

PEDİATRİK POPÜLASYONDA YÜRÜTÜLECEK KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ETİK YAKLAŞIMLARA İLİŞKİN KILAVUZ

1. GİRİŞ

Bu kılavuzda doğumdan, yasal sorumluluğun doğduğu erişkinlik dönemine kadar çocuklarla yapılacak klinik araştırmaların etik boyutlarına ilişkin öneriler yer almaktadır. Bu öneriler klinik araştırmalara katılacak tüm çocukların korunmasına katkıda bulunmak üzere hazırlanmıştır. Buna göre:

- Pediatrik popülasyonun (doğumdan 18 yaşına kadar olan popülasyonu ifade eder ve tüm pediatrik yaş gruplarını kapsar) araştırmaların risklerine karşı korunması büyük önem taşımaktadır; ancak bu koruma, araştırmaların getireceği faydaların bu gruptan esirgenmesi sonucunu da doğurmamalıdır.
- Tüm pediatrik yaş grupları içinde yeni doğanlar çok daha dikkatle incelenmeyi gerektirmektedir.
- Genel olarak çocuklar onay verebilir durumda değildir; ama yaşlarına uygun bilgi verilmesi yoluyla rızalarının alınması gerekir.
- Etik Kurullar, çocuklarda yapılacak araştırmaların fayda ve risklerinin dengelenmesi için pediatri uzmanının görüşünü almalı ve kararda mutlaka pediatri uzmanının olumlu görüşü bulunmalıdır.
- Çocuklar üzerindeki araştırmalar, pediatrik deneyime sahip, yetişmiş araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmelidir.
- Acı, sıkıntı, korku ve ebeveynlerden ayrı tutulma olguları önlenmeli, kaçınılmaz durumlarda en alt düzeye indirilmelidir.

2. AMAÇ ve KAPSAM

Hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisinde gelişme kaydedebilmek için çocuklar da dahil olmak üzere insanlar üzerinde klinik araştırmaların yapılması zorunludur. Çocuklardan yaşlılara dek tüm yaş gruplarında aynı etik ilkeler geçerlidir.

“Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik”te de belirtildiği üzere çocukların korunmasına yönelik özel hükümlerin yerine getirilmesi ve gerekli şartların sağlanması durumunda çocuklar üzerinde klinik araştırma yapılabilir. Çocuklar, bilgilendirilmiş gönüllü oluru verebilen yetişkinlerle yapılabilecek klinik araştırmalarda, hak ettikleri özel koruma nedeniyle, gönüllü olamazlar. Çocuklara yönelik tedavi olanaklarının geliştirilmesi için onlarla ilgili klinik araştırmaların yapılması gereklidir. Çocuklar gelişimsel, psikolojik ve fizyolojik anlamda yetişkinlere göre farklılıkları olan bir gruptur; bu durum yaşa ve gelişime bağlı araştırmaları onların çıkarları açısından önemli kılmaktadır. Çocuklara yönelik aşular dahil, tüm tıbbi ürünlerin yaygın kullanıma geçirilmeden önce bilimsel olarak test edilmesi gerekir. Bu da ancak çocuklar için önemli klinik değer oluşturabilecek tıbbi ürünlerin bütünlüklü olarak araştırılmasıyla sağlanabilir. Bu amaca hizmet eden klinik araştırmaların, gönüllülere en iyi korunmayı sağlayacak koşullar altında gerçekleştirilmesi şarttır. Bu nedenle klinik araştırmalarda çocukların korunmasına yönelik

kriterlerin oluşturulması gerekmektedir. Tüm gelişim aşamalarında ve her yaştaki çocuklarla yapılacak araştırmalar için özel koruma şartları tanımlanmalıdır.

Tıbbi ürünlerin neden çocuklar üzerinde araştırılması gerektiği, çeşitli yayınlarda ayrıntılarıyla ele alınmaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerdeki ve advers reaksiyonlardaki farklılıklar, yetişkinlere göre çocuklarda daha yaygındır. Büyüme ve olgunlaşma süreçlerinin yanı sıra yalnız çocuklara özgü belirli hastalıklar da bulunmaktadır. Ayrıca çocuklar üzerinde yapılan tıbbi müdahaleler çocuklara özgün sonuçlar doğurabilmekte, bunların kimileri ancak uzun süre sonra anlaşılabilir.

Çocuklar üzerinde araştırma yapılmasının gerekli olduğunun kanıtlandığı durumlarda, çalışmanın gerçekleştirilmesi için gerekli şartlar mecbur kılınmadıkça, içlerinden en az savunmasız olanlar yani yaşça daha büyük olanlar araştırmaya dahil edilmelidir. Bir klinik araştırmaya çocukların alınması yönünde zorunluluk varsa, bu araştırmaya dahil edilecek pediatrik popülasyonun alt kümelerinin seçimi, test edilecek ilacın olası hedef popülasyonuna, ekstrapolasyon olasılığına ve bu yaklaşımın bilimsel geçerliliğine dayandırılmalıdır.

Bu Kılavuz Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ve ilgili mevzuat hükümleri kapsamında, çocuklara yönelik klinik araştırmaların gerçekleştirilmesinde etik yaklaşımlara ilişkin önerilerde bulunmayı ve ilgili mevzuata uygun olarak etik ilkeleri bir araya getirmeyi amaçlamaktadır.

KAPSAM

Bu Kılavuzla Türk Ceza Kanunu, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuatta belirtilen yükümlülöklere uyulması şartı ortadan kalkmamaktadır. Ayrıca bu önerilerde ticari ve ticari olmayan araştırma ayrımı getirilmemiş olup, pediatrik araştırmaların kendine özgüölüğü üzerinde durulmaktadır.

Kılavuzda yer alan önerilerle çocukların onurunun, esenliğinin ve haklarının iyileştirilmesine ve korunmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Çocuklarla gerçekleştirilecek klinik araştırmalar, bu savunmasız popülasyona mümkün olabilen en iyi korumayı sağlayan şartlarda gerçekleştirilmeli, ayrıca çocuklara araştırmalardan yararlanma hakkını tanımalıdır.

3. ETİK İLKELER VE TEMEL HAKLAR

Bu Kılavuzda değinilen etik ilkeler, Dünya Hekimler Birliği'nin yayımladığı Helsinki Bildirgesi, Birleşmiş Milletlerin Çocuk Haklarına Dair Sözleşmesi, Biyoetik ve İnsan Haklarına İlişkin Evrensel Bildirge (UNESCO, 2005), İnsan Genomu ve İnsan Haklarına İlişkin Evrensel Bildirge (UNESCO, 1997), İnsan Genetik Verilerine İlişkin Uluslararası Bildirge (UNESCO, 2003), 1948 tarihli İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi, Biyoloji ve Tıp Uygulamalarında İnsan Hakları ve Onurunun Korunması Sözleşmesi, İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi gibi belgelerde belirtilen ilkelerdir. Bu ilkeler İyi Klinik Uygulamaları'na İlişkin Kılavuzda da yansıtılmaktadır.

Araştırmalarda üç temel etik ilkeye yani "insana saygı", "iyilik" ve "adalet" ilkelerine mutlaka uyulması gerekmektedir. Çocuklarla yapılan klinik araştırmalarda bunlar bütünüyle geçerlidir.

4. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR SÜRECİ

4.1. Yasal temsilcinin bilgilendirilmiş oluru

Çocuk yasal bağlayıcılığı olan bir izin veremeyeceği için, ebeveyn ya da yasal temsilciden çocuk adına bilgilendirilmiş olur istenmelidir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik gereğince bir çocuğun klinik araştırmaya alınmasından önce ebeveyn/yasal temsilcinin özel ve yazılı bir bilgilendirilmiş olur vermesi gerekmektedir. Sorumlu araştırmacı ebeveyn ya da yasal temsilciye araştırmacının amacı, olası riskleri ve faydaları, araştırmacının yürütülmesinden sorumlu araştırmacıların adları, temel mesleki bilgileri (eğitim, iş deneyimi gibi) ve araştırmayla ilgili ayrıntılı bilgi alınabilmesi için 24 saat ulaşılabilir telefon numaraları hakkında bilgiyi sağlamalıdır. Çocuklarının durumu karşısında ebeveyn/yasal temsilcinin deneyimi yoksa, bu bilgiler verilirken ebeveynin duyabileceği korku ve belirsizlik duygularının dikkate alınması büyük önem taşır. Bununla birlikte, ebeveyn/yasal temsilciler verilecek izinin etkilerini düşünmek üzere daha ayrıntılı ve net bilgiye, dolayısıyla daha çok zamana ihtiyaç duyabilir; çünkü kişinin kendi sorumluluğunu üstlendiği yetişkin çalışmalarının tersine, burada çocuğun tüm sorumluluğunu onlar üstlenmektedir. Bu nedenlerle ebeveyn/yasal temsilciye, çocuğun klinik araştırmaya alınmasıyla ilgili fayda ve riskleri değerlendirmesi için yeterli süre ve bilgi verilmelidir.

Ebeveynlere/yasal temsilcilere verilecek bilgiler konusunda, Etik Kurulun ve Bakanlığın inceleyeceği maddeler bu Kılavuzun ekinde verilmiştir.

