

İYİ KLİNİK UYGULAMA ÇALIŞMALARINDA RUTİN LABORATUVARIN ROLÜ

Aydın ERENMEMİŞOĞLU, Prof. Dr.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AbD ve E.Ü.T.F Hakan Çetinsaya
İyi Klinik Uygulama Merkezi Müdürü*

Kader KÖSE, Prof. Dr.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AbD

Cevad YAZICI, Yrd. Doç. Dr.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AbD ve E.Ü.T.F Hakan Çetinsaya
İyi Klinik Uygulama Merkezi Laboratuvar Sorumlusu*

Bu makalenin amacı, İyi Klinik Uygulama (İKU) merkezine hizmet veren bir rutin laboratuvarın dikkat etmesi gereken özellikleri ve denetleyicilerin sorguladığı noktaları aktararak, okuyucuyu bilgilendirmektir. Bu sayede, bir İKU merkezine hizmet verecek laboratuvarın dikkat etmesi gereken hususlar ve bir İKU merkezinin hizmet alacağı laboratuvarlarda aranması gereken nitelikler detaylı bir şekilde okuyucuya aktarılacaktır.

İKU sırasında gerçekleştirilen pek çok karmaşık ve dikkat gerektiren aşamalardan birisi de rutin laboratuvarlar ile ilgili olanıdır. Bilgilendirilmiş oluru alınmış gönüllülerden istenen rutin laboratuvar testleri, kişinin çalışmaya katılıp katılmayacağını belirleyen önemli faktörlerden birisidir. Herhangi bir aktif hastalığı veya taşıyıcılığı bulunan kişi, verilen yanlış bir sonuç ile farkına varılmaksızın sağlıklı kabul edilerek çalışmaya alınabilir. Bu durumda, hem çalışma sürerken gönüllünün çalışmadan

çıkarılması gereken durumlar oluşabilir, hem de kan yoluyla bulaşan hastalıklar nedeniyle araştırmacılar, teknisyenler ve hemşirelerin sağlığı tehlikeye girebilir. Ayrıca, iyi ve tam olarak incelenmeyen bir gönüllünün sahip olduğu / taşıdığı hastalık, çalışma sırasında ortaya çıkabilir ve bu semptomlar çalışılan etken maddeye ait beklenmeyen yan etkiler şeklinde değerlendirilerek, etken maddenin performansını ve gönüllünün sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir.

Bu ve benzeri ihtimaller nedeniyle tüm İKU merkezleri, çalıştıkları rutin laboratuvarların performansını iyi değerlendirmek



ve aldıkları laboratuvar hizmetlerinin kalitesinden emin olmak zorundadırlar. İlave olarak, T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ve sözleşmeli araştırma kuruluşunun (*Contract Research Organization, CRO*) tayin ettiği bağımsız denetleyiciler (*auditer*) İKU merkezinin yanı sıra, çalışılan rutin laboratuvarı da denetlediklerinden, İKU merkezinin hizmet aldığı laboratuvarın kalite sertifikalı olmaması ve bu denetimi geçememesi, İKU merkezinin performansını olumsuz etkileyecektir.

İki yıldır Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu yönetimindeki Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulamalar Merkezi'ne laboratuvar hizmeti vermekte olan, Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarımız, şimdiye kadar pek çok biyoeşdeğerlik çalışmasına



katılmış ve iki yurt içi (T.C. Sağlık Bakanlığı) ve iki yurt dışı (bağımsız denetleme kuruluşları: CCDRD, *Scope International*) olmak üzere toplam dört denetim geçirmiştir.

