

Biyoteknoloji, Sağlık Hizmeti ve Maliyet

Biotechnology, Health Services and Cost

 Nuh Zafer CANTÜRK^a

^aKocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi ABD,
Kocaeli, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nuh Zafer CANTÜRK
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi ABD,
Kocaeli, Türkiye
canturkz@gmail.com

ÖZET Biyoteknoloji hücresel ve moleküler düzeyde sorunları çözmek ve yeni ürünler geliştirmek için kullanılmaktadır. Biyoteknolojik tedaviler olağanüstü, heyecan verici ama pahalıdır. Sağlık endüstrileri, biyoteknolojinin en yaygın olarak ticarileştiği ve en fazla yatırım yapılan sektörü olmuştur. Biyoteknoloji biyolojik ilaçlardan tanı kitlerine kadar hem ilaç hem de tıbbi cihaz sektörlerinde yeni ürün ve pazar oluşturan bir teknoloji olmuştur. Ekonomik ve sosyal gelişme açısından biyoteknoloji ekonomik büyüme aracı olarak hükümetleri mahallî biyoteknoloji firmalarını ürün geliştirme ve pazarlama için teşvik etmekte zorlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyoteknoloji; sağlık hizmetleri; maliyet; ilaç; tıbbi aletler

ABSTRACT Biotechnology is used for solving problems at cellular and molecular levels and the development of new products. Biotechnological treatments seem extraordinary, exciting, but expensive. Health industries are the most common and the most investing sector of biotechnology. Biotechnology has been one of the technologies that bear new products and marketing possibilities in drug and medical equipment sectors, ranging from biological agents to diagnostic kits. Biotechnology-related economic and social development encourages governments and local biotechnology firms to develop new products and market them as a tool for economic growth.

Keywords: Biotechnology; health services; cost; drugs; medical equipment

Biyoteknoloji hücresel ve moleküler düzeyde biyolojik fenomeni anlamak, problemleri çözmek ve ürünler geliştirmek için kullanılan genetik ve moleküler biyoloji ile ilgili bilimsel ve mühendislik prensiplerinin uygulandığı bir alandır. Biyoteknolojik tedavilerle ilgili tartışmalarda ‘olağanüstü’, ‘heyecan verici’, ‘gerekli’ ve ‘pahalı’ sıfatları sıklıkla kullanılır.¹ Biyoteknolojinin alanları Tıbbi Biyoteknoloji, Endüstriyel Biyoteknoloji ve Tarımsal Biyoteknoloji olarak ayrılmaktadır.² Ancak bu kelime özellikle tıbbi bakım sektörü ile ilişkilendirilmektedir. Bu alanda, ABD’de 1473 şirket 311 milyar dolar sermaye ile yaklaşık 200000 çalışmanı ve 20 milyar dolar ARGE harcaması ile çalışmaktadır.³

BİYOTEKNOLOJİNİN GELİŞİM EVRELERİ

Biyoteknoloji 1980’lerde gündeme girdi. “1983 Orphan Drug Act” ve FDA tarafından biyolojik lisanslama başladı ve biyoteknoloji şirketleri benzersiz bir iş modeli olarak karşımıza çıktı. Bu dönemde 4 tanesi hormon, 2 tanesi büyüme faktörü ve ikişer tane interferon, aşı ve monoklonal antikor olmak üzere 16 ürün piyasaya sürüldü. 1990’lar ise biyoteknolojinin bilim ve iş olarak yerini almaya başladığı dönemdir. Bu dönemde diyabetten kardiyolojiye, enfeksiyondan onkolojiye 78 tıbbi endikasyonda 63 ürün piya-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Cantürk NZ. Biyoteknoloji, sağlık hizmeti ve maliyet. Koçdor H, Pabuççuoğlu A, Zihnioğlu F, Sağın F, editörler. Sağlık Biyoteknolojisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.128-35.

saya çıktı. 2000’li yıllarda 200’ün üzerinde onkolojik ilaç, orfan ilaçlar, monoklonal antikorlar ve kişiselleştirilmiş onkolojik tedavi ürünleri 1 milyarın üzerinde sermayesi olan çok sayıda şirket tarafından piyasaya sürüldü.⁴⁻⁶

Biyolojik ilaçların üretim süreci üst takım ve alt takım süreci olarak ikiye ayrılır.

Bir canlı hücre alınır, o hücre içerisine hangi protein hangi polipeptit üretilmek isteniyorsa onu kodlayan DNA yapısı kopyalanır. Daha sonra bu hücre bankasından çok sayıda hücre çoğaltılır, hücreler klonlanır. Böylece aynı protein yapısını üretecek çok sayıda hücre üretilmiş oluruz ve bu çoğalan hücreler proteinleri sentezlemeye başlar. Buna üst takım süreci denir.

İkinci en önemli süreç olan alt takım sürecinde üretilen çok sayıda protein ayrıştırılır. Yani çoğaltılır, ayıklanır ve yavaş yavaş azaltılır.⁷

Kimyasal bir ilaç olan aspirini boyut ve yapı olarak küçük olduğu için bisiklete benzetirsek, insan büyüme hormonları gibi büyük boyutlu biyolojik ilaçları araba, monoklonal antikorları gibi daha büyük biyolojik ilaçları da uçak gibi düşünmemiz doğru olur. Bu moleküller çok büyük olduğu için genellikle parenteral kullanılır, ya damar içine ya kas içine uygulanır, ağız yoluyla almak hem büyüklüğü sebebiyle hem de mide asiditesinden dolayı kolayca bozulması nedeniyle pek uygun değildir.^{1,7}