Araştırmacı bilgilendirilmiş olur isterken ebeveyn/yasal temsilci üzerinde gereksiz baskı uygulamamalıdır. Örneğin:

- Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte de belirtildiği gibi, çocuğun araştırmaya alınmasında mali teşvik olmamalıdır; tazminat ve masraflar dışında hiçbir mali teşvik önerilmemelidir.
- Ebeveyn/yasal temsilci, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak, yazılı olarak verilmiş olsa bile, bilgilendirilmiş gönüllü oluru istediği zaman geri çekme olanağından haberdar edilmelidir.
- Ebeveyn/yasal temsilciye, çalışmaya katılmayı kabul etmemesinin ya da çalışmadan çıkmasının, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak, çocuğun tedavisini olumsuz etkilemeyeceği konusunda güvence verilmelidir.
- Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak ebeveyn/yasal temsilciden izin alınırken, Madde 4.4.1. dikkate alınmak şartıyla aynı zamanda çocuğun rızası da istenmelidir.
- Özellikle kronik hastalıklarda, nadir hastalıklarda ve akut ağır hastalıklarda ya da ebeveynin eğitim düzeyinin düşük olduğu durumlarda ebeveyn ile doktor(lar) arasındaki ilişkilerde, ebeveynin yükümlülüklerini anlamaması ve duygusal açıdan boyun eğme riskleri oluşur. Üstelik bu durum

iki tarafça da algılanamayabilir. Araştırmacı karar verme sürecine katılmamalıdır; ama verilen bilginin karşı tarafça anlaşılmasını ve bir karara varmaya yetecek kadar süre tanınmış olmasını sağlamalıdır. Bilgilendirme kesintisiz bir süreçtir.

4.2. Çalışmanın başında ve çalışma sırasında izin ve onay süreci

Araştırmacılar mevzuata uygun olarak gönüllüye bilgi vermek ve hem yasal temsilcinin onayını hem de çocuğun rızasını almak için yeteri kadar süre tanınmalıdır.

Onay sürecinin dinamik ve sürekli bir süreç olduğunun bilinmesi önemlidir; bu nedenle çocuğu çalışmaya dahil etmeden önce onay alınmalı ve araştırma sırasında da süreklilik içerecek biçimde korunmalıdır. Bunu sağlamak için, örneğin her tekrar vizitinde durum kısaca görüşülebilir. Bu sürecin tıbbi kayıtlarda ya da benzeri sistemlerde belgelendirilmesi önerilmektedir. Bu görüşmeler çocuk, ebeveyn ve araştırmacı arasında süregelen diyalogun bir parçasıdır ve her açıdan araştırma üzerine, özellikle de çalışmayla bağlantılı olarak elde edilen ve ebeveyn ile çocuğun çalışmada kalma isteğini etkileyebilecek her türlü yeni bilgi üzerine odaklanmalıdır.

Özellikle uzun süreli araştırmalarda, araştırmacı çocuğun olgunlaşma gelişimini ve rıza verme yeteneğini kontrol etmelidir.

Ender görülmeyle birlikte, araştırma sırasında yasal temsilcinin değişmesi durumunda bilgilendirilmiş olur en kısa zamanda içerisinde yeniden istenmelidir.

4.3. Onayın geri çekilmesi

Tüm durumlarda, ebeveyn/yasal temsilcinin klinik araştırmaya katılmayı reddetme ve verdikleri bilgilendirilmiş oluru, "neden göstermeksizin" kaldırma haklarının olduğu açıklanmalıdır. Ebeveyn/yasal temsilciye, araştırmadan çıkılmasının çocuğu etkilemeyeceği, herhangi bir zarara yol açmayacağı ve tedaviyi etkilemeyeceği konusunda güvence verilmelidir. Ayrıca onay vermeyi reddetme ya da araştırmaya katılma onayının geri çekilmesi durumu, gönüllü/ebeveyn/yasal temsilci açısından hiçbir yükümlülüğe ya da ayrımcılığa yol açmamalıdır.

Ebeveyn/yasal temsilcilere (klinik açıdan, örneğin genel anesteziyle yapılan ameliyatlardaki gibi uygunsuz bir durum yaratmadıkça) çocuğun araştırmadan istenildiği zaman çekilmesi kararını verebilmeleri için araştırmanın gelişim sürecini izlemeleri olanağı sağlanmalıdır. Bir kör çalışmadan çıkıldığında, ebeveyn/yasal temsilci çalışmanın gelişim sürecini izlemek isterse, verilere çalışma sona erinceye dek ulaşamayacağı bildirilmelidir.

Onayın anestezi gibi bir yöntemin uygulanması sırasında kaldırılması durumunda, çocuğun sağlığını tehlikeye atabileceği için söz konusu yöntemin hemen durdurulması mümkün olmayabilir.

Araştırmacının çocuğun araştırmadan çıkmasından sonra da araştırmayla ilgili gelişmeleri ebeveyn/yasal temsilciye bildirme sorumluluğu olduğunun altı

çizilmelidir; buna ek olarak araştırmacı, çocuğa uygun tedavi ve izlemenin yapılacağı konusunda güvence vermelidir.

4.4. Çocuğun rızası/oluru

Çocuk, bilgilendirilmiş olur sürecine imkanlar ölçüsünde ebeveyniyle birlikte katılmalıdır. Çocukların görüşmelere ve karar verme sürecine katılması, onların olgunlaşma dönemlerini gözetten bir yaklaşımdır. Bu süreç için yeterli zaman tanınmalı, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak bilgilendirilmiş gönüllü olurunun çocuğun iradesini yansıtmasını sağlayabilmek adına ebeveynin ya da yasal temsilcinin onayı alınmalıdır. Ebeveynin çocuklarının korunmasındaki merkezi rolleri tanınmalıdır. Ebeveyn ayrıca, araştırma hakkında bilgi aldıktan sonra ve araştırmacıyla buluşmadan önce, çocuklarıyla kendi başlarına görüşmek isteyebilir.

Bir çocuğun rıza gösterip gösteremeyeceği konusu yalnızca takvim yaşına değil, gösterdiği gelişim aşaması, zihinsel yetenekleri (özellikle özel gereksinimleri olan ve/ya da öğrenme güçlüğü çeken çocuklarda), yaşam/hastalık deneyimi gibi başka faktörlere de dayandırılmalıdır. Bunun ebeveyn/yasal temsilci ile araştırmacının görüşmesinden sonra yapılması gerekir; yine de çocuğu en iyi tanıyan anne-babadır, dolayısıyla çocuğun verilen bilgileri ne ölçüde anladığına genellikle karar verebilecek durumdadırlar.

Araştırmacının, yasal temsilciden aldığı bilgilendirilmiş olurun yanı sıra çocuğun rızasını alması da önerilmektedir. Çocuğun onayı alınamıyorsa, bu durumun ebeveyn/yasal temsilci ve araştırmacının imzalarını taşıyan izin formunda gerekçesiyle belgelendirilmesi önerilmektedir. Yasal temsilcinin bilgilendirilmiş olur ile desteklenmedikçe, tek başına çocuğun rızası araştırmaya katılım için yeterli değildir.

Dili ve anlatımı itibarıyla yaşa, psikolojik ve zihinsel olgunluk düzeyine uygun; yetişkinler ve çocuklar için ayrı bilgi formları, ayrı onay ve rıza formları kullanılmalıdır. Bilgi formları ve olur formları yaşa uygun olmalı, çalışmanın amacı hakkında bilgi içermeli, dürüst ama korkutucu veya abartılı olmayan bir dille olası fayda ve riskleri anlatılmalıdır. Bu konuyla ilgili öneriler kılavuzun ekinde yer almaktadır.

Yukarıda da belirtildiği gibi rıza, tıpkı onay gibi kesintisiz bir süreçtir ve örneğin araştırmanın tekrar vizitleri sırasında istenmelidir. Araştırma sırasında her zaman çocuğun itirazları dikkate alınmalı, istekleri gözetilmelidir. Çocuk gerekçe göstermesi için zorlanmamalıdır. Herhangi bir zarar ya da etki görmeksizin, nedeni ne olursa olsun istediği zaman araştırmadan çıkabileceği çocuğa anlatılmalıdır.

Çocuğun bilgilendirilmesi ve rızasının alınması süreçleri araştırmanın başlatılmasından önce net biçimde tanımlanmalı ve her çocuk için ayrı belgelendirilmelidir. Olur almanın olanaklı olmadığı yaş gruplarında (örneğin yeni doğanlarda) ya da kimi araştırma koşullarında (örneğin acil durum koşullarındaki araştırmalarda) çocuğa sağlanan bilgilendirme süreci ve çocuğun yanıtları belgelendirilmelidir.

4.4.1. Yaş gruplarına ve erişkinlik düzeyine göre rıza/olur alma işlemi

4.4.1.1. Doğumdan üç yaşına kadar olan çocuklar

Bu yaş grubunda çocuğun rızasının/olurunun alınması olanaklı değildir, araştırmanın anlaşılması beklenmemelidir.

