İLAÇ ARAŞTIRMALARINDA İYİ KLİNİK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA ETİĞİ

Klinik ilaç araştırmaları ülkemizde 1960'lardan beri yürütülmektedir. İlaç araştırmaları ile ilgili yönetmeliğin yürürlüğe girdiği 1993 yılından sonra hem klinik hem de laboratuvar uygulamaları ile ilgili çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Klinik ilaç çalışmaları ile ilgili yönetmeliğin yayınlanmasından sonraki ilk on yıl içerisinde ülkemizde sadece ilaç araştırmalarına yönelik uluslararası standartlarda çalışan ilk iyi klinik uygulama merkezi kurulmuştur. Sağlık Bakanlığı'nın halen pazarlanmakta olan ilaçlarda biyoeşdeğerlik çalışması yapılması zorunluluğunu getirmesi ve belirli bir süreç içerisinde bu çalışmaların tamamlanmasını istemesi, bu tür klinik merkezlerin açılma sürecini hızlandırmıştır. Aynı şekilde 2000 yılından itibaren iyi laboratuvar uygulamaları esasına göre çalışmaya başlayan bir ilaç analiz laboratuvarı, henüz çalışmaya başlamasa da 2002 yılında ruhsatlandırılan bir ilaç analiz laboratuvarı da bunlara eklenmiştir. Ülkemizde açılacak bu tarz kuruluşlar ile çeşitli uluslararası ilaç araştırma kuruluşları ortak çalışmalar yürütebilirler. Yakın gelecekte, uluslararası çalışmalar yürüten pek çok merkezin de doğrudan Türkiye içerisinde yatırım yaparak klinik farmakolojik çalışmalar içerisinde yer almaları beklenmektedir.

Ülkemizde özellikle çeşitli eğitim hastanelerinde çokmerkezli faz III ve faz IV çalışmaları yürütülmektedir. İlk kez Helsinki'de 1964 yılında Dünya Tıp Konseyi tarafından tıbbi araştırmalarda etik prensiplerle ilgili bir deklerasyon yayınlanmıştır. Daha sonra tüm ülkelerde bu tür çalışmalara temel oluşturmak üzere iyi klinik uygulama (ICH-GCP: *International Conference of Harmonization* - İyi Klinik Uygulamalar - [İKU]) rehberi yayınlanmıştır. Önceleri tavsiye niteliğinde olan bu kurallar, ülkelerin kendi kanun ve yönetmeliklerinin üzerinde olma durumuna gelmiştir. Son yıllarda uluslararası kabul gören ve araştırma etiğine uygun çalışmaların yürütülmesi amacıyla, özellikle ilaç araştırmalarını finanse edenler ve bu araştırmaların organizasyonu ve takibini yapan anlaşmalı araştırma kuruluşları tarafından konuyla ilgilenen araştırıcılara eğitimler verilmektedir.

Özellikle ilaç araştırmalarında en öncelikli konu, insan deneklerin sağlık ve esenliklerinin korunmasıdır. Şimdiye kadar altı kez revize edilen Helsinki Bildirgesi, 1979 yılında hazırlanan Belmont Raporu ve ICH-GCP rehberi insan deneklerin sağlığı ve esenliğini toplumsal ve bilimsel çıkarların üzerinde tutmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1990-1999 yılları arasında Gıda ve İlaç İdaresi'ne (FDA) kayıtlı ABD dışındaki araştırıcılar tarafından yürütülen klinik araştırma sayısının 271' den 4458'e ulaştığı bildirilmektedir. Bu sayının artışında en büyük endişe, insan deneklerin sağlığı ve esenliğinin korunmasında aksamalar olup olmadığıdır.

