



Klinik Araştırmalarda Araştıracının Sorunları

Prof. Dr. Ahmet Demirkazık

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD / Tıbbi Onkoloji BD

İnsanlardaki bir hastalığın veya yaralanmanın tedavisi, şiddetinin azaltılması veya önlenmesi amacıyla herhangi bir ilacın, tıbbi veya cerrahi bir işlemin, tıbbi cihazın veya başka bir girişimin test edilmesine “klinik araştırma” adı verilmektedir. Araştıracının başlattığı çalışmalar, çoğunlukla hasta kanında (serum, plazma veya hücrelerde) bazı parametrelerin ölçülmesi şeklindeyse de, “klinik araştırmalar” denildiği zaman genellikle “ilaç araştırmaları” anlaşılmaktadır. “İlaçlarda yeni endikasyon” için yapılan klinik araştırmaların maliyeti çok yüksek olacağı için, çoğu zaman destekleyici olarak bir ilaç firması bulunmaktadır. Ancak nadir görülen bazı hastalıklarda tedavi uygulamalarının veya sık görülen bir hastalıkta “yetim” ilaçların etkinliğinin araştırılması bazı ülkelerde genellikle araştırmacı grubu tarafından endüstri desteği olmadan yapılabilmektedir.

İlaç Araştırmaları ile İlgili Yasal Düzenlemeler

“İyi klinik uygulamalar” tanımı, Helsinki Deklarasyonu (Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından en son 2004’de gözden geçirilen) ve İyi Klinik Uygulamalar Konsolide Kılavuzunda (*Good Clinical Practice: Consolidated Guideline* - 1997’de *International Conference on Harmonization* tarafından tanımlanan) ayrıntılı olarak verilmektedir. Araştırmaya katılan bireylerin karar verme yetileri ile sağlık ve mutlulukları, bilim ve toplumun muhtemel yararlarından önce gelmelidir.

Bu konuda ülkemizdeki ilk yasal düzenleme 13.01.1960’ta kabul edilip 19.02.1960’ta yayınlanmış ve halen yürürlükte olan “Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi”dir. Burada ilaç araştırmalarından birkaç cümle ile bahsedilmektedir. Bu nizam-

namenin onuncu maddesinde klinik araştırmanın etik yönü şu şekilde tanımlanmaktadır: “Araştırma yapmakta olan tabip ve diş tabibi, bulduğu teşhis ve tedavi usulünü yeter derecede tecrübe ederek faydalı olduğuna veya zararlı neticeler oluşturmayaacağına kanaat getirmedikçe, tatbik veya tavsiye edemez. Ancak, yeter derecede tecrübe edilmemiş yeni bir keşfin tatbikatı sırasında, alınacak tedbirler hakkında ilgililerin dikkatini celbetmek ve henüz tecrübe safhasında olduğunu ilave etmek şartıyla, bu keşfi tavsiye edebilir”.

Ülkemizde ilaç araştırmaları konusundaki ayrıntılı resmi düzenlemeler 1993 yılında başlamıştır. 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve 27.05.1994 tarih ve 21942 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan “Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” adlı iki yönetmelikle klinik araştırmaları düzenleyen esaslar belirlenmiştir. Daha sonra da, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı genelgesi yayınlanarak bu genelgenin ekinde İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Kılavuzu ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu verilmiştir. İKU kılavuzunun dokuzuncu maddesinde araştırmacının görev ve sorumlulukları ayrıntılı olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1 ve Tablo 2).

Araştırmacıların genel nitelikleri, çoğu zaman İKU’daki tanıma uygun görünse de; araştırmacı araştırma ürünleriyle ilgili tüm bilgilere aşina olmayabilmektedir. Yine benzer şekilde, araştırmacının İKU Kılavuzunu, İlaç Araştırmaları Yönetmeliğini ve Helsinki Deklarasyonunun güncel şeklini bilmesi gerekmektedir, ancak çoğu zaman bunları da yeterince bilmediği görülmektedir. Araştırmacı ancak bazı sorunlarla karşılaştığında buradaki bilgilerin önemini fark edebilmektedir.