4.4.1.2. Üç yaşından itibaren çocuklar

Bu yaş grubunda kabul etme yeteneği yeni yeni gelişmektedir. Çocuğun belli ölçüde anlama yeteneği varsa (okul öncesi çocuklar), "bilgi verildikten sonra olur alınmaz" değerlendirmesi yapılmış olsa bile, yaşa ve olgunluk düzeyine uygun bilgi verilmesi yine de gereklidir.

Kavrama becerisi üzerine yapılan araştırmalar küçük çocukların rıza gösterme konusunda azımsanmayacak yetenekte olduğunu ortaya koymaktadır. Üç-dört yaşlarındaki çocukların fedakarlık ifadesini belli düzeyde anlayabildiği kabul edilmektedir. Çocuklar dokuz yaşından itibaren bir araştırmanın fayda ve risklerini anlayabilmekte, ancak çatışan ya da soyut bilgileri anlamakta zorlanmaktadır. Çocuklara yönelik bilgi formları kaleme alınırken bu duruma dikkat edilmelidir. Çoğu çocuk hatta bazı anne-babalar da rasgele dağılım terimini anlamayabilir. Bununla birlikte, kronik hastalığı olan çocukların önceki yaşam deneyimlerine dayanarak bağımsız kararlar verme konusunda artan bir yetenek geliştirebildikleri ortaya konmuştur.

Her durumda, yukarıda anlatıldığı gibi çocuğun bilgilendirilmesi ve çocuk okul çağındaysa (altı-yedi yaşları), yani okuyup yazabiliyorsa rızasının tercihen yazılı olarak alınması ve bu rızanın izlenebilir kılınması büyük önem taşımaktadır.

4.4.1.3. Ergenler

Ergen sağlığına yönelik türlü tehditler apaçık ortadayken bu grupta araştırma yürütülebilmesi her zaman zordur. Ergenler, yaşamın başka pek çok alanında yetişkinler gibi karar verme ehliyetine sahip olmakla birlikte, yine de pediatrik yaş grubunda yer alırlar. Rıza istenirken ergenin yeni yeni gelişen bağımsız karar verme yeteneği ile ebeveyn ya da yasal temsilci tarafından özel olarak sürekli korunma gereksinimi arasında bir denge bulunmalıdır. Ergenlerin belirli koşullar altında bağımsız kararlar verebildikleri sayısız yayında ortaya konmuştur; Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte belirtilen hükümlere aykırı olmamak şartı ile bu kararlara uyulması gerekmektedir. Daha küçük yaş gruplarında olduğu gibi burada da bireysel yetenek, gelişmekte olan kavrama yeteneği ve önceki yaşam/hastalık deneyimleriyle ilişkilidir. Klinik araştırmaya ilişkin ergene verilecek bilginin onun anlama ve olgunluk düzeyine uygun olması gerekir.

Ergenlerle yapılan araştırmalarda önemli konulardan biri de özellikle araştırmanın uyuşturucu kullanımı, cinsellik ya da şiddet gibi toplumsal anlamda hassas konularda yapıldığı durumlarda, gizliliğin korunması konusudur.

Bu yaş grubundaki klinik araştırmalarda, ebeveynlere ergenlerle ilgili bilgi açıklamanın özel durumlar içerdiği hususuna dikkat edilmelidir. Ergenin rüştünü ispat etmesi, yani artık gayri reşit olmaktan çıkması durumunda kendisinden derhal bilgilendirilmiş olur istenmelidir. Verilen bilginin yeterli düzeyde anlaşılması için gereken önlemler alınmalıdır.

4.4.2. ocuk ve ebeveyn/yasal temsilci arasındaki görüş farklılıkları

ocuk ile ebeveyn/yasal temsilci arasındaki görüş farklılıklarını anlamak ve bunları gözetmek için elden gelen çaba gösterilmelidir. Çocuğun güçlü ve kesin itirazlarına saygı gösterilmelidir.

5. Pediatrik çalışmalarda etik kurulun yapısı

Söz konusu klinik araştırmalar Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte belirtilen hükümler doğrultusunda oluşturulmuş Etik Kurullar tarafından incelenmelidir.

Türk Ceza Kanunu ve Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte her yaş grubundan çocuklarla yapılacak klinik araştırmalara ilişkin görüş bildirirken, Etik Kurullarda gerekli uzmanların bulunması gereğine işaret edilmektedir. Söz konusu uzmanlar Etik Kurulun daimi üyeleri ya da özel görev statüsünde danışmanlık hizmeti veren nitelikte olabilmektedir. Özel görev statüsüyle danışmanlık hizmeti veren pediatri uzmanları dahil olmak üzere Etik Kurulun tüm üyeleri çalışmanın destekleyicisinden, araştırmacıdan ve önerilen araştırmadan bağımsız olmalıdır. Danışılan uzmanlarla Etik Kurul üyelerinin yeterlilikleri ve uzmanlıkları belgelendirilmeli, bunlar bildirdikleri görüş belgesine eklenmelidir.

Etik Kurul hem ilk protokolün incelenmesi hem de sonradan protokolde yapılacak değişiklikler sırasında pediatri uzmanlarından yararlanmalıdır.

5.1. Pediatrik popülasyonda yapılan klinik araştırmalarda alınan danışmanlık örnekleri

Pediatri uzmanı, pediatri etiği uzmanı, pediatri alanında çalışmış tıp doktoru farmakolog, yetkin pediatri hemşireleri ya da pediatri alanındaki psikiyatristler veya psikologlardan bu tür araştırmalarda danışman olarak yararlanılabilmektedir. Uzmanların bu yeterliliklerinin yanı sıra pediatri alanında en azından birkaç yıllık deneyime ve benzer yaş gruplarındaki çocuklarla yapılmış klinik araştırmalarda doğrudan deneyime sahip olmaları, (örneğin araştırmacının benzer yaş gruplarındaki çocuklarla yapılmış çalışmalarda bulunmuş olması) önerilmektedir.

Bu niteliklere haiz bir uzmanın bulunmaması durumunda gereken uzmanlık bilgileri, pediatri uzmanının katkısıyla edinilebilir. Etik Kurul, yararlandığı uzmanlığı belgelendirmeli ve kayıtlarına almalıdır.

5.2. Protokole ilişkin görüşler

Etik Kurul klinik araştırmalara alınan çocuklara yönelik fazladan koruma gereksinimini göz önüne alarak ve protokol hakkında görüş bildirmek için protokol içeriğini bir de pediatrik koruma açısından incelemelidir.

Araştırmanın bilimsel olarak geçerli olduğunu kontrol etmelidir.

Özellikle řu noktalar kontrol edilmelidir:

- Araştırmanın yine aynı amaçla daha önce yapılmış çalışmaların tekrarı olup olmadığına (ki bundan kaçınılmalıdır) bakılmalıdır,
- Çocukların korunması ve güvenliği garanti altına alınmış olmalı (risk, korku, acı ve sıkıntının en alt düzeye indirilmesi dahil) ve araştırmanın gerçekleştirildiği tüm merkezlerde pediatri uzmanının bulunması sağlanmalıdır,
- Çocukların araştırmaya alınmasına ve yaş gruplarının seğimine yönelik bir gerekçe bulunmalıdır. Yaş gruplarına bağlı olarak araştırmaya alınma/alınmama kriterleri arasında gebelik testinin dahil edilmesi gerekebilir.
- Araştırma ürününün çocuklarda kullanımından önce gereken klinik öncesi veriler alınmış olmalıdır.
- Araştırma konusu tıbbi ürüne ait mevcut bulguların (ilgili yayınlar dahil) ve ürün üzerinde yapılan deneysel çalışmaların kapsamlı bir incelemesi bulunmalı; bunlar başlangıç hipotezini, güvenliliği ve beklenen faydanın değerlendirilmesini, ayrıca araştırmaya dahil edilecek çocukların yaş grubunun doğrulanmasını sağlamak üzere gözden geçirilmelidir.
- Araştırmanın performans kalitesi, sonuçların yorumlanabilir olmasını sağlayacak nitelikte olmalı; izleme, denetleme ve kalite güvence konuları tanımlanmalıdır.
- Araştırmada araştırma ürününün/ürünlerinin yaşa uygunlaştırılmış formülasyonları kullanılmalıdır.
- Protokolde aksi bildirilmedikçe, çocuklarla yapılacak klinik araştırmaların yürütülmesinde "Bağımsız bir Veri İzleme Komitesi" olduğu belirtilmelidir.
- Protokolde, aleyhte olanlar dahil sonuçların makul bir zaman zarfında sistematik ve bağımsız olarak yayımlanmasını düzenleyen hükümler bulunmalıdır.
- Test edilen araştırma ürününün risk/fayda dengesi negatif değilse, çalışmanın tamamlanmasından sonra da çalışmaya katılmış hastalara, araştırma ürününün verilmesi hükmü protokolde yer almalıdır.
- Etik Kurul ve Bakanlık, araştırmaya alınan çocukların sağlık ve esenliklerinin korunması amacıyla; araştırmanın destekleyicisinin, araştırmanın risk/fayda dengesini düzenli olarak izlemesini ve incelemesini sağlamalıdır.
- Randomize çalışmalarda, çalışmanın başlangıcında bir denge unsuru bulunmalı, katılımcıların hiçbirine mevcut tedavilerden daha düşük nitelikli olduğu bilinen bir tıbbi tedavi uygulanmamalıdır.

