


Gönüllü Katılımcılarla Yürütülen Kontrollü Enfeksiyon Çalışmalarının Tıpta Yükselişi

İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

İnsanlığın son yüzyılda karşılaştığı en büyük küresel sağlık krizi olan COVID-19 pandemisi, neden olduğu maddi ve manevi kayıpların ötesinde bilim dünyası dâhil tüm insanlık için son derece öğretici bir deneyim oldu. Hem sahip olduğumuz sağlık sistemlerinin kapasitesinin hem de toplumların ve insanlığın bu tür krizlere karşı ne ölçüde dayanıklı olduğunun sınındığı bir dönem olarak tarihe geçti. COVID-19 pandemisi bilimin, insani dayanışmanın ve doğru bilginin insanlık için hayati önemini yeniden hatırlatırken küresel ölçekte toplumların birbiriyle ne kadar bağlantılı, aynı zamanda sağlık, ekonomi ve tedarik gibi sistemlerin ne kadar kırılgan olduğunu da ortaya koydu. Dolayısıyla hem yerel ve küresel karar mercileri hem de bilim dünyası bu süreçte çok önemli dersler çıkardı. İlk kez mRNA teknolojisi kullanılarak bir aşının yaklaşık bir yıl gibi rekor bir sürede geliştirilmesi, tıp tarihinin en önemli bilimsel gelişmelerinden biri olarak kayda geçti. Bu başarı, uzun yıllara dayanan temel araştırmalar, yeni aşı platformlarının hazır olması ve klinik çalışmaların olağanüstü hızda yürütülmesi sayesinde mümkün oldu.

Bilim ve Teknik Şubat 2026



Pandemi ortamı aynı zamanda gelecekteki salgınlara karşı daha hızlı harekete geçebilmek amacıyla gönüllü bireylerin güvenli ve sıkı biçimde denetlenen koşullar altında patojenlere maruz bırakıldığı, hastalığın ve bağışıklık yanıtlarının en başından itibaren ayrıntılı biçimde izlendiği “kontrollü insan enfeksiyonu denemeleri” olarak adlandırılan araştırma yaklaşımının yeniden değerlendirilmesine de zemin hazırladı. Böylece bilimin uzun bir süre çekinceli yaklaştığı bu yöntemin bilimsel çalışmalarda daha yaygın ve sistematik biçimde ele alınmasının önü açılmış oldu.

Küresel nüfus artışı, ormansızlaşma, iklim değişikliği, antibiyotik direnci ve uluslararası seyahatlerdeki artış gibi faktörler, yeni patojenlerle karşılaşma olasılığını artırıyor ve gelecekte başka pandemilerin de yaşanabileceğine işaret ediyor. Bu patojenler henüz farkında olmadığımız ya da tarihsel olarak salgına neden olmamış patojenler olabileceği gibi influenza ya da koronavirüsler gibi bilinen patojenlerin mutasyona uğramış tipleri de olabilir. Dolayısıyla gelecekteki olası salgınlara ya da pandemilere karşı hazırlıklı olunması ve geniş spektrumlu (çok sayıda farklı mikroorganizmaya karşı etkili) antimikrobiyal etken maddelerin, bağışıklık düzenleyicilerin ve yeni aşıların hızlıca geliştirilmesine uygun yöntemlerin ve altyapıların el altında tutulması gerekiyor. Kontrollü insan enfeksiyonu denemeleri yaklaşımı da aşı ve ilaç geliştirme süreçlerini hızlandırma potansiyeli nedeniyle olası sağlık krizleri ortaya çıkmadan önce bilimsel ve etik çerçevede değerlendirilmesi ve araştırılması gereken destekleyici bir araştırma aracı olarak öne çıkıyor.

