

Türk Farmakoloji Derneği
Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu
Elektronik Bülteni
www.tfd.org.tr\kfcg.html

Sayı: 1 Ocak-Nisan 2005

Türk Farmakoloji Derneği, Klinik
Farmakoloji Çalışma Grubu Yayını

Sahibi:
Prof. Dr. Mehmet Melli

Sorumlu Yayın Müdürü:
Doç. Dr. Zafer Güney
zaferguney@yahoo.com

Yayın Kurulu:

Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu
Başkanı Prof. Dr. Şule Oktay ve tüm
Türk Farmakoloji Derneği Klinik Far-
makoloji Çalışma Grubu üyeleri

Teknik Düzenleme:

Prof. Dr. Öner Süzer
osuzer@istanbul.edu.tr

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları info@tfd.org.tr
adresine yazabilirsiniz.

Basılmasını istediğiniz yazılarınızı zaferguney@yahoo.com adresine bekliyoruz.

İçindekiler

| | |
|---|----|
| Önsöz, Prof. Dr. Mehmet Melli | 2 |
| Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu 2004-2005 Faaliyet Planı, Prof. Dr. Şule Oktay | 3 |
| Yeni İlaç Geliştirilmesi, Doç. Dr. Ayşe Gelal | 6 |
| E 11- Pediatrik Hasta Grubunda Tıbbi Ürünlerle Yapılan Klinik Araştırmalar - Özet (ICH - Aralık 2000), Doç. Dr. Zafer Güney | 11 |
| Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi, Öğr. Gör. Dr. Rezzan Gülhan-Aker | 17 |
| İlaç Araştırmalarında Farmakoepidemiolojinin Yeri, Uzm. Dr. Ahmet Akıcı | 21 |
| Hizmet Alımı Bütçe Formu: Kocaeli Üniversitesi Örneğinde Gönüllüler Üze- rinde İlaç Araştırmalarının Kurumsal Denetimi, Prof. Dr. Emin Sami Arısoy, Prof. Dr. B. Faruk Erden, Prof. Dr. Nurşen Yüksel, Prof. Dr. Ali Gökcalp | 25 |

Önsöz

Değerli farmakologlar,

Türk Farmakoloji Derneği-Klinik Farmakoloji çalışma Grubu tarafından yaşama geçirilen ve sorumluluğunu Sn. Doç. Dr. Zafer Güney'in üstlendiği elektronik bülten bu sayısıyla yaşama geçmiş bulunmaktadır. Bültenin yaşama geçmesine olanak sağlayan Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Yürütme Kurulu üyelerine, sorumluluğunu üstlenen Doç. Dr. Zafer Güney'e, yazılarıyla katkıda bulunan değerli grup üyelerine çok teşekkür ederim. Bu satırlar beni 14 yıl öncesini götürdü. 1989 yılı sonlarında göreve başlayan ve üyesi olduğum Türk Farmakoloji Derneği yönetim Kurulu, iletişim sağlamak üzere bir bülten çıkarılmasına karar verdi. Bu bültenin çıkması için başta Sn. Prof. Dr. Eyüp Sabri Akarsu, Sn. Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu olmak üzere bülten yayın kurulu büyük bir özveriyle çalıştı. Bülten için yazı bulmak, bilgisayarda oturup bizzat yazıları yazmak, bültenin bastırılması için yoğun çaba harcamak ve Ankara dahilindeki üyelere bizzat dağıtmak gibi işlevleri üstlendi. Bülten yayın kurulu yaptıkları diğer işlerden gocunmasalar da, "Süleyman efendinin nasırından çektiği kadar", bültene yazı bulmaktan sıkıntı çektiler ve yazı bulamadıkça bizzat oturup, kendileri yazı yazmaya başladılar. Dolayısıyla sevgili Zafer'in de, bülten elektronik ortamda olduğu için, basımı, dağıtımı gibi sıkıntıları olmayacak ama, en azından başlangıçta, yazı bulmakta sıkıntılar çekebileceğini düşünüyorum.

Bülten, doğal olarak, klinik farmakolojiyle ilgili bir tartışma platformu oluşturacak ve grup üyelerine güncel bilgileri aktaracaktır. Ben burada bültenin, daha önce dernek bülteni tecrübemden yola çıkarak bir başka faydasından bahsetmek istiyorum. Belirli periyotlarla bilgisayarında bülteni gören kişide, klinik farmakoloji çalışma grubuna ait olduğu duygusu canlanacak ve kendisini grubun içinde hissederek daha verimli olacaktır. Bu, uzun vadede bültenin sağlayacağı en büyük faydalardan birisi olacaktır.

Bu duygularla bültenin çıkmasında katkısı olan herkese tekrar çok teşekkür eder ve herkesin katkılarıyla bültenin uzun soluklu olmasını dilerim.

Prof. Dr. Mehmet Melli

Türk Farmakoloji Derneği

Yönetim Kurulu Başkanı

Mehmet.Melli@medicine.ankara.edu.tr

Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu 2004-2005 Faaliyet Planı

Prof. Dr. Şule Oktay

Omega-CRO

suleok@omega-cro.com.tr

Sevgili Arkadaşlar,

Türk Farmakoloji Derneği çatısı altında kurulan Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu'nun yayın organı olan e-posta bülteninin ilk sayısında hepinize merhaba.

Öncelikle, Derneğimizin önceki başkanı Dr. Meral Tuncer ve şimdiki başkan Dr. Mehmet Melli'ye de Grubumuza gösterdikleri güven ve destek için, Dr. Zafer Güney'e bu işi hevesle üstlendiği için, yazı veren üyelerimize katkıda buldukları için ve bültene olan teknik desteği için Dr. Öner Süzer'e çok teşekkürler.

Grubumuzun en önemli misyonu, ülkemizde henüz emekleme aşamasından olan Klinik Farmakoloji'yi geliştirmek, genç arkadaşlarımızın bu konuya olan ilgisini artırmak ve bu alanda ülkemizin ilk eğitilmiş klinik farmakolog grubunun genişlemesine ön-ayak olmak. Tabii ki en önemli görev sevgili Melih Babaoğlu, Ümit Yaşar, Rezzan Aker gibi yurtdışında eğitim almış üyelerimize düşüyor.

Aşağıda, 2004-2005 Faaliyet Planımızı göreceksiniz. Hepinizin ilgi ve katkılarını bekliyoruz.

E-Bültenimize başarılı bir yayın hayatı diliyorum.

Sevgilerimle.