Ülkemizde hem hasta hakları, hem de tıbbi araştırmalarda uyulması gereken kurallar 1998 yılında yayınlanan hasta hakları yönetmeliği tarafından da güvence altına alınmıştır. Bu yönetmelikte bir bölüm tamamen tıbbi araştırmalara ayrılmıştır. İlaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün genelgesi, hasta hakları yönetmeliğinden daha önce yürürlüğe girmiştir. Bu düzenlemelerden önce 1960'larda yürürlüğe giren tıbbi deontoloji tüzüğünde de benzer şekilde insan denekler üzerinde tıbbi araştırma yapılmasını düzenleyici ve kısıtlayıcı hükümler bulunmaktadır. İkinci Dünya Savaşı sırasında Avrupa'da ve savaş sonrası ABD'de araştırma

etiğine aykırı sistematik uygulamalar görülmüştür. Türkiye'de ise bu tür etik dışı sistematik araştırmalara rastlanmamaktadır. Buna rağmen,

KLİNİK ARAŞTIRMA TASARIMINDA VE UYGULAMADA TARAFLAR

tasarım aşamasından itibaren destekleyici ve araştırıcıları en çok uğraştıran bölümü oluşturmaktadır.

Destekleyici tarafından klinik araştırma merkezi ve sözleşmeli araştırma kuruluşu (SAK) tespit edilerek çalışmanın yürütüleceği yer ve araştırıcı ile ilgili araştırma yapılır. Klinik çalışmalarda hipotezin oluşturulması aşamasında araştırıcı ve destekleyici tek başlarına ya da birlikte rol alabilmektedir. Destekleyici doğrudan ya da SAK aracılığıyla araştırmanın yapılacağı yer ve araştırıcı ile temas kurduktan sonra, ileri sürülen hipotezin test edilme aşamalarının tümünün detaylı bir şekilde dokümante edildiği ve daha sonra tüm çalışma boyunca taraflarca ek bir düzenleme yapılmadıkça tüm ayrıntılarına eksiksiz uyulan çalışma protokolü oluşturulur. Araştırma protokolünde yer alan detaylar Tablo 1'de verilmiştir.

Araştırmanın yürütülme aşamasında ve sonuçlanmasından sonra; destekleyici, SAK ve araştırıcı üçlüsüne, destekleyici ya da SAK tarafından görevlendirilen izleme *(monitoring)* ve denetleme *(audit)* birimleri eklenmektedir. İzleme birimi, çalışmanın protokole uygunluğu yanısıra uluslararası ve ulusal kurallara uyumunu sağlar. Denetleme birimi, çalışmanın herhangi bir aşamasında klinik ve araştırıcılarla ilgili detaylı inceleme yapma hakkına sahiptir.

Protokol hazırlandıktan sonra çalışmanın başlaması için onayına başvurulan yerel ya da genel etik kurulların da ayrıca izleme ve denetleme yetkileri vardır. Çalışmaların izlenmesi genellikle SAK'lar tarafından yapılmaktadır. Denetleme kurumları ise destekleyici tarafından hem SAK'lar hem de

Tablo 1. *Araştırma protokolünde yer alan detaylar*

- Çalışmanın detaylı tasarımı: Kullanılan metod ve değerlendirme ölçütleri,
- Protokolün tanımlayıcı bilgileri: Çalışmaya katılan taraflar ile ilgili detaylı tanımlayıcı bilgiler ve kod numaraları,
- Kaynak verilere erişim ile ilgili düzenlemeler: Deneklerin kişisel bilgilerinin güvenliği ve denetim yetkisi olacak kuruluşların belirtilmesi,
- Kullanılacak kalite ölçütleri,
- Araştırma giderlerinin nasıl karşılanacağına dair ayrıntılı döküm,
- Yayın hakları.