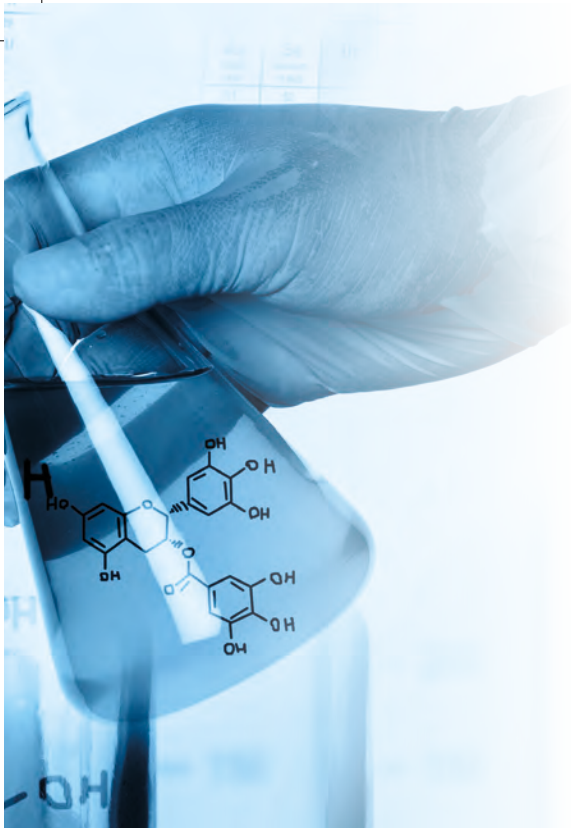


Yaklaşımın Geçmişi

İnsanların bilimsel araştırma amacıyla kontrollü biçimde patojenlerle karşılaştırılması, modern tıbbın erken dönemlerinden beri başvurulan bir araştırma yaklaşımı. Bugün kontrollü insan enfeksiyonu denemeleri olarak adlandırılan bu yöntem, özellikle bulaşıcı hastalıkların yayılma mekanizmalarının anlaşılmasında ve aşı ya da tedavi geliştirme süreçlerinin hızlandırılmasında tarihsel olarak önemli katkılar sağladı. Bu yaklaşımın bilimsel anlamda en erken ve en bilinen örneklerinden biri, 1900 yılında Walter Reed ve ekibinin Küba'da yürüttüğü sarhumma çalışmalarıdır. Reed ve çalışma arkadaşları, gönüllü katılımcılar üzerinde yürüttükleri kontrollü deneyler sayesinde hastalığın sivrisineklerle bulaştığını kesin

olarak gösterdi. Böylece modern epidemiyolojinin ve hastalık taşıyıcı canlı popülasyonlarını kontrol altında tutarak bulaşmayı engelleme yaklaşımının temellerini attılar. Bu çalışmalar, gönüllülerin yapılacak deney ve olası riskler hakkında bilgilendirildikten sonra rızaları alınarak yürütülmesi bakımından modern klinik araştırma etiğinin erken uygulama örneklerinden biri olarak kabul edilir.

Yirminci yüzyılın ilk yarısında bazı ülkelerde yürütülen tıbbi araştırmalar ise etik açıdan ciddi sorunlar barındırıyordu. Özellikle II. Dünya Savaşı sırasında Almanya ve Japonya'da faaliyet gösteren Unit 731 gibi kuruluşlar tarafından savaş esirleri ve siviller üzerinde gerçekleştirilen deneylerde tüberküloz ve veba gibi patojenler kasıtlı olarak kullanıldı ve bu deneyler ağır insan hakları ihlalleri ve savaş suçları olarak tarihe geçti. Bu uygulamalar bilimsel araştırma olarak kabul edilemeyecek



nitelikteydi ve modern kontrollü insan enfeksiyonu denemeleri anlayışından tamamen farklıydı. Ancak bu trajik deneyimler, savaş sonrasında Nürnberg Kodları ve daha sonra da Helsinki Bildirgesi gibi uluslararası etik ilkelerin geliştirilmesine doğrudan katkı sağladı. Böylece insan üzerinde yürütülen tüm tıbbi araştırmalar için bugün hâlâ geçerli olan etik ve hukuki çerçeve oluşturuldu.

