

1. GİRİŞ

Bu kılavuzda doğumdan, yasal sorumluluğun doğduğu erişkinlik dönemine kadar çocuklarda yapılan klinik araştırmaların çeşitli etik boyutlarına ilişkin öneriler yer almaktadır. Bu öneriler klinik araştırmalara katılan tüm çocukların korunmasına katkıda bulunmak üzere hazırlanmıştır.

Pediyatrik popülasyonun (tüm pediyatrik yaş gruplarını anlatmak için bu terim kullanılmıştır, popülasyonun doğumdan 18 (on sekiz) yaşına kadar olan bölümünü ifade eder) araştırmaların risklerine karşı korunması büyük önem taşımaktadır. Ancak koruma, araştırmaların getireceği faydaların bu gruptan esirgenmesi sonucunu doğurmamalıdır.

Genel olarak çocuklar onay verebilir durumda değildir ama yaşlarına uygun bilgi verilmesi yoluyla rızalarının alınması gerekir.

Etik kurullar, çocuklarda yapılan araştırmaların fayda ve risklerinin dengelenmesi için çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının görüşünü almalıdır ve kararda mutlaka çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının olumlu görüşü ve buna dair imzası yer almalıdır.

Çocuklar üzerindeki araştırmalar ancak pediyatrik deneyime sahip, yetişmiş araştırmacılarca gerçekleştirilmelidir.

Acı, sıkıntı, korku ve ebeveynlerden ayrı tutulma olguları önlenmeli, kaçınılmaz durumlarda en alt düzeye indirilmelidir.

Tüm pediyatrik yaş grupları içinde yeni doğanlar çok daha dikkatle incelenmeyi gerektirmektedir.

2. AMAÇ

Bu kılavuzla, ilgili mevzuat hükümleri kapsamına giren klinik araştırmaların gerçekleştirilmesindeki çeşitli etik yaklaşımlara ilişkin önerilerde bulunulması amaçlanmıştır. Klinik araştırmaların yapılması zorunludur. Araştırmalar, çocukları dâhil, bozuk sağlık durumlarının iyileştirilmesinde ve tedavisinde gelişme kaydetmeyi, hastalıkların önlenmesini ve tanımlanmasını amaçlamalıdır.

Çocuklardan yaşlılara kadar tüm yaş gruplarında aynı etik ilkeler geçerlidir.

Çocukların korunmasına yönelik ilgili mevzuatta belirtilen özel hükümler ve koşullarda çocuklar üzerinde araştırmalar yapılmasına gerek olduğu kabul edilmektedir.

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 aşılarda dâhil, tüm tıbbi ürünlerin yaygın kullanıma geçirilmeden önce bilimsel olarak test edilmesi gerekir. Bu ancak çocuklar için önemli klinik değer oluşturabilecek tıbbi ürünlerin bütünlüklü olarak araştırılmasıyla sağlanabilir. Bu amaca hizmet eden klinik araştırmaların, gönüllülere olası en iyi korunmayı sağlayacak koşullar altında gerçekleştirilmesi gerekir. Bu nedenle klinik araştırmalarda çocukların korunmasına yönelik kriterlerin oluşturulması gerekmektedir. Tüm gelişim aşamalarında ve her yaşta çocuklarla yapılan araştırmalar için özel koruma koşulları tanımlanmalıdır.

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

Klinik araştırma yetişkinlerde yapılabilecek ve çocuklarda yapılması gerekli olmayan bir araştırma ise hak ettikleri özel koruma nedeniyle çocuklar, klinik araştırmalarda gönüllü olmamalıdır. Çocuklar üzerinde araştırma yapılmasının gerekli olduğunun kanıtlandığı durumlarda, genel olarak içlerinden en az savunmasız olanlar yani yaşça daha büyük olanlar araştırmaya dâhil edilmelidir. Bir klinik araştırmaya çocukların alınması yönünde zorunluluk varsa, bu araştırmaya dâhil edilecek pediatrik popülasyonun alt kümelerinin seçimi, test edilecek ilacın olası hedef popülasyonuna, ekstrapolasyon olasılığına ve bu yaklaşımın bilimsel geçerliliğine dayandırılmalıdır.

Bu kılavuzda yer alan öneriler, ilgili mevzuata uygun olarak etik ilkeleri bir araya getirmeyi amaçlamaktadır.

3. KAPSAM

Bu kılavuzla Türk Ceza Kanunu, Türk Medeni Kanunu, Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu ve ilgili diğer mevzuatta belirtilen yükümlülüklerle uyulması koşulu ortadan kalkmamaktadır.

Bu kılavuzda belirtilen önerilerde ticari ve ticari olmayan araştırma ayrımı bulunmamakta olup, pediatrik popülasyonda yapılan tüm araştırmaları kapsamaktadır.

Kılavuzda yer alan önerilerle, savunmasız ve bilgilendirilmiş gönüllü oluru veremeyen çocukların onurunun, esenliğinin ve haklarının iyileştirilmesine ve korunmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Çocuklarla gerçekleştirilen klinik araştırmalar, hem bu savunmasız popülasyona olası en iyi korumayı sağlayan koşullar altında gerçekleştirilmeli hem de çocukların araştırmalardan yararlanma hakları tanınmalıdır.

4. ETİK İLKELER VE TEMEL HAKLAR

Bu kılavuzda değinilen etik ilkeler, güncel Helsinki Bildirgesi, Birleşmiş Milletlerin Çocuk Haklarına Dair Sözleşmesi, Biyoetik ve İnsan Haklarına İlişkin Evrensel Deklarasyon (UNESCO, 2005), İnsan Genomu ve İnsan Haklarına İlişkin Evrensel Deklarasyon (UNESCO, 1997), İnsan Genetik Verilerine İlişkin Uluslararası Deklarasyon (UNESCO, 2003), 1948 tarihli İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi, Biyoloji ve Tıp Uygulamalarında İnsan Hakları ve Onurunun Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi, yürürlükte olan İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu gibi belgelerde belirtilen ilkelerdir.

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

5. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR SÜRECİ

5.1. Kanuni temsilci bilgilendirilmiş olur verirken aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurulmalıdır.

5.1.1. Çocuk yasal bağlayıcılığı olan bir izin veremeyeceği için, ebeveyn ya da kanuni temsilciden çocuk adına bilgilendirilmiş olur istenmelidir. İlgili mevzuat gereğince bir çocuğun klinik araştırmaya alınmasından önce çocuk rızasını açıklama yetisine sahip ise kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vesayet altında ise vasisinin, ilgili mevzuat uyarınca bilgilendirildikten sonra yazılı olarak olurunun alınması gerekmektedir.