Biyolojik ilaçlarda yapı ne kadar kompleks ve uğraştırıcıysa, bir o kadar da mükemmel olunması, titizlikle çalışılması gerekiyor. Uçakları düşünün, binlerce vidadan, parçadan oluşuyor. Tek bir parça eksik olsa bile 10 bin metreden uçuyorsunuz, her şey mükemmel olmalı çünkü çok büyük bir risk alıyorsunuz. Ama bisiklette bir vida gevşerse en fazla diziniz kanar, o kadar büyük tehdit oluşturmaz.⁷

Monoklonal antikorların bizim hayatımıza girmesi seksenli yılların ortalarında idi ve bulan kişiler Nobel tıp ödüllerini almışlardı. Çünkü siz çok özel, çok spesifik bir DNA diziliminden büyük bir molekül üretiyorsunuz, daha doğrusu canlı hücreye üretiriyorsunuz. Bu gerçekten hücre içerisinde yaptığımız bir mühendisliktir.^{1,7,8}

Kimyasal ve biyolojik ilaçların farkları neler?

Kimyasal ilaçlar,

- Küçük moleküllerdir.
- Laboratuvar ortamında üretilirler.
- Üretmek oldukça kolaydır.
- Çoğunlukla da oral alınır, tablet şeklindedir.

Biyolojik ilaçlar,

- Biyoteknolojik prosedürlerle canlıdan üretilir.
- Çok yüksek düzeyde saflaştırılmış proteinlerden ve polipeptitlerden oluşur.

Dünyada onaylı biyolojik ürünler,

- Rekombinant proteinler: Bunların içerisinde insülin, kan yapmaya yardımcı moleküller ve aşılardan vardır. Aşılar da biyolojik ilaçlar altında sınıflandırılırlar.

- Monoklonal antikorlar: Genellikle kanser ilaçları ve romatizmal ilaçların yer aldığı bir sınıftır.

- İleri tedavi tıbbi ürünleri: Gen tedavileri, kök hücre tedavileri bu sınıf altındadır. Mesela Holoclara Avrupa’da ilk onaylanmış kök hücre tedavisidir. Bunlar hastada görme kaybını kısmen düzeltir.⁷⁻⁹

Hasta hizmetleri için geliştirilen biyolojik tedaviler ve ürünler büyük moleküllü proteinler, peptidler, monoklonal antikorlar, hücre, doku ve genetik tedaviler, lipozomlar, polimerler ve moleküler olarak geliştirilen aşılardır. 2013 yılında 230 endikasyonda geliştirilen 260 tedavi edici ajan için 4600 şirket 175 milyar dolarlık satış hacmine ulaşmıştır.⁹

Gelişmekte olan ülkelerde sağlık hizmetlerini geliştirmek için işe yarayan 10 biyoteknoloji ürünü şöyle sıralanmaktadır.¹⁰

1. Moleküler diyagnostik
2. Rekombinant aşılardan
3. Aşı ve ilaç salım sistemleri
4. Biyoremediasyon
5. Patojenik genomlarda dizileme
6. Cinsel yolla geçen enfeksiyonlara karşı kadın taraflı korunma
7. Biyoinformatik
8. Zenginleştirilmiş genetiği değiştirilmiş ürünler
9. Rekombinant tedavi edici ürünler
10. Kombinatoriyal kimya

MOLEKÜLER DİYAGNOSTİK

Bu yöntemlerin kullanımı sağkalımı artırır ve kaynakların uygunsuz tedavilerle boş yere harcanmasını engeller. Bunları:

- PCR
- Monoklonal antikorlar
- Mikroarray

Nanoteknoloji (moleküler düzeyi amplifiye etmeden tanı koymak için biyoteknolojik yöntemlerde bir ilerlemedir) olarak sıralanabilir.^{1,11-13}

Bunlar basit, hızlı ve maliyetli etkin yöntemlerdir. Sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Antikor kaplı basit elektrodların kullanılması artınca her yerde herhangi bir laboratuvar da kullanılır hale geldiler. Basit, doğruluk oranı yüksek ve kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle sıtma, tüberküloz, HIV ve hepatit C tanısı için kullanılmışlardır. Mikroarray hastalıkların tanı ve tedavisinde DNA tabanlı konvansiyonel yöntemlere göre daha iyi bir yöntemdir. Aynı anda binlerce geni test edebildiği için kompleks genetik hastalıkların sebeplerini saptamada işe yarar. Aşağıdaki gibi alt tipleri vardır.¹⁴⁻¹⁹

- DNA mikroarray
- Genotipik mikroarray
- Protein Mikroarray.

REKOMBİNANT TEDAVİ EDİCİ PROTEİNLER

Antibiyotikler, kan faktörleri, hormonlar, aşılarda büyüme faktörleri, enzimler, monoklonal antikorlar bu ürünlere örnek olarak gösterilebilir. Bakteriler, mantarlar, Pichia, bazı bitkiler ve bazı memeliler bunların üretiminde kullanılmaktadır.¹⁴ RTP üretiminin artması mutagenез, fermantasyon, seksüel ve paraseksüel süreçler gibi konvansiyonel ve rekombinant DNA ve hibridoma gibi modern tekniklerin kullanımı ile artmıştır.^{20,21} Bunlar kronik ve kompleks hastalıkların tedavisinde etkilidir.^{22,23} 2008'de PhrMA 100 farklı hastalık için tedavi geliştirildiğini bildirmiştir. FDA 2009'da 31 rekombinant ilaç ve 12 yeni tedavi edici proteini onayladı.^{24,25} Bunlar astım, farklı kanserler, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında kullanılabilen ilaçlardır.²⁵