1946'da İngiltere'de kurulan Salisbury Common Cold Unit, dünyadaki ilk modern kontrollü insan enfeksiyonu araştırma merkezlerinden biri oldu. Bu merkezde 1960'lı yıllarda yürütülen araştırmalarda ilk kez, insanlarda hastalık yaptığı gösterilen koronavirüs türlerinden bazıları tanımlandı ve viral enfeksiyonlarda vücutta bağışıklık yanıtını başlatan sinyal proteinleri olan interferonun soğuk algınlığı virüslerine karşı olası önleyici etkileri araştırıldı. Günümüzde bu tür çalışmalar, iç

ortamdaki havanın dışarı çıkıp hastalığın yayılmaması için negatif basınçlı (dış ortamdan daha düşük hava basıncına sahip) biyogüvenlik tedbirlerine uygun karantina merkezlerinde ve sıkı etik kurallar çerçevesinde yürütülüyor. COVID-19 pandemisi sırasında geliştirilen SARS-CoV-2 virüsüne yönelik kontrollü insan enfeksiyonu modelleri, aşıların ve bağışıklık yanıtlarının daha hızlı ve ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine olanak sağladı. Böylece bu yaklaşımın küresel sağlık krizlerine karşı bilimsel hazırlıkta yerleşik yöntemleri destekleyebilecek önemli bir araç olabileceğini ortaya koydu. Sonuç olarak COVID-19 pandemisi, tıp ve bilim dünyasında uzun süredir etik ve güvenlik gerekçeleriyle sınırlı biçimde kullanılan kontrollü insan enfeksiyonu denemeleri yaklaşımının, uygun olduğu durumlarda ve belirli koşullar altında güçlü ve değerli bir araştırma aracı olarak yeniden önem kazanmasına katkı sağladı.



Jacob Wackerhausen / iStock

Neden Güçlü Bir Araç?

Klasik klinik denemelerde katılımcıların virüsle ne zaman, hangi dozda ve hangi koşullar altında karşılaştığı çoğu zaman kesin olarak bilinmez. Araştırmacılar, hastalığın doğal yollarla bulaşmasını beklemek zorunda kaldıkları için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmaya yetecek sayıda enfeksiyon vakasına erişmek aylar hatta yıllar sürebilir. Üstelik bu süreçte elde edilen veriler; yaşam tarzı, çevresel koşullar, bireysel bağışıklık farklılıkları ve kontrol edilemeyen pek çok başka dış etkenin karmaşık etkileri altındadır. Buna karşılık kontrollü insan enfeksiyonu çalışmalarında virüsün katılımcılara tam olarak ne zaman ve hangi dozda verileceği önceden belirlenir, bağışıklık yanıtı enfeksiyon öncesinden başlayarak sürecin her aşamasında ayrıntılı ve sistematik biçimde izlenir. Bu sayede hem hastalığın biyolojik seyri çok daha



wilpant / iStock

net anlaşılır hem de aşı ve tedavi adaylarının etkinliği, klasik klinik denemelere kıyasla çok daha kısa sürede, daha az belirsizlikle ve daha güvenilir biçimde değerlendirilebilir.

COVID-19 pandemisi sırasında geliştirilen SARS-CoV-2 kontrollü insan enfeksiyonu modelleri, virüsün insan vücudundaki davranışını, bağışıklık yanıtlarının zaman içindeki seyrini ve aşı adaylarının oluşturduğu koruyucu tepkileri klasik klinik çalışmalara kıyasla daha kontrollü ve ayrıntılı biçimde inceleme olanağı sunabilecek bir yöntem olarak geliştirildi. Bu çalışmalar, COVID-19 aşılarının geliştirilme süreçlerinde rutin bir yöntem olarak değil sadece bazı pilot ve deneysel araştırmalar kapsamında küçük ölçeklerde yapıldı. Gönüllüler, yüksek biyogüvenlik standartlarına sahip karantina merkezlerinde

dikkatle belirlenmiş çok düşük dozlarda virüse maruz bırakıldı ve bağışıklık yanıtları enfeksiyon öncesinden başlayarak sık aralıklarla izlendi.

Elde edilen bulgular, bağışıklıkla ilişkili çeşitli biyolojik göstergelerin tanımlanmasına katkıda bulunarak gelecekteki aşı ve tedavi araştırmalarının tasarlanmasında kullanılabilecek önemli bilimsel veriler sağladı. Bu nedenle kontrollü insan enfeksiyonu yaklaşımı, COVID-19 pandemisi sürecinde küresel sağlık krizlerine karşı bilimsel hazırlığı destekleyebileceği gösterilen ancak geniş ölçekli klasik klinik çalışmaların yerine geçmeyen, tamamlayıcı ve güçlü bir araştırma aracı olarak yeniden önem kazandı.