“Araştırmacının Genel Sorumlulukları” bölümünde belirtilen “yeterli zaman, personel ve bölümleri olmalı” kuralı, ülkemizde çoğu merkezde gerçekleştirilememektedir. Klinik araştırmalar, Devlet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastaneleri ile Devlet Eğitim hastanelerinde yapıldığı için, çoğu zaman bir “klinik araştırma odası” bulunmamakta ve bu iş için yeterli resmi personel ayrılamamaktadır. Araştırma bütçesinden tutulan “çalışma hemşiresi” veya “saha

koordinatörleri”, önemli ölçüde işe yaramaktaysa da sadece kendi araştırmalarına ve birkaç merkeze birden baktıkları için, arada sırada merkeze uğramakta, “klinik araştırma odası” varsa bile çoğu zaman düzenli bir halde olmamaktadır. Bu durumun çözümü, her merkezin sadece kendisine ait sürekli, kadrolu “çalışma hemşiresi” ve “saha koordinatörleri” bulundurmasıyla çözülebilir. Bu yetersizliği gidermek görevi ise sorumlu ve yardımcı araştırmacılara düşmektedir. Araştırmacılar ise, bu görevlerin tümünü (eczacı da bulunmadığı için o görevi de üstlenerek) layık olduğu şekilde yerine getirememektedir. Araştırmacı “yeterli gönüllü bulabileceğini” kanıtlasa da, zaman yetersizliği nedeniyle bazen uygun bulduğu hastayı bile çalışmaya alamamaktadır.

Araştırmacının Gönüllülerle İlgili Olan sorumluluklarında ilk madde olan İKU ve güncel Helsinki’ye göre gönüllü oluru hazırlanması ise, genellikle ‘gönüllü olur formları’ destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşu (SAK) tarafından tercüme ettirildiği için, bu konuda sorunlarla karşılaşılmaktadır.

Bireyin araştırmaya girebilmesi için, Etik kurul(lar)dan bu araştırmanın yapılabileceğini gösteren onay alındıktan sonra, kendisinden yazılı ve imzalı olarak izin alınmalıdır. Bu bireysel izin için, adayın söz konusu klinik araştırma hakkında tam olarak bilgilendirilmesi ve “olur” kararını özgürce vermiş olması gereklidir. “Bilgilendirilmiş olur” ayrıntılı, fakat teknik olmayan bir dille yazılmalıdır. “Bilgilendirilmiş olur” formunda, bu araştırma için bilinen veya beklenen risk ve yararları ya da adayların katılımlarını etkileyebilecek diğer faktörleri, araştırmaya katılacak bireylere açık bir şekilde anlatmak gereklidir. Araştırmaya katılan birey, herhangi bir zamanda ve hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan çekilebileceğini ve bu nedenle cezalandırılmayacağını (standart takip veya tedaviye düzenli devam edilmemesi veya hastanın o merkezdeki takiplerine son verilmesi gibi bir sorunla karşılaşmayacağını) bilmelidir. Araştırmaya katılacak olan birey, “bilgilendirilmiş olur” formunu okuduktan sonra ve araştırma ile ilgili olarak sorumlu veya yardımcı araştırmacılara “aklına takılan” soruları sorup tatmin edici cevapları aldıktan sonra, iki nüsha olarak bu formun son sayfasında kendisine ayrılan yere adını yazıp o günün tarihini yazmalı ve imzasını atmalıdır.