Dr.Şule Oktay

Aralık 2004

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ
KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU
2004-2005 FAALİYET PLANI

- 5. Rasyonel Farmakoterapi Sempozyumu: Çocuklarda ilaç kullanımı toplantısının 17 Aralık'ta, Wyeth İlaçları sponsorluğunda Ankara'da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapıldı.
- Rasyonel farmakoterapi kursunun 2005 Ulusal Kongresi'nin öncesinde İzmir'de düzenlenmesi, kurs organizasyonunun Prof.Dr.Faruk Erden ile Doç.Dr.Cenk Can tarafından yapılması kararlaştırıldı .
 - i. Kurs için gerekli görülen doküman ve destek temininin aşağıdaki kişi ve organlar tarafından gerçekleştirilmesi istendi:
 - TİK-2003 temini: TFD Yönetim Kurulu tarafından.
 - Sağlık Bakanlığı Standart Tanı-Tedavi Kılavuzları'nın temini: TFD Yönetim Kurulu tarafından.
 - DSÖ desteği, Kees de Joncheere'nin daveti: Prof.Dr.Şule Oktay tarafından: DSÖ desteği için olumlu yanıt alındı, Kees de Joncheere veya Hans Hogerzeil, ikisinden birinin kursa gelebileceğini bildirdi.
 - Guide to Good Prescribing: Prof.Dr.Şule Oktay tarafından - DSÖ'den olumlu yanıt alındı.
 - ii. Kursa daha önce sertifika almamış olan üyelerimizin katılımının uygun olacağı düşünüldü.
 - iii. Kursun 2 hafta içi, 2 hafta sonu gününe denk gelecek şekilde 4 tam gün olmasına karar verildi.
 - iv. Ulusal Kongre'nin 28 Eylül 2005'de başlayacağı Prof.Dr.Mehmet Melli tarafından 08.11.04 tarihinde bildirildi. Buna göre kurs tarihleri 24, 25, 26 ve 27 Eylül 2005 olarak kesinleşmiş oldu.
- Elektronik posta grubunun çalışmaya başladığı.
- İKU'ya giriş eğitimi ve Etik Kurul Başvuru Dosyalarının Sistemik İncelenmesi Çalışma Toplantısı için tarafsız sponsor bulunması gerekliliği görüşüldü. Bu konuda İlaç Sanayii'ne Hizmet Veren Sağlık Mesleği Mensupları Derneği (ISMED) ile görüşülmesine karar verildi.
- Doç.Dr.Zafer Güney elektronik bülten hazırlanması işini üstlendi. **VE İŞTE İLK SAYI İLE KARŞINIZDAYIZ.**
- Ulusal Kongre öncesinde düzenlenecek olan 2. Klinik Farmakoloji Sempozyumu ile ilgili olarak aşağıdaki kararlar alındı:
 - v. Sempozyum sekreterleri: Prof.Dr.Aydın Erenmemişoğlu, Yrd.Doç.Dr.Melih Babaoğlu

vi. Program:

- Konferans: Kees de Jocheere veya Hans Hogerzeil (Dr.Şule Oktay tarafından davet edildiler ve olumlu yanıt verdiler.)
- Sempozyum: Reseptörden kliniğe - Serotonin reseptörleri; Sempozyum koordinatörü: Prof.Dr.Meral Tuncer (Konuşmacılar Dr. Tuncer tarafından belirlenecek.)
- Panel (Panel konusu Dr. Memişoğlu tarafından belirlenecek.)
- Ulusal Kongre'nin 28 Eylül 2005'de başlayacağı, 28 Eylül 2005 Çarşamba gününün Klinik Farmakoloji Sempozyumu için ayrıldığı Prof.Dr.Mehmet Melli tarafından 08.11.04 tarihinde bildirildi.

Yeni İlaç Geliştirilmesi

Doç Dr Ayşe Gelal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı

ayse.gelal@deu.edu.tr

Yeni ilaç geliştirilmesi, uzun, zahmetli ve oldukça yüksek harcamaları gerektiren bir süreçtir. Son zamanlarda yapılan bir hesaplama göre, yeni ilaç geliştirilmesi yaklaşık 12-15 yılı ve 500-800 milyon USD harcamayı gerektirmektedir. Sürecin bu kadar uzun olması, yeni ilaç geliştirilmesinin zorluğu hakkında ipucu vermektedir.

İlaçların geliştirilmesi süreci üç bölümde incelenmektedir:

1. Etkin maddenin bulunması
2. Preklinik geliştirme
3. Klinik geliştirme

1. ETKİN MADDENİN BULUNMASI

A. Hedef seçimi

İlaçların hedefleri (bazı istisnalar dışında), reseptörler, enzimler, transport proteinleri gibi fonksiyonel proteinlerdir.

Geçmişte, ilaç geliştirme programları genellikle in vivo yanıtın ölçülmesi temeline dayanıyordu. Ancak günümüzde hedef proteinleri belirlemeden ilaç geliştirme programına başlanması nadirdir. Bunun için de, biyolojik yanıt mekanizmasının çok iyi bilinmesi gerekmektedir.

B. Etkin maddenin bulunması

Biyokimyasal hedef belirlendikten sonraki basamak etkin bileşenin bulunmasıdır. Bunun için ilk yaklaşım; hedef proteinin klonlanması; daha sonra hedef proteinin fonksiyonel aktivitesini ölçecek testlerin geliştirilmesidir. Bu testlerin hızlı ve ekonomik olması bakımından otomatize olması gerekir. Yeni etkin bileşen; bilinen moleküllerin modifikasyonu ile, doğal kaynakların rasgele taraması ile, biyolojik mekanizmaların ve kimyasal yapının anlaşılması ile, biyoteknoloji ve peptid/protein oluşturan genlerin klonlanması ile bulunur. Ancak, günümüz farmasötik endüstrisinde kombinatoriyal kimya teknolojisi kullanımı eğilimi artmaktadır. Bu teknoloji, reaksiyon ortamına konan çok sayıda farklı kimyasal maddenin karıştırılarak rasgele kombine olmaları sonucu, çok sayıda (binlerce) yeni kimyasal maddenin sentez edilmesidir. Kombinatoriyal kimya; yüksek girip çıktılı tarama yöntemleri (high throughput) ile birlikte kullanılmaktadır. Bu; maddelerin otomatize tarama sistemleri kullanılarak farmakolojik etki taramalarından geçirilmesidir.

C. Etkin maddenin optimizasyonu

Amaç, rastgele tarama ile bulunmuş olan etkin maddenin, hedef üzerindeki potensini arttırmaktır. Ayrıca, selektivite, metabolik stabilite gibi özelliklerini de en elverişli hale getirmektir. Bu faz sonunda, bir veya daha fazla sayıda araştırma ilacı daha ileri geliştirme basamakları için belirlenir.