KLİNİK ARAŞTIRMA ONAYININ ALINDIĞI ETİK KURULLAR VE OLUŞUMLARI

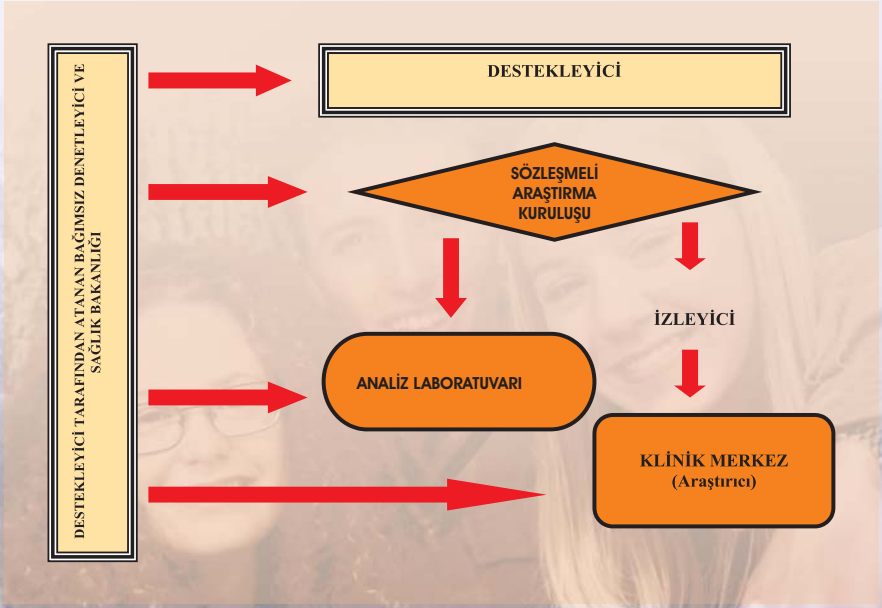
Hem klinik araştırmaların bilimsel olarak geçerli ve güvenilir olması, hem de insan deneklerin sağlık ve esenliklerinin titizlikle korunması gerekliliği kurumsal, bölgesel ya da genel etik kurulların oluşumuna yol açmıştır. İKU kılavuzlarında etik kurulların oluşumu ile ilgili üç temel ilke bulunmaktadır:

1. Kurulun en az 5 üyeden oluşması,
2. Araştırma kurumunun dışından bir üyenin bulunması,
3. Bilim dışı bir üyenin bulunması.

Ülkemizde etik kurullar, ilaç araştırmaları yönetmeliği uyarınca hem genel etik kurul, hem de yerel ya da kurumsal etik kurullar şeklinde oluşmuştur. Genel ya da merkezi etik kurul Sağlık Bakanlığı tarafından çeşitli kuruluşlardan seçilen üyelerden oluşmaktadır.

Merkezi etik kurul oluşumu aşağıdaki şekildedir:

- Üniversitelere ait tıp fakültelerinden üç farmakolog öğretim üyesi,
- Üniversitelere ait tıp fakültelerinden üç klinisyen öğretim üyesi,
- Üniversitelere ait eczacılık fakültelerinden üç öğretim üyesi,
- Türk Tabipler Birliği merkez konseyince seçilen bir uzman tıp doktoru,
- Türk Eczacılar Birliği merkez heyetince seçilecek bir eczacı,
- Türk Diş Hekimleri Birliği merkez konseyince seçilecek bir diş hekimi,
- Sağlık Bakanlığı'nın seçtiği üç klinisyen,
- Sağlık Bakanlığı İlaç Ruhsat Komisyon'undan seçilecek bir üye,



Şekil 1. *Klinik araştırmaların tasarım ve uygulama aşamasında yer alan kuruluşlar.*

Bu kurul üyelerinin çok farklı kurumlarda ve çok çeşitli görevleri bulunmaktadır. Ayrıca tek kurul olması nedeniyle iş yükü oldukça fazladır. Bu durum, etik onay aşamasında gecikmelere neden olabilmektedir. Bazı araştırmaların (örneğin, ruhsatlı ilaçlarda yeni endikasyon ya da doz belirlenmesi gibi) hem yerel etik kurul, hem de genel etik kuruldan geçme zorunluluğu etik kurulların bölgesel etik kurullara dönüştürülerek etik onay prosedürünün basitleştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. İkili etik onayı ortadan kaldırmaya yönelik çalışmalar halen yürütülmektedir.

Yerel etik kurulların bileşimi, merkezi etik kurula göre ilaç araştırmaları yönetmeliğince daha rasyonel bir şekilde belirlenmiştir. Buna göre yerel etik kurul üyelerinin oluşumu şu şekildedir:

- Üç klinisyen doktor,
- Bir klinik farmakolog ve tıp doktoru farmakolog,
- Bir eczacı,
- Bir biyokimya uzmanı,
- Bir patolog,
- Mümkünse bir tıbbi deontoloji uzmanı,
- Yapılacak çalışmanın özelliğine uygun bir uzman.