6. PEDİATRİK POPÜLASYONLA YÜRÜTÜLECEK KLİNİK ARAŞTIRMALARIN TASARIMI

6.1. Tasarım ve analiz

Klinik araştırmanın tasarımı, araştırmanın amaçlarına ve sorulacak bilimsel sorulara bağlıdır.

Yapılacak araştırmaların geçerliliğini sağlamak amacıyla, araştırma tasarımının araştırmaya alınacak gönüllülere (yaşça büyüklere/ergenlere) ya da hasta temsilcilerine danışıldıktan sonra biçimlendirilmesi önerilmektedir. Araştırmaya alınacak çocuklarda yaş grubu seçimlerinin yanı sıra belirli genetik özellikler (örneğin G6PDH eksikliği) taşıyan alt kümelerin araştırmaya dahil edilmesi (ve olasılıkla saptanması) konusunda da özel dikkat gösterilmelidir. Genetik çeşitlilik ilaç metabolizmasında, klinik ilaç yanıtlarında ve beklenen advers reaksiyonlarda önemli farklılıklar oluşturabilir. Yetişkinlerle gerçekleştirilen araştırmalarda olduğu gibi çocuklarla yapılan çalışmalarda da yanlılıktan kaçınmak için gereken tüm önlemler alınmalıdır. Örneğin etkililiğin gösterilmesine yönelik kör olmayan ve kontrollü olmayan çalışmalarda artan düzeylerde yanlılık oluşur; bu nedenle mümkünse bu tür araştırmalardan kaçınılmalıdır.

Açık çalışmalarda olanaklar ölçüsünde (örneğin araştırma ürününün uygulama şeklinin farklılıkları yüzünden maskeleyemiyorsa) araştırmanın değerlendirme sürecinin maskelenmesi koşulu yer almalıdır. Pek çok durumda değerlendirme yani sistematik inceleme ve belgelendirme süreci, anne-babaların ya da hastanın bakımıyla ilgili olan kişilerin değerlendirmesine dayanır; yapılabiliyorsa çocuğun değerlendirmesi de alınmalıdır.

Etkililiğin gösterilmesine yönelik kontrollü olmayan çalışmalardan ilke olarak kaçınılmalıdır. Bu tür çalışmalar, ileriye dönük değilse ya da önceden tanımlanan alt kümelerle yapılmıyorsa, güvenliliğin gösterilmesinde fazla faydalı olmamaktadır. Nadir hastalıkları olan çocuklarla yapılan çalışmalarda, yaygın hastalıkları olanlarla yapılan çalışmalardaki metodoloji standartları uygulanmalıdır. Alternatif (alışlagelenin dışındaki) tasarımlar ve/ya da analizler gerekçelendirilmelidir; bu tür çalışmalar ruhsatlandırmaya yönelik veri sağlamak amacıyla yapılacaksa Sağlık Bakanlığı ile birlikte karar verilmesi önerilmektedir.

Çocuklarla yapılacak çalışmaların kapsamı olabildiğince dar olmalı, ama istatistiksel gücün ve etkililiğin gösterilmesine yetecek sayıda gönüllü ile yapılmalıdır. Çalışmaların mümkün olduğunca fayda/risk analizi de göz önüne alınarak minimum invaziv yöntem uygulaması ve az sayıda çocuk üzerinde yapılması tercih edilmelidir. Klinik araştırmanın genişliğini sınırlamak için uyarlamalı tasarım ya da başka tasarımlar kullanılabilir.

6.2. Pediatrik kontrol grupları

Plasebo ve kontrol gruplarının kullanımı denge unsuruna dayandırılmalı, çalışma tasarımına uygun olmalı ve bilimsel yolla gerekçelendirilmelidir.

6.2.1. Plasebo kullanımı

Çocuklarda plasebo kullanımı yetişkinlere göre daha sınırlıdır; çünkü çocuklar

onay veremezler. Özellikle ciddi ve yaşamı tehdit eden koşullarda etkili tedavinin önüne geçiyorsa, plasebo kullanılmamalıdır. Pediatrik çalışmalar dahil, plasebo kullanımına bilimsel nedenlerle sıklıkla gerek duyulur. Yetişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da plasebo kullanımına ya hastalığın tedavi edilebilirliğine ilişkin bulguların olmadığı ya da plasebo etkisinin değişken olduğunun bilindiği durumlarda (ağrı, saman nezlesi gibi) izin verilebilir. Etkili tedavi lehine bulgular arttıkça, plasebo kullanımının etik gerekçeleri zayıflar.

Plasebo kullanımı gönüllünün tedavisinin yapılmayacağı anlamına gelmez; sözelimi standart tedaviye ek olarak plasebo kullanılabilir. Plasebo kullanımı her durumda, özellikle de ciddi ya da hızlı seyreden hastalıklarda, hastalığa maruz kalma etkisini en aza indirecek ve telafisiz zararı önleyecek önlemlerle ilişkilendirilmelidir. Uygun görülürse kurtarma tedavisi ve çıkış yöntemleri devreye sokulmalıdır. Plasebo kullanımının iyice incelenmesini ve zorlaştırılmasını gerektiren diğer durumlar arasında protokole göre etkin tedavi uygulanmaması gereken hazırlık dönemleri sayılabilir.

Bir olguya yönelik genel kabul görmüş bir tedavinin bulunmadığı ve araştırma konusu tıbbi ürünün hastalığın seyrini değiştirebilecek ilk ilaç olabileceği; hastalığa karşı yaygın olarak kullanılan tedavinin etkisinin istenmeyen advers reaksiyonların fazlalığı nedeniyle kuşkulu bulunduğu, dolayısıyla riskleri faydalarından çok daha fazla olabilecek durumlarda plasebo kullanımı, karşılaştırma amacıyla kabul edilebilir.

Gerekli görülen başka çalışma tasarımları da dikkate alınmalıdır. Etkin kontrollü çalışmaların yorumlanması plasebo kontrollü olanlara göre daha zor olabilir; oysa bunlarla karşılaştırmalı fayda/risk dengesine ilişkin elverişli bilgilere ulaşılabilmektedir.

Kısacası plasebonun pediatrik klinik araştırmalarda kullanılması tartışması, klinik araştırmalarda kullanılmaması tartışması kadar önemlidir.

6.2.2. Üstünlük (superiority)– Eşdeğer etkililik (non-inferiority) çalışmaları

Eşdeğerlik ve eşdeğer etkililik çalışmaları, özellikle de pediatrik popülasyonda uygulanan ve örneklem büyüklüğüyle bağlantılı olarak eşdeğerlik ya da eşdeğer etkililik sınırlarının seçimi çeşitli sorunları da beraberinde getirmektedir; bunların üstünlük çalışmaları yerine kullanıldığı durumlarda gerekçelendirilmesi gerekir. Buna ek olarak çalışmanın yürütülmesindeki tutarsızlıklar da üstünlük ya da eşdeğer etkililik çalışmalarında tedaviler arasındaki farkları karmaşıktırır. Bu konuda metodoloji sorunlarına ilişkin mevcut kılavuzlara ve/veya ilgili terapötik alanlara ilişkin ilgili kılavuzlara başvurulmalıdır.

6.2.3. Çocuklarda ülkemizde ruhsatı olmayan tıbbi ürünlerin referans olarak kullanılmasıyla yapılan kontrollü çalışmalar

Çocuklarda kullanılan ilaçların çoğu tam anlamıyla değerlendirilmiş ve ruhsatlandırılmış olmadığı için, etkin kontrol ürünleri seçiminin üzerinde dikkatle durulmalıdır. Ülkemizde ruhsatlı olmayan tıbbi ürünler, bulguya

dayalı standart tedaviyi temsil ediyorlarsa, kontrol olarak kullanılabilirler. Standart tedavinin tanımı değişiklik gösterebilmektedir.

6.2.4. Çocuklarda radyoizotop içeren tıbbi ürünler kullanılarak yapılan klinik araştırmalar

Radyoizotopların tedavi için gerekli olduğu durumlar dışında, radyasyon etkisini önlemek üzere kararlı izotop kullanılmalıdır.