2. PREKLİNİK GELİŞTİRME

Elde edilmiş olan etkin kimyasal maddelerin, klinik denemeler yapılmadan önce mutlaka klinik olmayan değerlendirme aşamalarından geçirilmeleri gerekmektedir. Klinik öncesi güvenlik değerlendirmeleri; hedef organlarda toksik etkilerin tanımlanması, doza bağımlılığı, maruz kalım süresi ile ilişkisi ve geri dönüşümlü olup olmadığının araştırılmasını içermektedir. Bu bilgiler, insanlara uygulanacak ilk dozu ve yan etkilerin takibinde kullanılacak parametreleri belirleme açısından önemlidir.

Preklinik çalışmalar dört başlık altında incelenmektedir:

1. Farmakolojik testler: Tarama testlerinde istenen etkiyi gösteren maddelerin in vivo farmakolojik deneylerle etkisi, yan etkileri, toksik etkileri incelenir.

2. Farmakokinetik incelemeler : Hayvanlarda yapılan emilim, dağılım, eliminasyon çalışmalarını içermektedir.

3. Toksikite deneyleri:

Akut toksisite deneyleri : Tek dozda verilen etkin maddeye bağlı olarak ortaya çıkan toksisiteyi ve bundan en fazla etkilenen organları saptamayı amaçlar. Etkin madde, en az iki hayvan türüne (sıçan/fare ve köpek), iki farklı uygulama yolundan verilir.

Subakut ve kronik toksisite deneyleri: İlaç insanlarda kronik olarak kullanılacaksa yapılır. Tekrarlanan dozlarda uygulanan etkin maddenin dayanç gösterilen maksimum dozu ve toksisite halinde en fazla etkilenen organı belirlemeyi amaçlar. Hayvanlardan biri kemirici olmayacak şekilde 2 memeli türü seçilir (sıçan, köpek). İlaçların hayvanlara uygulanma süresi, klinik araştırmalar ile insanlara uygulanması öngörülen süre kadar veya daha uzun (subakut, 2-4 hafta; kronik 6-24 ay) olmak zorundadır.

Özel toksisite deneyleri: reproduktif toksisite, teratogenezis ve mutagenesisin araştırıldığı çalışmalardır.

4. Kimyasal ve farmasötik geliştirme: saflaştırma, stabilite ve uygun formülasyon geliştirme çalışmalarıdır.

Preklinik geliştirme çalışmaları, iyi laboratuvar uygulamaları ile belirlenmiş olan kurallara göre yapılır. Bu kurallar ile, deneyi yapan kişiye bağlı hatalar olabildiğince ortadan kaldırılır ve düzenleyici otoriteler tarafından verilerin kabulünü sağlar.

3. KLİNİK GELİŞTİRME

Preklinik değerlendirme döneminde uygun bulunan etkin maddeler daha sonra klinik çalışmalar ile, sağlıklı ve hasta gönüllüler üzerinde belirli protokollere göre incelenir. Klinik denemelerin amacı; araştırılan yeni ilacın:

- efikasitesini saptamak
- güvenliliğini saptamak
- aynı amaçla kullanılmakta olan ilaçlara göre üstünlüğü olup olmadığını kanıtlamaktır.

Araştırılan yeni ilacın (AYİ) klinik denemeleri dört dönemde (fazda) toplanmıştır :

Faz I denemeleri

Faz I denemelerinde AYİ, insan vücudu ile ilk kez karşılaşmaktadır. Bu faza ait çalışmalar genellikle terapötik amaçlı değildir ve sağlıklı gönüllüler ile yürütülmektedir. Ancak toksik olduğu bilinen ilaçlar için (örn; sitotoksik ilaçlar) sağlıklı gönüllüler yerine, hastalar çalışmalara alınır. Faz I denemeleri, AYİ'nin güvenliliğini, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini; artan doz ile birlikte görülebilecek yan etkilerini ortaya çıkarabilecek şekilde düzenlenmektedir. Maksimum tolere edilebilen doz bu faz çalışmaları ile saptanır. Bu fazda denenen ilaçların ortalama %70'i bir sonraki faza geçebilmektedir.

Faz I çalışmalarına dahil edilecek toplam gönüllü sayısı ilaca göre değişmekle birlikte genellikle 20-100 arasındadır. Bu faz çalışmaları çok sıkı takip edilir, ortalama 2 yıl devam eder.

Faz II denemeleri

Faz I klinik çalışmaların sonucuna göre sağlıklı gönüllülerde saptanan dozla, hedef hastalığı olan kısıtlı sayıdaki hasta üzerinde yapılan araştırmalardır. AYİ'nin hastalardaki terapötik etkililiği ilk olarak faz II çalışmalar ile araştırılır. AYİ'nin özel terapötik endikasyonda etkililiğine, etkili doz aralığına ve güvenliliğine dair ön veriler elde edilir. Etkililik ve güvenlilik inceleme dönemi de denir. Yürütülen bu fazda ayrıca, ilacın kısa süreli kullanımı ile ortaya çıkan en sık yan etkiler ve riskler saptanır. Faz II'de kontrollü çalışmalar kısa tutulur; çünkü uzun süreli denemeler faz III'de yapılmaktadır. Faz II çalışmalarına katılan hastalar, homojen grup yaratabilmek ve yakından takip edebilmek için kısıtlı kriterlere göre seçilirler. Genellikle az sayıda hastanın (birkaç yüz) katılımı ile sürdürülen çalışmalardır.

Bu faz çalışmalarının en önemli amacı, faz III çalışmalarında kullanılacak dozu ve doz intervallerini saptamaktır. Bu fazın erken dönem çalışmalarında artan dozlar verilerek etkin doz aralığı, doz-cevap ilişkisi saptanır (Faz IIa) ve daha sonra yeterli deneyim kazanmak ve etkililiği/güvenliliği pekiştirmek için kontrollü denemeler (Faz IIb) yapılır. Faz II'de kullanılan doz genellikle faz I'de kullanılan en yüksek dozdan daha azdır.

Bu faz çalışmaların diğer amaçları ise, olası klinik uç noktalarını, tedavi rejimlerini (beraber kullanılabilecek başka ilaçları da içeren) ve hedef popülasyonu

(hafif yada ciddi hasta) daha ileri faz II veya faz III çalışmalar için değerlendirilmektir.

Genellikle 6 ay- 2 yıl arasında sürebilir. AYİ'in ancak 1/3'ü faz I ve II çalışmalarını geçebilmektedir.

Faz III denemeleri

Faz III klinik çalışmalar, AYİ'in ruhsatlandırılmadan önce insanlara uygulanmasının son evresidir. Bu faz denemeler ile AYİ'in etkililiği ve güvenliliği daha geniş popülasyonda saptanır. Çok sayıda hasta (1-5 bin) bu çalışmalara katılır.

