



# Çocuklarda Yapılan Klinik Araştırmalar ve Etik Kurullar: Farklı Bakış Açılarıyla Yaklaşım

**Prof. Dr. Kaan Kavaklı**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu Başkanı  
Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Başkanı, İzmir

## GİRİŞ

**T**oplumun yeni ve modern ilaçlara kavuşabilmesi ve tedavi açısından en güncel imkanlardan yararlanabilmesi için klinik araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Çeşitli hastalıklarda kullanılabilme umudu olan kimyasal moleküllerin, daha doğru bir deyimle “ilaç adaylarının”, uzun süren aşamaları geçerek etkin ve emniyetli olduklarının kanıtlanması gerekmektedir. Bunların insanlar üzerinde deneme aşaması öncesinde *in vitro* ortamlarda ve hayvanlarda yeterince test edilmesi gereklidir. Söz konusu aşamalardan başarıyla geçerek insanlarda potansiyel bir ilaç olma umudu taşıyan “ilaç adayları” artık insanlar üzerinde deneme aşamasına ulaşmış demektir. İnsanlar üzerinde sırasıyla faz-1, faz-2 ve faz-3 aşamalarını başarıyla tamamlayan ilaç adaylarına ulusal sağlık otoritesi tarafından uygun endikasyonlarda onay verildikten sonra, günlük pratikteki rutin kullanım başlayabilir ve “ilaç adayı”ndan “ilaç” aşamasına geçildiği söylenebilir. Bu aşamadan sonra da klinik araştırmalar “faz-4” aşamasında sürmektedir.

Ancak sözü edilen aşamalar “ilaç adayından” “ilaca” giden yolda kullanılırken, genellikle sadece erişkinlerde uygulanmakta ve çocuklarda yapılacak olan klinik araştırmalar genellikle erişkinlerde onay sağlandıktan sonra başlatılmaktadır. Çocukların da en yeni ve en modern ilaçları kullanma imkanına sahip olabilmeleri için, çok zaman kaybetmeden gerekli klinik araştırmaların çocuklarda da yapılması gereklidir, fakat ilaçların çocuklarda kullanılmadan önce erişkinlerde etkinlik ve güvenilirliklerinin kanıtlanması gerekmektedir. Bu yazıda çocuklarda yapılan klinik araştırmalar, öncelikle etik kurullar olmak üzere, sırasıyla hasta çocuklar ve aileleri, araştırmacılar ve sponsor ilaç firmaları açısından değerlendirilecektir.

## Etik Kurullar Açısından Çocuklarda Yapılacak Klinik Araştırmalar

Etik Kurulların temel görevi, insanlar üzerinde yapılan klinik araştırmaları “çalışma başlatılmadan önce”, araştırma protokolü ve bilgilendirilmiş onay formu başta olmak üzere çeşitli açılardan değerlendirerek, üzerinde bilimsel araştırma yapılması planlanan hasta ve/veya sağlıklı gönüllülerin esenliğini korumaktır. Uygulanacak tedavinin konuyla ilgili olan uzmanlar tarafından en son bilimsel gelişmeler ışığında uygulanıyor olması da etik kurulun gözetmesi gereken önemli bir noktadır. Helsinki Bildirgesi bu konuda tüm araştırmacıların uyması gereken temel bir çerçeve niteliğindedir.

Bilindiği gibi Türkiye’de klinik araştırmalar, 1993 yılında yayınlanan İlaç Araştırmaları hakkındaki yönetmeliğin ve 1995 yılından itibaren geçerli olan İyi Klinik Uygulamalar (İKU) kılavuzunun geçerli olması sonrasında batı standartları düzeyinde yapılabilmektedir. Söz konusu mevzuata göre, araştırmalara çocukların dahil edilebilmesi için anne veya babasından yazılı olarak izin alınması gerekmektedir. Bunun dışında çocukluk çağına özgü bir kısıtlama olmaması dikkat çekmektedir.

Türk Sağlık mevzuatında çocuklar üzerinde yapılacak klinik çalışmalarla ilgili bazı sınırlamalar, yeni Türk Ceza Kanununun (TCK) 2005 yılında yürürlüğe girmesi sonrasında yapılmıştır. Buna göre çocuklarda araştırma yapabilmek için, çalışmanın

öncelikle erişkinlerde yapılmış olmasının yanı sıra, söz konusu araştırmanın çocuklar üzerinde yapılmasının tıbben de gerekli olması şartı eklenmiştir. Daha önceki gibi, 18 yaş altı çocuklarda bilimsel araştırma yapılabilmesi için, anne ve babasının yazılı olarak izin vermesi şartı aynen korunmuştur. Ayrıca yeni TCK’da çocuklarda yapılacak araştırmalara onay verecek olan etik kurullarda mutlaka çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının yer alması gerektiği vurgulanmaktadır.