7. Acı, sıkıntı ve korkunun en aza indirilmesi

Fiziksel ve duygusal acılar olabildiğince önlenmeli, kaçınılmaz olduğu durumlarda etkili biçimde tedavi edilmelidir. Bunun için fiziksel acı ve sıkıntı yoğunluğunun özellikle de pretermelerde, yeni doğanlarda ve duyduğu acıyı ifade edemeyen diğer çocuklarda değerlendirilmesi; kılavuzlara, yaşa ve olguya uygun valide edilmiş ölçeklere göre düzenli olarak izlenmesi gerekir. Acı yoğunluğuna göre etkili tedavi uygulanmalı, yapılan değerlendirmeler ışığında düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Uygun durumlarda, anlama yeteneği yeterli ölçüde gelişmiş çocuklarda hasta kontrollü analjezikler kullanılabilir. Acı hastalığa, olgunun kendisine, doğrudan ya da dolaylı olarak tıbbi müdahalelere bağlı olabilir. Acı veren yöntemler minimum düzeyde uygulanmalıdır. Valide edilmiş invaziv olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Popülasyon yaklaşımları ve farmakokinetik verilere yönelik seyrek örnekleme uygulaması, her çocuktan alınacak kan numunesi sayısını azaltabilir. Ebeveyn ve yasal temsilciler hangi yöntemin normal tedavi, hangisinin klinik araştırma kapsamında uygulandığı konusunda bilgilendirilmelidir. Çocuğa her araştırma ya da yöntemden önce yaşına uygun, dürüst ama korkutucu olmayacak biçimde açıklama yapılmalı; böylelikle anksiyete ve acı beklentisi azaltılmalıdır. Çocuğun küçük düşmesine, dolayısıyla duygusal acı çekmesine yol açabilecek her türlü yöntemden kaçınılmalı ya da açıklanmalıdır. Bunlarla sınırlı olmasa da acı veren yöntemler şöyle sıralanabilir: Fiziksel rahatsızlık (soğuk, sıcak, ışık ya da gürültüyle karşı karşıya kalma); konumlandırma ve hareketsizleştirme; kan alınması (kapiler, venöz ve özellikle arteriyel) gibi invaziv yöntemler; damara girme; biyopsi, lomber ponksiyon, örnek alma, yaralı ya da travmalı kol ve bacaklarla diğer uzuvlarda muayene tekrarları, endotrakeal entübasyon, hava yolunun temizlenmesi, oral ya da nazal tüp takma. Bunun yanında, sedasyon gerektiren durumlarda izleme uygulanmalı, yöntem(ler) için gereken uygun sedasyon düzeyi korunmalıdır. Acı, sıkıntı ve korkunun en alt düzeye indirilmesi için araştırma merkezlerinin çocuk bakımına uygun, personelin çocuk bakımında eğitilmiş olması gereklidir. Çalışanlar hem ebeveynlerle (ya da yasal temsilcilerle) hem de çocuklarla iletişim konusunda eğitilmelidir. Araştırmaya alınan çocuklar onlara yabancı olmayan bir ortamda ağırlanmalı, çevrelerinde uygun mobilya, oyuncak, oyun etkinlikleri bulunmalıdır; koşullar elveriyorsa çocukların okula devamı sağlanmalı, kaygıları uzman personelce ele alınmalıdır. Mümkünse korku duygusu önlenmelidir; mümkün değilse en alt düzeye indirilmelidir; çocuğun rahatlık ve güvence gereksinimi akıldan

çıkarılmamalıdır. Yöntemlerdeki değişiklikler çocuğa bildirilmelidir. Olanaklı her durumda çocuğun ebeveyn ya da bildiği kişilerden ayrı düşmesi önlenmelidir. Bu koşullar sağlanamıyorsa, araştırmayla ilgili ve güvence sağlayabilecek bir çalışan her zaman çocuğun yanında bulunmalıdır. Çocukta sıkıntı ya da itiraz belirtisi görülür görülmez yöntem durdurulmamalı, çocuğun durumun kontrol altında olduğunu hissetmesi için kısa bir ara verilmelidir; çocuğa güvence vermek için durumun daha iyi açıklanması ve değerlendirilmesi gerekebilir; bu arada yöntemin tamamen durdurulmasına da karar verilebilir.

Her çocukta acı, sıkıntı ve korku yanıtının farklı olabileceği dikkate alınmalıdır. Kronik ya da akut hastalıkları olan çocuklarda farklı tepkiler beklenebilir. Acı toleransı, tıbbi yöntemlerin artık ceza gibi algılanmadığı yaş ve olgunluk düzeyiyle birlikte artar.

Tüm durumlarda araştırma/müdahaleler, geçerli verilerin elde edilmesi için gereken minimum sayıda tutulmalı; bunlar boya/yaşa uygun malzeme ve cihazlarla uygulanmalı; örnek alma girişimlerinin sayısı önceden sınırlandırılmalıdır.

8. Risk değerlendirme ve izleme

Çocuğun çıkarları her zaman bilim ve toplumun üzerinde tutulmalıdır. Bu ilke, risklerin değerlendirilmesi ve izlenmesinde en önemli unsurdur. Riskler sağlanacak faydayla denge içinde görülmelidir.

8.1. Risk değerlendirme

Risk değerlendirme protokolün değerlendirilmesinde ve araştırmanın yürütülmesinde en önemli aşamadır. Risk, muhtemel zarar (gerçek ya da kuramsal) ya da bir eylemin muhtemel sonuçları olarak tanımlanır. Riskler fiziksel, psikolojik ya da toplumsal olabildiği gibi hemen ya da gecikerek de kendini gösterebilir, ayrıca yaş gruplarına göre de farklılık arz edebilir. Risk olasılık, büyüklük ve süre açılarından değerlendirilmelidir. Pediatrik çalışmalar genellikle yetişkinlerde dikkate alınmayabilen riskler de dahil olmak üzere muhtemel riskler açısından analiz edilmelidir; çünkü yetişkin olarak tanımlanmayan çocuklarda ilaç ya da yöntemler advers etkilere yol açabilmektedir. Çalışmadaki risklerin bütünlüklü analizini yapmak, durumu protokolde tanımlayarak Etik Kurulun onay kararı verebilmesini sağlamak araştırmacının görevidir.

Risk değerlendirme, test edilen araştırma ürünü, test edilen kontrol, etkin tedavinin uygulanmaması durumu ve hastalığa ait risklerin değerlendirilmesi gibi hususları içerir. Muhtemel zararlar arasında zararların şiddeti ve ciddiyeti, advers etki ve reaksiyonların geri dönüşümlülüğü ve bunların önlenebilirlik durumu sayılabilir. Araştırma projelerinin aynı popülasyon üzerinde yoğunlaşması (popülasyonun üzerinde aşırı çalışma yapılması) da bir başka muhtemel zarardır. Bir birey üzerinde birden çok klinik araştırma yapılması desteklenmemelidir.

Pediatrik çalışmaların klinik öncesi verilerden ve yetişkinlerden elde edilen

bilgilerle bağlantılı olarak başlatılmasının zamanlaması risk düzeylerini etkileyebilmektedir. Buna göre araştırmalar fazlasıyla erken yapılıyor olabileceği gibi, erişkin verilerinin elde edilmesinin beklenmesi gibi durumlarda çocuklarda etkili olması muhtemel bir tıbbi ürünle ilgili çalışmanın gecikmesi ihtimali de bulunmaktadır.

Yaşa uygun pediatrik formülasyonların bulunmaması da risk oluşturmaktadır. Tedavisi olmayan bir hastalıkta semptom öncesi tanının (örneğin genetik tanılar) ardından riskin açıklanması durumu, imkanların ve seçme özgürlüğünün daralması gibi riskler yaratabilmektedir. Yine, gizlilik hakkının ihlali de muhtemel zarar olarak kabul edilmektedir.

Klinik araştırma sırasında "çocukların çıkarı" ile "araştırmanın çıkarı"nın çatışması durumunda; protokolda belirtildiği üzere tedavinin uygulanmasıyla oluşacak zarar ve bunun karşısında tedavinin durdurulmasıyla oluşacak zarar değerlendirmesi gibi yöntemlerle bu durumun yönetimi öngörülmelidir.

Çalışmanın doğasında yerleşik risklere ek olarak bir de harici risklerin değerlendirilmesi gerekir. Bunlar, örneğin ilgili merkezlerin uzmanlık ya da deneyim düzeylerinin farklılık göstermesine bağlı riskler olabilmektedir.

Risk değerlendirme, olasılıklar bilinmediği için uygulamada zordur; riskleri etkileyen unsurlar protokolda tanımlanmalıdır. Son olarak, tanımlanan her risk için o riskin önlenmesini, en düşük düzeyde tutulmasını ve izlenmesini sağlayacak önlemler geliştirilmelidir.

Risk düzeylerinin ve ilgili muhtemel faydaların saptanması etik açıdan onaylanabilirliğin esasını oluşturur. Çalışmaların etik açıdan kabul edilebilirliğine, aşağıda belirtilen risk düzeyleri aracılığıyla karar verilmesi önerilmektedir:

- Minimum risk: Zarar ya da rahatsızlık ihtimalinin, günlük yaşamda ya da rutin fiziksel ve psikolojik muayene ya da testlerin yapılması sırasında karşılaşılan sıradan risk ve rahatsızlıklardan daha yüksek olmadığı durum olarak tanımlanabilir.
- Minimum riskte küçük artış.
- Minimum riskte küçük artıştan fazlası.

8.2. Risk düzeyinin izlenmesi

Risk düzeyi zaman içinde, çalışma sırasında ve yeni bilgiler ışığında artabilir. Risk sürekli olarak izlenmeli ve protokolda tanımlanmış olmalıdır. Özellikle güvenilirlik ve kurallara uyulmamasıyla bağlantılı programlı ve programsız analizler için protokolda durdurma kuralları yer almalıdır. Bağımsız Veri İzleme Komitesine başvurulması önerilmektedir. Bu kurulda pediatri uzmanları bulunmalıdır. Sözelimi belirli farmakokinetik çalışmalarda Bağımsız Veri İzleme Komitesinden yararlanılmıyorsa, bu durum gerekçelendirilmelidir.