Faz II çalışmalar sonunda elde edilen, belirli bir endikasyon ve popülasyon için AYİ'in etkililik ve güvenlilik kanıtlarını onaylamak amacıyla düzenlenmiş faz çalışmalarıdır. Bu çalışmalar ile AYİ'in ruhsatlandırılması için gerekli bilgiler sağlanır. Faz III çalışmaları ayrıca, doz-cevap ilişkisini, ilacın geniş popülasyonda ve hastalığın farklı dönemlerinde kullanımını veya diğer ilaçlarla kombinasyonunu da araştırır. Uzun süreli kullanılacak ilaçlar için, faz III çalışmaları ile uzun süreli etkilenim araştırılabileceği gibi, bu çalışmalara faz II'de de başlanabilir. Ancak, sürenin fazla uzatılması genellikle istenmez. Öngörülen sürede hedef hastalığı olan yeterli sayıda hasta bulunması çoğu zaman mümkün olmayabilir. Bundan dolayı faz III incelemeleri genellikle aynı protokole göre ve aynı zamanda bir çok merkezde birden yapılır (çok-merkezli inceleme). AYİ'in etkililiği plasebo/standart bir ilaçla karşılaştırmak için randomize, çift kör ve kontrollü klinik çalışmalar olarak düzenlenir. Faz III çalışmaları sonucunda elde edilen veriler, doktorlar için bilgilendirme kılavuzlarında yer alır. Çalışmalar birkaç yıl devam eder. Faz III çalışmalarına giren ilaçların %70-90'ı bu faz çalışmalarını başarı ile geçebilmektedir.

Faz III, faz IIIa ve faz IIIb olarak iki döneme ayrılır. Faz IIIa; III. dönemin başlangıcından yeni ilacın ruhsatlandırılıp pazarlanması için resmi kuruluşa (Türkiye'de TC Sağlık Bakanlığı) yapılan yeni ilaç başvurusuna kadar geçen süreyi kapsar. Bundan sonra da faz III çalışmaları devam eder ve bu süre yani ilaç pazarlanıncaya kadar faz III çalışmalarının yapıldığı süreç ise faz IIIb olarak adlandırılır.

Faz IV denemeleri (genişletilmiş güvenlilik çalışmaları)

Faz IV klinik çalışmalar, ilacın ruhsatlandırılmasından sonra başlar. Uygun endikasyonlarda kullanılması sırasında güvenlilik bakımından izlenmesine yönelik pazarlama sonrası gözetim çalışmalarıdır. Farmakoepidemioloji çalışmalarının bir türüdür. Ruhsatlandırma öncesi yapılan çalışmalar ile saptanamayan ve nadir görülen yan etkilerin ortaya çıkarılması; bilinen reaksiyonların görülme sıklığının gözlenmesi; risk faktörlerinin veya riskin ortaya çıkışını kolaylaştıran faktörlerin saptanması; piyasada bulunan diğer ilaçlar ile karşılaştırılması, uzun süreli kullanımda etkinliği ve hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisini ve tedavide kullanılan klasik ilaçlar ile maliyet-etkililik analizlerinin yapılabilmesi amacıyla gerçekleştirilmektedir.

TC Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gereken araştırmalar:

- a- Farmasötik müstahzar olarak henüz Bakanlık tarafından ruhsatlandırılmış ilaçlarla yapılan tüm klinik araştırmaları,
- b- Farmasötik müstahzar olarak Bakanlık tarafından ruhsatlandırılmış ilaçlarla yapılan tüm klinik araştırmaları (ruhsatlandırmadan sonra yapılan faz III denemeleri):
 - yeni endikasyon çalışmaları
 - daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulamaları
 - öngörülen dozun üstünde, yüksek doz çalışmaları

Kaynaklar

- 1.Kayaalp O. Klinik farmakolojinin esasları ve temel düzenlemeler. Hacettepe-Tař Kitapçılık, Ankara, genişletilmiş 2. baskı, sayfa:20-33, 2002.
2. ICH Topic E 8 General consideration for clinical trials (CPMP/ICH/291/95). Consensus guideline, 17 July 1997.
3. <http://www.clinicaltrials.gov>

E 11- Pediatrik Hasta Grubunda Tıbbi Ürünlerle Yapılan Klinik Araştırmalar - Özet (ICH - Aralık 2000)

Yayına hazırlayan: Doç. Dr. Zafer Güney

IDE-CRO

zaferguney@yahoo.com

Bu kılavuz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin bu konu hakkında şu andaki görüşünü yansıtmaktadır.

I. GİRİŞ

A. Kılavuzun Amacı: (1.1)

- Günümüzde pediatrik hastalarda kullanılan ilaçların sayısı sınırlıdır. Bu kılavuz uluslar arası bazda pediatrik ilaçların geliştirilmesini cesaretlendirmek ve kolaylaştırmayı hedeflemektedir.

C. Kılavuzun Kapsamı : (1.3)

- a. Bir tıbbi ürün için pediatrik program başlatırken dikkat edilmesi gereken noktalar
- b. Tıbbi ürün geliştirme programı içerisinde pediatrik çalışmalara başlamanın zamanlaması
- c. Çalışma tipleri (farmakokinetik, FK/FD, etkinlik, güvenlik)
- d. Yaş kategorileri
- e. Pediatrik hastalarda yapılan klinik araştırmalardaki etik kurallar.

D. Genel Prensipler: (1.4)

- Pediatrik hastalara kendi popülasyonlarındaki kullanımı uygun olarak değerlendirilmiş olan ilaçlar verilmelidir.
- İlaç erişkinlerdeki bir hastalık veya durum için geliştiriliyorsa ve ilacın pediatrik popülasyonda kullanılması planlanıyorsa ilaç geliştirme programları içerisinde pediatrik hasta grupları da dahil edilmelidir. Ancak bu çalışmalar, pediatrik hastaların sağlığını bozmadan gerçekleştirilmelidir.

II. KILAVUZ (2)

A. Pediatrik Tıbbi Ürün Geliştirme Programı Başlatılırken Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar : (2.1)

- Klinik programın zamanlaması ve programa yaklaşım konusunda sağlık otoritesinin onayının erken dönemde ve daha sonra periyodik olarak alınması gereklidir. Pediatrik geliştirme programı erişkinlerde yapılan çalışmaların tamamlanmasını ve tıbbi ürünün erişkin hastalar için ulaşılabilirliğini geciktirmemelidir.
- Pediatrik geliştirme programı aşağıdaki unsurları içermelidir:
 - Hastalığın pediatrik popülasyondaki prevalansı
 - Hastalığın ciddiyeti
 - Pediatrik hasta grubunda aynı hastalıkta kullanılacak alternatif tedavilerin uygunluğu ve elde edilebilirliği
 - Tıbbi ürünün yeni mi yoksa özellikleri bilinen bir gruptan mı olduğu
 - İlacın sadece pediatrik hastalarda kullanılmasını gerektiren endikasyonların varlığı
 - Pediatriye özgü etkinlik parametrelerinin geliştirilmesi için duyulan gereksinim
 - Pediatrik hastaların yaş sınırları
 - Pediatrik formülasyon geliştirilmesi için duyulan potansiyel ihtiyaç.

