

söze başlarken...

Klinik Araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamalar Eğitimi Niye Gerekli?

Prof. Dr. Hamdi Akan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

Türkiye’de son yıllarda özellikle klinik araştırmaların artması, bu araştırmalarla ilgili çok sayıda yasal düzenleme getirilmesi, klinik araştırmalar ile ilgili evrak ve düzenlemelerdeki zorluklara paralel olarak klinik araştırma eğitim programları ya da iyi klinik uygulamalar (IKU) eğitim programları yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu programları alan gerek tıp doktoru, gerekse araştırma sekreteri ve hemşirelerinin sayısı giderek artarken, ilaç endüstrisi de bu programlara giderek artan bir ilgi göstermeye başlamıştır. Bu yazıda bu programların gerekliliği üzerinde durulacaktır.

1993 yılında ilaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik, ardından da 1995 yılında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu yayınlanana kadar Türkiye’de klinik araştırmalar eğitiminden bahsetmek olanaksız idi. Bu iki yasal gelişmeyi izleyerek eğitim konusunda kıpırdanmalar başlamış ve gerek yerel, gerekse uluslararası kuruluşlarla işbirliği içerisinde (örn. Viyana Okulu) eğitim toplantıları yapılmaya başlanmıştır. Ancak, bu toplantıların önemli çoğunluğu istek üzerine (*on-demand*) yapılmış, sürekli olması beklenenler de sürdürülememiştir. Buna karşılık, son beş yıldır süreklilik kazanan programlar dikkati çekmektedir.

Türkiye’de klinik araştırma eğitimi iki dönemde yapılmaktadır:

1. Mezuniyet öncesi eğitim programları
2. Mezuniyet sonrası eğitim programları

Mezuniyet Öncesi Eğitim Programları

Bunlar genellikle akademik kurumlarda yapılan ve eğitim müfredatının bir parçası olan programlardır. Bunlara tipik bir örnek, Ankara Tıp Fakültesinde ilk üç yıl içerisinde verilen ve yaklaşık 76 saat süren Kanıta Dayalı Tıp Eğitim programıdır. İlk yıl temel bilgisayar eğitimi ile açılan program ikinci yılda biyoistatistik eğitimi ve sağlık temel kavramları, tıbbın sosyal yönleri içerikli bir dizi programla devam etmekte ve 3. yıl klinik ve klinik öncesi araştırmaların tasarımı, planlanması, sürdürülmesi, İKU kavramları ve tıp bilşimi

konularının işlendiği dönemle sona ermektedir. Bu program sunumlar, projeler, uygulamalı dersler ve filmlerle yapılmaktadır.

Mezuniyet sonrası eğitim programları:

İKU eğitimi ağırlıklı olarak bu dönemde yapılmaktadır. Bu programları beş gruba ayırabiliriz:

1. İlaç Endüstrisi programları: Bu programlar ilaç endüstrisi tarafından kendi çalışanları ve kendi çalışma araştırmacılarına yönelik olarak yapılan genellikle isteğe bağlı, bazen de sürekli programlardır. Sanofi-Aventis ve Pfizer sürekli programlar düzenlemektedir. Roche firması da böyle bir program hazırlığı içerisinde.
2. Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları (SAK) ve Eğitim Firmaları Programları: Bu programlar da ilaç endüstrisine yönelik olarak hazırlanmaktadır ve genellikle belirli bir araştırmaya bağlı yapılan ve sürekli olmayan programlardır.
3. Akademik Kurumlar: Akademik kurumlar bu programları genellikle ilaç endüstrisi ya da Sağlık Bakanlığı ile birlikte yapmaktadır.
4. Sağlık Bakanlığı: Yaklaşık iki yıldır İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü “Etik Kurulların Standardizasyonu” başlıklı, yerel etik kurul üyelerine yönelik sürekli toplantılar düzenlemektedir.
5. Klinik Araştırma Dernekleri: Bu kurumlar genellikle sürekli ya da dönemsel programlar düzenlemektedir. AKADEMİKA Derneğinin programları sürekli programlara, MİLAD toplantıları ise dönemsel programlara örnek verilebilir. Klinik Araştırma Derneği de daha çok uluslararası içerikli programlar planlanmaktadır.

Her ne kadar, bu toplantılara ayrı başlıklarda değinilmişse de, konuşmacılara bakıldığı zaman, birbirleri ile yakın ilişkide oldukları görülecektir. Bu programların çoğu ilaç endüstrisi desteklidir. Örneğin AKADEMİKA toplantıları ilaç endüstrisi

tarafından başlatılmış, daha sonra derneğe dönüşmüş ve ilaç endüstrisi sponsorlu toplantılar haline gelmiştir.