Laboratuvarımızın sahip olduğu özellikleri şu şekilde sıralayabiliriz:

- & Her biri saatte 600 test çalışabilen dört adet otoanalizör.
- & Alanlarında tecrübeli sekiz adet laboratuvar teknisyeni
- & İnternal kalite kontrol programı
- & Eksternal kalite kontrol programı (*College of American Pathologist* tarafından)

Şimdi, rutin bir İKU uygulamasının laboratuvar aşamasını detaylı bir şekilde vererek, laboratuvarın fonksiyonunu birlikte değerlendirelim:

Çalışma hakkında bilgilendirilen ve şartları kabul edip, bilgilendirilmiş oluru imzalayan gönüllüden, çalışma protokolünde ilave bir istek yok ise, tam idrar tetkiki, rutin biyokimya paneli (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, bilirubin, total protein ve albümin), tam kan analizi, hepatit B ve AIDS taşıyıcılığı belirteçleri (HBs Ag, anti-HIV), testleri istenmektedir.

- İstem kağıtlarının üzerine İKU merkezimizin adını taşıyan bir kaşe vurularak, numune ve sonuçların diğer rutin çalışmalar

arasında kaybolması önlenmektedir.

- Tüm numuneler İKU merkezimizin, hastanemizde bulunan ilk muayene odasında alınmakta ve kendi personelimiz tarafından laboratuvara randevu kağıdı karşılığında teslim edilmektedir.
- Daha önceden konu hakkında bilgilendirilmiş olan laboratuvar personeli bu numunelere, özellikle “gönüllü kimliği gizli tutulur” ilkesine başta olmak üzere, titizlikle yaklaşmaktadır. Bu ilkedен hareketle, İKU gönüllülerinin sonuçları laboratuvar sorumlumuzun izni olmadan kesinlikle başka bir kimseye elden veya telefon ile verilmemektedir.
- Çıkan sonuçlar merkezimiz personeli tarafından toplanmakta ve olgu rapor formlarına işlenmektedir.
- İKU merkezi doktorları, sınırda çıkan değerler olması durumunda laboratuvar sorumlusu ile temasa geçerek konsültasyon yapmakta ve gerekirse testin tekrarını istemektedirler.
- Tüm testlerinin sonuçları kabul edilebilir sınırlarda çıkan gönüllü çalışmaya alınmaktadır.
- Gönüllülerin, çalışma sonrası son kontrollerinde

tüm işlemler tekrarlanmakta ve dosyalanmaktadır.

- Bu yoğun ve dikkat isteyen işlemlerin yapılabilirliği, ancak İKU merkezi ve laboratuvar arasındaki uyumun çok iyi olmasına bağlı olduğundan; bir İKU merkezinin çalışacağı laboratuvar ile çok iyi bir diyalog kurması gerekmektedir.

Laboratuvarımızın geçirdiği denetimlerden kazandığı tecrübeleri ve denetçilerin bir laboratuvardan istediği özellikleri belirlemede fayda görmekteyiz. Denetçilerin istediği özellikler yanda sıralanmıştır.

- & İKU laboratuvar çalışmalarının her aşamasının dökümanente edilmesi,
- & Doldurulacak tüm dökümanların (istem kağıdı, gönüllü dosyası vb. formlar) el yazısı ile ve siyah renkli tükenmez kalem ile doldurulması (faks ile yapılan iletişimlerde yazıların silik olmaması için),
- & Laboratuvarın söz konusu testleri çalışırken, uluslararası akreditasyona yetkili kuruluşlarca (*International Federation Clinical Chemistry -IFCC* gibi) onaylanan ölçüm metodları kullanması,
- & Laboratuvarın mutlaka internal ve eksternal kalite kontrol programlarına üye olması ve bu

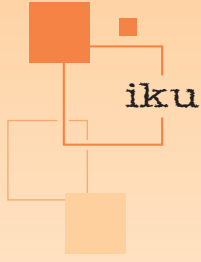
programlardan sertifikalandırılması,

Şöyle ki:

- ; Yapılan günlük, haftalık ve aylık internal kalite kontrol çalışmalarının mutlaka yazılı bir dökümünün (dökümantasyon) yapılması ve bunların titizlikle dosyalanması istenmektedir. Kalite kontrol sonuçlarının bilgisayar ortamında veya analiz cihazının hafızasında tutulması yetersiz görülmekte ve sonuçların kağıda dökülmüş, dosyalanmış olması şart koşulmaktadır.
- ; Eksternal kalite kontrol programlarının ise mutlaka sertifikalandırılmış olması ve bu programlara uzun süredir katılıyor olup, iyi bir derece almış olunması gerekmektedir.
- & Termal kağıt ile alınan test raporlarının mutlaka fotokopisinin çekilmesi (bu tip kağıtlar üzerindeki yazılar zamanla silinmekte, kaynak dosyadan döküman kaybı olmakta ve dökümanlar okunamaz ve faks ile gönderilemez hale gelmektedir. Bu husus özellikle kan gazı, idrar strip okuyucusu gibi cihazlarda önem kazanmaktadır),

Rutin Laboratuvarın Rolü





- & Laboratuvardaki tüm cihazların periyodik bakımlarının ve kalibrasyon çizelgelerinin cihazın üzerinde veya yakınında tutulması,
- & Her cihazın detaylı kullanma talimatının cihaza yakın bir yere asılması,
- & Gizlilik ilkesine istinaden, gönüllülere ait sonuçların kesinlikle telefonla verilmemesine, çok gerekli ise, laboratuvar sorumlusunun izni ve haberi ile araştırmacılara verilmesi.

Bağımsız denetçiler, kliniğin yeterliliğine karar verirken laboratuvarın bu kriterlere uygunluğunu da göz önünde bulundurmaktadır.

Denetçiler tarafından istenen koşullar dışında, iki yıllık tecrübemiz ile saptadığımız bazı kurallara da özellikle dikkat edilmektedir:

- & Bir çalışmada, gönüllülerden genel kontrol amaçlı, farklı beş panel için (biyokimya, HBs Ag, anti-HIV, tam kan, tam idrar) test istenmektedir. Çoğu 24 gönüllü ile yapılan İKU çalışmalarında asgari 120 adet laboratuvar test raporunun toplanması gerekmektedir. Bu kadar çok sayıda raporun hatasız toplanabilmesi ancak güçlü bir laboratuvar desteği ile sağlanabilir. Gönüllülere ait test

raporlarının zamanında alınıp değerlendirilememesi, gönüllülerin çalışmaya alınamaması sonucunu doğuracaktır.

- & T.C. Sağlık Bakanlığı İKU Kılavuzu'nda, testlerin ve ön muayenenin çalışmadan en erken bir ay önce yapılma zorunluluğu varken, bizim çalışma protokollerimizde bu süre bir haftadır. Hemen her çalışmada gönüllülerden birkaç tanesi çeşitli nedenlerle çalışmadan ayrılmakta veya çıkarılmaktadır. Böyle durumlarda çalışma planının dışına çıkması için, yeni gönüllü adaylarının bir gün içerisinde davet edilip muayene edilerek, laboratuvar sonuçlarının uygun şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Yani, sabah verilen tüm laboratuvar istemleri en geç öğle üzeri sonlandırılmalı ve alınan sonuçlara göre yeni gönüllü seçimi yapılmalıdır.

Bir İKU merkezinin, rutin laboratuvar çalışmalarına ilaveten bizzat merkezdeki çalışma sırasında da bir biyokimya uzmanına ihtiyacı vardır. Çalışma öncesi, gönüllülerden çalışma protokolünde belirtilen şartlara göre kan alınması, alınan kanların yine protokole uygun şekilde santrifüjlenmesi, çalışılan etken maddenin analizine uygun numunenin (serum / plazma) küçük porsiyonlara ayrılacak

Rutin Laboratuvar, bir İKU merkezinin performansını etkileyen en önemli faktörlerden biridir.

KAYNAKLAR

T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. 29 Aralık 1995 ve 51748 sayılı genelge ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu Eki.

T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Resmi Gazete 29 Ocak 1993, sayı: 21480.