Etik Tartışmaları

Kontrollü insan enfeksiyonu çalışmaları, gönüllülerin bilinen bir patojene kasıtlı ve kontrollü biçimde maruz bırakıldığı erken faz klinik araştırmalar olduğu için “bir insanı bilerek enfekte etmenin” kabul edilebilirliği, risklerin sınırları ve toplumsal yararın ne ölçüde ağırlık taşıdığı gibi sorular, konuyla ilgili etik tartışmaların odağında yer alıyor. Literatürdeki genel uzlaş, bu çalışmaların ancak topluma yarar sağlayabileceği öncül bilimsel çalışmalarla güçlü bir şekilde desteklendiği ve risklerin titiz bir şekilde azaltılıp yönetildiği durumlarda savunulabileceği yönünde. Dünya Sağlık Örgütü’nün COVID-19 için yayınladığı “etik kabul edilebilirlik” ölçütlerinde net bilimsel gerekçe, risk-fayda değerlendirmesi, bağımsız etik incelemeler, uygun katılımcı seçimi, bilgilendirilmiş onam süreçleri, şeffaflık ve kamu yararı başlıklarına vurgu yapılıyor.

Kontrollü insan enfeksiyonu çalışmalarıyla ilgili etik tartışmalardaki en kritik noktalardan birkaçını sıralamak gerekirse:

► Risk Eşiği: Gönüllülere yönelik olası risklerin ancak söz konusu çalışmanın alternatif çalışma yaklaşımlarıyla elde edilemeyecek ölçüde önemli bilgiler sağlama potansiyeli taşıması durumunda kabul edilmesi ve gerekli risk azaltma önlemlerinin alınması.

► Üçüncü Kişilere Yönelik Riskler: Çalışmaya konu olan enfeksiyon hastalığının topluma yayılmasını önleyecek kontrol ve karantina düzeneklerinin tesis edilmesi.

► Katılımcı Seçimi ve Maddi Destek: Özellikle ekonomik olarak dezavantajlı gruplarda gönüllülere verilen maddi teşvikin katılımcıların karar verme özgürlüğünü etkilemediğinden emin olunması. Başka bir deyişle maddi durumu iyi olmayan insanların surf maddi kazanç için sağlıklarını riske atmasına engel olunması, gerçekten toplum yararı için bilinçli olarak gönüllü olan katılımcıların seçilmesi.

► Aydınlatıcı Onam Süreci: Katılımcıların çalışmanın amacı, süreci ve riskleri konusunda açık ve net biçimde bilgilendirilmesi, katılımcıların hür iradeleriyle gönüllü olduğundan emin olunması ve katılımcıların çalışmanın herhangi bir anında çalışmadan ayrılma haklarının saklı tutulması.

► Güvenlik Takibi ve Kurtarma Tedbirleri: Yoğun tıbbi takiple katılımcıların can güvenliğinin titizlikle korunması, katılımcılar üzerinde denemenin durdurulmasını gerektirebilecek kritik eşiklerin önceden belirlenmesi ve gerektiğinde katılımcıların etkin tedaviye hızla erişiminin sağlanması.

Başarılı Örnekler

COVID-19 pandemisinin neden olduğu yüksek ölüm sayıları ve tüm dünya ekonomisinin aldığı ağır darbe, hem bilim insanlarının hem de sağlık otoritelerinin kontrollü insan enfeksiyonu çalışmalarına yaklaşımında köklü bir değişime neden oldu. 2021 yılında Imperial College London'da enfeksiyon hastalıkları alanında araştırmalar yapan Christopher Chiu, dünyadaki ilk COVID-19 kontrollü insan enfeksiyonu denemesini gerçekleştirdi. Bu denemede 18-30 yaş arasındaki 36 sağlıklı gönüllü SARS-CoV-2 virüsüne maruz bırakıldı. Enfeksiyon gelişen 18 gönüllü dört hafta boyunca sistematik biçimde takip edildi.

Çalışmada virüse çok düşük dozda maruz kalmanın bile enfeksiyon oluşturabildiği gibi son derece değerli bilimsel bulgular elde edildi. Chiu, şu anda enfeksiyonu tamamen durdurmayı ve bulaşmayı engellemeyi hedefleyen yeni nesil COVID-19 aşlarının aynı yaklaşımla test edileceği yeni bir projeye liderlik ediyor.