Bu faktörler içerisinde en önemlisi "Tıbbi ürünün ciddi veya yaşamı tehdit edici bir hastalığın tedavisinde önemli bir gelişme sağlama potansiyeli taşıması"dır.

C. Çalışmaların Zamanlaması (2.3)

Klinik geliştirme süresince, pediatrik çalışmaların zamanlaması tıbbi ürüne, hastalığın tipine, güvenlik faktörlerine ve alternatif tedavilerin güvenilirlik ve etkinliğine bağlıdır. Pediatrik formülasyonların geliştirilmesi zor ve zaman alıcı olduğu için bu formülasyonların geliştirilmesi işleminin tıbbi ürün geliştirilme sürecinin erken aşamalarında olması yararlı olacaktır.

1. Öncelikle ve Yoğun Olarak Pediatrik Hastaları Etkileyen Hastalıklar İçin Geliştirilen Tıbbi Ürünler (2.3.1)

Bu durumlarda, erişkinlerden elde edilen, başlangıçtaki güvenlik ve tolere edilebilirlik verileri hariç tüm geliştirme programı, pediatrik hasta grubunda yürütülmelidir. Bazı ürünler başlangıç aşamalarında da (erişkinlerde yapılacak çalışmalar çok

az bilgi sağlayacaksa veya erişkinleri gereksiz yere riske atacaksa) sadece pediatrik popülasyonda çalışılabilir. Buna örnek olarak preterm infantlardaki respiratuar distress sendromu için surfaktan kullanılması veya sadece pediatrik hasta grubunda görülen genetik hastalıklar verilebilir.

2. Şu Anda Tedavisi Olmayan veya Tedavi Seçenekleri Sınırlı Olan, Hem Pediatrik Hastalarda Hem de Erişkinlerde Görülen Ciddi veya Yaşamı Tehdit Edici Hastalıkların Tedavisinde Kullanılacak Olan Tıbbi Ürünler (2.3.2)

Ürünün, tedavide önemli bir gelişme sağlayabileceği ciddi veya yaşamı tehdit edici bir hastalığın tedavisinde kullanılacak olması, pediatrik çalışmaların nispeten acil ve erken başlamasını gerektirir. Bu durumlarda, tıbbi ürün geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar, başlangıçta elde edilen güvenlik verilerinin incelenmesi ve potansiyel yararı gösteren makul kanıtlar incelendikten sonra, öncelikle ve erken dönemde pediatrik popülasyonda başlamalıdır.

3. Diğer Hastalıkların ve Durumların Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünler (2.3.3)

Bu durumlarda, tıbbi ürünün pediatrik hastalarda kullanılacak olmasına karşın, daha önceki durumlara göre aciliyet daha azdır ve çalışmalar genellikle klinik geliştirmenin daha geç dönemlerinde veya güvenlik açısından bir sıkıntı varsa, erişkin hastalarda pazarlama sonrası deneyim elde edildikten sonra başlar.

Firmalar pediatrik çalışmalar için açık bir plana ve zamanlamanın hangi nedenlere dayanılarak yapıldığına dair bilgiye sahip olmalıdır. Bu tür ürünlerin pediatrik hasta popülasyonundaki testleri Faz 2 veya 3'den önce başlamamalıdır. Çoğu olguda, bu nedenle ruhsatlandırma başvurusu sırasında sadece sınırlı pediatrik veriye sahip olunurken, pazarlama sonrası bu bilgilerde artış beklenmektedir.

Birçok kimyasal maddenin geliştirilmesi, yeterli etki görülememesi veya kabul edilemez düzeydeki yan etkiler nedeniyle erişkinlerdeki faz 1 ve 2 çalışmalarından sonra durdurulmaktadır. Bu nedenle pediatrik hastalardaki çalışmaların çok erken başlaması, bu hastaların yararlı olmayacak bir maddeye gereksiz yere maruz kalmalarına yol açabilme riski taşımaktadır.

E. Pediatrik Hastaların Yaş Açısından Sınıflandırılması (2.5)

1. Preterm Yeni Doğan Infantlar (2.5.1)

Preterm yeni doğan infantlarda yapılan çalışmalar bu popülasyonun benzersiz patofizyolojik özellikleri ve tedaviye yanıtı nedeniyle farklı özellikler içermektedir. Bu yaş gurubuna ait etik faktörlerin karışıklığı protokol geliştirilmesi aşamasında dikkatli olunması ve neonatoloji uzmanları ve neonatal farmakologlardan uzman görüşü alınmasını gerektirmektedir.

Preterm yeni doğan infant kategorisi homojen bir hasta grubu değildir. 25 haftalık 500 gram ağırlığındaki bir yeni doğan 30 haftalık ve 1500 gram ağırlığındaki bir yeni doğandan çok farklıdır. Bu hasta grubundaki önemli noktalar şunlardır:

1. Doğumdaki gestasyonel yaş ve doğum sonrasındaki yaş (ayarlanmış yaş)
2. Renal ve hepatik klerens mekanizmalarındaki immaturite
3. Proteinlere bağlanma (özellikle bilirubin)
4. İlaçların santral sinir sistemine geçişi
5. Sadece bu hasta grubunda görülen neonatal hastalıklar (yeni doğandaki respiratuar distress sendromu, patent duktus arteriosus, primer pulmoner hipertansiyon)
6. Sadece preterm yenidoğanda görülebilecek duyarlılıklar (nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, retinopati)
7. Kronik maruziyette farklı dozlam şemalarına yol açan, tüm fizyolojik ve farmakolojik yolların hızlı ve değişken bir şekilde olgunlaşması.
8. Tıbbi ürünlerin ve diğer kimyasalların transdermal emilimi.

Çalışma tasarımı sırasında ayrıca:

1. Ağırlık ve yaş (gestasyonel ve postnatal) tabakalandırması
2. Küçük kan hacimleri (500 g infantın kan hacmi 40 ml dir)
3. Merkezlerdeki düşük hasta sayısı ve merkezler arasında hastaların bakımı açısından farklar
4. Sonuçların değerlendirilmesindeki zorluklar da gözönüne alınmalıdır.

2. Term Yeni Doğan Infantlar (2.5.2) (0-27 gün)

- Her ne kadar term yeni doğan infantlar, preterm infantlardan gelişimsel olarak daha olgunsa da, yukarıda tartışılan fizyolojik ve farmakolojik ilkelerin birçoğu term infantlar için de geçerlidir.

