterince etkin olmayan tedavilerin yarattığı “gereksiz” giderleri en aza indirmek ve maliyet-etkin tedaviler ortaya koyabilmek*” olarak tanımlanıyor (Jakka & Rossbach, 2013). Buradaki maliyet-etkinliğin mantığı, test için gerekli masraf ile hastalık ortaya çıktığında olası tedavi masrafları arasındaki farka dayanıyor. Bu mantıkla hasta başına fazla tasarruf sağlamayan ya da hastaları spot olarak saptama ihtimali çok düşük olan testler aslında maliyet-etkin sayılmıyor. Elbette bu parametreler, testleri üreten, pazarlayan, özgün ilaçları geliştiren ve geri ödemesini yapan ilaç ve sigorta şirketlerinin kafa yorduğu parametreler. Yatırımcılar maliyet-etkinlik açısından parlak bir gelecek vaat eden “ürün”lerin geliştirilmesi için şirketlerin araştırma-geliştirme bö-

lümelerini kişiselleştirilmiş tıp yönünde dönüştürmeye çalışıyor. Öte yandan hastalıkların altında yatan moleküler mekanizmaların karmaşıklığı ve çok boyutluluğu, ayrıca bu mekanizmaların zamansal açıdan mutlak olmayıp dinamik oluşları (bazı kanser ilaçlarına karşı direnç gelişmesi örneğinde olduğu gibi), özel sektörün bu yeni yaklaşıma tümüyle ikna edilebilmesini zorlaştırıyor. Ölçüt halkın sağlığı değil şirketlerin kârı olunca, devreye endüstri mühendisliğinin optimizasyon kuralları giriyor.

Bu konuda sık verilen örneklerden birisi hücre zarının yapısını etkileyen bir genetik değişiklik nedeniyle vücutta birçok sistemi etkileyen, özellikle de çocukluk çağında sık ve ağır akciğer enfeksiyonları ile seyreden kistik fibrozis (KF) hastalığının tedavisindeki yeni kuşak ajanlar. Hücre zarı klor kanalı düzenleyici proteininde bozulmaya yol açan özgün bir mutasyona yönelik geliştirilen ivacaftor isimli ilaç KF hastalarının proteinin bozuk katlanmasına yol açan mutasyonu taşıyan %5’inde etkili, proteinin hiç olmadığı varyasyonlarda yani kalan %95’inde ise etki göstermiyor. Yıllık maliyeti 300 bin dolar olan bu ilaç hasta ve hasta yakınlarının birkaç yıl süren çabasından sonra geri ödeme kapsamına ancak alınabildi (Ferkol & Quinton, 2015). Başka bir örnek meme kanserinde erken tanıda önemli rolü olan BRCA1 mutasyonu ile ilgili. BRCA1 testi ile meme kanserinin riskini önceden ortaya koymanın hasta başına 25 bin dolar tasarruf sağladığı söyleniyor. Ama BRCA1 mutasyonu çok nadir görülen bir mutasyon olduğu için, hasta başına 4000 dolar masraflı olan bu testin ancak ailede meme kanseri öyküsü olan hastalarda yapılırsa maliyet etkin olduğu öne sürülüyor

(Agus, 2013).

Bu konuda çıkan bir makale, ilaç şirketlerinin konumunu oldukça net yansıtıyor:

Kişiselleştirilmiş Tıp kavramının iyi kavranması ve pazarlanması için bu konuyla ilgili uzmanlar yetiştirilmeli. İlaç şirketlerinde, FMCG sektöründe ¹ ya da herhangi bir sektörde ürün müdürleri sorumluları varsa aynı sistem burada da uygulanmalı. Her alanda yaşanan paradigma değişimleri kuşkusuz zor ve sancılı süreçler. Ancak bir kez genel eğilim ortaya çıkınca onu durdurmak da mümkün olmuyor. Uyum sağlamak ve ileriye yönelmek ayakta kalmanın tek yolu (Kul, 2015)."