Gerçekten de etik kurullarda çocuklarla ilgili çalışmalar değerlendirilirken konuyla ilgili çocuk hekimlerinin görüşlerine dikkatle uyulması gereklidir. Bazı teknik çalışmalarda çocuk hekiminin yanı sıra çocuk yan dal uzmanlarından da (örneğin diyalizle ilgili bir araştırmada çocuk nefroloji uzmanından) görüş alınması yol gösterici olabilir.

Yurt dışındaki mevzuatlar ve özellikle uyum sağlama çabası içinde olduğumuz Avrupa Topluluğu mevzuatı incelendiğinde, çocuklarda yapılacak bilimsel araştırmaları kısıtlayacak maddelerin olmadığı, fakat bazı şartların yerine getirilmesi gerektiği görülmektedir. Avrupa Konseyi’nin konuyla ilgili direktiflerinde, aşılar da dahil olmak üzere çocuklarda kullanılacak ilaçların, kullanıma girmeden önce klinik araştırmalarının yapılmış olması ön koşul olarak gerekmekte ve söz konusu bilimsel araştırmaların çocuklar açısından en iyi korunmayı sağlayan koşullarda ve uzmanlar tarafından yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Ülkemizin de imzaladığı Çocuk Hakları Sözleşmesi açısından bakıldığında da, çocuklarda bilimsel araştırmaların engellenmediği, ancak yukarıda sözü edilen şartların gerçekleştirilmesine bağlı olduğu görülmektedir.

Etik kurullar, gönüllülerin çocuklar olduğu bilimsel araştırmaları incelerken, yukarıda sözü edilen kurullar dışında başka noktalara da dikkat etmek durumundadırlar. Klinik araştırmalarda en temel dokümanlardan biri olan yazılı onay formu yani “bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF)” kaleme alınırken, söz konusu araştırmaya dahil edilecek çocuğun yaş grubuna dikkat edilmelidir. Bilindiği gibi ülkemizde 18 yaşını doldurmuş olmak hukuken çocukluktan çıkış ve erişkinliğe adım atış yaşı olarak önem kazanmaktadır. Yaşı, kendisine uygulanacak yeni tedavi şeklini idrak edebilecek

düzye de olan ergenlik dönemindeki çocukların da, rızasının alınmasına gayret edilmelidir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nda, yaşları 14-18 yıl arasında olan ergenler üzerinde yapılması planlanan çalışma dosyalarının incelenmesi sırasında, BGOF'un söz konusu yaş sınırında olan çocukların anlayabileceği dilde hazırlanmış olmasına dikkat edilmektedir. Gerçekten de bu yaştaki çocukların, daha doğrusu gençlerin kendileri hakkında yapılacak bilimsel araştırmalara katılım açısından söz sahibi olmalarına imkan verilmesi ve onlara yazılı onay hakkının verilmesi uygun olacaktır. Doğal olarak, tıpkı erişkinlerde olduğu gibi, istedikleri zaman çalışmadan çıkma hakkına da sahip olmaları gerekir. Ayrıca, genç bireyden yazılı onay alınmasının yanı sıra kendisi 18 yaşını doldurmadığı için anne veya babasının imzasının da olur belgesinde yer alması gerekliliği unutulmamalıdır.

## Çocuk Yaştaki Bireyler Açısından Klinik Araştırmalar

Yukarıda önemi ifade edilen yaş grupları dışında, özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda, anne ve babanın vereceği karar büyük önem taşımaktadır. Bunun yanında klinik çalışmayı düzenleyen hekimin etik ve tıbbi kurallara uyum göstermesi de önemlidir. Çocukluk çağında sadece ilaç araştırmaları değil, ilaç dışı araştırmalar da ciddiyle ele alınmalıdır. Örneğin bir prematüre bebekte yapılması planlanan bilimsel bir araştırmada, bebekten tetkik amacıyla 10 cc kan alınmasının erişkinle karşılaştırıldığında 1 ünite kan almakla aynı oranda kan kaybına neden olacağı unutulmamalıdır. Çalışmaya alınan çocuk bireylerin kan testlerinin mikro yöntemlerle çalışılması, alınacak kan örneği miktarlarında ciddi oranlarda azalma sağlayacağı için önemlidir. Bu hastalarda yapılacak araştırmalarda olayın bu yönüne hem araştırmacı hem de etik kurul üyeleri özen göstermelidir. Çocuklarda gelişebilecek advers olaylara daha iyi hakim olabilecek çocuk hekimlerinin çocukluk çağındaki bireylerle yapılan çalışmalarda sorumlu araştırmacı olarak yer almaları gereklidir.