- Tıbbi ürünlerin dağılım hacimleri farklı vücut sıvı ve yağ içerikleri ve yüksek vücut yüzey alanı / ağırlık oranı nedeniyle daha ileri yaştaki pediatrik hastalara göre farklı olabilir.
- Kan beyin bariyeri hala tam olarak olgunlaşmamıştır ve tıbbi ürünler ve bilirubin gibi endojen maddeler santral sinir sistemine geçebilir.
- Hepatik ve renal klerens mekanizmaları olgunlaşmamıştır ve hızla değişmektedir bu nedenle yaşamın ilk birkaç haftası doz ayarlamak gerekebilir.
- Term yeni doğan infantlar bazı advers olaylara (aminoglikozid nefrotoksitesisi gibi) daha az duyarlı olabilir.

3. Infantlar ve yeni yürümeye başlayan çocuklar (28 gün ile 23 ay arası)

- Bu dönem santral sinir sisteminin hızla olgunlaştığı, immün sistemin geliştiği ve vücudun büyüdüğü bir süreçtir. Oral emilim daha düzenlidir.
- Hepatik ve renal klerens yolları hızla olgunlaşır.
- 1-2 yaş dolayında birçok ilacın klerensi mg/kg bazında erişkin değerlerini geçebilir.

4. Çocuklar (2-11 yaş) (2.5.4)

- Hepatik ve renal klerens yolları olgunlaşmıştır.
- Çalışma protokollerinde tıbbi ürünün büyüme ve gelişme üzerindeki etkisinin araştırma yoluyla saptanabilmesi için spesifik stratejiler belirtilmelidir.
- Çocuğun okula başlaması ve artmış olan bilişsel ve motor yetenekleri bazı etkinlik çalışmalarına çocuğun katılımını etkileyebilir.
- Tıbbi ürünün iskelet gelişimi, kilo alımı, okula devamı ve okul performansı üzerine olan etkileri dikkate alınmalıdır.
- Bu dönemde çocukları yaşlarından çok farmakokinetik ve/veya etkinlik son noktalar dikkate alınarak gruplamak daha uygun olacaktır.
- Ergenliğin başlangıcı çok değişkendir ve kızlarda daha erken olur. Ergenliğin başlangıcı 9 yaş kadar erken bir döneme rastlayabilir. Ergenlik ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerin aktivitesini etkileyebilir ve bazı ürünlerin dozu mg/kg bazında dramatik olarak azalabilir (örnek: teofilin)

5. Adolesan dönemi (12- 16 ile 18 yaş) (bölgeye göre değişir)) (2.5.5)

- Bu dönem seksüel açıdan olgunlaşma dönemidir. Tıbbi ürünler seks hormonları ile etkileşebilir ve gelişimi önleyebilir. Bazı çalışmalarda gebelik testi ve seksüel aktivitenin incelenmesi ve kontraseptif kullanımı uygun olabilir.
- Hızlı bir büyüme ve sürekli nörokognitif gelişim dönemidir. Ergenliğin başlamasını geciktiren veya hızlandıran tıbbi ürünler ve hastalıklar büyümeyi etkileyebilir ve büyüme paternini değiştirerek hastanın boy uzunluğunu etkileyebilir.
- Birçok hastalık ergenlik dönemindeki hormonal değişikliklerden etkilenmektedir (diabetes mellitus da insulin direncinde artma, menarş döneminde epilepsi nöbetlerinin ortaya çıkması, migren ataklarının sıklık ve şiddetinde artış ve astım ataklarındaki artış).
- Bu yaş grubunda adolesanlar kendi sağlıkları ve tedavileri için sorumluluk almaktadır. Özellikle dış görünümü etkileyen ilaçlarla (glukokortikoidler) yapılan çalışmalarda uyum sorunu yaşanabilir.

Gelecek sayıda pediatrik hasta grubuyla yapılan çalışmalarda etik kurallar E11 temel alınarak genişletilmiş olarak ele alınacaktır.

Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi

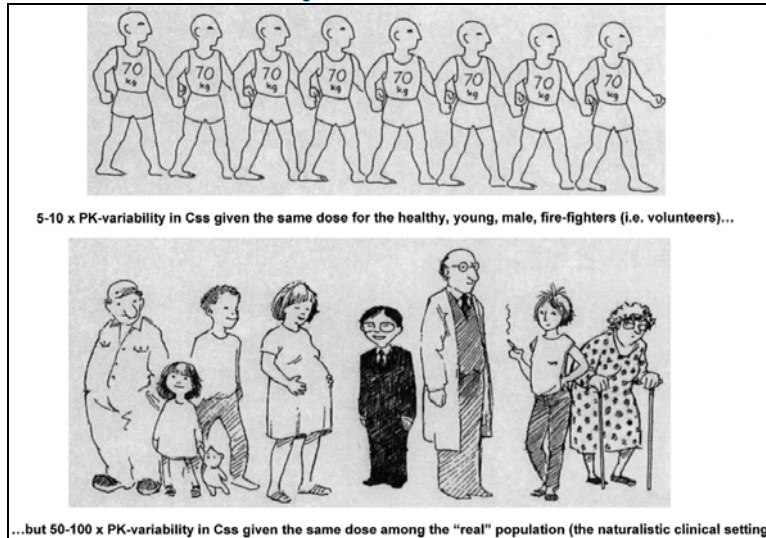
Öğr. Gör. Dr. Rezzan Gülhan-Aker

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

raker@marmara.edu.tr

Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TDİ) kabaca vücut sıvılarında (genellikle tam kan, serum ve plazma, bazen tükürük, nadiren de beyin-omurilik sıvısı, göz yaşı vb.) bulunan ilaç düzeylerinin ölçülmesi olarak tanımlanabilir. Düşünce olarak, uygulanan doz ile plazma/kan konsantrasyonu arasında ve de bu konsantrasyonla farmakodinamik etki arasında bir ilişki olduğu varsayımına dayanır. 1960'larda, analitik tekniklerdeki gelişmelerle ölçülebilir miktarların sınırlarının genişlemesi vücut sıvılarında düşük miktarlarda bulunan ilaç konsantrasyonlarının saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu teknikler kullanılarak vücut sıvılarında ilaç düzeylerinin saptanabilmesi ile bireyler arasındaki "*farmakokinetik*" değişkenlik, uygulanmakta olan ilaç dozu ayarlaması dışında daha güvenilir bir parametre kullanılarak kontrol edilebilir hale gelmiştir. İlaç tedavisinin hasta temelinde bireyselleştirilmesiyle, yan etki ve toksik etki görülme olasılığı azaltılarak daha etkin bir tedavi oluşturulması yönünde bir adım atılabilmektedir.



(F. Bengtsson, Ther. Drug Monit., 26(2), 145-151, 2004'den alınmıştır.)