Klinik araştırmanın destekleyicisi, klinik araştırma süresince yılda bir kez ya da talep üzerine hazırlayıp Bakanlığa ve Etik Kurula sunacağı güvenilirlik raporunda, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ve ilgili mevzuata uygun olarak, araştırma konusu tıbbi ürünlerce başlatılan risk (gerçek ve kuramsal)

ve zararları tanımlamalı, değerlendirmelidir. Destekleyici, söz konusu raporda klinik araştırmaya alınan pediatrik popülasyonda gönüllülerin güvenliğine ilişkin özel bir analize yer vermeli ve bilimsel gelişmelerin, araştırma kapsamında gerçekleşen olayların ışığında bu pediatrik popülasyonun risk/fayda değerlendirmesini güncel olarak sunmalıdır.

9. Fayda ve faydanın ölçümü

Doğrudan fayda, bireyin sağladığı faydayı ve/ya da grubun sağladığı faydayı ifade etmektedir.

Fayda, tedavide ilerleme, tanı ya da ilgili çocuk ya da çocuk grubunda koruma olarak tanımlanabilir. Fayda, gönüllünün de fark edebileceği somut bir sonuçtur. Faydaya ya etkililik ve güvenlilikteki artışın sonucu oluşan daha iyi bir risk/fayda dengesi yoluyla ya da en az beklenen risk/fayda dengesini sağlayan ve mevcut bir tedaviye getirilen alternatifle ulaşılır. Fayda ayrıca hasta bakımına yapılan katkılarla da (örneğin daha iyi uygulama yolu, doz uygulama sıklığının azalması, muhtemel ilaç hataları ya da uygunlukla ilgili gelişme sağlanması, tedavi süresinin kısalması ya da klinik açıdan ilgili, yaşa uygun bir formülasyon gibi) elde edilebilir.

Aynı hastalığa ya da benzer özelliklerdeki bir hastalığa sahip ve tıbbi ürünün fayda sağlayabileceği çocukların oluşturduğu gruba yönelik fayda ise olguya ve/ya da tedaviye ilişkin bilgilerin artması, bunun da muhtemelen daha iyi teşhis, tedavi ve önleme olanaklarına yol açması olarak tanımlanabilir. Bu faydanın ölçümünü kazanılan bilginin önemi, uğraşılacak konunun ciddiyeti ve yaygınlığı, önerilen araştırmadan sonuç alma olasılığı ve elde edilen faydaların kullanılabilirliği belirler.

9.1. Fayda ve risk dengesi

Risk düzeylerinin ve ilgili faydaların saptanması, etik açıdan onaylanabilirliğin esasını oluşturur. Çalışmanın destekleyicisi risk düzeylerini sunmalı, Etik Kurul da bunları değerlendirmelidir. Riskin ve faydanın değerlendirilmesi olasılıklara ve varsayımlara dayalı olabilir; bu durumda araştırılacak olgu ya da hastalıkların ciddiyeti, alternatif tedavilerin risk ve faydaları ile dengelenmelidir.

Aşağıdaki örneklerde risk düzeylerinin pediatrik popülasyonla yapılacak bir çalışma için fayda yönünden dengede olduğu kabul edilmektedir:

- Bireye fayda ya da gruba fayda içeren minimum risk,
- Bireye fayda ya da gruba fayda içeren minimum riskte küçük artış;
- fayda/risk dengesi mevcut alternatif tedavilerin dengesi kadar lehte,
- Bireye fayda içeren ve bireyin durumuna yönelik mevcut alternatif yaklaşımlar açısından özellikle lehte olan minimum riskte küçük artıştan fazlası.

10. Yaş / kilo ve kan örnekleriyle ilgili tayin yöntem çalışmaları

Çalışma ile ilgili tayin yöntemleri, tetkikler ve kan örneği hacimleri protokolde

tanımlanmalı ve gerekçelendirilmelidir.

10.1. Tayin yöntem türleri ve örnek alma

Tayin yöntemlerinin ve tetkiklerin sayısı ve türleri belirlenirken çalışmaya alınacak çocukların yaşı ve/ya da kilosu (gerekirse vücut yüzey alanı) dikkate alınmalı, uygun araç ve materyal kullanılmalıdır. Mümkün olan durumlarda, farmakokinetik çalışmalarda kullanılan alternatif örneklemeler (idrara ya da tükürük örneklemesi) tercih edilmelidir. Kan ve doku tayinlerinde, mümkünse mikro hacim ve mikro tayinler kullanılmalıdır. İlke olarak, acı verici ve/veya invaziv yöntemlerde koşullar uygunsa genel ve/veya lokal anestezi uygulanmalıdır. Örneklemenin zamanı, acıyı, sıkıntıyı ve iyatrojenik komplikasyonları en alt düzeye indirmek amacıyla yapılacak yöntem ve örneklemeye tekrarlarının önüne geçmek için olabildiğince koordine edilmelidir. Örneklemeyi yetişmiş personel yapmalıdır. Örneklemeye girişimlerinin sayısı sınırlı tutulmalıdır. Örneklemenin zamanlaması ve örneklemeye girişimlerinin sayısı protokolda tanımlanmalıdır. Örneğin, bir başarısız girişimden sonra yöntemi bir başka deneyimli kişi üstlenmelidir.

10.2. Kan hacmi

Preterm ve term yeni doğanlarda kan hacmi çok sınırlıdır; bunlar yaş ve patolojik koşullarla ilgili sık örneklemeye bağlı olarak genellikle anemilidir. Çocuklara özellikle de bu yaş grubunda kan nakli (veya demir ya da eritropoietin katkısı) yapılabilir olması durumu çocuklardan daha fazla hacimde kan alma ve sık sık kan alma gerekçesi olarak kullanılmamalıdır. Kan alınmasında aşağıda belirtilen kan hacmi sınırları önerilmektedir. Araştırmacılar bu sınırlara uyamayacaklarsa, bu durumu mutlaka gerekçelendirmelidirler. Araştırma kapsamında her bireydeki kan kaybı (önleyici girişimlerdeki dahil) dört haftalık süre içinde toplam kan hacminin % 3'ünü, tek bir uygulamada da % 1'ini geçmemelidir. Ender yapılan eşzamanlı araştırmalarda önerimiz % 3 oranının maksimum düzey olmasıdır. Toplam kan hacmi kilogram başına 80-90 ml olarak tahmin edilmektedir; % 3, kilogram başına 2.4 ml kan hacmi demektir. Preterm ve term yeni doğanlarda gerçek kan kaybının rutin olarak izlenmesi gereklidir. Tüm araştırma protokollerinde, beklenen kan kaybı ayrıntılarıyla açıklanmalıdır; beklenen kan kaybı ayrıca bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarında da ayrıntılı olarak belirtilmelidir.

11. Yeni doğanlarda yapılan çalışmalar (term ve preterm)

İster preterm, ister term olsun, yeni doğanlar pediatrik popülasyonların en savunmasız grubudur. Ciddi hastalığa yakalanan bir yeni doğan, olası etkileşimleri dikkate alınması gereken çoklu ilaç kullanıcısına dönüşebilir. Bu pediatrik alt küme yaşça daha büyüklerden farmakolojik anlamda farklılık gösterebilir. Bu popülasyondaki araştırma protokollerinde durumun karmaşıklığı nedeniyle ve uzun dönemli, gelişimsel de olabilecek etkiler

dikkate alınmalıdır. Dolayısıyla Etik Kurulların ve araştırmacıların bu alanda bütünlüklü inceleme yapmaları gerekir.

12. Sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalar

Sağlıklı bir çocuk, ilke olarak sağlıklı gönüllü diye kaydedilmemelidir; çünkü onay veremez ve tıpkı hasta bir çocuk gibi savunmasız durumdadır. Yetişkinlerle yapılabilecek çalışmalar çocuklar üzerinde yapılmamalıdır. Bunun istisnaları olabilir; sağlıklı çocuklar sözgelimi yeni aromalı bir ilaç için yapılan çiğne-tükür testi gibi tüketilebilirlik testlerine katılabilir. Kimi durumlarda, araştırmaların çalışma sırasında sağlıklı olan çocuklar üzerinde yürütülmesi gerekir. Önleyici çalışmalar ya da immünojenite çalışmaları dahil, pediatrik aşı çalışmaları bu kategoridedir ve bunlardan hedef popülasyonun yararlanma olasılığı yüksektir. Aralıklı (intermittan) hastalıkları (alevlenen hastalıklar ya da nöbetler gibi) olan çocuklarda bu konuda yapılacak klinik araştırma yapılması kabul edilmektedir, çünkü sağlıklı fazda bile bu çocuklar aslında hastadır. Mümkün olduğunda, araştırmalara küçük çocuklar yerine önce yaşça daha büyüklerin alınması tercih edilmelidir. Önce ilgili hayvan modellerinden ve/ya da yetişkinlerden konsept kanıtı oluşturulmalıdır. Yetişkinler üzerinde yapılamayan farmakokinetik çalışmalar, yani hastalıktan etkilenenler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar olabildiğince hedef popülasyon üzerinde yapılmalıdır; bununla birlikte hastalıktan etkilenen çocuklarda verilerin değişkenlik gösterebileceği kabul edilmektedir.