Çocuk bireyleri veya onların velilerini araştırmaya katılmak için ikna etmek amacıyla, etik dışı bazı yöntemler (hediye eşyalar veya parasal ödüller gibi) kullanılması uygun değildir. Genel bir etik kural olarak; hiçbir çalışmaya hasta veya gönüllülerin katılmasını teşvik amacıyla para desteği verilmesi uygun değildir. Ancak çalışma nedeniyle normale göre daha sık hastaneye veya kontrollere gelmesi gereken hastaların veya gönüllülerin ulaşım veya yemek bedellerinin karşılanması etik açıdan sorun yaratmayan, uygun bir davranıştır.

Çocukların araştırmaya alınmadan önce yazılı onay vermeleri hukuksal olarak mümkün değildir. Ancak yukarıda da ifade edildiği gibi, yaş uygun olan ve araştırmada kendisine yapılacakları idrak edebilecek yaştaki ergenlerden, anne veya babası yanında olması koşuluyla hasta çocuklardan da yazılı onay alınması önerilmektedir. Anne-babası olmayan çocukların yazılı onaylarının ise mahkeme tarafından belirlenmiş vasilerce yapılması gereklidir. Engelli veya özür lü çocuklarda yapılacak çalışmalarda, söz konusu çalışmanın bu gruptaki hastalara özel bir çalışma olmasına dikkat



edilmelidir. Eğer bu çocuklara özgü bir çalışma değilse, söz konusu grupta çalışmanın yapılmaması daha doğru bir davranış olacaktır.

## Hekimler Açısından Çocuklarda Yapılacak Klinik Araştırmalar

Çocuklarda yapılacak her türlü araştırmada çocuk hekimlerinin sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı olarak tıbbi sorumluluk alması şarttır. Helsinki kriterlerinin temel noktalarından biri de, insanlar üzerinde yapılacak bilimsel araştırmalarda konu hakkındaki uzman hekimlerin görev almasıdır. Çocuklar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda çocuk hekimlerinin ekibin içinde olması sağlanmalıdır. Bu konuda görev alacak çocuk hekimlerini bekleyen sorumluluklar diğer yaklaşım açılarından ele alınmıştır.

Çocuklarda yapılacak çalışmalarda uygulanacak invaziv yöntemlerden kaçınılması veya sayısının en aza indirilmesi gerekir. Çocuklara acı veya korku verecek uygulamalardan kaçınılması için sorumlu araştırmacı olan çocuk hekimine büyük sorumluluk düşmektedir. Araştırma protokolleri hazırlanırken, erişkinlerde yapılan uygulamalardan etkilenmeden, çocuklara özgü değişkenlere yönelik hazırlanmalıdır.

Çocukluk çağının oldukça heterojen bir popülasyon olması; prematürel, yeni doğan bebekler, süt çocukları, oyun çocukları, ergenler gibi farklı alt grupların olması, konu hakkında uzman hekimlerin devreye girmesini gerektirmektedir. Örneğin bir üniversite hastanesinde yeni doğan bebeklerde veya prematüre bebeklerde bilimsel bir araştırma yapılacaksa, bu konuda mutlaka konu hakkında eğitim almış yeni doğan yan dal uzmanlarının devreye girmesi gerekir. Hemodiyalize giren çocuklarda yapılacak araştırmada pediatrik nefrologların, lösemili çocuklarda yapılacak araştırmalarda ise pediatrik hematologların görev alması uygun olur. Bu tip özel gruplarda yan dal eğitimi almamış bir çocuk hekiminin mesleki ve akademik birikimi yeterli olmayacaktır.

Çocuklarda yapılacak çalışmalarda sadece çocuk hekiminin yer alması yeterli değildir. Çocuk ruhundan anlayabilecek çocuk hemşirelerinin rolü bu noktada çok önemlidir. Çocuklardan kan örneği alırken çocuk hemşiresinin çocuğu daha az



travmatize ettiği ve daha iyi bir diyalog kurduğu hatırlanmalıdır. Çocuklarda yapılacak çalışmaların “Çocuk Hastanesi” benzeri fiziksel ortamlarda yapılması, katılımcı çocuk için de daha rahatlatıcı bir ortam yaratması açısından önemlidir. Gerektiğinde psikologların da çalışmaya girmesi uygun olabilir.

## Sponsor İlaç Firmaları Açısından Çocuklarda Yapılan Çalışmalar

ABD ve Avrupa Birliği ülkeleri açısından bakıldığında, çocukluk çağında günlük pratikte kullanılan ilaçların yarısından çoğu çocuklar için ruhsatlı değildir. Erişkinlerde etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanan ve piyasada satılan birçok ilaç, çocuklarda yeterli çalışma olmamasına ve hatta sağlık otoritesi tarafından henüz çocuklara yönelik olarak onay almamış olmasına karşın, çocuklar üzerinde kullanılmaktadır.