Ebeveyne ya da kanuni temsilciye araştırmanın amacı, olası riskleri ve faydaları, araştırmanın yürütülmesinden sorumlu araştırmacıların adları, temel mesleki bilgileri (eğitim, iş deneyimi gibi) ve araştırmayla ilgili ayrıntılı bilgi alınabilmesi için 24 (yirmi dört) saat ulaşılabilir telefon hakkında bilgi vermelidir. Ebeveyn veya kanuni temsilciye, çocuğun klinik araştırmaya alınmasıyla ilgili fayda ve riskleri değerlendirmesi için yeterli süre ve bilgi verilmelidir. Çocuklarının durumu karşısında deneyimleri yoksa bu bilgiler verilirken ebeveynin duyabileceği korku ve belirsizlik duygularının dikkate alınması büyük önem taşır. Bununla birlikte ebeveyn veya kanuni temsilci verilecek izinin etkilerini düşünmek üzere daha ayrıntılı ve net bilgiye dolayısıyla daha çok zamana gerek duyabilir, çünkü kişinin kendi sorumluluğunu üstlendiği yetişkin çalışmalarının tersine burada çocuğun tüm sorumluluğunu onlar üstlenmektedir.

5.1.2. Sorumlu araştırmacı veya hekim ya da dış hekimi olan araştırmacı, bilgilendirilmiş olur isterken ebeveyn veya kanuni temsilci üzerinde baskı uygulamamalıdır:

5.1.2.1. Çocuğun araştırmaya alınmasında mali teşvik olmamalıdır. Tazminat ve masraflar dışında hiçbir mali teşvik önerilmemelidir.

5.1.2.2. Ebeveyn veya kanuni temsilci yazılı olarak verilmiş olsa bile bilgilendirilmiş gönüllü oluru geri çekme olanağından haberdar edilmelidir.

5.1.2.3. Ebeveyn veya kanuni temsilciye araştırmaya katılmayı kabul etmemesinin ya da araştırmadan çıkmasının, çocuğun tedavisini olumsuz etkilemeyeceği konusunda güvence verilmelidir.

5.1.2.4. Ebeveyn veya kanuni temsilciden izin alınırken, aynı zamanda çocuğun rızası da istenmelidir.

5.1.3. Özellikle kronik hastalıklarda, nadir hastalıklarda ve akut ağır hastalıklarda ya da ebeveynin eğitim düzeyinin düşük olduğu durumlarda ebeveyn ile hekimler arasındaki ilişkilerde, ebeveynin yükümlülüklerini anlamaması ve duygusal açıdan boyun eğme riskleri oluşur. Üstelik bu durum iki tarafça da algılanmayabilir. Sorumlu araştırmacı veya hekim ya da dış hekimi olan 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.

5.1.4. 16-18 yaşlarındakilerden, ebeveyn veya kanuni temsilcisinin vereceği olurun yanı sıra izin verme ehliyetine sahip her insan gibi yazılı olarak bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınması gerekir.

5.2. Araştırmanın başında onay ve araştırma sırasında izin ve onayın devamı sırasında aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

5.2.1. İlgili mevzuata uygun olarak bilgi verilmeli ve hem kanuni temsilcinin onayını hem de çocuğun rızasını almak için yeteri kadar süre tanınmalıdır.

5.2.2. Onay sürecinin dinamik ve sürekli bir süreç olduğunun bilinmesi önemlidir. Bu nedenle çocuğu çalışmaya dâhil etmeden önce onay alınmalı ve araştırma sırasında da süreklilik içerecek biçimde korunmalıdır. Bunu sağlamak için, örneğin her tekrar vizitinde durum kısaca görülebilir. Bu sürecin tıbbi kayıtlarda ya da benzeri sistemlerde belgelendirilmesi önerilmektedir. Bu görüşmeler çocuk, ebeveyn ve sorumlu araştırmacı veya hekim ya da dış hekimi olan 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.

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

5.2.4. Ender görülmekle birlikte araştırma sırasında kanuni temsilcinin değişmesi durumunda bilgilendirilmiş olur en kısa zamanda yeniden istenmelidir.

5.3. Onayın geri çekilmesi durumunda aşağıdaki hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir:

5.3.1. Tüm durumlarda ebeveyn veya kanuni temsilcinin klinik araştırmaya katılmayı reddetme ve verdikleri bilgilendirilmiş olur neden göstermeksizin kaldırma haklarının olduğu açıklanmalıdır. Ebeveyn veya kanuni 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, ilgili kişi açısından hiçbir yükümlülüğe ya da ayrımcılığa da yol açmamalıdır.

5.3.2. Çocuğun klinik araştırmalara katılması için bilgilendirilmiş olur veren kanuni temsilcilere (klinik açıdan, örneğin genel anesteziyle yapılan ameliyatlardaki gibi uygunsuz bir durum yaratmadıkça) çocuğun araştırmadan istendiği zaman çekilmesi kararını verebilmesi için araştırmacının gelişim sürecini izlemesi olanağı tanınmalıdır. Körlenmiş bir çalışmadan çıkıldığında ebeveyn veya kanuni temsilci çalışmanın gelişim sürecini izlemek isterse gerçek verilerin çalışma sona erinceye kadar elde edilmeyeceği bilgisi verilmelidir. Onayın anestezi gibi bir yöntem sırasında kaldırılması durumunda, çocuğun sağlığını tehlikeye atabileceği için söz konusu yöntemin hemen durdurulması mümkün olmayabilir.

5.3.3. Sorumlu araştırmacı veya hekim ya da dış hekimi olan araştırmacının, çocuğun araştırmadan çıkmasından sonra da araştırmayla ilgili olayları bildirme sorumluluğu olduğunun altı çizilmelidir. Buna ek olarak, sorumlu araştırmacı veya hekim ya da dış hekimi olan araştırmacı uygun tedavi ve izleme yapılacağı konusunda güvence vermelidir.

5.4. Çocuğun olur alınırken aşağıdaki hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir:

5.4.1. Çocuk, bilgilendirilmiş olur sürecine olanaklar ölçüsünde ebeveyniyle birlikte katılmalıdır. Çocukların görüşmelere ve karar verme sürecine katılması, onların olgunlaşma dönemlerini gözetten bir yaklaşımdır. Bu süreç için yeterli zaman tanınmalı, ilgili mevzuata uygun olarak bilgilendirilmiş gönüllü olurunun çocuğun iradesini yansıtmasını sağlayabilmek adına ebeveynin ya da kanuni temsilcinin onayı alınmalıdır. Ebeveynin çocuklarının

korunmasındaki merkezi rolleri tanınmalıdır. Ebeveyn ayrıca araştırma hakkında bilgi aldıktan sonra ve sorumlu araştırmacı veya hekim ya da dış hekimi olan araştırmacıyla buluşmadan önce çocuklarıyla kendi başlarına görüşmek isteyebilir.