Tablo 1. İKU Madde 9.1 Araştırmacının Genel Nitelikleri

Araştırma alanında eğitim görmek ve deneyimli olmak
Araştırma ürünleriyle ilgili tüm bilgilere aşina olmak
İKU, İlaç Araştırmaları Yönetmeliği ve Helsinki Bildirgesinin güncel şeklini bilmek ve uygulamak
Destekleyici tarafından yaptırılacak izlemelere ve resmi makam denetimlerine izin vermek
Araştırmanın bazı sorumlulukları için yetki verdiği uygun nitelikli kişilerle ilgili kayıt tutmak

Tablo 2: İKU Madde 9.2 Araştırmacının Sorumlulukları

Madde 9.2.1 Genel Sorumluluklar
Yeterli zaman, personel ve bölümlere sahip olmak
Yeterli sayıda gönüllü bulabileceğini retrospektif inceleme yaparak kanıtlamak
İlgili bütün personeli çalışma protokolü ve ekleri, araştırma ürünü ve araştırmadaki sorumlulukları hakkında bilgilendirmek
Araştırmaya bağlı bütün tıbbi kararlardan sorumlu olmak
Protokolü ve İKU'yu okuduğunu, anladığını ve onlara göre çalışacağını, izleyicinin gözetimini ve kontrol yöntemlerini kabul ettiğini yazılı olarak imza ile teyid etmek, yayımlama politikası üzerinde destekleyici ile anlaşmak
Gerekli durumlarda yerel çalışma koordinatörü görevlendirmek
Çalışmayı ilgili etik kurullara sunmak ve bu kurulların tarih belirtilmiş yazılı onaylarını almak
Araştırmayı onaylı protokol, ekleri ve değişiklikleri ile uyumlu olarak yürütmek; herhangi bir sapma var ise kayıtlara geçirmek ve açıklamak
Madde 9.2.2 Gönüllülerle İlgili Olanlar
Gönüllülerden araştırmaya katılmadan önce İKU, ilgili diğer mevzuat ve Helsinki Bildirgesinin güncelleştirilmiş şeklinde belirtilen esaslara uygun bilgilendirilmiş gönüllü olurunun alındığını garanti etmek
Gönüllünün olurunun almak kaydıyla, araştırmada yer aldığını varsa doktoruna bildirmek
Gönüllünün haklarına saygı göstermek koşuluyla, gönüllünün araştırmadan kendi isteğiyle ayrılmasının nedenlerini açıklığa kavuşturmak için çaba göstermek
Araştırma sırasında öngörülen riskler için, acil bir durumda tümüyle çalışabilir durumdaki hayata döndürme cihazlarını el altında bulundurmak
Araştırmaya katılan gönüllülere araştırmada yer aldıklarını belirten bilgiyi taşıyan bir kart verilmesini, başka bir yerde müdahale yapılması olasılığını dikkate alarak, temas kurulacak kişilerin adres ve telefon numaralarının bu kartta bulundurulmasını sağlamak
Tıbbi kayıtlarda gönüllünün halen klinik araştırmaya katıldığını belirtmek
Gönüllüyü etkileyecek nitelikte yeni bilgiler olduğunda, bilgilendirilmiş gönüllü olurunun yeniden düzenlenmek ve ilgili etik kurulların onayını almak
Gönüllüler için tehlikeli durum ortaya çıkacağı düşünüldüğünde protokol değişikliğini yapmak; bu değişiklikleri ve nedenlerini, gerekiyorsa uygun görülen protokol değişiklikleri ile birlikte onay için ilgili etik kurullara ve mütabakat için destekleyiciye bildirmek.
Gönüllünün araştırmada yer alması nedeniyle ortaya çıkabilecek hastalıklar/AO'lar için tedavi garantisini ve araştırmadan sonra da tıbbi bakım garantisini vermek
Madde 9.2.3 Araştırma Ürünü ile İlgili Olanlar
Destekleyiciden gelen araştırma ürünlerini teslim almak, sayısal kontrolünü yapmak, uygun koşullarda depolamak ve saklamak ve kayıtlarını tutmak üzere bir sorumlu (örneğin bir eczacı) görevlendirmek
Araştırma ürünlerinin onaylı protokole ve değişikliklerine uygun olarak gönüllülere verilmesinden sorumlu olmak
Gönüllüye araştırma ürünlerinin kullanımını açıklamak ve denetlemek
“İlaç”ların araştırma yerine verilmesi, burada işlem görmesi, her gönüllü tarafından kullanılması ve kullanılmayanların destekleyiciye iadesi veya başka bir yolla işlem görmesi ile ilgili kayıtları tutmak (araştırmacı veya görevlendirilen sorumlu kişi)
Varsa, araştırmanın randomizasyon yöntemlerini uygulamak; körlenmiş araştırmalarda kodlama yöntemlerinin ve onunla ilgili belgelenimin dikkatle yönetileceği ve tedavi kodunun sadece protokole uygun olarak ihlal edilebileceği ve bu yapıldığı zaman izleyiciye danışılacağı veya ona haber verileceği hakkında yazılı teminat vermek