AŞILAR

Halk sağlığı açısından çok önemlidir. Geçen yüzyılda enfeksiyon hastalıkları gelişmekte olan ülkelerde önemli mücadele gerektirdi. Aşı ve aşılama yüzyılın en büyük gelişmesidir. Örneğin çiçek hastalığı tam olarak sonlandırıldı; polio için de aynı gayret sürüyor ve bu arada pek çok bulaşıcı hastalığın oluşumu azaltılmaya çalışılıyor. Ayrıca bulaşıcı hastalıklar yanında kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar için de aşı bulunmaya çalışılıyor. Aşılar rekombinant aşılar, zarfsız DNA aşıları, bitki kaynaklı aşılar ve viral vektör aşılarıdır.²⁶⁻³¹

Aşılama en sık enjeksiyon yöntemi ile yapılmaktadır. Bunun dışında iğnesiz farklı solüsyonlar, deriden kontrollü salınım bantları ve jeller ile nazal spreyler ve inhalanlarda da uygulanmaktadır.³²⁻³⁴ Bu gelişmelere rağmen her yıl te-

davi edilebileceği halde pahalı aşı uygulama imkanı ve deneyimli sağlıkçı olmaması yüzünden binlerce çocuk ölmektedir. Bu sadece geliştirme, üretim gibi faktörler ile ilgili değil lojistik ile de ilgilidir. Aşılar için; depolama ve soğuk zincirde taşıma imkânlarının temini de önemlidir. Bunlar da maliyeti arttırmaktadır. İdeal aşı ısıya dayanıklı, ucuz, ticarileşmiş ve maksimum sayıda kişiye ulaşabilen özelliklerin yanında yüksek immünojenisite ve uzun süreli bağışıklık yaratıcı olmalıdır.¹⁶

NUTRIENT İÇERİĞİ ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ GIDA

Malnutrisyon-bağışıklık sistemini, kognitif fonksiyonları ve fiziki gelişimi etkiler. Anemi en önemli anne ölüm nedenlerindedir. Vitamin A eksikliği majör çocuk ölüm nedenlerindedir.^{33,34} Yeni teknolojiler ile gıdalardaki folat, E, B5, A ve C vitaminleri, çinko ve demir içeriği artırılmaya çalışılmıştır.³⁵⁻³⁹ Besin zincirindeki eksikleri gidermek için ferritin içeren pirinç, «Golden» pirinç gibi ürünlerin geliştirilmesi sağlanmıştır.^{40,41} Böylece eksikler giderilecek, artan dünya nüfusuna besin temini bu örneklerle artırılabilecektir. Bitkisel proteinler esansiyel amino asitleri az içerir. Bu arada %79 esansiyel amino asit içeren yapay depo proteinleri geliştirilmiştir. Fermantasyon gıdalardaki besin değeri ve kalitesini artırır.⁴² Tahıllardaki nişastanın modifikasyonu öldürücü sindirim sistemi kanserlerine karşı koruyucu olabilir, alerjenleri ve gıdalardaki anti-nutrientleri azaltır. Nişasta miktarı artırılan patates (kızartırken yağ emilimini azaltılabilmek için), transgenik soya ve kanola yağı (daha az doymuş yağ içeren) esansiyel biyoteknoloji ürünleridir.^{43,44}

SAĞLIK HİZMETLERİNDE ÇEVRESEL BİYOTEKNOLOJİNİN ROLÜ

AĞIR METALLERİN BİYODEGRADASYONU

Mikroorganizmadaki enzimler ile ağır metaller azaltılır veya okside edilir. İnorganik asitler çözünürlüklerini artırırken mikrobiyal metabolitler fosfat, H₂S, CO₂ ve organik asitler presipitasyonu sağlarlar. Sülfat azaltan bakteriler drenaj ve nükleer santrallerden salınan sıvı atıkları için işe yarar. Mikroorganizmaların hücre yüzeylerindeki amino ve fosfat grupları ağır metal emilimini artırır. Anaerobik fermantasyon sırasında bakterilerden salınan organik asitler presipitasyonu artırır. Mantarlar uranyum gibi radyonüklidleri depolar.⁴⁵⁻⁴⁷

BİYOREMEDIASYON

Çevreyi kirleten ürünlerin biyodegradasyonu, parçalanması ve transformu için mikroorganizmaların kullanıldığı süreçtir. Böylece enerji kaynağı olarak işe yarar ve daha az

toksik forma dönüştürülür. Bu, doğal hidrokarbon kullanan bakterilerin yeteneğini artırarak ya da doğal olmayan hidrokarbonları biyodegradasyona uğratan yöntemleri geliştirerek sağlanır.¹⁶

Hastalıklar için geleneksel ilaç sanayinde küçük moleküllü ilaçlar üretilirken 1980'lerden itibaren önce küçük start-up şirketler tarafından biyolojik dokulardan salınan ya da üretilen büyük moleküllerde ilaçlar geliştirmek için araştırmalar başlamıştır. Bugün ise araştırma ve geliştirme ve satış açısından gerek geleneksel ilaç sanayi gerekse biyoteknoloji firmalarının odaklandığı şeylere "biyofarma" diyoruz. Tablo 1'de ABD'de FDA tarafından satışı onaylanmış biyoteknolojik ürünler, Tablo 2'de biyoteknoloji ürünleri için belirlenen endikasyonların yıllara göre dağılımı ve Tablo 3'te ise ABD'de halen pazarda olan biyoteknoloji ürünleri için kullanılan teknolojiler görülmektedir.¹

ABD'de 2010 yılı itibarı ile 46 milyon yetişkin için (non-institutionalized) sağlık harcaması yapılırken bu ABD'de yetişkinlerin %21'ini oluşturmaktadır.