13. Aşılar

Hedef popülasyonda immün sistemin olgunlaşma düzeyi göz önünde tutularak immün yanıtlar araştırılmalıdır.

14. Pediatrik araştırmalarda kullanılacak pediatrik formülasyonlar

Bir araştırmada kullanılan formülasyonlar, ilgili mevzuata uygun olarak protokolde tanımlanmalıdır. Ayrıca pediatrik klinik araştırmalarda kullanılan formülasyonlar yayınlarla bildirilmelidir.

Advers reaksiyon riskini (örneğin küçük çocuklarda tabletlerin boğazı tıkanması), doz hatalarını ya da yanlışlığını ortadan kaldırmak için yaşa uygun formülasyonlar kullanılmalıdır. Varsa pediatrik formülasyon kullanılmalıdır. Uygun formülasyonun olmaması nedeniyle ekstamporane preparatların kullanıldığı durumlarda, bunların hazırlanma koşulları ve dozları belirtilmeli ve İyi İmalat Uygulamaları Kurallarına uyulmalıdır.

Formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddelerde, araştırmaya katılan çocukların yaşı dikkate alınmalıdır (örneğin benzil alkol, yeni doğanlarda kontrendikedir). Bakteriyel kontaminasyonu ve araştırma ürününün bozulmasını önleme koşulları protokolde belirtilmelidir.

15. Kişisel verilerin korunması

Çocuklarda veri korumanın özgüllüğü, çocuklardan elde edilen verilerin gelecekteki (bilinmeyen) kullanımıyla da bağlantılıdır. Protokolde biyobanka örneklerinin saklanması ve bu tür kullanımlar için izin gereksinimi tartışılmalıdır. Araştırma belgelerinin arşivde tutulma süresi, çocuklarla gerçekleştirilen araştırmalarda uzun dönemli inceleme (uzun vadeli güvenlik) gerekebileceği göz önüne alınarak belirlenmelidir.

Çocukların kendilerine ilişkin kayıtlara itiraz ettiği pek görülmemiştir. Bu nedenle araştırmacıların gizlilik hakkını ve veri erişimini korumak gibi fazladan bir görevleri daha vardır. Araştırmaların okullarda yapıldığı durumlarda, araştırma belgelerinde yer alan öğrenim performansı kayıtlarının ve ebeveyn ya da yasal temsilcilere verilen bilgilerin korunma düzeyi (erişim, değişiklikler ve ifşa) protokollerde belirtilmelidir. Bu koşul özellikle ergenlerin katıldığı ve cinsellik, yasadışı ilaç kullanımı ya da şiddet sorunlarının ele alındığı araştırmalarda öne çıkmaktadır.

Bir çocuğun kişisel bilgileri toplanıyor, saklanıyor, kullanılıyor, erişiliyor ya da imha ediliyorsa, araştırmacı gönüllünün özel yaşam ve gizlilik haklarına, kültürel duyarlılıklarına ve içinde yaşadığı topluma saygı gösterilmesini sağlamalıdır. Bir araştırmaya katılan çocuklar, kendi sağlık durumları hakkında toplanan her türlü bilgiden haberdar olma hakkına sahiptir. Araştırma projelerinde toplanan diğer kişisel bilgilerin, kişisel verilerin korunmasına ilişkin ilgili mevzuata uygun olarak bu kişilerce erişilir kılınması gereklidir. Klinik araştırmalarda risk oluşturabilen genetik bulgular açıklanırken uygun bir ortam seçilmeli uzmanlardan danışmanlık yardımı alınmalıdır.

16. Araştırmaların gereksiz tekrarı

Çocuklarda araştırmaların gereksiz tekrarı etik dışı olarak kabul edilmektedir. Bu ancak araştırmalarda elde edilen bilgilerin, pediatrikte kullanılan tıbbi ürünlere ilişkin ilgili mevzuata uygun olarak, araştırmacılara ve kamuya açıklanmasıyla önlenabilir.

16.1. Pediatrik araştırmaların yayımlanması ve sonuçlar

Pediatrik tıbbi ürünlerin geliştirilmesi amacıyla yapılan klinik çalışmalarda, elde edilen bilgilerin bir kısmının kamuya açıklanması koşulu getirilmiştir. Pediatrik klinik çalışmalar sistematik olarak kayıt altına alınır, olumsuz olanlar dahil sonuçlar yayımlanır ve literatür bütünlüklü olarak analiz edilirse benzer amaçlı, benzer çalışmaların saptanması sağlanacak, böylelikle çocuklarla yapılan çalışmaların gereksiz tekrarı önlenmiş olacaktır.

Etik Kurullar, araştırmacıların bağımsız yayın çıkarmasını engelleyen pediatrik protokolleri kabul etmemelidir; söz konusu yayınların ne zaman çıkarılacağı ilgili protokollerde belirtilmelidir.

17. Advers reaksiyonlar ve bildirimleri

Pediatrik araştırmalarda advers reaksiyonların bildirilmesine ilişkin kural ve

yükümlülükler, yetişkinlerle yapılan çalışmalardakilerle, klinik araştırmalarda gözlenen ciddi advers reaksiyonların bildirilmesiyle aynıdır. Yetişkinlerin verilerinin çocukların güvenliğine ilişkin öngörü değeri yetersiz olduğu için, hedef organlar ve yetişkinlerde beklenene göre farklı reaksiyon türleri ve reaksiyon şiddetleri raporlarda yer alabilir. Yıllık güvenlilik raporunda, araştırma konusu araştırma ürününün çocuklarda kullanılmasıyla ilgili özel bir advers reaksiyon değerlendirmesine yer verilmelidir. Ebeveynler/yasal temsilciler ve bakıcıların bu advers reaksiyon ve olayları zamanında araştırmacılara bildirmeleri gerektiği kendilerine önemle açıklanmalıdır. Bu gereklilik özellikle, advers reaksiyonları tanıyacak durumda olmayan küçük çocuklarda öne çıkmaktadır.

18. Çocuklara yönelik teşvik-karşılık

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik gereğince, araştırmaya katılmak için ebeveyne, yasal temsilciye ya da çocuklara hiçbir teşvik verilemez. Ebeveyn ya da yasal temsilci ancak harcadıkları zaman ve yaptıkları masraf için makul bir maddi karşılık alabilirler.

19. Sigorta konuları

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik gereğince, sigorta yaptırılması zorunludur. Çocuklarla yapılan klinik çalışmalarda, özellikle yeni doğanlar için sigorta yaptırılması, sigorta şirketlerinin uzun vadeli mali sorumluluk konusunda sorun çıkarması yüzünden zor olabilir. Sigorta poliçelerinde uzun vadeli etkilere ilişkin mali yükümlülükler geçerli olmalı, yükümlülük süresi sınırlandırılmamalıdır. Etik Kurullar bu konuda, özellikle de çocuğun gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkiler konusunda sigorta poliçelerine özel dikkat göstermelidir.

Tanınmayan kalıtım bozuklukları genellikle kapsam dışı tutulmaktadır.

Tanınmayan kalıtım bozukluklarına bağlı kuşku, beklenmedik, ciddi advers reaksiyonlar sigorta poliçelerinde yer almalıdır.

Sigorta şirketlerinin insanları mevcut koşullarına göre etiketlemesi riskinin önüne geçilmesi için, tıbbi kayıtlar ilgili mevzuatın gizlilik hakkı hükümleriyle korunmalıdır.

20. Etik ihlaller ve İyi Klinik Uygulamalarına (İKU) uymama

Klinik araştırmalarda İKU'ya uyulması zorunludur. Pediatrik araştırmalara özgü olmamakla birlikte, çocuklar savunmasız bir popülasyonu oluşturduğu için etik ihlalleri ve İKU'ya uyulmaması bu alanda özellikle önem kazanmaktadır. Etik ihlalleri ve İKU'ya uyulmaması durumunda Etik Kurullar ve Bakanlığın üstleneceği görevler vardır. İhlaller, hasta güvenliği ve bilimsel değerlerin tehlikeye atılıp atılmadığına, atıldıysa bunun ne ölçüde yapıldığına bağlı olarak kritik, büyük ve küçük olarak ayrılır. Bu ihlallerin önlenmesinde tercih edilen seçenek öğrenim, eğitim ve danışmanlıktır. Etik Kurullar kendilerine böyle bir ihlal ya da İKU'ya uymama bilgisi geldiğinde Bakanlığa

bilgi vermelidir.

İKU'ya uyulduğu yayınlarda açıkça gösterilmeli; etik dışı yollarla yürütülen çalışmaların sonuçları, etik dışı yönlerin tanımlandığı net uyarılarla açıklanmalıdır. Çalışmaların gereksiz tekrarını önlemek ve gelecekte gönüllüleri korumak için bu tür çalışmalara ilişkin bilgilere gerek vardır. Bir ruhsat başvurusunda İKU'ya uygun olmayan veriler bulunuyorsa verilerin kalitesi, araştırmanın bulguları ve ruhsatın geçerliliği incelemeye alınmalıdır. İKU'ya uygun veri dizisinin tamamında ve kimi durumlarda İKU'ya uygun olmayan verilerle karşılaştırmalı olarak duyarlılık analizi yapılmalıdır. Çalışmanın genel güvenilirliği sorgulanmalıdır.