Madde 9.2.4 Kayıtlar ve Bildirim ile İlgili Olanlar

CAO'lar meydana geldiğinde destekleyiciye, yerel etik kurula ve Bakanlığa belgeleriyle birlikte derhal bildirmek, gönüllüleri korumak için uygun önlemleri almak ve duruma göre araştırmayı hemen durdurmak

Laboratuvar değerlerini normal referans aralıkları ile birlikte olgu rapor formuna kaydetmek; kabul edilen referans aralığı dışındaki değerler veya daha önceki değerlerden önemli ölçüde fark gösteren değerler üzerinde yorum yapmak

Ölüm durumunda, destekleyici ve etik kurullara otopsi raporlarını ve ölümle ilgili tıbbi kayıtları vermek

İlgili mevzuat ve İKU kılavuzuyla belirlenen araştırma belgelerini sağlamakla ve bunların, gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarının ve araştırma ürünü sayıları ile ilgili kayıtların kaza ile veya zamanından önce imhasına engel olucu önlemleri almak; hasta dosyalarını ve diğer kaynak verileri 15 yıldan daha az olmamak kaydı ile saklamak

İstenmesi halinde, kanıtlama/yoklama ve audit/denetleme için elindeki bütün verileri destekleyiciye ve izleyiciye ve/veya gerektiğinde Bakanlığa vermek

Gözlem ve bulguların olgu rapor formlarına ve istenen diğer raporlara doğru, tam, okunaklı olarak ve zamanında kaydedilmesini ve imzalanmasını sağlamak

Araştırmacının verilerini, bulgularını ve yorumlarını imzalamak ve bulunduğu merkezden destekleyici ve izleyiciye ve gerektiğinde ilgili makamlara göndermek

Araştırmacının gidişi hakkında ilgili etik kurullara, İlaç araştırmaları Hakkında Yönetmelikte belirlenen sıklıkta yazılı bilgi vermek

Araştırma araştırmacı tarafından, destekleyici ile bir mütabakat sağlanmaksızın durdurulmuş veya askıya alınmışsa, durumu ayrıntılı açıklamalarla birlikte derhal araştırma yapan kuruma, destekleyiciye ve ilgili etik kurullara bildirmek

Araştırma destekleyici tarafından durdurulmuş veya askıya alınmışsa, durumu ayrıntılı açıklamalarla birlikte derhal araştırma yapan kuruma ve ilgili etik kurullara bildirmek

Araştırma ilgili etik kurullarca durdurulmuş veya askıya alınmışsa, durumu destekleyiciye derhal ve ayrıntılı açıklamalarla bildirmek

Araştırmacının sonuç raporu üzerinde varsa diğer araştırmacılarla anlaşmak ve toplu olarak imzalamak

Gönüllü bilgileri ve destekleyiciye verilen bilgilerin gizliliğine konu ile ilgili bütün personelin riayet etmesini sağlamak

Madde 9.2.5 Olgu Rapor Formu ile İlgili Olanlar

Kaynak verilerin, ORF ile uyumluluğunu kontrol etmek; araştırmayı tanımlamak ve gönüllünün araştırmada yer aldığı tarihleri belirlemek

Protokolde istenilenler dışındaki verileri, ORF'de "ek bulgular" olarak vermek, bunların anlam ve önemini açıklamak

Ölçüm birimlerini belirtmek, birimlerin dönüştürülmesini belirtmek

Hastanın kimliğini belirtecek gizli bir kayıt yapmak

Olgu rapor formu düzenlenirken en az şu bilgileri dahil etmek:

Uygulamanın tarihi ve yeri

Gönüllülerin kimliği

Gönüllülerin yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı ve tıbben önemliyse etnik grubu

Gönüllülerin özel karakteristikleri (sigara, gebelik, diyet, önceki tedavi)

Teşhis

Dahil etme/dışlama kriterlerine uyum

Hastalığın devam süresi

Araştırılan ürünün dozu, dozlam şeması ve verililişi, uyunc ile ilgili notlar

Tedavinin devam süresi

Gözlem periyodunun süresi

Birlikte verilen diğer ilaçlar

Diyet

Etkinlik parametreleri (tarih ve imza)

Kaydedilen AO'lar, tipi, süresi, şiddeti ve alınan önlemler

İlaç kesmenin ve/veya kod kırmanın (ihlal) nedeni

Hemen sonra, araştırmacı da her iki forma adını, günün tarihini yazıp imzalamalı ve son olarak “tanık” tarih ve imza atmalıdır. Bu iki formdan birisi hastaya verilip, diğeri araştırmacıda (hastanın dosyasında) kalmalıdır. İzin (olur) alınması tamamen hastanın rızasıyla olmalı, hasta baskı ve zorlama altında kalmamalı, gelecekteki tıbbi takibi konusunda hiç bir kuşku olmamalıdır. Araştırma protokolünde bir değişiklik yapılırsa veya yeni bilimsel gelişmeler olursa ve bu durumlar hastanın tercihlerini etkileyebilecek gibi ise, yeniden bu durumları açıklayan bir “bilgilendirilmiş olur” formu hazırlayıp hastalardan izin alınmalıdır. Basit gibi görünen bu süreçte, araştırmacı muhtelif güçlüklerle karşılaşmaktadır.

Araştırma Ürünü ile ilgili “araştırma ürünlerini teslim almak, depolamak için bir eczacının bulunması” şartı ülkemizde hemen hiçbir merkezde gerçekleşmemekte, bu nedenle ilaçların teslim alınması, saklanması, hastaya verilmesi ve kayıtlarının tutulması ile ilgili ciddi sorunlar ortaya çıkabilmektedir.

Kayıtlar ve Bildirim ile ilgili ciddi advers olayların (CAO) destekleyici ve etik kurullara bildirilmesinde de sorunlar vardır. Kadrolu “çalışma hemşiresi” ve “saha koordinatörleri” bulunmadığı için, araştırmacılar CAO’ları çoğu zaman geç öğrenebilmekte; öğrenseler bile destekleyici ve etik kurullara bildirmekte gecikmektedirler. Mevcut ilaç araştırmaları yönetmeliği ile İKU Kılavuzunda da CAO’ların bildiriminin hangi sıra ile nerelere bildirileceği net olarak tanımlanmadığı için, bu konuda bir karışıklık bulunmaktadır. Birçok merkezde, o merkeze özel faks cihazı bulunmaması da, CAO’ların geç bildirim nedenleri arasında yer almaktadır. Sorumlu araştırmacının “gözlem ve bulguları, olgu rapor formlarına (ORF) yazması” da çoğu zaman gecikmeli ve aceleyle yapıldığı için hatalı olmakta ve monitörizasyonda düzeltilmekte; hatta hiç ORF yazılamayıp monitörle birlikte doldurulmaktadır. Ciddi advers olay bildirimleri dışında, başka merkezlerde aynı çalışma ilacının kullanıldığı başka veya aynı çalışmadaki güvenlik bildirimlerinin (*suspected unexpected serious adverse reactions-SUSAR*) yapılması da genellikle sorunlu olmaktadır. Bu bildirimlerde Türkçe özet tablosunun hazırlanması ve bu tabloda ciddi advers olayın tanımı, aynı çalışmada mı farklı çalışmada mı olduğu, ilk kez mi ortaya çıktığı, olayın sonucunun ne olduğu, çalışma ilacı ile ilişkisi, o çalışmanın güvenliğini etkileyip