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

5.4.3. Kanuni temsilciden alınan bilgilendirilmiş olurun yanı sıra rıza alınması da önerilmektedir. Çocuğun onayı alınamıyorsa, bu durumun ebeveyn veya kanuni temsilci ve bilgilendirmeyi yapan hekimin imzalarını taşıyan izin formunda gerekçesiyle belgelendirilmesi önerilmektedir.

5.4.4. Kanuni temsilcinin bilgilendirilmiş oluru ile desteklenmedikçe, tek başına çocuğun rızası araştırmaya katılım için yeterli değildir.

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

5.4.6. 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 alınmalıdır. Çocuğun istekleri gözetilmelidir. Çocuk gerekçe göstermesi için zorlanmamalıdır. Herhangi bir zarar ya da etki görmeksizin nedeni ne olursa olsun istediği zaman araştırmadan özgürce çıkabileceği çocuğa anlatılmalıdır.

5.4.7. Çocuğun bilgilendirilmesi ve rızasının alınması süreçleri araştırmanın başlatılmasından önce net biçimde tanımlanmalı ve her çocuk için 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.

5.4.8. Yaş gruplarına ve erişkinlik düzeyine göre rıza veya olur alma işlemi asgari olarak aşağıdaki gibi olmalıdır:

5.4.8.1. Doğumdan 3 yaşına kadar olan çocuklar: Bu yaş grubunda çocuğun rızasının veya olurunun alınması olanaklı değildir, araştırmanın anlaşılması beklenmemelidir.

5.4.8.2. 3 yaşından itibaren çocuklar: Bu yaş grubunda kabul etme yeteneği yeni yeni gelişmektedir. Çocuğun belli ölçüde anlama yeteneği varsa (okulöncesi çocuklar), bilgi verildikten sonra olur alınamaz 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.

3-4 yaşlarındaki çocukların fedakârlık ifadesini belli düzeyde anlayabildiği kabul edilmektedir. Çocuklar 9 yaşından itibaren bir araştırmanın fayda ve risklerini anlayabilmekte, ancak soyut bilgileri anlamakta zorlanmaktadır. Çocuklara yönelik bilgi formları kaleme alınırken bu durum dikkate alınmalıdır. 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 (6-7 yaşları), yani okuyup yazabiliyorsa rızasının tercihen yazılı olarak alınması ve bu rızanın izlenebilir kılınması büyük önem taşımaktadır.

5.4.8.3. 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 kanuni temsilci tarafından özel olarak sürekli korunma gereksinimi arasında bir denge bulunmalıdır. Ergenlerin belirli koşullar altında bağımsız kararlar verebildikleri sayısız yayında ortaya konmuştur. İlgili mevzuatta belirtilen hükümlere aykırı olmamak koşulu ile bu kararlara uyulması gerekmektedir. Daha küçük yaş gruplarında olduğu gibi burada da bireysel yetenek, gelişmekte olan kavrama yeteneği ve önceki yaşam veya 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 dikkate alınmalıdır. 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.

5.4.9. Çocuk ile ebeveyn ve kanuni temsilci arasındaki görüş farklılıklarını anlamak ve bunları gözetmek için elden gelen çaba gösterilmelidir. Çocuğun güçlü ve kesin itirazlarına saygı gösterilmelidir.

6. PEDİATRİK POPÜLASYONDA YÜRÜTÜLEN KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ETİK KURULLARIN YAPISI

6.1. Söz konusu klinik araştırmalar ilgili mevzuatta belirtilen hükümler doğrultusunda oluşturulmuş etik kurullar tarafından incelenmelidir.

6.2. Türk Ceza Kanunu ve ilgili mevzuatta her yaş grubundan çocuklarla yapılan 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, bu durumda etik kurul kararına ek olarak kararını belirten imzalı bir görüş oluşturmalıdır.

6.3. Etik kurulda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bulunmuyorsa veya var olan çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının araştırmayla ilişkisi var ise, etik kurul kararına ek olarak mutlaka çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının görüşü eklenmelidir.

6.4. Etik kurul, araştırmayla ilgili klinik, etik, psikolojik ve sosyal problemler konusunda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekim tarafından, dış hekimliği ile ilgili araştırmalarda ise çocuk dış hekimliği alanında doktora veya uzmanlığını almış bir dış hekimi tarafından bilgilendirilir ve protokol bu yönde değerlendirilir.

6.5. Özel görev statüsüyle danışmanlık hizmeti veren çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları dâhil olmak üzere etik kurulun tüm üyeleri çalışmanın destekleyicisinden, araştırmacıdan ve önerilen araştırmadan bağımsız olmalıdır.

6.6. Danışılan uzmanlarla etik kurul üyelerinin yeterlilikleri ve uzmanlıkları belgelendirilmeli ve bunlar istendiği takdirde bildirdikleri görüş belgesine eklenmelidir.

6.7. Etik kurul hem ilk protokolün incelenmesi hem de sonradan protokolde yapılacak değişiklikler sırasında çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarından yararlanmalıdır.

6.8. Pediatrik popülasyonda yapılan klinik araştırmalarda alınan danışmanlık örnekleri aşağıdaki gibidir:

6.8.1. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, pediatri etiği uzmanı, pediatri alanında çalışmış tıp doktoru farmakolog, yetkin pediatri hemşireleri ya da psikologlarından bu tür araştırmalarda danışman olarak yararlanıla bilinir. Uzmanların bu yeterliliklerin yanı sıra pediatri alanında en azından birkaç yıllık deneyime ve benzer yaş gruplarındaki çocuklarla yapılan klinik araştırmalarda doğrudan deneyime de sahip olmaları gerektiği, örneğin sorumlu araştırmacının veya hekim ya da dış hekimi olan araştırmacının benzer yaş gruplarındaki çocuklarla yapılmış çalışmalarda bulunmuş olması önerilmektedir.

6.8.2. Bu nitelikleri haiz bir uzmanın bulunmaması durumunda gereken uzmanlık bilgileri, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının katkısıyla edinilebilir. Etik kurul, yararlandığı uzmanlığı belgelendirilmeli ve kayıtlarına almalıdır.