21. Pediatrik araştırmanın planlanmasında dikkate alınacak konular listesi:

1. Araştırmada yanıtlanacak sorunun tanımlanması ve bilimsel geçerliliği,
2. Çocuklarla ve önerilen yaş gruplarıyla gerçekleştirilecek araştırmanın gerekçesi,
3. Bireye doğrudan fayda ya da gruba faydanın kanıtı,
4. Araştırmadan sorumlu araştırmacının ve ekibinin yeterlilik düzeyi,
5. Özel olarak uygulanan proje alanında, genel olarak da pediatrik araştırmalarda kalifiye ve deneyimli olması gereken kurumun ya da birinci derece sağlık hizmetlerinin altyapısı,
6. Pediatrik klinik araştırmalarda ön koşul olan klinik öncesi güvenilirlik ve etkililik verileri (araştırma broşürü, mevcut literatür),
7. Yetişkinlerle yapılan çalışmaların, varsa klinik bulguları (literatür, araştırma broşürü),
8. Araştırmanın türü ve fazı,
9. Plasebo ya da aktif kontrol kullanımı,
10. Tıbbi ürünlerin yaşa uygun formülasyonları,
11. Uç noktaların yaşa uygun ölçek ya da ölçümleri (acı ölçeği gibi),
12. Araştırmanın tasarımı ve araştırmanın sorusuyla bağlantılı olarak biyometrik planlama,
13. Çocuk/hasta temsilcileri tarafından kontrol edilmiş tasarım uygulanabilirliği ve bilgilendirme formları,
14. Araştırmaya dahil edilme ve edilmemesi kriterleri,
15. İstatistiksel yöntemler,
16. Araştırmanın sonlandırılmasına yönelik kriterler,
17. Bağımsız Veri İzleme Komitesi oluşturulması dahil, güvenlik önlemleri,
18. Destekleyicinin işlerlik kazandıracığı uygun farmakovijilans yöntemleri,
19. Araştırmanın riskleri, acı, korku, sıkıntı,
20. Klinik araştırmaya alınan çocuklara yönelik olası risklerin (gerçek ve kuramsal) elde edilmesi beklenen faydalara karşı değerlendirilmesi,
21. Klinik araştırmadan beklenen fayda / risk dengesinin pozitif olması,
22. Yasal temsilciler için kapsamlı ve anlaşılır bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve bilgilendirme formları,
23. Çocuklar için yaşa özgü, anlaşılır bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve bilgilendirme formları,

24. Verilerin kişilerin kimliğini yansıtmaması ve araştırmaya katılan çocuk ve ailesiyle ilgili kişisel bilgilerin gizliliği,
25. Çocuk katılımcılar için sigorta,
26. Varsa, diğer Etik Kurulların uluslararası çok merkezli araştırmalara ilişkin görüşleri,
27. Çalışma sonuçlarının yayımlanması,
28. Gerekli durumlarda araştırmada kullanılan ilaçların kullanımının devam etmesi.

22. Pediatrik klinik araştırmalarda kullanılacak olan bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna ilişkin bilgiler

Ebeveyne ve çocuklara verilecek bilgilendirme formları ayrı olmalıdır: Formların içeriği özlü, dili anlaşılır (teknik terimler kullanılmamalıdır) ve yaşa uygun (soyut kavramlardan, birden çok seçenekten kaçınılmalıdır) olmalıdır. Bilgilendirme formlarındaki yaşa özgü farklılıklar gereken en düşük sayıda tutulmalı, böylelikle önemli ölçüde farklı anlatım ya da sunuma yer bırakılmalıdır. Buna ek olarak bilgilendirme formlarıyla gereksiz sıkıntıya yol açılmamalıdır.

Çok merkezli araştırmalarda bilgilendirme formları tüm merkezler için uyumlulaştırılmalı, çok uluslu çalışmalarda da benzer yaş gruplarına yöneltilmiş olmalıdır.

22.1. Bilgilendirme formlarında ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarında yer alması önerilen konuların listesi:

1. Araştırmanın amacı nedir?
2. Neden ben seçildim?
3. Katılmak zorunda mıyım?
4. Katılırsam bana ne olacak?
5. Tazminatlar nelerdir?
6. Ne yapmam gerekecek?
7. Test edilen ilaç ne ilacı?
8. Tanı ya da tedavi alternatifleri nelerdir?
9. Katılmanın olası zarar ya da riskleri nelerdir?
10. Uygulanacak tedavilerin katılımcılar üzerinde ne gibi yan etkileri olabilir?
11. İyonlaştırıcı radyasyon uygulanacak mı, hangi yönetmelikler geçerli?
12. Doğmamış çocuğa zarar verme olasılığı bulunuyor mu?
13. Katılmanın olası faydaları nelerdir?
14. Araştırma durdurulursa ne olur?
15. Sorun çıkarsa ne olur?
16. Araştırmaya katıldığım gizli tutulacak mı?
17. Araştırmayı sürdürmek istemezsem ne olur?
18. Araştırmadan çıkmak istersen seçeneklerim nelerdir?
19. Bu işte kendi doktorumun/aile doktorumun rolü var mı?
20. Vücudumdan alınan örneklerle ne yapılacak?

21. Genetik test yapılacak mı?
22. Araştırmanın bulgularıyla ne yapılacak?
23. Araştırmayı kim organize ediyor, kim finans sağlıyor?
24. Araştırmayı kim inceledi, sonuçları nedir?
25. Bilgi almak ya da şikayetler için bağlantı bilgileri

Çocuğa ve gerekirse ebeveyne, yasal temsilciye araştırmanın ana ilkelerini ve özellikle de bağlantı bilgilerini içeren araştırma alarm ve bilgi kartları verilmelidir.

23. Risk düzeyleri örnekleri

Tablo 1.'de bir çalışmada yapılan ölçümlerin risk değerlendirme örnekleri yer almaktadır. Bu değerlendirme kesin değildir; çünkü çocuğun içinde bulunduğu koşullar risklerin değerlendirilmesini etkilemektedir. Örneğin santral venöz yolun bulunması hem acıyı hem de kan alımının invazivliğini azaltır; ama bir yandan da enfeksiyon ve aşırı kan kaybı riskini arttırır.

Kimi ölçümlerde (* işaretli olanlar dahil ama onlarla sınırlı olmayacak biçimde) risk değerlendirmesi, bu tür koşullara ve çalışmada kullanıldığı bağlama çok bağlı olmaktadır. Ayrıca, ölçüm sıklığının artması ve ilgili organlardaki hasara yatkınlıkla da risk düzeyi yükseltmektedir. Tabloda önerilen kategoriler ölçümün bir kez ya da çok sık yapıldığı durumlar için geçerlidir. Bu örneklerde ölçümlerin en yüksek mesleki standartlara göre yapıldığı varsayılmıştır.

Tablo 1. Risk düzeylerine örnekler

Risk yok ya da minimum risk	Minimum riskte küçük artış
-Anamnez alma	-Endoluminal ya da
-Klinik muayene	suprapubik sondayla idrar
-Oksolojik ölçümler	toplama
-Tanner evreleri	-Arteriyal ponksiyon
-Davranış testi	-Umblikal kateter
-Psikolojik test*	-pH ölçümü
-Yaşam kalitesi değerlendirmesi	-Nazogastrik tüp takılması
-Venipunktür*	ve kullanımı
-Topuktan kan alma	-Transkutan oksijen ya da
-Parmaktan kan alma*	karbondioksit basıncının
-Subkutan enjeksiyon	monitörizasyonu
-Torbaya idrar toplama*	-Elektrofizyolojik ölçümler
-Solunum havasının nemini toplama	(uyarımla)
-Tükrük ya da balgam toplama	-Egzersiz testleri

<ul style="list-style-type: none">-Saç örneği alma-Tıbbi tedavinin parçası olarak vücuttan doku örneği alma*-Topikal analjezi*-Gaita testleri-Biyoempedansmetre-Transkutan oksijen saturasyonu monitörizasyonu (puls oksimetri)*-Kan basıncı monitörizasyonu-Elektroensefalografi-Elektrokardiyografi-Görme/işitme testleri-Oftalmoskopi-Timpanometri-Akciğer işlev testleri (pik akımı, dışarı verilen NO, spirometri)-Oral glukoz tolerans testi-Ultrason taraması-Dijital amplifikasyonlu göğüs ya da kol-bacak röntgeni*-Kararlı izotop muayenesi	<ul style="list-style-type: none">(ergometri, spiroergometri)-Yüksek volümlü pulmoner işlev testi (bebeklerde)-Periferel damar yolları-Polisomnografi-Açlık koşulları (\geq yemek)-Omurilikten sıvı çekme (CSF)-Kemik iliği aspirasyonu-MRI taraması-Dijital amplifikasyonlu göğüs ya da kol-bacak röntgenleri dışındaki röntgen çekimleri-CT taraması*- Röntgenli DEXA kemik yoğunluğu ölçümü- Kontrast madde kullanımı- Parasentez- Deri punch biyopsisi- Hava yolu ya da deri hiperreaktivite yükleme testi
---	---