Kanser: 2005 yılında dünyada 23 milyon, ABD'de bir yılda kanser tanısı konan tahmini hasta sayısı 1.37 milyon idi. Yaşam boyu kansere yakalanma riski, kadınların %38 erkeklerin %43 olarak rapor edilmiştir. Kişi başı kanser tedavisinin ortalama maliyeti 100,000 \$ hesaplanmıştır. Bu arada yıllık kanser ilacı geliştirmek için tahmini harcanan rakam 280 milyar \$'dır.

Diyabet: Dünyada 165 milyon vaka olduğu tahmin edilmektedir. ABD'de tahminen 18.2 milyon vaka (Toplumun %6.3) olup; direkt ve indirekt 132 milyar \$ harcama yapılmıştır.

Kalp Hastalıkları: ABD'de 25 milyon vaka bildirilmiş ve kalp hastalıkları ve inmenin yıllık maliyeti ise 214 milyar \$ olarak belirlenmiştir.^{9,48}

İlaç endüstrisi ilaç fiyatları ile meşhurdur. Ancak bir ilacın kullanılabilir aşamaya gelmesi için; Ortalama 897milyon dolar harcanır ve 10-15 yıl gerekir.⁴⁹ Bir şirketin üretim sürecinin kalitesini belirleyen anahtar faktörler: Pazarda bir veya daha fazla başarılı ürün, son döneme ulaşmış aday ilaç sayısı ve yeni aday ilaçlar ge-

TABLO 1: ABD'de FDA tarafından satışı onaylanmış biyoteknolojik ürünler.¹

Şirketler	Ürün Sayıları	Çok Etkili Ürünler
Sanofi	23	Gardasil Lantus
Roche	21	Actemra AvastinHerceptin Lucentis Pegasye Ritucan xolair
Novartis	18	Eyelea Lucentis Sandostain Xolair
Pfizer	14	Enbrel Pevnar 13
Merck KGaA	12	Erbix, Rebif
Nova Nordisk	11	Levemir, Norditropin, NovoLin/-Log NovoMix, NovoRapid, Nov Seven, Victoza
Johnson&Johnson	10	Procrit Remicade Simpani Stelara
Merck	10	Gardasil, Remicade, Simponi
Amgen	9	Aranesp, Enbrel, Epogen, Neulasta, Neupogen, Prola, XgevePediarix/infarix
GlaxoSmithKline	7	Aranesp, Enbrel, Epogen, Neulasta, Neupogen, Prola Xgave Pediarix/infarix
Teva	7	Biosimilars, copaxone
AbbVie	7	Humira Lupron, Synagis
Ely Lilly	7	Erbix, Forteo, Humalog, Humulin
Takeda	6	Enbrel Lubron
Biogen idec	6	Avonex Rituxan Tysabri
Astra Zeneca	5	Synagis
Bristol Myers Squibb	5	Erbix, Orenica
Dainippon Sumitomo	4	Yok
Sigma-Taü	4	Yok
İpsen	4	Yok
Baxter	4	Advete
Eisal	4	Yok
Organogenesis	4	Yok
Bayer	3	Betaseron Eyelea Kogenate

TABLO 2: Biyoteknoloji ürünleri için belirlenen endikasyonların yıllara göre dağılımı.¹

Tıbbi Bölüm	1980		1990		2000		2010-Ağustos 2014		Toplam	
	Ürünler	Endikasyon	Ürünler	Endikasyon	Ürünler	Endikasyon	Ürünler	Endikasyon	Ürünler	Endikasyon
Kardiyoloji	1	1	3	5	5	5	2	3	11	14
Dermatoloji	1	1	4	3	12	10	4	2	21	16
Endokrinoloji	5	3	16	7	21	10	15	2	57	22
Gastroenteroloji	-	-	1	1	1	2	4	4	6	7
Jinekoloji	-	-	3	8	6	3	2	1	11	12
Hematoloji	2	2	5	3	7	3	8	3	22	11
Enfeksiyon Hastalıkları	2	1	9	8	14	9	7	8	32	26
Nefroloji	2	1	1	2	4	-	1	-	8	3
Nöroloji	-	-	3	1	5	5	1	4	9	10
Onkoloji	3	3	12	21	16	12	19	20	50	56
Oftalmoloji	-	-	1	4	2	1	2	4	5	9
Göğüs Hastalıkları	-	-	1	2	1	1	-	1	2	4
Romatoloji	-	-	3	5	3	3	3	5	9	13
Cerrahi	-	-	2	3	4	-	-	1	6	4
Üroloji	-	-	-	-	1	2	-	3	1	5
Diğerleri	-	-	1	5	7	11	3	5	11	21
Toplam	16	12	65	78	109	77	71	66	261	233

İştirmek için şirketin yeterince nakitinin olması olarak sıralanabilir.