6.9. 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.

6.9.1. Araştırmanın yine aynı amaçla daha önce yapılmış çalışmaların tekrarı olup olmadığına - ki bundan kaçınılmalıdır- bakılmalıdır.

6.9.2. Çocukların korunması ve güvenliği garanti altına alınmış olmalıdır (risk, korku, acı ve sıkıntının en alt düzeye indirilmesi dâhil) ve araştırmanın gerçekleştirildiği tüm merkezlerde çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının bulunması sağlanmalıdır.

6.9.3. Amaçlarına ulaşılması açısından çocukların araştırmaya alınmasına ve yaş gruplarının seçimine yönelik gerekçe bulunmalıdır. Yaş gruplarına bağlı olarak araştırmaya dâhil edilme veya edilmeme kriterleri arasında gebelik testinin dâhil edilmesi gerekebilir.

6.9.4. Araştırma ürünün çocuklarda kullanımından önce gereken klinik dışı veriler alınmış olmalıdır.

6.9.5. Araştırma konusu tıbbi ürüne ilişkin mevcut bulguların (ilgili yayınlar dâhil) ve ürün üzerinde yapılan deneysel çalışmaların kapsamlı incelemesi bulunmalı, bunlar başlangıç hipotezini, güvenirliği ve beklenen faydanın değerlendirmesini, ayrıca araştırmaya dâhil edilecek çocukların yaş grubunu doğrulamak üzere gözden geçirilmelidir.

6.9.6. Araştırmanın performans kalitesi sonuçların yorumlanabilir olmasını sağlayacak nitelikte olmalıdır. İzleme, denetleme ve kalite güvence konuları tanımlanmalıdır.

6.9.7. Araştırmada araştırma ürünlerinin yaşa uygunlaştırılmış formülasyonları kullanılmalıdır.

6.9.8. Protokolde aksi bildirilmedikçe çocuklarla yapılan klinik araştırmaların yürütülmesinde bağımsız veri izleme komitesi olduğu belirtilmelidir. Bulunmadığı durumlarda etik kurul veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bu komitenin oluşturulmasını talep edebilir.

6.9.9. Protokolde, aleyhte olanlar dâhil sonuçların makul bir sürede sistematik ve bağımsız olarak yayımlanmasını düzenleyen hükümler bulunmalıdır.

6.9.10. Etik kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, araştırmaya alınan çocukların sağlık ve esenliklerinin korunması amacıyla, araştırmanın destekleyicisinin, araştırmanın risk/fayda dengesini düzenli olarak izlemesini ve incelemesini sağlamalıdır.

6.9.11. Randomize çalışmalarda, çalışmanın başlangıcında bir denge unsuru bulunmalı, katılımcıların hiçbirine mevcut tedavilerden daha düşük nitelikli olduğu bilinen bir tıbbi bakım uygulanmamalıdır.

7. PEDİATRİK POPÜLASYONLA YÜRÜTÜLEN KLİNİK ARAŞTIRMALARIN TASARIMI

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

7.2. Yapılacak araştırmaların geçerliliğini sağlamak için araştırma tasarımının araştırmaya alınacak yaş gruplarından (yaşça büyüklere ya da ergenlere) hastalara ya da hasta temsilcilerine danışıldıktan sonra biçimlendirilmesi önerilmektedir.

7.3. Araştırmaya alınacak çocuklarda yaş grubu seçimlerinin yanı sıra belirli genetik özellikler (örneğin G6PDH eksikliği) taşıyan alt kümelerin dâhil edilmesi (ve olasılıkla saptanması) konusunda da özel dikkat gösterilmelidir. Genetik çeşitlilik ilaç metabolizmasında, klinik ilaç yanıtlarında ve beklenen advers reaksiyonlarda önemli farklılıklar oluşturabilir.

7.4. 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.

7.5. Açık çalışmalarda olanaklar ölçüsünde (örneğin ürünün uygulama şeklindeki farklılıklar yüzünden maskeleye yapılamıyorsa) değerlendirmenin maskelenmesi koşulu yer almalıdır. Pek çok durumda değerlendirme, yani sistematik inceleme ve belgelendirme süreci, anne-babaların ya da hastanın bakımıyla ilgili başkalarının değerlendirmesine dayanır. Yapılabiliriyorsa, çocuğun değerlendirmesi de alınmalıdır.

7.6. Etkililiğin gösterilmesine yönelik kontrollü olmayan çalışmalardan ilke olarak kaçınılmalıdır. Bu tür çalışmalar, ileriye dönük değilse ya da önceden tanımlanan alt kümelerle yapılmıyorsa, güvenirliğin gösterilmesinde fazla faydalı olmamaktadır. Nadir hastalıkları olan çocuklarla yapılan çalışmalarda, yaygın hastalıkları olanlarla yapılan çalışmalardaki metodoloji standartları uygulanmalıdır. Alternatif tasarımlar ya da analizler gerekçelendirilmelidir. Bu tür çalışmalar ruhsatlandırmaya yönelik veri sağlamak amacıyla yapılacağında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ile birlikte karar verilmesi önerilmektedir.

7.7. Çocuklarla yapılan çalışmaların kapsamı olabildiği kadar dar, ama doğru istatistiksel güçle, doğru gereken etkililiğin gösterilmesine yetecek büyüklükte olmalıdır. Az sayıda çocukla yapılacak çalışmalarda karar, çok sayıda çocukla ama minimum invaziv yöntem uygulanarak yapılacak çalışmalarla fayda/risk analiziyle bağlamında karşılaştırılarak verilmelidir. Klinik araştırmanın genişliğini sınırlamak için uyarlamalı tasarım ya da başka tasarımlar kullanılabilir.

7.8. Plasebo ve kontrol gruplarının kullanımı denge unsuruna dayandırılmalı, çalışmada araştırılan koşullara uygun olmalı ve bilimsel yolla gerekçelendirilmelidir.