İKU Eğitimi şart mı?

Klinik araştırma ile ilgili olanlar için İKU eğitimi şarttır. Klinik araştırmalara yol gösteren en önemli belge olan ICH-GCP kılavuzunda bu eğitimin önemi vurgulanmaktadır (Tablo 1). Bu dokümana göre klinik araştırmanın her aşamasında eğitim, alışkanlık ve deneyim gerekmektedir. Özellikle klinik araştırmalar ile ilgili düzenlemelerin bilinmesi bu anlamda çok gereklidir.

Türkiye’de halen yürürlükte olan 1995 yılına ait İlaç Araştırmaları Yönetmeliğinde eğitimden bahsedilmemektedir ancak, 1995 yılında yayımlanan İKU Kılavuzunun girişinde ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzunun değişik bölümlerinde bu konu üzerinde durulmaktadır:

3.2.8. Araştırmanın yürütülmesinde rol alan her bir kişi, kendisine verilen görevleri yapmasına uygun öğrenim, eğitim, deneyim ve yetki sahibi olmalıdır.

4.1. Bir araştırmada yer alan gönüllülerin sağlık ve esenliği, araştırmadan sorumlu bütün ilgili-lerin (araştırıcı, destekleyici, izleyici, etik kurullar gibi) esas alması gereken temel bir yükümlölüktür. Bu konudaki uygulamalarda ve protokolün incelenmesi sırasında, ulusal mevzuata ve Helsinki Bildirgesi’nin güncel şekline uyulması gerekir. İnsanlar üzerinde araştırma yapan herkes tarafından, ilgili ulusal mevzuatın ve bu Bildirgenin tam olarak bilinmesi ve uyulması zorunludur.

7.2.7. Destekleyici, araştırma boyunca araştırmanın yürüyüşü, verilerin işlenmesi, istatistiksel analizlerin yapılışı ve raporların hazırlanışını kontrol edecek uygun ve konuyla ilgili şekilde eğitilmiş izleyicileri ve araştırma destek personelini görevlendirir ve sürekli eğitimlerini sağlar.

9.1.1. Araştırıcı, tıp mesleğini ve, diş hekimliği ile ilgili araştırmalar için diş hekimliği mesleğini icraya yetkili, uygun nitelikte, araştırmanın klinik

alanında eğitilmiş, deneyimli ve araştırmanın uygun şekilde yürütülmesini sağlayacak özelliklere sahip olmalıdır.

9.1.3. Araştırıcı, İKU’yu, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği, ilgili diğer mevzuatı ve

Tablo 1. ICH-GCP ve İKU Eğitimi.

Madde	İçerik
2.8.	Klinik araştırmanın yürütülmesi ile ilgili her kişi kendine düşen görevleri yapmak için eğitilmiş/alışmış ve deneyimli olmalıdır.
2.10.	Klinik araştırma ile ilgili tüm bilgiler doğru raporlama, yorumlama ve doğrulanmalarını (validasyon) sağlayacak şekilde kayıt edilmeli, ele alınmalı ve depolanmalıdır.
4.1.1.	Araştırıcı(lar) klinik araştırmanın doğru yürütülmesi amacı ile sorumluluk alabilmek için eğitim/alışma ve deneyim açısından kalifiye olmalı ve uygulanabilir düzenleme gereklilikleri için özelleşmiş tüm kalifikasyonları karşılmalıdır ve bunun için sponsor/etik komite ve/veya düzenleyici otorite tarafından istenen güncellenmiş özgeçmiş veya diğer dokümanları vererek bunu kanıtlamak zorundadır.
4.1.2.	Araştırıcı araştırma ürünlerini protokolde, araştırıcı broşüründe, ürün bilgilerinde, ve sponsorun sağladığı kaynaklarda belirtildiği şekilde uygun kullanmaya alışık olmalıdır.
4.1.3.	Araştırıcı İyi Klinik Uygulamalar ve uygulanabilir düzenleme gereksinimlerinin farkında olmalı ve onlara uymalıdır.

Helsinki Bildirgesi'nin güncel şeklini bilmek ve uygulamak zorundadır.

Halen taslak halinde olan **Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelikte** ise çeşitli maddelerde bu konu vurgulanmaktadır:

Bakanlığın Görevleri

9. 1. İyi Klinik Uygulamaları konusunda eğitim almış nitelikli sağlık personelinin yetişmesi amacıyla eğitim seminerleri/kursları düzenler veya başka kuruluşlarca düzenlenecek seminerlerin/kursların programlarını inceleyerek uygun bulduklarına onay verir.

Seçilmiş Etik Kurulların Onaylanması

15. b. Üyelerin klinik araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamalar konusundaki eğitim ve deneyimleri, tercihen İyi Klinik Uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmaları.