Aslında bu araştırmalarda para araştırma, geliştirme ve üretim süreçlerine gider. Bu arada çok miktarda para ise başarısız denemelere gider. Biyoteknoloji Endüstrisinde paranın %25'i geleneksel ilaç endüstrisinde ise yaklaşık %20'si ARGE'ye harcanır.⁴⁹ ABD'de Ulusal Sağlık Harcaması GSMH ve GSMH'den sağlığa ayrılan pay artarken uluslararası alanda da sağlık harcamalarında değişim olmaktadır. Bu tedavilerin hedef kitlesi Gaucher hastalığı gibi çok nadir ve maliyeti yüksek hastalığı olanlar olabileceği gibi astım gibi sık görülen bir hastalığın küçük bir alt grubu da olabilir. Bu ürünlerin üretimi ve piyasaya sürülmesi öyle kolay olmaz, özel imkanlar ve düzenler gerektirir. Doğal kaynaklardan elde edildiğinden sentetik ilaçlardan daha az stabildir. Özel şartlarda saklanır. Çoğu enjeksiyon veya infüzyonla uygulanır. Biyoteknoloji alanına yıllara göre yapılan yatırım artarken AMEX biyoteknoloji indeksinde; S&P 500 ve NASDAQ indekslerinde de biyoteknoloji yatırımlarının arttığı görülmektedir. Türkiye'de de biyoteknoloji yatırımları her yıl artmaktadır (Tablo 4).^{1,9,49}

Sağlık alanında hizmet veren, satan ve alan paydaşlar

- Hastalar
- Hizmet sağlayıcılar
- Hastaneler

TABLO 3: ABD'de halen pazarda olan biyoteknoloji ürünleri için kullanılan teknolojiler.¹

Biyoteknoloji	Ürün Sayıları
Recombinant DNA proteinleri	128
Moleküler mühendislik proteinleri	57
Sentetik biyolojik	52
Toplam Peptidler	51
Monoklonal antikorlar/Antikorlar	41
Sentetik peptidler	36
Pegilasyon	20
Protein konjugatları	18
Füzyon molekülleri	17
Hayvansal protein kaynaklı moleküller	14
Lipozomal moleküller	11
Doku mühendisliği	11
Hücre tedavileri	10
Polimerler	9
Antikor türevleri	9
Antikor-ilaç konjugatları	7
Antisense/aptamerler	3
Transgenik hayvansal ürünler	2

- Hekimler ve klinikler
- Huzur evleri gibi uzun süreli bakım evleri
- İlaç, tıbbi alet ve biyoteknoloji firmaları

TABLO 4: Yeni geliştirilen biyoteknoloji ürünlerinin yıllık maliyeti.⁴⁹

İlaç	Tedavi için Kullanım Amacı	Yıllık Maliyet
Omalizumab (Xolair)	Allerjik astım	\$15,000
Enfuvirtide (Fuzeon)	İki derece HIV	\$20,000
Cetuximab (Erbutux)	Kolon kanseri	\$120.000
Larondase (Aldurazyme)	MPS-1 genetik enzim yetmezliği	\$170.000

- Sigorta şirketleri
- İşverenler
- Hükümet şeklinde sıralanabilir.

Kimyasal moleküller basit homojen bir yapıya sahip olduğu için aynı biyolojik aktiviteyi gerçekleştirecek birebir kopyalarını üretmek mümkün oluyor. Ancak, biyolojik ilaçlarda patent süresi dolduktan sonra üretilecek ilaç farklı bir hücre kökeninden doğuyor, dolayısıyla sentezlenen protein de farklı olabiliyor. Büyük ve kompleks bir yapıya sahip ve üretim süreçleri kompleksdir. DNA yerleştirme, hücre çoğaltımı, saflaştırma ve formüle edilerek hastaya ulaşma süreçlerindeki en ufak bir değişiklik bile istenen proteinin varyasyonlarının ortaya çıkmasına yol açabiliyor. Bu da proteinlerin yan yana dizilerek değil, katlanarak sentezlenmesinden kaynaklanıyor, katlanma esnasında çok farklı atomların birbirine tutunması ile yüz binlerce farklı ürün elde edilebiliyor.

Üretim maliyeti her geçen yıl daha da artıyor. Jenerik ilaçlarda geliştirme süresinin 2-5 yıl, maliyetlerinin de 1-4 milyon dolar arasında olup biyobenzerlerde geliştirme süresi 5-9 yıldır. Yaklaşık 15 yıl önce ilaç geliştirmek 10-12 yıl sürerdi ve maliyeti 1 milyon dolara yakındı, şimdi bu maliyet 2.5 milyon dolara kadar ulaştı. Üretilen moleküller ne kadar kompleks olursa, süreç de o kadar karmaşık oluyor ve ilaç geliştirme maliyetleri gittikçe artıyor. Üstelik ilk baştaki tedavi ihtiyacının belirgin olduğu alanlarda ilaçlar keşfedilmiş oluyor, daha zor alanlarda ilaç keşfi yapmaya başlıyorsunuz.^{1,50-52}

Biyolojik ilaçlar, kimyasal ilaçların yerini alacak mı? Sadece kimyasal ilaçlarla tedavisi bulunamayan hastalıklar için biyoteknoloji kullanılarak biyolojik ilaçlar üretilir. Daha iyi değil, sadece farklı sorunları çözüyorlar. Şu anda dünyadaki pazarın yüzde 20'sini biyolojik ilaçlar oluşturuyor. Önümüzdeki 5 yıl içerisinde yüzde 30'a çıkması düşünülmüyor.

■ Bugün MS, Alzheimer gibi bazı çok özel alanlarda biyoteknoloji ürünleri umut veriyor. Hipertansiyonda, yüksek kolesterolda, hala o küçük moleküller çok değerli ve her zaman varolmayı sürdürecekler.

■ Hepatit C ilaçları çok yüksek tutarı olan değerli ilaçlar, patenti de devam ediyor ama biyoteknolojik değil. Bunlar kimyasal molekül ve bugün çok değerliler. Son 10-20 yıl içerisinde kilometre taşı diyebileceğimiz tıp dünyasında büyük değer yarattılar. Ölümle sonuçlanan bir hastalığı tamamen tedavi ediyorlar.

■ Her zaman kimyasal moleküllere de ihtiyaç olacak, biyoteknolojik ilaçlar da onkoloji gibi çözümü zor alanlarda ilaç üretmeye devam edecek.