7.8.1. Plasebo kullanımı: Çocuklarda plasebo kullanımı yetişkinlere göre daha sınırlıdır. Özellikle ciddi ve yaşamı tehdit eden koşullarda etkili tedavinin önüne geçiyorsa, plasebo kullanılmamalıdır. Pediatrik çalışmalar dâhil, plasebo kullanımına bilimsel nedenlerle sıklıkla gerek duyulur. Yetişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da plasebo kullanımına hastalığın tedavi edilebilirliğe ilişkin bulguların olmadığı ya da plasebo etkisinin değişken olduğunun (ağrı, saman nezlesi gibi) bilindiği durumlarda izin verilebilir. Etkili tedavi lehine bulgular arttıkça, plasebo kullanımının etik gerekçeleri zayıflar. Plasebo kullanımı tedavinin olmayışı anlamına gelmez, sözcelimi standart tedaviye ek olarak plasebo kullanılabilir. Plasebo kullanımı her durumda, özellikle de ciddi ya da hızlı seyreden hastalıklarda maruz kalma etkisini en aza indirmek ve telafisiz zararı önleyecek önlemlerle ilişkilendirilmelidir. Uygun görülürse kurtarma tedavisi (hasta tanımlı bir düzeye ulaşır ulaşmaz, tehlike ya da sıkıntıları önlemek üzere, çalışmada kullanılan ilaçlara ek olarak uygulanan, örneğin ağrı tedavisi gibi tedaviler) ve çıkış yöntemleri (çalışma sırasında klinik tabloları kötüleşen ya da tanımlı bir düzeye ulaşamayan gönüllülerin çalışmadan derhal çıkarılması) 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 ya da hastalığa karşı yaygın olarak kullanılan tedavinin etkisinin, istenmeyen advers reaksiyonların fazlalığı nedeniyle kuşkulu bulunduğu, riskleri faydalarından çok daha fazla olabilecek durumlarda, plasebo karşılaştırmacı olarak kabul edilebilmektedir. 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. Plasebonun pediatrik klinik araştırmalarda kullanılması tartışması, klinik araştırmalarda kullanılmaması tartışması kadar önemlidir.

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

7.8.3. Çocuklarda ülkemizde ruhsatı olmayan tıbbi ürünler (referans) kullanılarak 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.

7.8.4. Çocuklarda radyoizotop içeren tıbbi ürünler kullanılarak yapılan klinik araştırmalar: Radyoizotopların tedavi için gerekli olduğu durumlar dışında, radyasyon etkisini önlemek üzere kararlı izotop kullanılmalıdır.

8. ACI, SIKINTI VE KORKUNUN EN AZA İNDİRİLMESİ

8.1. 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 çocukta alınacak kan örneği sayısını azaltabilir.

8.2. Ebeveyn ve kanuni temsilci 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 kaçınılmalıdır. 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, biyopsi, lomber ponksiyon, örnek alma, yaralı ya da travmalı kol ve bacaklarla diğer uzuvlarda muayene tekrarları, endotrakeal intübasyon, hava yolunun temizlenmesi, oral ya da nazal tüp takma. Bunun yanında, sedasyon gerektiren durumlarda izleme uygulanmalı, yöntemler için gereken uygun sedasyon düzeyi korunmalıdır.

8.3. 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 kanuni temsilcilerle) hem de çocuklara 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.

8.4. Korku duygusu mümkünse önlenmeli, mümkün değilse en alt düzeye indirilmeli 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.

8.5. 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.

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

9. RİSK DEĞERLENDİRME VE İZLEME

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

9.2. Risk değerlendirme protokolün değerlendirilmesinde ve araştırmanın yürütülmesinde en önemli aşamadır. Risk, olası zarar (gerçek ya da kuramsal) ya da bir eylemin olası sonuçları olarak tanımlanır. Riskler fiziksel, psikolojik ya da toplumsal olabildiği gibi hemen ya da gecikerek de kendini gösterebilir. Ayrıca, yaş gruplarına göre farklılık gösterebilir. Risk olasılık, büyüklük ve süre açılarından değerlendirilmelidir. Pediatrik çalışmalar genellikle yetişkinlerde dikkate alınmayabilenler de dâhil olmak üzere olası riskler açısından analiz edilmelidir çünkü yetişkin olarak tanımlanmayan çocuklarda ilaç ya da yöntemler advers olaylara yol açabilmektedir. Çalışmadaki risklerin bütünlüklü analizini yapmak, durumu protokolde tanımlayarak ve böylelikle etik kurulun onaylanabilirlik kararını verebilmesini sağlamak sorumlu araştırmacının görevidir.

9.3. Risk değerlendirme test edilen araştırma ürünün ya da kontrolün, kimi durumlarda etkin tedavinin uygulanmamasının ve hastalığın kendisinin risklerinin değerlendirilmesini içerir. Olası zararlar arasında araştırmanın yaygınlaşabilirliği ve zorlayıcılığı, olası zararların şiddeti ve ciddiyeti, advers olay ve reaksiyonların geri dönüşümlülüğü ve bunların önlenebilirliği sayılabilir. Araştırma projelerinin aynı popülasyon üzerinde yoğunlaşması (popülasyonun

üzerinde aşırı çalışma yapılması) da bir başka olası zarardır. Bir birey üzerinde birden çok klinik araştırma yapılması desteklenmemelidir.

9.4. Pediatrik çalışmaların klinik öncesi verilerden ve yetişkinlerden elde edilen bilgilerle bağlantılı zamanlaması da risk düzeyleriyle bağlantılı olabilmektedir, bu durumda araştırmalar ya fazlasıyla erken yapılmakta ya da erişkin verilerinin elde edilmesi beklendiği için çocuklarda etki göstermesi olası tıbbi ürün üzerindeki çalışma gecikmektedir.

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

9.6. Klinik araştırma sırasında çocukların çıkarı ile araştırmanın çıkarının çatıştığı kimi sorunların doğması durumlarına yönelik olarak protokolde bu sorunların, sözelimi tedavinin uygulanmasıyla oluşacak zarar ve bunun karşısında tedavinin durdurulmasıyla oluşacak zarar değerlendirmesi yoluyla 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.

9.7. Risk değerlendirme, olasılıklar bilinmediği için uygulamada zordur. Riskleri etkileyen unsurlar protokolde tanımlanmalıdır. Son olarak, tanımlanan her risk için o riskin önlenmesini, en düşük düzeyde tutulmasını ve izlenmesini sağlayacak önlemler getirilmelidir.

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

9.8.1. Minimum risk: Zarar ya da rahatsızlık olasılığının 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.

9.8.2. Minimum riskte küçük artış

9.8.3. Minimum riskte küçük artıştan fazlası

9.9. Risk düzeyi zaman içinde, çalışma sırasında ve yeni bilgiler ışığında artabilir. Risk sürekli olarak izlenmeli ve protokolde tanımlanmış olmalıdır. Özellikle güvenlik ve kurallara uyulmamasıyla bağlantılı programlı ve programsız analizler için protokolde durdurma kuralları yer almalıdır. Bağımsız veri izleme komitesine başvurulması önerilmektedir. Bu kurulda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları bulunmalıdır. Sözelimi belirli farmakokinetik çalışmalarda bağımsız veri izleme komitesinden yararlanılmıyorsa, bu durum gerekçelendirilmelidir.