Çocuk hekimlerinin günlük rutin ilaç kullanımları sırasında, tedavi rehberlerini yakından izleyerek “kanıta dayalı tıp” kriterlerine göre çocuklara uygun olan ilaçları seçmeleri gerekmektedir. Kanıta dayalı tıp kriterlerinin dikkate alınması ise konu hakkında çok merkezli klinik çalışmaların yapılmasını zorunlu hale getirmektedir. Ancak nüfusun yarısını çocuklar oluşturduğu halde, uluslararası klinik çalışmalar açısından değerlendirildiğinde, çocukluk çağındaki bireylerle yapılan çalışmalar tüm yaş gruplarında yapılan araştırmaların yaklaşık %25’ini kapsamaktadır.

İlaç firmalarının sponsorluğunda yapılan klinik araştırmalar, ön planda erişkinler üzerinde gerçekleştirildiği için, firmaların kullanım onaylarını sadece erişkinler için alması, pazar payı dikkate alındığında kendileri için büyük bir mali kayıp yaratmamaktadır. Günlük pratikte ilaç kullanımı genellikle hastanın kilosuna göre ayarlandığı için, erişkinlerin ilaç tüketimi çocuklarınkinin birkaç katına ulaşmaktadır. Bununla birlikte, yukarıda sözü edildiği gibi, çocuklarda sık oranda “onaylı endikasyon dışı” kullanıma göz yumulmaktadır. Ancak söz konusu tablo bebek ve çocukların yeni ve yaşamsal özellikteki bazı ilaçlara ulaşmasını engelleyecek bir durum yaratmaktadır. Çocukların erişkinlerden farklı bir grup olduğu düşünülürse çocuklarda daha etkin ve daha güvenilir bir ilaç kullanımı için “çocuklara özgü klinik araştırmalar” yapılmasının da ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Son yıllarda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration-FDA*) ile Avrupa İlaç Birliği (*European Medicines Agency-EMA*) bu konuda çocuklarda yapılan klinik çalışmaları motive edici bir rol üstlenmektedir. İlaçlara ruhsat verilmenden önce çocuklarda da klinik araştırmaların yapılması özellikle motive edilmektedir. Söz konusu kurumlar hem ruhsat süreçlerinde çocuk çalışmalarının da yapılmasını talep ederek, hem de bazı vergi indirimleri ve teşviklerle firmalara destek sağlayarak, çocuklarda son yıllarda yapılan klinik çalışmaların sayısının belirgin olarak artmasını sağlamışlardır.

Ayrıca, Avrupa Konseyi’nin 2007 yılında yayınladığı direktiflerde, bu konularda yapılacak bilimsel çalışmaların sadece uluslararası ilaç firmalarınca desteklenen klinik araştırmalar şeklinde olmaması; “araştırmacı destekli çalışmalar” (*investigator initiated trials*) veya “ticari olmayan klinik araştırmalar” (*non-commercial clinical trials*) olarak tanımlanan ve bağımsız kaynaklar tarafından desteklenecek resmi çalışmaların da ön planda gerçekleştirilmesi çabası dikkati çekmektedir. Avrupa Birliği’nde ilacın onay alabilmesi için söz konusu çalışmaların ön planda yapılması özellikle motive edilmeye başlanmıştır. Ayrıca sözü edilen çalışmaların “bağımsız araştırmacılar” tarafından yapılması kaydıyla, ilaç firmaları tarafından kısmen mali destek verilmesi de mümkün olabilecektir. Tüm bu gelişmeler sonrasında “akademi grubu” yani araştırmacılar, ilaç firmalarından destek alsalar da daha bağımsız olarak çalışma imkanı bulacaklardır.

### Kaynaklar:

- 1- ICH. Harmonised Tripartite Guideline: Clinical Investigation of Medicinal products in the Pediatric Population.
- 2- Avrupa Birliği Direktifleri.
- 3- Çocuk Hakları Sözleşmesi.
- 4- Türk Sağlık Mevzuatı (İlaç Araştırmaları hakkındaki yönetmelik, İKU Kılavuzu, Yeni TCK).
- 5- Akan H. Türk Ceza Kanununda Çocuklarda Klinik Araştırmalar. İKU Dergisi 2005;10: 15-16.
- 6- Conroy S, et al. Survey of unlicensed and off-label drug use in pediatric ward in European countries. European Network for drug Investigation in children. BMJ 2000; 320: 79-82.
- 7- Çorbacıoğlu S. Planning and conducting multi-centered studies. Türk Çocuk Hematoloji Dergisi 2008; 2: 78-84.