Oluşturulan etik kurulların, araştırmaların gizlilik ve insan deneklerin kişisel bilgilerinin korunması açısından ve ayrıca iş yüklerine göre kendi iç bürokratik süreçlerini yürütecek sekreteryasının oluşumunda sıkıntıları olduğu görülmektedir. Kendi oluşumları açısından da kurum dışı ve bilim dışı üyelerinin olmaması önemli bir eksikliktir. Bilim dışı ya da kurum dışı üyelerden birinin kurul başkan yardımcısı ya da sekreteri olmasının da çalışmalara interdisipliner yaklaşım açısından uygun olacağı önerilmektedir.

Etik kurulların oluşturulması ve kime karşı sorumlu olacakları konusunda ülkeler arasında farklılıklar vardır. ICH-GCP (İKU) rehberleri gibi uluslararası kuralların ülkelerin kendi kanun ve yönetmeliklerine üstünlüğü henüz genel kabul görmemiştir, ancak Avrupa Birliği'nin (AB) yapılanma sürecinde uluslararası kurallara göre yerel düzenlemelerin yapılacağı görülmektedir. Etik komitelerin standart çalışma prosedürlerinin bulunması ve çalışmalarından dolayı ulusal sağlık otoriteleri ve halka karşı sorumlu olması gerektiği belirtilmektedir. Komitelerin kurumlardan bağımsız kendi yazılı çalışma düzenekleri olan ulusal ve uluslararası denetime açık kurumsal yapılar haline gelmesiyle, tıbbi araştırmaların tarafsızlığı ve geçerliliğinin artacağını düşünmekteyiz.

Avrupa ülkelerinde etik kurulların oluşumu, çalışma düzeni ve finansmanı belli prosedürlere bağlanmıştır. Ülkemizde etik kurulların kendi faaliyetleriyle ilgili finansmanın sağlanmasına yönelik bir uygulama henüz yoktur. Sistemin finansman kaynaklarının belirlenmesinin etik kurulların daha sağlıklı çalışmasına yol açacağını düşünüyoruz. Yeni düzenlemeleri gerektiren bu tarz çalışma biçiminin kurulmasının zaman alacağı açıktır.

Mümtaz Mazıcıoğlu, Yrd. Doç. Dr.
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ABD
İyi Klinik Uygulama Merkezi
Yardımcı Araştırmacısı

Berrin Gögüsten, Uzm. Dr.
İyi Klinik Uygulama Kerkezi
Yerel Koordinatörü

Aydın Erenmemişoğlu, Prof. Dr.
Erciyes Üniversitesi Farmakoloji ABD
İyi Klinik Uygulama Merkezi
Baş Araştırmacısı

KAYNAKLAR

Kayaalp O. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. Genişletilmiş 2. Baskı. Hacettepe-Taş Kitabevi. Ankara 2001: 358-372.

Kayaalp O. Yeni İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu. Klinik Farmakoloji Yardımcı Yayınlar Dizisi No: 1. Ankara 1998; 11-68.

Omega Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu. Türkiye'de Klinik Araştırmalar: Yasal Düzenlemeler. 2001; 1-10.

Erenmemişoğlu A. An example of good clinical practice in Turkey: Erciyes University Hakan Çetinsaya good clinical practice centre. XVI. Turkish National Pharmacology Congress 2001; 9.

Davies R, Alken RG, Donazzolo Y. ICH (Step 5) / CPMP Guideline for Good Clinical Practice.

Forster HP, Emanuel E, Grady C. The revision of the Declaration of Helsinki: A step forward or more confusion. Lancet 2001; 358: 1449-1453.

Harnett T. Overseeing US. Funded trial abroad and harmonizing ethical standards across boundaries. Clinical Researcher. 2002: 2 (2); 19-22.

Hasta Hakları Yönetmeliği. Resmi Gazete. 23420; 67-76. 1 Ağustos 1998.

Petersen A. Clinical trial monitor. Clinical Researcher. 2002: 2(1); 37-40.

Suprumont D. The non-scientist member role in the ethical review of ethical trial. Drug Information Association Conference (harmonizing ethics committee procedures in Turkey: GCP for ethics committees). Ankara 14-15. Mayıs 2002.

Hirtle M, Emmens T, Suprumont D. A