9.10. Klinik araştırmanın destekleyicisi, klinik araştırma süresince yılda bir kez ya da talep üzerine, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna ve etik kurula sunacağı güvenlik raporunda, 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 değerlendirmesinin güncel olarak sunulmalıdır.

10. FAYDA VE FAYDANIN ÖLÇÜMÜ

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

10.2. Fayda tedavide ilerleme, tanı ya da ilgili çocuk ya da çocuk grubunda önleyicilik 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, olası ilaç hataları ya da uygunlukla ilgili gelişme sağlanması, tedavi süresinin kısalması ya da klinik açıdan ilgili, yaşa uygun bir formülasyon gibi) elde edilebilir.

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

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

10.5. Aşağıdaki örneklerde risk düzeylerinin, pediatrik popülasyonla yapılan bir çalışma için fayda ile dengede olduğu kabul edilmektedir:

10.5.1. Bireye fayda ya da gruba fayda içeren minimum risk,

10.5.2. Bireye fayda ya da gruba fayda içeren minimum riskte küçük artış: fayda/risk dengesi mevcut alternatif tedavilerin dengesi kadar lehte,

10.5.3. Bireye fayda içeren ve bireyin durumuna yönelik mevcut alternatif yaklaşımlar açısından özellikle lehte olan minimum riskte küçük artıştan fazlası.

11. YAŞ VEYA KİLO VE KAN ÖRNEKLERİYLE İLGİLİ TAYİN YÖNTEM ÇALIŞMALARI

11.1. Çalışma ile ilgili tayin yöntemleri, tetkikler ve kan örneği hacimleri protokolde tanımlanmalı ve gereçlendirilmelidir.

11.2. Tayin yöntemlerinin ve tetkiklerin sayısı ve türleri belirlenirken çalışmaya alınacak çocukların yaşı veya kilosu (gerekirse vücut yüzey alanı) dikkate alınmalıdır. Mümkün olan durumlarda, farmakokinetik çalışmalarda kullanılan alternatif örneklemeler (idrara ya da tükürük örneklemesi) tercih edilmelidir. Kan ve doku tayımlarında, mümkünse mikro hacim ve mikro

tainler kullanılmalıdır. İlke olarak, acı verici veya invaziv yöntemlerde koşullar uygunsa genel veya lokal anestezi uygulanmalıdır.

11.3. Örneklemenin zamanı, acıyı, sıkıntıyı iyatrojenik komplikasyonları en alt düzeye indirmek amacıyla yapılacak yöntem tekrarlarının ve aynı yapılan örnekleme tekrarlarının önüne geçmek için olabildiğince koordine edilmelidir. Örneklemeyi yetiştirilmiş personel yapmalıdır. Örnekleme girişimlerinin sayısı sınırlı tutulmalıdır. Örneklemenin zamanlaması ve örnekleme girişimlerinin sayısı protokolda tanımlanmalıdır.

11.4. 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 eritropoitein katkısı) yapılabilir olması gerçeği daha fazla hacimde kan alma ve sık sık kan alma gerekçesi olarak kullanılmamalıdır.

11.5. Kan alınmasında aşağıda belirtilen kan hacmi sınırları önerilmektedir. Araştırmacılar bu sınırlara uymazlarsa durumu mutlaka gerekçelendirmelidirler. Araştırma kapsamında her bireydeki kan kaybı (önleyici girişimlerdeki dâhil) dört haftalık süre içinde toplam kan hacminin %3'ünü, tek bir uygulamada da %1'ini geçmemelidir. Ender yapılan eşzamanlı araştırmalarda %3 oranının maksimum düzey olması önerilmektedir. Toplam kan hacmi kilogram başına 80-90 ml olarak tahmin edilmektedir. %3, kilogram başına 2.4 ml kan demektir.

11.6. Preterm ve term yeni doğanlarda gerçek kan kaybının rutin olarak izlenmesi gereklidir. Tüm araştırma protokollerinde, beklenen kan kaybı ayrıntılarıyla açıklanmalıdır. Beklenen kan kaybı ayrıca hasta bilgilendirme formlarında da ayrıntılı olarak belirtilmelidir.

12. YENİ DOĞANLARDA YAPILAN ÇALIŞMALAR (TERM VE PRETERM)

12.1. 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 dönüşür. Bu pediatrik alt küme yaşça daha büyüklerden farmakolojik anlamda farklılık gösterebilir. Bu popülasyondaki araştırma protokollerinde durumun karmaşıklığı ve uzun dönemli, gelişimsel de olabilecek etkiler dikkate alınmalıdır. Dolayısıyla etik kurulların ve araştırmacıların bu alanda bütünlüklü inceleme yapmaları gerekir.

13. SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA YAPILAN ÇALIŞMALAR

13.1. Sağlıklı bir çocuk, ilke olarak sağlıklı gönüllü diye kaydedilmemelidir. Yetişkinlerle yapılabilecek çalışmalar çocuklar üzerinde yapılmamalıdır. Bunun istisnaları olabilir, sağlıklı çocuklar sözelimi yeni aromalı bir ilaç için yapılan çiğne-tükür testi gibi tüketilebilirlik testlerine katılabilir.

13.2. Kimi durumlarda, araştırmaların çalışma sırasında sağlıklı olan çocuklar üzerinde yürütülmesi gerekir. Önleyici çalışmalar ya da immünojenisite çalışmaları dâhil, pediatrik aşı çalışmaları bu kategoridedir ve bunlardan hedef popülasyonun yararlanma olasılığı yüksektir. Aralıklı hastalıkları (alevlenen hastalıklar ya da nöbetler gibi) olan çocuklarda 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.

13.3. Önce ilgili hayvan modellerinden veya yetişkinlerden konsept kanıtı oluşturulmalıdır. Hedef popülasyon üzerinde olabildiğince yetişkinler üzerinde yapılamayan farmakokinetik çalışma türü, yani hastalıktan etkilenenler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar yapılmalıdır. Bununla birlikte hastalıktan etkilenen çocuklarda verilerin değişkenlik gösterebileceği kabul edilmektedir.