Ne zaman uygulanmalı?

Terapötik ilaç düzeyi izlemine karar vermek için öncelikle ilaç/tedavi ile ilgili aşağıdaki soruların yanıtlanması gereklidir:

- Belirgin farmakokinetik değişkenlik var mı?
- Konsantrasyon ile terapötik etki ve yan/toksik etki arasında bir ilişki var mı?
- Terapötik indeks dar mı?

- Hedeflenen belirli bir terapötik konsantrasyon aralığı var mı?
- Terapötik etkinin izlenme-takip zorluğu var mı?

İlaç için yukarıdaki bu soruların cevapları "evet" ise terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılması uygundur. Ancak, terapötik etkiyi ölçmek için daha kolay ve çabuk bir yöntem mevcutsa (kan basıncı, kalp hızı, kan glukoz düzeyi, lipid düzeyi vb.) bu gibi durumlarda kan/serum ilaç düzeyi izlemine gerek yoktur. Bununla beraber, eğer ilaç profilaktik amaçla kullanılıyorsa, beklenen terapötik etki bir durum yokluğu ise (nöbetler, kardiyak aritmiler, manik-depresif ataklar, astım atakları, organ reddi gibi) ya da ciddi toksik etkilerden kaçınılmak isteniyorsa (aminoglikozidlere bağlı olanlar gibi) ve bu gibi diğer durumlarda terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılması uygundur.

Yukarıda sayılan nedenlere ek olarak, hasta uyuncundan, toksik etkiden, tedaviye cevabın yetersizliğinden, hastanın klinik gidişinde oluşan değişikliklerden, olası ilaç etkileşimlerinden şüphelenildiği, ilaç dozunun artırılması gerektiği ya da hastanın farmakokinetik özelliklerini değiştirecek fizyolojik değişiklikler (gebelik, adolesan dönem gibi) olduğu durumlar da terapötik ilaç düzeyi izlemi endikasyonları arasında yer almaktadır.

En çok düzey izlemi yapılan ilaçlar arasında antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrijin), digoksin, antiaritmik ilaçlar (amiodaron, lidokain, prokainamid, kinidin, flekainid), antibakteriyel ilaçlar (gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin, vankomisin), immünosüpresifler (siklosporin, takrolimus, sirolimus), lityum, teofilin sayılabilir. Salisilik asit, asetaminofen gibi ilaçlar veya etanol gibi maddeler de toksisite şüphesiyle TDİ ünitelerinde çalışılan testler arasında yer almaktadır.

Nasıl uygulanmalı?

Terapötik ilaç düzeyi izlemi sadece ilaç düzeyinin örnekteki ölçümü değildir. Doğru ve etkili izlemin üç evresi vardır: pre-analitik, analitik ve post-analitik. Bu nedenle, klinisyen, farmakolog ve teknisyenin iyi ve sıkı bir iletişim içinde olması gereklidir.

➤ ***Preanalitik evre***

- ***İstenme nedeni:*** Tetkikin hangi amaçla istendiği hastanın doktoru tarafından mutlaka belirtilmelidir.
- ***İstenme zamanı:*** Özel bir neden bulunmadığı sürece istek, ilaç ancak kararlı düzeye ulaştıktan (4-5 yarılanma ömrü) sonra yapılmalıdır.
- ***Örnek alınma zamanı:*** Özel bir durum söz konusu olmadığı sürece, değişkenliği en aza indirmek için genellikle ilaç alınmadan hemen önce, ilaç konsantrasyonunun "vadi" (trough) döneminde örnek alınması en uygun zaman olarak kabul edilmektedir. Ancak siklosporin düzey ölçümünde, ilaç alındıktan 2 saat sonraki kan konsantrasyonu organ reddinin önlen-

mesi ile daha iyi korelasyon göstermektedir. Bu nedenle, siklosporin için vadi konsantrasyonuna ek olarak 2. saat konsantrasyonun da saptanması önerilmektedir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçlar için ise, örnek herhangi bir zamanda alınabilir. Digoksin için, ilacın dağılım fazı beklenecek, uygulamadan 6 saat sonra herhangi bir zamanda örnek alınabilir. Bolus enjeksiyon olarak uygulanan aminoglikozid gibi antibiyotiklerin izleminde ise "tepe" konsantrasyonun saptanması için, ilaç dağılım fazına geçmeden, bolus sonrası 30. dakika ya da 1. saatte örnek alınmalıdır.

- *Hastayla ilgili bilgiler:* Hastanın yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu, varsa kullanmakta olduğu diğer ilaçları, hastalıkları kaydedilmelidir.
- *İlaçla ilgili bilgiler:* Hastanın ilacı ne süredir kullandığı, ilacın dozu, doz aralığı, müstahzar adı, formu bilinmelidir.
- *Örneğin doğru şekilde alınması ve/veya saklanması:* Yeterli miktarda örneğin, doğru biçimde, doğru tüpe alınması ve analiz için hazırlanması gereklidir.

➤ **Analitik evre**

- *Ölçüm teknikleri:* Kullanılan metot/teknik duyarlı, spesifik ve hızlı olmalıdır. Günümüzde ilaç düzeyi izleminde immünoesey ve kromatografi olmak üzere iki önemli metodoloji kullanılmaktadır. Bunlar arasında EMIT (enzyme multiplied immunoassay), FIA (fluorescence immunoassay), RIA (radioimmunoassay), ARIS (apoenzyme reactivation immunoassay system) sayılabilir. Bununla beraber daha spesifik sonuçlar HPLC (high performance liquid chromatography) ve GCMS (gas chromatography mass spectrometry) metotları kullanılarak elde edilebilir.
- *İnternal ve eksternal kalite kontrol:* Analiz yapılırken mutlaka kalibratörler ve internal standartlar kullanılmalıdır,. Ayrıca eksternal kalite kontrol sistemlerine dahil olarak eksternal kontroller yapılmalıdır.
- *Sonucun kontrol edilmesi*

➤ **Post-analitik evre**

- *Sonucun bildirilmesi:* Test sonucu eğer toksik bir düzeyi gösteriyorsa durum hemen ilaç düzeyi izlemini isteyen klinisyene bildirilmelidir. Sonuçlar bildirilirken izlenen ilaç düzeyi ile ilgili terapötik aralık da bildirilmelidir. Ayrıca örneğin ilaç alınma zamanından ne kadar sonra alındığının da bildirilmesi sonucun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlayacaktır.
- *Sonucun kliniğe yansması:* Sonuç her zaman hastanın klinik durumu ile beraber ele alınmalıdır. Bildirilen terapötik aralık değerleri genel olarak TDİ'nin başladığı 1970'lerden beri ya-

pılan çalışmalarda yer alan hasta gruplarından elde edilen "ortalama değerleri" göstermektedir. Terapötik aralığın üstünde bulunan değerler her zaman toksik, altında bulunan değerlerde yetersiz kabul edilmemelidir.