Hasta yararı ve ekonomik değer arasında dengeli bir planlama yapabilecek tek yöntem ilaç üretimini kamusal bir faaliyet olarak sürdürmek; ancak günümüz kapitalist sağlık sistemlerinde araştırmaların devlet tarafından teşvikinin bir sınırı var. Amerikan sağlık sisteminin iki ana aktörü NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) ve FDA (İlaç ve Gıda İdaresi)’in de bu konuya getirdiği çözüm kamu-özel ortaklıklarını teşvik etmek yönünde. Ocak 2015’te ABD Başkanı Obama, ulusal “Hedefe Yönelik Tıp İnisiyatifi (*Precision Medicine Initiative*) için 215 milyon dolarlık bir bütçe ayırdığını ilan etti. Bu bütçe Ulusal Sağlık Enstitüsü ile işbirliği yapacak üniversitelerin ve özel genetik ve bilişim şirketlerinin projelerinin finansmanında kullanılmak üzere ayırıldı. Benzer şekilde *Innovative Medicines Initiative 1 ve 2 projeleri*, Avrupa Komisyonu ile ilaç endüstrisinden 28 şirketin katılımı ve toplam beş buçuk milyar dolar bütçeleri ile Avrupa’nın en büyük kamu-özel ortaklık pro-

¹ Fast-moving consumer goods: Hızlı satılan paketli ürünler, burada tezgah üstü ürünlerin karşılığı olarak kullanılıyor.

jelerinden. Bir başka ortaklık *Single Nucleotide Polymorphism Consortium, Wellcome Trust* ile 11 ilaç şirketinin ve İngiliz devletinin birlikte yürüttüğü bir proje.

Kişiselleştirilmiş tıptan katılımcı tıbbı

Kişiselleştirilmiş tıbbın, her bireyin kendi biyolojik özelliklerinin derinlemesine ortaya çıkarılmasının, bu büyük veri toplamının bir çıktısı da, bireye sağlığı ile ilgili sorumluluğun “katılımcı tıp” adı altında yüklenmesi. Genetik profiliyle ilgili bilgilere sahip olan bireylerden bu profile göre seçimler yapmaları, hastalıklarına uygun ilaçları edinmeleri -tüm bunlar olanaklıymış gibi- bekleniyor. Bu bilgiye rağmen yanlış tercihler yaparlarsa bir nevi olacaklardan kendileri sorumludur.

-omic'lere odaklı tedavi yaklaşımı, bu haliyle psikososyal boyuta dair fazla sözü olmayan bir paradigma. Toplum tabanlı yaklaşım ne yazık ki kişiselleştirilmiş tıp karşısında yeterince inovatif bulunmuyor. Oysa hastalıkları önlemenin ve tedavinin sadece genetik faktörler üzerinden doğan riske müdahale etmekle sınırlı olmadığı açık. Tüm bu bilgilerin bulunduğu veri setlerinin, yani yalnızca genetik bilginin değil, aynı zamanda beslenme biçimlerinin, çalışılan işlerin, fiziksel aktivite düzeyinin ve başka ölçütlerin de dahil edildiği mega veri setlerinden yola çıkarak geliştirilen müdahaleler bireysel düzeyde kalıyor. Beslenme biçimlerine göre öneri yapılıyor; ancak iyi beslenme olanaklarından yoksun olmaya müdahale edilmiyor. Fiziksel aktivite düzeyine bakılıyor; ancak fiziksel aktiviteye zaman ayıramayacak kadar uzun saatler masa başında çalışmak zorunda olmak sağlık sisteminin ilgilenmediği bir sorun. Sağlığı bütünsel olarak iyileştirme ve ilerletme,

bir önceki cümlede vurguladığımız örneklerde olduğu gibi sosyal olarak ortadan kaldırılabilecek risk etkenlerini de hedeflemeyen yaklaşımlarla ancak kısmen mümkün olabilir. Toplumcu tıp ile ilgili pek çok kitap ve makale kaleme alan Akif Akalın, yaşanan bu değişikliği sağlığın pozitivizimin ilkeleri tarafından yeniden örgütlenmesi olarak değerlendiriyor. Sağlık sorunlarının ortaya çıkmasında bireyin yaşadığı ortam ve koşullarından, moleküller ve genler düzeyinde daha “derinlemesine” sebeplerin ön plana çıkarılıyor oluşunu ise neoliberal saldırının bir yansıması olarak görüyor (Akalın, 2018).