Kontrollü insan enfeksiyonu denemeleri yaklaşımı, günümüzde dünyanın en yaygın bazı patojenlerine karşı geliştirilen yeni aşı ve tedavi teknolojilerinin değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılan bir araştırma yöntemi hâline geldi. Örneğin San Francisco merkezli bir biyoteknoloji şirketi, iki yıl önce başlattığı bir araştırmada, norovirüse karşı geliştirdikleri bir aşı adayını kontrollü insan



Toshe_O / iStock

Kontrollü insan enfeksiyonu denemeleri son yıllarda özellikle aşı geliştirme, bağışıklık yanıtlarının anlaşılması ve sıtma gibi hastalıklarda koruyucu mekanizmaların çözümlenmesine önemli katkılar sağladı. Ayrıca bazı enfeksiyonlarda monoklonal antikor gibi hedefe yönelik bağışıklık temelli tedavilerin araştırılmasında da güçlü bir araç olarak kullanılıyor.

enfeksiyonu modeli kullanarak test etti. Kış aylarında yaygın olarak görülen, kusma ve ishal ile seyreden akut mide-bağırsak enfeksiyonlarının en önemli nedenlerinden biri olan norovirüs, dünya genelinde her yıl yaklaşık 200.000 insanın hayatını kaybetmesine yol açıyor. Yüksek genetik çeşitliliği ve hızlı değişim göstermesi nedeniyle norovirüs, aşı geliştirilme çalışmaları açısından zorlayıcı bir hedef oluşturuyor. Söz konusu klinik çalışmada 100'ün üzerinde sağlıklı gönüllü, kontrollü koşullarda norovirüse maruz bırakıldı, gönüllülerin yaklaşık yarısına ise denemeden yaklaşık bir ay önce deneysel aşı adayı uygulandı. Enfeksiyon sonrasında

katılımcılar yakından izlendi, klinik belirtiler ile virüs atılımı (bir kişinin enfekte olduktan sonra virüsü vücudundan dış ortama salma süreci) düzenli olarak takip edildi. Elde edilen sonuçlar, aşılanan gönüllülerde enfeksiyon belirtilerinin daha hafif seyrettiğini ve dışkı ile tükürük örneklerinde ölçülen virüs atılımının anlamlı ölçüde azaldığını gösterdi. Bu bulgular, söz konusu aşı adayının hem bireysel koruma sağlayabileceğine hem de bulaşma riskini azaltma potansiyeline sahip olabileceğine işaret ediyordu.

Bu tür verilerin kısa süreler içinde elde edilebilmesi özellikle klasik aşı denemeleriyle

karşılaştırıldığında gerçekten etkileyici. Klasik klinik denemelerde çok sayıda katılımcı çalışmaya dâhil edilir ve bunların bir kısmının doğal yollarla enfeksiyona yakalanması beklenir. Bu durum tıpkı geçmişte yaşanan Ebola salgınlarında olduğu gibi enfeksiyon oranının doğal olarak düşük olduğu hastalıklarda veri toplanmasını hayli zorlaştırır. Kimin ne zaman hastalanacağını önceden kontrol edilebildiği kontrollü insan enfeksiyonu denemeleri ise bu sorunu büyük ölçüde aşar ve çok daha az katılımcı ile önemli bilimsel verilere ulaşılmasını sağlar.

Aşı onay süreçlerinde aşının gerçek hayattaki etkilerinin de gösterilmesi gerektiği için kontrollü insan enfeksiyonu denemelerinin geniş ölçekli klinik denemelerin yerini tamamen alması beklenmiyor. Ancak bu yaklaşım, araştırmacıların hangi aşı adaylarının üzerinde çalışmaya değer olduğunu erken aşamada belirlemesine önemli ölçüde yardımcı oluyor.

Üstelik bu yaklaşımın tek faydası, ihtiyaç duyulan verilere hızlı ulaşılabilmesi değil. Katılımcılar son derece kontrollü koşullarda enfekte edildiği ve araştırmacılar katılımcıları maruz bıraktıkları patojen dozunu doğrudan kontrol edebildiği için hastalık sürecinin daha ilk anlarından itibaren ayrıntılı biçimde izlenmesi mümkün olur.