etkilemediği bilgilerinin verilmesi gerektiği halde, araştırmacıların bir kısmı bunu başaramamaktadır. Altı aylık bildirim ve sonuç raporları uygun şekilde ve zamanında yapılamamaktadır. Çok merkezli araştırmalarda Merkezi Etik Kurul ile olan tüm iletişimler, çalışma koordinatörü tarafından, koordinatörün bulunduğu hastanenin Yerel Etik Kurulu aracılığı ile yapılması gerektiği halde, araştırmacılar bu kuralı bazen uygulayamamaktadır.

Olgu Rapor Formu ile ilgili araştırmacının sorumluluklarında “kaynak veriler, ORF ile uyumlu olmalı” denilmekteyse de, bu konuda çoğu zaman ORF’ye yazılması gereken bazı bilgilerin kaynak belgelerde eksik olmasından kaynaklanan sorunlar ortaya çıkmaktadır. ORF’lerin doldurulması yeterli “saha koordinatörü” ve “çalışma hemşiresi” bulunmadığı için, zamanında ve doğru bir şekilde yapılamamakta, çok sayıda “soru” (*query*) gelmesine neden olmaktadır.

Klinik Araştırma Dönemlerine Özgü Araştırmacı Sorunları

Faz I çalışmalarda doz sınırlayıcı toksisite (*dose limiting toxicity-DLT*) ve maksimum tolere edilebilir dozun (*maximum tolerated dose-MTD*) belirlenmesi hedeflenmektedir. İlacın hangi organlara toksik olduğu (kalitatif), hangi dozda nereye toksik olduğu (kantitatif) olduğu ve farmakokinetiği belirlenmeye çalışılmaktadır. Faz I klinik araştırmalar ülkemizde neredeyse hiç yapılamamaktadır. Sitotoksik ilaçlar dışında yapılan faz I klinik araştırmalar sağlıklı gönüllülerde yapıldığı için denek bulmak pek sorun olmamakta; ancak sitotoksik ilaçlarla yapılacak faz I araştırmalar, sadece kanser hastalarında yapılabilirdiği için denek bulmak sorun olabilmektedir. Kanser hastalarının bir faz I çalışmaya girebilmesi için, hastalıkları için bilinen bütün kanser tedavi yöntemleri kullanılmış ve etkisiz bulunmuş olmalı veya o hastalıkta bilinen etkili bir kanser tedavi yöntemi bulunmamalıdır. Bunun yanı sıra, bu çalışmaya girecek hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, genel durumları ve hematolojik tabloları da iyi olmalıdır. Bütün bu şartlara uyan hasta bulunursa ve çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra çalışmaya girmeyi kabul ederse, faz I çalışmaya alınabilmektedir. Görüldüğü gibi, faz I çalışmalara hasta alınabilmesi oldukça zordur. Her hasta 1-2 kür tedavi almakta ve



genellikle bu düzeyde daha fazla kemoterapi verilmemektedir. Bu araştırmalarda hastalardan alınan kan örnekleriyle plazma pik konsantrasyonu, kümülatif doz gibi ilacın farmakokinetik özellikleri belirlenmektedir. Faz I çalışmalara genellikle 20-40 hasta alınmakta ve çalışmanın sonunda faz II çalışmalarda kullanılacak MTD, ilacın uygun verilmiş yolu ile ilacın verilmiş hızı belirlenmektedir. Ancak bundan sonra hastalar faz II çalışmaya alınabilmektedir. Genellikle faz II çalışmalar faz I'in devamı şeklinde yapılarak birlikte değerlendirilmekte ve yayınlanmaktadır. Faz I çalışmalarda ancak akut toksisiteler değerlendirilebilirken, geç toksisite anlaşılmamaktadır.