Klinik Araştırmalarda Uyulacak Kurallar

Madde 23 - Biyoyararlanım ve biyoesdeğerlik çalışmaları da dahil olmak üzere insan üzerinde yapılacak klinik araştırmalarda bu Yönetmeliğin haricinde, Dünya Hekimler Birliği Helsinki Bildirgesinin güncel şekline, Tıbbi Deontoloji Nizamnamesine, bu Yönetmelik ile birlikte yürürlüğe konulan İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzuna ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzuna, klinik araştırma protokolüne ve yürürlükteki ilgili diğer mevzuata uyulur.

Klinik araştırma süreci çok çetrefilli, farklı aşamaları olan ve çok sayıda dokümantasyon gerektiren bir süreçtir. Bu çaba içerisine girecek olan araştırmacı aşağıdaki konuları bilmek durumundadır:

- Klinik araştırmalar ile ilgili etik kurallar nedir?
- Klinik araştırmalar ile ilgili yasal kurallar nedir?
- Klinik araştırmaların başlayabilmesi için gerekli dokümanlar nedir?
- Klinik araştırmaların yürütülmesinde dikkat edilecek noktalar nedir?
- Klinik araştırmaların sonlandırılmasında kurallar nedir?
- Klinik araştırma sonuçlarının duyurulması için yapılması ve dikkat edilmesi gerekenler nedir?

Bu aşamaların her birinde klinik araştırmacının bilmesi ve hakim olması gereken çok sayıda konu vardır. Ancak önemli olması açısından üç konuyu örnek verebiliriz:

1. Bilgilendirilmiş onam:

Bilgilendirilmiş onamın gerekliliği konusunda her araştırmacının iyi kötü bilgisi vardır. Ancak, bunun aslında bir süreç olduğu ve dikkate alınması gerekli kuralları olduğu, iyi bilinen bir konu değildir. Uygun bir bilgilendirilmiş onamın sadece formunun hazırlanmasında ICH-GCP Kılavuzu toplam 20 madde yani 20 gereklilik tanımlamaktadır. Eğer bu gereklilikler bilinmez ve diğer hususlara dikkat edilmezse etik kurullara gidildiğinde gönüllü hakları ile ilgili sorunların ortaya çıkması kaçınılmaz olacaktır.

2. Ciddi Advers Olay (Ters Etki) bildirim:

Klinik araştırma sırasında gönüllülerin başına gelebilecek ciddi ters etkilerin bildirim kurullara bağlıdır. Bu süre yönetmelikte, özellikle ölüm durumlarında 24 saattir.

3. Evrakların saklanması:

İKU Kılavuzunda "Hasta dosyaları ve diğer kaynak veriler, 15 yıldan daha az olmamak şartı ile, hastane, kuruluş veya muayenehane ya da özel klinik tarafından izin verilen en uzun süre boyunca saklanır" denmektedir.

Ayrıntı gibi gözükebilene bu konuların bilinmesi bir klinik araştırmanın gidişini ciddi bir şekilde tehlikeye atabilecektir. Bu örnekler, İKU eğitiminin gerekliliği konusunda tereddütleri gidermelidir.

Görülecektir ki, bir süre sonra yalnız eğitim almak yetmeyecek, bu eğitimin kanıtlanması da istenebilecektir. Bu konuda, yenilenecek İKU Kılavuzunda bazı maddeler olması beklenmektedir. Eğitimi kanıtlanmanın en doğru yolu eğitim toplantılarından sertifika, katılım belgesi veya sürekli eğitim kredisi almaktır. Son yıllarda uluslararası klinik araştırma organizasyonları sınavlar düzenleyerek klinik araştırma sertifikasyonu vermektedir. Bu sertifikalar, özellikle yurtdışında işe girmekte ya da araştırmacı olarak tercih edilmekte önem kazanmaktadır. Bu konuda ayrıntılı bilgiye www.ac-rpnet.org adresinden ulaşılabilir.

Klinik araştırma eğitiminin önemli bir parçası da yayımlar; özellikle dergilerdir. İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Dergisi bu alanda önemli bir boşluğu kapatmakta olup, konu ile ilgili yayınların artması eğitimin yaygınlaşmasında önemli katkılarda bulunacaktır.

İKU eğitiminin ülkemizde giderek yaygınlaşması sevindiricidir. Bu eğitimi alan tıp doktoru, araştırma hemşiresi ve sekreteri ve diğer ilgilenenlerin artması ile birlikte nitelikli ve giderek artan sayıda klinik araştırmanın ülkemizde yapılması sağlanacak ve Türkiye'nin uluslararası alanda bulunduğu noktanın daha da ilerisine ulaşması sağlanabilecektir.