■ Global ekonomik gelişmeler biyoteknoloji firmaları arasında yeni ürünler ve uygulamalar geliştirmek için yarışmayı teşvik etmektedir.

■ Ekonomik ve sosyal gelişme için önemli bir faktör olan biyoteknolojinin büyüme aracı olarak kabul edilmesi hükümetleri lokal biyoteknoloji firmalarını ürün geliştirme ve pazarlama için teşvik etmeye zorlamaktadır.

■ Nüfusun yaşlanması, tedavisiz hastalıklar ve çözümü zor çevresel problemler kaliteli ürünler ve hizmetlerin geliştirilmesi ve üretilmesi için biyoteknoloji firmalarını zorlamaktadır.^{1,7,9,49}

Sağlık kuruluşu hangi biyoteknoloji ilacını karşılayacağına karar vermelidir. Alternatifi yoksa seçim kolaydır. Ancak biyoteknoloji ilaçları kronik bir hastalığı tedavi için kullanıldığında eğer konvansiyonel yöntem de işe yarıyorsa seçim yapmak güçleşir. Sağlık işi sigorta işidir. Sigorta fiyatları kontrol etmek ister ancak çoğu zaman bu ilaçların alternatifi yoktur. Örnek olarak X hastalığının tedavisi için altın standart İnterferon x'dir. Sağlık kuruluşu güvenlik, etkinlik ve maliyete bakar. Bu açıdan kimyasal ilaç ile biyoteknolojik ilaç arasında seçim yapmalı ancak ödeme biyoteknolojik ilacı kabul etmiyorsa etkili tedaviyi kullanmamak faciaya yol açabilir. Böyle hasta çok az çıksa da yüksek maliyet nedeniyle sağlık kurumu ciddi hasar alır. Sigorta şirketi açısından buna ihtiyaç duyan hasta %1 olup bu hastayı sigortalamamak bir seçenektir. Her ikisi için de aslında bu durumun yönetimi ilacı uygulamayı gerektirir. Kurum yönetimi hala hastanın bu ilaca ihtiyacı olup olmadığı konusunda tereddütte ise eğer hekim ilacı buluyorsa ve %5-10 etkinlik ya da %5-10 daha az yan etki söz konusu ise hasta tedaviyi isteyecek, hekim de uygulamayı önerecektir. Bu durumda sağlık kurumu bu ilacı alıp her halükarda uygulamak zorunda kalacaktır. Bir başka örnek daha verecek olursak Y hastalığının tedavisinde kullanılan ilacın pek çok alternatifi olsun; adım adım tedavi önemlidir. Bu ilaca hastaların 1/10'u ihtiyaç duyar. Bu ilacın reçetesi pahalıdır. Dolayısı ile diğer ilaçlardan fayda bulmayan hastaya rezerve edilir. Bu ilacın kullanımını maliyet etkindir.^{1,7,9,49,52}

Bu arada biyoteknolojik ilaçların endikasyonu artıyor ve hekimler de daha fazla reçete ediyor. Bu durumu kontrol etmek için; ‘Hastanın gerçekten ihtiyacı var mı?’; ‘Hangi hasta bu ilaca en iyi yanıt verir?’ ve ‘Yatırımın karşılığı en iyi hangi şekilde çıkar?’ sorularına yanıt verilmedir.

Dolayısı ile hastanın tedaviye iyi yanıt verdiğine dair kanıtımız olmalı; ilaç durumu kontrol ediyor olmalı; hastada daha sonra komplikasyonlar çıkmamalı; ilk olarak geleneksel kimyasal ilacı geliştirince, bazı sorunları çözmek için bunun bazı türlerini geliştirmek zorunda kaldık. Örneğin penisilini geliştirerek enfeksiyonu eradike ettik; ancak bazılarında allerji olunca eritromisin geliştirildi; şimdide biyoteknoloji marifetiyle ilaçlar geliştirilmekte. Farmakogenomik benzer genetik yapısı olan insanlara hangi ilaç etki göstermektedir. En iyi tedaviye cevap verecek hastaları belirlemek için geliştirilen assayler pahalıya mal olur ancak bunlar sigorta şirketlerince karşılanmaz aslında uygulaması maliyetleri düşürebilir. Buna en iyi örnek meme kanseri hastalarında kemoterapi gereksinimini belirlemede yol gösterici olan Onkotype Dx, Mamaprint gibi genetik

imza testleridir. Bunlar pahalı olmasına rağmen aslında hastane maliyetlerini düşürebilen seçimlerdir.^{1,9,49}

Sağlık endüstrileri, biyoteknolojinin en yaygın olarak ticarileştiği ve en fazla yatırım yapan sektör olmuştur. Son 20 yılda biyolojik ilaçlardan tam kitlerine kadar hem ilaç hem de tıbbi cihaz sektörlerinde yeni ürün ve pazar oluşturan bir teknoloji olmuştur. Son yıllarda ilk biyolojik ürünlerin patent sürelerinin dolmasıyla birlikte biyobenzer uygulamaları da yaygınlaşmaya başladı. Geleceği şekillendirebilecek yeni nesil biyoteknoloji ürünleri de ortaya çıkmaya başladı.