“Kitlelere” kişiselleştirilmiş tıp

Bu saldırının karşısına konabilecek, tıptaki gelişmelerden gerçek bir devrim yaratmanın olanaklarına dair en iyi örneği ise, hem genetik risk saptamalarında doğum öncesi taramalarla bebek ölüm hızının düşürülmesine yaptıkları katkı, hem kanser araştırmalarında vardıkları nokta ile Küba ulusal sağlık sistemi teşkil ediyor. Küba Tıbbi Genetik Merkezi'nden araştırmacıların belirttiği gibi, kişiselleştirilmiş tıbbın çıktılarını kliniğe hızlıca ve yaygın şekilde uyarlama hedefleri için yetişmiş çok sayıda araştırmacı çalışıyor, bulguları Küba halkının yararına sunma *ilkesinden* bir adım sapmadan (Balbuena & Teruel, 2017). Araştırma projelerinde teknolojik gelişmelerle halk sağlığı önceliklerini birleştirerek. Özgün ilaçların sadece ödeyebilen kesim için mucize olmasını değil, ihtiyacı olan herkes için devlet tarafından karşılanmasını sağlayarak.

Sonuç

Kişiselleştirilmiş tıp ve tedaviler, ilerleme hızına bakı-

İrşsa pek çok branşın tedavi kılavuzlarını değıştirençek gibi görünüyor. Elbette hastalıkların nasıl geliştiğini anlamamıza dair atılacak her adımın ve büyüklüğünden bağımsız her aydınlanmanın değeri var. Öte yandan “kitlelere” kişiselleştirilmiş tıp vaat etmek bilimin ve sağlığın ancak tamamen kamusal olduğu koşullarda mümkün olabilecek.

Kaynaklar

Agus, D. B. (2013). *The New York Times*. The Outrageous Cost of a Gene Test : <http://www.nytimes.com/2013/05/21/opinion/the-outrageous-cost-of-a-gene-test.html> Erişim tarihi: 13.03.2018

Akalın, A. (2018). *Halk sağlığı halk sağlığı sorunu mu oluyor?* sol Haber Portalı: <http://haber.sol.org.tr/blog/sinifin-sagligi/akif-akalin/halk-sagligi-halk-sagligi-sorunu-mu-oluyor-231906> Erişim tarihi: 17.03.2018

Balbuena, H. R., & Teruel, B. M. (2017). Genetics and genomic medicine in Cuba. *Mol Genet Genomic Med*, 5(3), 196-201.

Ferkol, T., & Quinton, P. (2015). Precision Medicine: At What Price? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192(6), 658-659.

GWAS Catalog. (2018). The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> Erişim tarihi: 13.03.2018

Hamburg, M. A., & Collins, F. S. (2010). The Path to Personalized Medicine. *N Engl J Med* (363), 301-304.

Jakka, S., & Rossbach, M. (2013). An economic perspective on personalized medicine. *HUGO - Human Genome Organisation Journal*, 7(1), 1.

Kul, G. (2015). *Sağlıkta Paradigma Değişimine Doğru: Kişiselleştirilmiş Tıp*. *Harvard Business Review*: <https://hbrturkiye.com/blog/saglikta-paradigma-degisimine-dogru-kisisellestirilmis-tip> Erişim tarihi: 13.03.2018

Schork, N. J. (2015). Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*, 520(7549), 609-611.