14. AŞILAR

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

15. PEDİATRİK POPÜLASYONDA YÜRÜTÜLECEK KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK PEDİATRİK FORMÜLASYONLAR

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

15.2. Advers reaksiyon riskini (örneğin küçük çocuklarda tabletlerin boğazı tıkaması), doz hatalarını ya da yanlılığını ortadan kaldırmak için yaşa uygun formülasyonlar kullanılmalıdır. Varsa pediatrik formülasyon kullanılmalıdır. Uygun formülasyonun olmaması nedeniyle ekstamporane (kullanım anında hazırlanan) preparatların kullanıldığı durumlarda, bunların hazırlanma koşulları ve dozları belirtilmeli ve iyi imalat uygulamalarına uyulmalıdır.

15.3. 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.

16. KİŞİSEL VERİLERİN KORUNMASI

16.1. Çocuklarda veri korumanın hassasiyeti, çocuklardan elde edilen verilerin gelecekteki (bilinmeyen) kullanımıyla da bağlantılıdır. Protokolde biyolojik materyal 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.

16.2. 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 kanuni 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.

16.3. Bir çocuğun kişisel bilgileri toplanıyor, saklanıyor, kullanılıyor, erişiliyor ya da imha ediliyorsa, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacılar 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 ve uzmanlardan danışmanlık yardımı alınmalıdır.

17. ARAŞTIRMALARIN GEREKSİZ TEKRARI

17.1. Çocuklarda araştırmaların gereksiz tekrarı etik dışı olarak kabul edilmektedir.

17.2. Pediatrik klinik çalışmalar sistematik olarak kayıt altına alınır, olumsuz olanlar dâhil sonuçlar yayımlanır ve literatür bütünlüklü olarak analiz edilirse benzer amaçlı, benzer çalışmaların saptanması sağlanacak, böylelikle çocuklarla yapılan çalışmaların gereksiz tekrarı önlenmiş olacaktır.

17.3. Etik kurullar, araştırmacıların bağımsız yayın çıkarmasını engelleyen pediatrik protokolleri kabul etmemelidir. Söz konusu yayınların ne zaman çıkarılacağı ilgili protokollerde belirtilmelidir.

18. ADVERS REAKSİYONLAR VE BİLDİRİMLERİ

18.1. Pediatrik araştırmalarda advers reaksiyonların bildirilmesine ilişkin kural ve yükümlülükler, yetişkinlerle yapılan çalışmalardakilerle, klinik araştırmalarda gözlenen ciddi advers reaksiyonların bildirilmesiyle aynıdır ve ilgili mevzuata uygun olarak yapılmalıdır.

18.2. 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 güvenlik raporunda, araştırma konusu araştırma ürününün çocuklarda kullanılmasıyla ilgili özel bir advers reaksiyon değerlendirmesine yer verilmelidir.

18.3. Ebeveynler veya kanuni 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.

19. ÇOCUKLARA YÖNELİK İKNA EDİCİ TEŞVİK VEYA MALİ TEKLİF

19.1. Araştırmaya iştiraki veya devamının sağlanması için destekleyici tarafından ebeveyne, kanuni temsilciye ya da çocuklara herhangi bir ikna edici teşvik veya mali teklifte bulunulamaz.

19.2. Ancak gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masraflar ile sağlıklı gönüllülerin çalışma günü kaybından doğan gelir azalması araştırma bütçesinde belirtilir ve bu bütçeden karşılanır.

20. SİGORTA

20.1. Sigorta yaptırılması zorunlu durumlar ilgili mevzuatta mevcuttur. 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 ve genellikle bu süre çalışmanın niteliğine göre değişmekle beraber çalışma tamamlandıktan sonraki en az 5 (beş) yılı kapsamaktadır. Etik kurullar bu konuda,

özellikle de çocuğun gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkiler konusunda sigorta poliçelerine özel dikkat göstermelidir.

20.2. Tanınmayan kalıtım bozuklukları genellikle kapsam dışı tutulmaktadır. Tanınmayan kalıtım bozukluklarına bağlı kuşkulu, beklenmedik, ciddi advers reaksiyonlar sigorta poliçelerinde yer almalıdır.

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

21. ETİK İHLALLER VE İYİ KLİNİK UYGULAMALARINA UYMAMA

21.1. Klinik araştırmalarda iyi klinik uygulamalarına (İKU) ve ilgili mevzuata uyulması zorunludur. Pediatrik araştırmalara özgü olmamakla birlikte, çocuklar savunmasız bir popülasyonu oluşturduğu için etik ihlalleri ve iyi klinik uygulamalarına uyulmaması bu alanda özellikle önem kazanmaktadır.

21.2. Etik ihlalleri ve iyi klinik uygulamalarına uyulmaması durumunda etik kurullar ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun üstleneceği görevler vardır. İhlaller, hasta güvenliği ve bilimsel değerin 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 iyi klinik uygulamalarına uymama bilgisi geldiğinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bilgi vermelidir.

21.3. İKU'ya uyulduğu yayınlarda açıkça gösterilmelidir. 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.

21.4. 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.

22. PEDİATRİK POPÜLASYONDA YÜRÜTÜLEN KLİNİK ARAŞTIRMANIN PLANLANMASINDA DİKKATE ALINACAK KONULAR

Pediatrik popülasyonda yürütülen klinik araştırmanın planlanmasında dikkate alınması gereken konuların bazıları aşağıda listelenmiştir:

22.1. Araştırmada yanıtlanacak sorunun tanımlanması ve bilimsel geçerliliği,

22.2. Çocuklarla ve önerilen yaş gruplarıyla gerçekleştirilecek araştırmanın gerekçesi,

22.3. Bireye doğrudan fayda ya da gruba faydanın kanıtı,

22.4. Araştırmadan sorumlu araştırmacının ve ekibinin yeterlilik düzeyi,

22.5. Özel olarak uygulanan proje alanında, genel olarak da pediatrik araştırmalarda kalifiye ve deneyimli olması gereken kurumun ya da araştırma merkezinin altyapısı,

22.6. Pediatrik klinik araştırmalarda ön koşul olan klinik öncesi güvenlilik ve etkililik verileri (araştırma broşürü, mevcut literatür gibi),