Sonuç olarak; dünya çapında ekonomik gelişmeler biyoteknoloji firmaları arasında yeni ürünler ve uygulamalar geliştirmek için yarışmayı teşvik etmektedir. Ekonomik ve sosyal gelişme için önemli bir faktör olan biyoteknolojinin büyüme aracı olarak kabul edilmesi hükümetleri ulusal biyoteknoloji firmalarını ürün geliştirme ve pazarlama için teşvik etmeye zorlamaktadır. Yaşlanma, tedavisiz hastalıklar ve çözümü zor çevresel problemler kaliteli ürünler ve hizmetler geliştirmek ve üretmek için biyoteknoloji firmalarını zorlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Evens R, Kaitin K. The evolution of biotechnology and its impact on health care. *Health Aff (Millwood)*. 2015;34(2):210-9. doi: 10.1377/hlthaff.2014.1023. Erratum in: *Health Aff (Millwood)*. 2015;34(3):540.
2. Tunçgenç M. Dünya’da ve Türkiye’de Biyotek-noloji Sanayisine Bakış. İzmir: TMMOB Kimya Mühendisleri Odası Yayını; 2010. http://www.kmo.org.tr/resimler/ekler/ca7e7dc5e6daaf6_ek.pdf (Erişim Tarihi: 15 Nisan 2011)
3. Erişim linki: <https://www.biotechnology.amgen.com/> (Erişim tarihi: 09.09.2013)
4. Evens RP. Biotechnology and biological preparations. In: Swarbrick J, ed. *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*. Vol. 1. 4th ed. Boca Raton: Taylor and Francis; 2013. p.239-66.
5. Walsh G, ed. *Pharmaceutical Biotechnology: Concepts and Applications*. Hoboken (NJ): John Wiley and Sons; 2007.
6. Walsh G. *Biopharmaceutical benchmarks 2014*. *Nath Biotechnol*. 2014;32(10):992-1000. doi: 10.1038/nbt.3040.
7. Erişim linki: <https://www.medimagazin.com.tr/ilac-sanayi/genel/tr-biyoteknolojik-ilaclarin-yukselisi-neler-beklemeliyiz-8-60-75259.html> (Erişim Tarihi: 13 Kas 2017)
8. Gül UD. Sağlık alanında biyoteknoloji uygulamaları: Kırmızı biyoteknoloji. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*. 2014;1:66-70.
9. Dogramatzis D. *Healthcare Biotechnology: A practical guide*. 1st ed. Boca Rotan: Taylor Francis; 2011.
10. Acharya T, Kennedy R, Daar AS, Singer PA. Biotechnology to improve health in developing countries -- a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(4):341-50. doi: 10.1590/s0074-02762004000400001.
11. Louie M, Louie L, Simor AE. The role of DNA amplification technology in the diagnosis of infectious disease. *CMAJ*. 2000;163(3):301-9. doi: 10.1016/s1381-1169(00)00220-x.
12. Harris E, Kropp G, Belli A, Rodriguez B, Agabian N. Single-step multiplex PCR assay for characterization of New World Leishmania complexes. *J Clin Microbiol*. 1998;36(7):1989-95. doi: 10.1128/JCM.36.7.1989-1995.1998.
13. Palmer CJ, Lindo JF, Klaskala WI, Quesada JA, Kaminsky R, Baum MK, et al. Evaluation of the OptiMAL test for rapid diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum malaria. *J Clin Microbiol*. 1998; 36(1):203-6. doi: 10.1128/JCM.36.1.203-206.1998.
14. Park SJ, Taton TA, Mirkin CA. Array-based electrical detection of DNA with nanoparticle probes. *Science*. 2002;295(5559):1503-6. doi: 10.1126/science.1067003.
15. Afzal H, Zahid K, Ali Q, Sarwar K, Shakoor S, Nasir U, et al. Role of Biotechnology in Improving Human Health. *J Mol Biomark Diagn*. 2016;8(1):1-7. doi: 10.4172/2155-9929.1000309.
16. Daar AS, Thorsteinsdóttir H, Martin DK, Smith AC, Nast S, et al. Top ten biotechnologies for improving health in developing countries. *Nature Genetics*. 2002;32(2):229-32. doi: 10.1038/ng1002-229.
17. Nazir S, Faraz A, Shahzad N, Ali N, Khan MA, Iqbal M, et al. Prevalence of HCV in β -thalassemia major patients visiting tertiary care hospitals in Lahore- Pakistan. *Adv Life Sci*. 2014;1:197-201.
18. Khan MT, Afzal S, Rehman AU, Zeb T. Interleukin 10 (IL-10) promoter-1082 A>G polymorphism and risk of cancer: Meta-analysis. *Advancements in Life Sciences*. 2015;2(2):67-73.