Faz II çalışmalarda, faz I çalışmada bulunmuş olan uygun doz ve uygulama şeması kullanılmaktadır. Türkiye'de yapılan faz II araştırmaların sayısı da oldukça azdır. Kanser hastalarında yapılan faz II araştırmalar, faz I'deki gibi ileri evre, performansı iyi hastalarda yapılabilmektedir. Kanser hastalarında yapılan faz II araştırmalarda genellikle bir çeşit kanserde (meme kanseri, baş-boyun kanseri gibi) ilacın etkinliği araştırılmaktadır. Faz II çalışmalara alınacak hasta sayısı da -beklenen yanıt oranına göre değişmekle birlikte- genellikle 100 hastayı geçmektedir. Faz II araştırmalar çoğunlukla tek merkezli olmakta; az bulunan hasta gruplarında çalışılmakta veya çalışmanın hızlı bitirilmesi için bazen çok merkezli olabilmektedir.

Bir molekülün faz II çalışmalarda etkinliği kanıtlandıktan sonra, faz III çalışma başlatılabilir. Bu çalışmalar, randomize klinik araştırmalardır ve çoğu zaman çok merkezli olarak yapılmaktadır. Türkiye'de yapılan klinik araştırmaların büyük çoğunluğunu faz III araştırmalar oluşturmaktadır. Bu klinik araştırmaların bir kolundaki hastalar deneysel tedaviyi alırken, kontrol kolundaki hastalara standart tedavi verilmektedir (kontrol

kolunda plasebo kullanımı -Helsinki deklarasyonu ek maddesinde işaret edildiği gibi- çok ciddi kısıtlamalara tabi tutulmuştur). Araştırma ilacı, çift kör, tek kör veya açık olarak eski tedavi yöntemiyle randomize olarak karşılaştırılmaktadır. Bu klinik araştırmalara alınacak hasta sayısı, yanıt oranları veya iki grup arasında beklenen diğer bir ölçülebilir parametreye göre değişmektedir. Bazen her grupta 1.000'den fazla hasta alınması gereken çalışmalar olabilmekte ve bu nedenle çalışmanın çok merkezli olması kaçınılmaz hale gelmektedir.

Sonuç

Klinik Araştırmalarda Araştırmaya Başlamadan Önce Araştırmacılar:

Araştırma protokolünü iyi incelemeli, özellikle bilgilendirilmiş olur formunu uygun hale getirmelidir. Ülkemizde hem Yerel Etik Kurullar, hem de Merkezi Etik Kurul olduğu için çok merkezli bir araştırmanın başlaması genellikle aylarca sürebilmektedir. Etik kuruldan onay alma sürecinde en çok sorun yaratan bölümler "Bütçe" ve "Sigorta" kısımları olmaktadır.

Bir araştırmacı klinik araştırmaya girdikten sonra, yukarıda söz edilen sorunlarla karşılaşmaktadır. Aynı ilaç için benzer endikasyonlarda yapılan iki çalışmanın bile hasta seçim kriterlerinde veya protokolün diğer bölümlerinde farklılıklar olabilmektedir. Etik kurullardan onay alınıp başlama viziti yapıldıktan sonra, "çalışmaya hasta bulmanın her zaman zor olduğu" her çalışmada yeniden fark edilmektedir. Hasta çalışma merkezine uzak bir yerleşim yerinde oturduğu için veya denek olmayı reddettiğinden ya da kriterlere uymadığı için çalışmaya alınamamakta ya da yardımcıları (çalışma hemşiresi, saha koordinatörleri, eczacı) bulunmadığı için hasta alımında sorunlar yaşanmakta, hedeflenen hasta sayısına çoğu kez ulaşılamamaktadır.

Son olarak, araştırmacı için caydırıcı olabilecek yeni yasal yaptırımdan bahsetmek gerekir. Yeni hazırlanan yönetmelikte "İlaç Araştırmaları Yönetmeliği ve ilgili diğer mevzuata aykırı davranan ve faaliyette bulunanların fiillerinin niteliğine ve ağırlığına göre, 1262 sayılı Kanunun, 2827 sayılı Kanunun, 765 sayılı Türk Ceza Kanununun ve ilgili diğer mevzuatın hükümleri uygulanır" denilmektedir.