Bu sayede patojenin vücutta nasıl davrandığı ve bağışıklık sisteminin buna nasıl yanıt verdiği, başka yöntemlerle elde edilmesi güç bir ayrıntı düzeyinde anlaşılabilir. Elde edilen bu bilgiler ise tedavi geliştirme çalışmalarına ve halk sağlığı politikalarının şekillendirilmesine doğrudan katkı sağlayabilir.

Ancak bu yaklaşımın her durumda fayda sağlamayabileceğini ve her patojen için uygun olmayabileceğini de unutmamak gerekir. Dolayısıyla kontrollü insan enfeksiyonu denemelerini, tıbbın patojenlerle mücadelesinde tek başına çığır açan bir yöntem olarak değil, uygun koşullarda mevcut yöntemleri güçlendiren ve süreci hızlandıran tamamlayıcı bir araç olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır.

Küresel Sağlık Krizleri İçin Güçlü Bir Araç

İnsanlık tarihinde dünya savaşları ve büyük salgınlar gibi krizlerin bilim ve teknolojide önemli atılımlara zemin hazırladığı pek çok örnek var. COVID-19 pandemisi de bu tarihsel örnekler arasında sayılabilir. Pandemi sürecinde özellikle aşı ve ilaç geliştirme teknolojileri büyük bir ivme kazandı. mRNA ve platform aşılardan gibi yenilikçi aşı yaklaşımları yalnızca gelecekteki olası pandemilere karşı hazırlığı güçlendirmekle kalmadı aynı zamanda kanser, grip ve bağışıklık temelli hastalıklar gibi pek çok alanda yeni tedavi olanaklarının önünü açtı. Bu bilimsel dönüşümün çarpıcı örneklerinden biri de kontrollü insan enfeksiyonu

Kaynaklar

- [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00294-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00294-3)
- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1672945>
- https://doi.org/10.1007/82_2022_253
- <https://www.newscientist.com/article/2505159-how-deliberately-giving-people-illnesses-is-supercharging-medicine/>
- https://doi.org/10.1007/978-3-030-41480-1_2
- <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/brief-history-human-challenge-trials-180976556/>
- https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Ethics_criteria-2020.1
- [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00294-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00294-3)
- <https://doi.org/10.3390/vaccines11010056>
- <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa152>

Kontrollü insan enfeksiyonu denemelerinin giderek daha çok yaygınlaşması ve kabul görmesi, bu yaklaşımın sistematik gelişimine de katkıda bulundu. Artık bu tür denemelerin son derece kontrollü şartlarda yapılmasına imkân tanıyan az sayıda da olsa özel merkezler bulunuyor. Bunlardan biri olan Vaccinopolis, Belçika'nın Anvers kentinde yer alan ve kontrollü insan enfeksiyonu denemelerine tahsis edilmiş karantina özelliklerine sahip bir araştırma tesisi. İzolasyonlu otuz özel odanın yer aldığı tesis, biyogüvenlik seviyesi 3'e kadar olan patojenlerle çalışmaya imkân tanıyor. Dört seviyeden oluşan biyogüvenlik sınıflandırmasında, 4. seviye en yüksek risk grubundaki patojenleri ifade eder.

denemeleriydi. COVID-19 döneminde bu yaklaşımın yeniden değerlendirilip bağışıklık yanıtlarının ayrıntılı biçimde incelenmesi ve aşı adaylarının erken aşamada test edilmesi açısından güçlü bir araştırma aracı olduğu gösterildi. Günümüzde bu yöntem yalnızca hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakla kalmıyor aynı zamanda gelecekteki küresel sağlık tehditlerine karşı sağlık sistemlerinin daha hazırlıklı olmasına ve bilimsel açıdan daha donanımlı bir sağlık araştırmaları altyapısının kurulmasına da yardımcı oluyor. Bununla birlikte kontrollü insan enfeksiyonu denemelerinin hangi koşullarda ve ne ölçüde rutin bir yöntem hâline geleceğini, gönüllülerin katkılarıyla yürütülecek yeni araştırmaların ve süregelen etik değerlendirmelerin sonuçları gösterecek. ■