19. Li X, Quigg RJ, Zhou J, Gu W, Rao PN, et al. Clinical utility of microarrays: Current status, existing challenges and future outlook. *Curr Genomics*. 2008;9(7):466-74. doi: 10.2174/138920208786241199.
20. Louie AY, Huber MM, Ahrens ET, Rothbacher U, Moats R, et al. In vivo visualization of gene expression using magnetic resonance imaging. *Nature Biotechnol*. 2000;18(3):321-doi: 10.1038/73780.5.
21. Sarmiento MJ, Ferreira FI, de Sousa TB. Tradition and change in therural school: A case study. 1998.
22. Almeida H, Amaral MH, Lobao P. Drugs obtained by biotechnology processing. *Braz J Pharm Sci*. 2011;47:199-207. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000200002>
23. Daud S, Shahzad S, Shafique M, Bhinder MA, Niaz M, et al. Optimization and validation of PCR protocol for three hypervariable regions (HVI, HVII HVIII) in human mitochondrial DNA. *Adv Life Sci*. 2014;1:165-70.
24. Rader RA. Defining biopharmaceutical. *Nature Biotechnol*. 2008;26(7):743-51. doi: 10.1038/nbt0708-743.
25. Baker BK. Trans-pacific partnership provisions in intellectual property, transparency, and investment chapters threaten access to medicines in the US and elsewhere. *PLoS Med*. 2016;13(3):e1001970. doi: 10.1371/journal.pmed.1001970.
26. Singer PA, Daar AS. Harnessing genomics and biotechnology to improve global health equity. *Science*. 2001;294(5540):87-9. doi: 10.1126/science.1062633.
27. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004;430(6996):242-9. Erratum in: *Nature*. 2010;463(7277):122.
28. Weiss RA, McLean AR. What have we learnt from SARS? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004;359(1447):1137-40. doi: 10.1098/rstb.2004.1487.
29. Widdus R. The potential to control or eradicate infectious diseases through immunisation. *Vaccine*. 1999;17 Suppl 2:S6-S12. doi: 10.1016/s0264-410x(99)00229-7.
30. Bojang KA, Milligan P, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, et al. Malaria vaccine trial team: Efficacy of RTS, S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia: A randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9297):1927-34. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06957-4.
31. Sacksteder KA, Nacy CA. New tuberculosis vaccine development. *Expert Opin Biol Ther*. 2002;2(7):741-9. doi: 10.1517/14712598.2.7.741.
32. Agbon CA, Onabanjo OO, Akinyemi CO. Micronutrient adequacy of homemade complementary foods. *Nutr Food Sci*. 2011;41(1):12-9. doi: 10.1108/00346651111102856
33. Erişim linki: http://www.who.int/childgrowth/standards/velocity/technical_report/en/ (Erişim Tarihi: 11 Kas 2006)
34. Rogo KO, Mwalali P, Oucho J. Maternal Mortality, Disease and Mortality in Sub-Saharan Africa. 2nd ed. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2006.
35. Botella-Pavia P, Rodriguez-Concepcion M. Carotenoid biotechnology in plants for nutritionally improved foods. *Physiologia Plantarum*. 2006;126(3):369-81. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00632.x>
36. Chakauya E, Coxon KM, Whitney HM, Ashurst JL, Abell C, Smith AG, et al. Pantothenate biosynthesis in higher plants: advances and challenges. *Physiologia Plantarum*. 2006; 126(3):319-29. doi: 10.1111/j.1399-3054.2006.00683.x
37. DellaPenna D, Last RL. Progress in the dissection and manipulation of plant vitamin E biosynthesis. *Physiologia Plantarum*. 2006; 126(3):356-68. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00611.x>
38. Ishikawa T, Dowdle J, Smirnoff N. Progress in manipulating ascorbic acid biosynthesis and accumulation in plants. *Physiologia Plantarum*. 2006;126(3):343-55. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00640.x>
39. Zimmermann MB, Hurrell RF. Improving iron, zinc and vitamin A nutrition through plant biotechnology. *Curr Opin Biotechnol*. 2002;13(2):142-5.doi: 10.1016/s0958-1669(02)00304-x.
40. Potrykus I. Golden rice and beyond. *Plant Physiol*. 2001;125(3):1157-61. doi: 10.1104/pp.125.3.1157.
41. Obrero Á, González-Verdejo CI, Die JV, Gómez P, Del Río-Celestino M, Román B. Carotenogenic gene expression and carotenoid accumulation in three varieties of *Cucurbita pepo* during fruit development. *J Agric Food Chem*. 2013;61(26):6393-403. doi: 10.1021/jf4004576.
42. Katsube T, Kurisaka N, Ogawa M, Maruyama N, Ohtsuka R, Utsumi S, Takaiwa F. Accumulation of soybean glycinin and its assembly with the glutelins in rice. *Plant Physiol*. 1999;120(4):1063-74. doi: 10.1104/pp.120.4.1063.
43. Sun SS. Application of agricultural biotechnology to improve food nutrition and healthcare products. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17 Suppl 1:87-90. doi:10.6133/APJCN.2008.17.S1.21
44. Wolt JD, Conlan CA, Majima K. An ecological risk assessment of Cry1F maize pollen impact to pale grass blue butterfly. *Environ Biosafety Res*. 2005;4(4):243-51. doi: 10.1051/ebr: 2006005.
45. Ivanov V, Hung YT. Applications of environmental biotechnology. Wang LK, Ivanov V, Tay JH, Hung YT, eds. *Envi Biotechnol*. New Delhi: Springer; 2010. p.1-17.
46. Moo-Young M, Anderson WA, Chakrabarty AM, eds. *Environmental biotechnology: Principles and applications*. USA: Springer Science Business Media; 2013.
47. Ito A, Takachi T, Aizawa J, Umita T. Chemical and biological removal of arsenic from sewage sludge. *Water Sci Technol*. 2001; 44(10):59-64. doi:10.2166/wst.2001.0581
48. Martin AB, Lassman D, Washington B, Catlin A. National Health Expenditure Accounts Team. Growth in US health spending remained slow in 2010; health share of gross domestic product was unchanged from 2009. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31(1):208-19. doi: 10.1377/hlthaff.2011.1135.
49. Edelman B. Expanding the cost of biotech therapies. *Biotechnol Healthc*. 2004;1(2):37-41.
50. Keehan SP, Cuckler GA, Sisko AM, Madison AJ, Smith SD, Stone DA, et al. National health expenditure projections, 2014-24: Spending growth faster than recent trends. *Health Aff (Millwood)*. 2015;34(8):1407-17. doi: 10.1377/hlthaff.2015.0600.
51. Erişim linki: http://ehealthcon.hsinetwork.com/Lecture_MIL16990_20150126.ppt (Erişim Tarihi: 26 Oca 2015)
52. Kayserili A, Kıyak M. İlaç sektöründe Ar-Ge faaliyetlerinin değerlendirilmesi. *Ankara Ecz. Fak. Dergisi*. 2019;43(3):239-58. Doi: 10.33483/jfpau.546047.