- 22.7. Yetişkinlerle yapılan çalışmaların, varsa klinik bulguları (literatür, araştırma broşürü gibi),
- 22.8. Araştırmanın türü ve fazı,
- 22.9. Plasebo ya da etkin kontrol kullanımı,
- 22.10. Tıbbi ürünlerin yaşa uygun formülasyonları,
- 22.11. Uç noktaların yaşa uygun ölçek ya da ölçümleri (acı ölçeği gibi),
- 22.12. Araştırmanın tasarımı ve araştırmanın sorusuyla bağlantılı olarak biyometrik planlama,
- 22.13. Çocuk/hasta temsilcileri tarafından kontrol edilmiş tasarım uygulanabilirliği ve bilgilendirme formları,
- 22.14. Araştırmaya dâhil edilme ve edilmeme kriterleri,
- 22.15. İstatistiksel yöntemler,
- 22.16. Araştırmanın sonlandırılmasına yönelik kriterler,
- 22.17. Bağımsız veri izleme komitesi oluşturulması dâhil, güvenlik önlemleri,
- 22.18. Destekleyicinin işlerlik kazandıracağı uygun farmakovijilans yöntemleri,
- 22.19. Araştırmanın riskleri, acı, korku, sıkıntı,
- 22.20. Klinik araştırmaya alınan çocuklara yönelik olası risklerin (gerçek ve kuramsal) elde edilmesi beklenen faydalara karşı değerlendirilmesi,
- 22.21. Klinik araştırmada beklenen fayda/risk dengesinin pozitif olması,
- 22.22. Kanuni temsilci için kapsamlı ve anlaşılır bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve bilgilendirme formları,
- 22.23. Çocuklar için yaşa özgü, anlaşılır bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve bilgilendirme formları,
- 22.24. Verilerin kimlik yansıtmaması ve araştırmaya katılan çocuk ve ailesiyle ilgili kişisel bilgilerin gizliliği,
- 22.25. Çocuk katılımcılar için sigorta,
- 22.26. Varsa, diğer etik kurulların uluslararası çok merkezli araştırmalara ilişkin görüşleri,
- 22.27. Çalışma sonuçlarının yayımlanması,
- 22.28. Araştırmada kullanılan ilaçların gönüllünün fayda görmesi halinde kullanımının devam etmesi.

23. PEDİATRİK POPÜLASYONDA YÜRÜTÜLEN KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK OLAN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMUNA İLİŞKİN BİLGİLER

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

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

23.5. Bilgilendirme formlarında ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarında yer alması önerilen konuların listesi aşağıda verilmiştir:

23.5.1. Araştırmanın amacı nedir?

23.5.2. Neden ben seçildim?

23.5.3. Katılmak zorunda mıyım?

23.5.4. Katılırsam bana ne olacak?

23.5.5. Tazminatlar nelerdir?

23.5.6. Ne yapmam gerekecek?

23.5.7. Test edilen ilaç ne ilacı?

23.5.8. Tanılama ya da tedavi alternatifleri neler?

23.5.9. Katılmanın olası zarar ya da riskleri neler?

23.5.10. Uygulanacak tedavilerin katılımcılar üzerinde ne gibi yan etkileri olur?

23.5.11. İyonlaştırıcı radyasyon uygulanacak mı, hangi mevzuat geçerli?

23.5.12. Doğmamış çocuğa zarar verme olasılığı bulunuyor mu?

23.5.13. Katılmanın olası faydaları neler?

23.5.14. Araştırma durdurulursa ne olur?

23.5.15. Sorun çıkarsa ne olur?

23.5.16. Araştırmaya katıldığım gizli tutulacak mı?

23.5.17. Araştırmayı sürdürmek istemezsem ne olur?

23.5.18. Araştırmadan çıkmak istersem seçeneklerim neler?

23.5.19. Bu işte kendi özel hekimimin/aile hekimimin rolü var mı?

23.5.20. Vücudumdan alınan örneklerle ne yapılacaktır?

23.5.21. Genetik test yapılacaktır mı? Yapılacaksa, hangi ülkede ve mümkünse hangi laboratuvarında yapılacaktır?

23.5.22. Araştırmanın bulgularıyla ne yapılacaktır?

23.5.23. Araştırmayı kim organize ediyor, kim finans sağlıyor?

23.5.24. Araştırmayı kim inceledi, sonuçları nedir?

23.5.25. Bilgi almak ya da şikâyetler için bağlantı bilgileri neler? Çocuğa ve gerekirse ebeveyn, kanuni temsilciye araştırmanın ana ilkelerini ve özellikle de bağlantı bilgilerini içeren araştırma alarm ve bilgi kartları verilmelidir.

24. RİSK DÜZEYLERİ ÖRNEKLERİ

24.1. Kılavuzun ekinde 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 artırır. Kimi ölçümlerde (* işaretli olanlar dâhil ama onlarla sınırlı olmayacak biçimde) risk değerlendirmesi, bu tür koşullara ve çalışmada kullanıldığı duruma 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.

25. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

17.04.2013 tarih ve 43020 sayılı Makam Oluru ile yürürlüğe konulmuş olan “Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz” yürürlükten kaldırılmıştır.

26. YÜRÜRLÜK

Bu kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

EK-1: TABLO 1

Risk yok ya da minimum risk	Minimum riskte küçük artış	Minimum riskte küçük artıştan fazlası
- Anamnez alma - Klinik muayene - Oksolojik ölçümler - Tanner evreleri - Davranış testi - Psikolojik test* - Yaşam kalitesi değerlendirmesi - Venipunktür* - Topuktan kan alma - Parmaktan kan alma* - Subkutan enjeksiyon - Torbaya idrar toplama* - Solunum havasının nemini toplama - Tükürük ya da balgam toplama - Saç örneği alma - Tıbbi tedavinin parçası olarak vücuttan doku örneği alma* - Topik analjezi* - Gaita testleri - Biyoempedansmetre - Transkutan oksijen satürasyonu monitörizasyonu (pals oksimetre)* - 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	- Endoluminal ya da suprapubik sondayla idrar toplama - Arteriyal ponksiyon - Umbilikal kateter - pH ölçümü - Nazogastrik tüp takılması ve kullanımı - Transkutan oksijen ya da karbondioksit basıncının monitörizasyonu - Elektrofizyolojik ölçümler (uyarımla) - Egzersiz testleri (ergometri, spiroergometri) - Yüksek volümlü pulmoner işlev testi (bebeklerde) - Periferik damar yolları - Polisomnografi - Açlık koşulları (≥ 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	- Kalp kateterizasyonu - Endoskopi - Biyopsi - Tıbbi tedavi kapsamında yapılan ameliyatlar ya da standart cerrahi prosedürün değiştirilmesi - Sedasyon - Anestezi - Sistemik analjezi - Hipoglisemi testi - Kararlı olmayan izotop kullanımı - PET taraması

Kılavuzda Yapılan Değişikliklerin Yayımlandığı Tarih ve Sayılar

	Tarihi	Sayısı
1.	12.11.2009	7219
2.	09.04.2010	2227
3.	24.12.2010	8066
4.	23.08.2011	7480
5.	17.04.2013	43020