Terapötik ilaç düzeyi izlemi ülkemizde Üniversite hastanelerinde, Anabilim dalımızda da 1996 yılından beri yapılmaktadır. 1999 yılından itibaren de, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı bünyesinde terapötik ilaç düzeyi izlemi çalışılmaya devam etmektedir. Antiepileptik ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital ve bu yıl ölçümü yapılmaya başlanan lamotrijin), siklosporin, takrolimus, asetaminofen, salisilik asit, metotraksat, amikasin ünitemizde izlemi yapılan ilaçlar arasındadır.

Sonuç olarak, terapötik ilaç düzeyi izleminin amacı hastanın ilaç tedavisini ve tedavi sonuçlarını optimize etmektir ve yalnızca hastanın tedavisine bir katkı sağlayacağı düşünüldüğü zaman uygulanmalıdır. Tedaviyi yürüten hekimin tetkik isterken neden istediğini ve elde edilecek sonuçla tedaviyi nasıl yönlendireceğini bilmesi, terapötik ilaç düzeyi izlemi yapan laboratuvarın pre-analitik, analitik ve post-analitik süreçleri tam olarak yerine getirmesi gereklidir. Bununla beraber, amacın "*ilaç düzeyinin değil, hastanın tedavisi*" olduğu hiç bir zaman akıldan çıkarılmamalıdır.

Kaynaklar

1. A. Gross, Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52:55-105, 2002.
2. Commission on Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy, Guidelines for therapeutic drug monitoring on antiepileptic drugs. *Epilepsia* 34(4):585-587,1993.
3. G. Schumacher, J. Barr, The total testing process applied to therapeutic drug monitoring, Bölüm 3. *Therapeutic drug monitoring*. Ed: G. Schumacher, Appleton & Lange, 1995.
4. D.J. Birkett, Therapeutic drug monitoring. *Austral. Prescriber* 20(1):9-11, 1997.
5. B. Kahan, Therapeutic drug monitoring of cyclosporin: 20 years of progress. *Transplantation Proc.* 36(25): 3785-3915, 2004.
6. A. Karaalp, D. Demir, M.Z. Gören, A. Akıcı, E. İskender, H. R. Yananlı, H. Özyurt, A. Özkaynakçı, K. Berkman, Ş. Oktay and F. Onat, Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs in Marmara University Hospital. *Ther. Drug Monit.* 26(3):263-266, 2004.

İlaç Araştırmalarında Farmakoepidemiolojinin Yeri

Uzm. Dr. Ahmet Akıcı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Ab.D. İstanbul

aakici@marmara.edu.tr

Farmakoepidemiolojinin tanımı

Modern tıpta kullanılan ilaçların sayısı her geçen gün hızla artmaktadır. Son yıllarda, ilaç üretimi ve kullanımında yaşanan bu artış, farmakolojinin başka bilim dalları ile daha fazla işbirliği içerisine girmesini zorunlu kılmıştır. Bu gelişmeler genetik, ekonomi, epidemiyoloji gibi bilim dalları ile farmakolojinin evliliklerini gündeme getirmiş ve farmakogenetik, farmakoeкономи, farmakoepidemioloji gibi farmakoloji alt çalışma alanlarını doğurmuştur.

Farmakoepidemioloji bireyselden öte, toplumsal düzeyde ilaç kullanımlarını ve etkilerini araştıran bir farmakoloji alt çalışma alanıdır. Adından da anlaşılacağı üzere, klinik farmakoloji ve epidemiyolojinin kesiştiği noktada ilaç etkilerini ve ilaç kullanımını epidemiyolojik prensiplerle incelemeye çalışmaktadır. Hemen her konuda, laboratuvar çalışmaları dışındaki ilaç araştırmaları ile yakın ilişki içerisinde.

İlaç sayısı ve çeşitliliğindeki artışa paralel olarak pazarlama sonrası ilaç araştırmalarına olan gereksinim de artmaktadır. Kullanılan ilaçların rasyonelliğinin sorgulanmasından, ilaçlara bağlı yan etkilerin ayrıntılı olarak incelenmesine kadar bir çok konuda geniş topluluklarda ilaç araştırmalarının yapılması gündeme gelmiştir. Bu araştırmalar, ilaç kullanımının boyutlarını değişik açılardan ortaya çıkartmanın yanı sıra, yeni ilaçların geliştirilmesine katkı sağlamakta ve piyasadaki ilaçlar arasında halk sağlığını tehdit etme potansiyeli taşıyanların tespit edilerek pazardan çekilmelerine yardımcı olmaktadır. Temel hedef, hastalara daha iyi tedaviler sunmak olsa da zaman zaman verilen tedaviler, hastalara faydadan çok zarar verebilmektedir. Farmasötik ürün sayısındaki artışa paralel olarak, bunları pazarlayan ilaç firması sayısı da zamanla artmaktadır ve bazı ürünlerin üretiminde hatalar yapılabilmektedir. İlaçlara bağlı yan etkilerin yıllar içinde ortaya çıkartılmasını takiben, her ülkede ilaç kullanımlarına dair çeşitli düzenlemeler yapılmaktadır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) son güncel verilere göre yılda 100 000 kişi advers ilaç reaksiyonları nedeniyle hayatını kaybetmektedir, yılda 1,5-2 milyon kişi ise bu sebeplere bağlı olarak hastanelere başvurmaktadır. Oysa bu advers ilaç reaksiyonlarının % 20-70'i önlenabilir kabul edilmektedir. İlaçların yol açabileceği zararlı etkilerin toplumsal düzeyde araştırılmasına duyulan ihtiyaç, farmakoepidemiolojinin gelişmesine ivme katmıştır.

Farmakoepidemioloji ile klinik farmakolojinin ilişkisi

Klinik farmakolojinin insanlar üzerinde ilaç etkilerini araştıran bilim dalı olduğu dikkate alındığında, farmakoepidemiolojinin de bu bilim dalının bir parçası olduğu düşünülebilir. Klinik farmakolojinin temel prensiplerinden birisi, ilaç kullanımlarını rasyonel duruma getirmek için tedavileri bireysel olarak incelemek ve hastanın ihtiyacı olan tedaviyi uygulamaya yardımcı olmaktır. Bu şekilde her hasta için bireysel yarar/zarar hesapları yapılmaktadır. Farmakoepidemioloji makro ölçekte ilaç yarar/zarar dengesinin kurulmasında etkin rol oynamaktadır ve bu sayede ilaç üreticilerine, ilaç kullanımında söz sahibi düzenleyici merkezlere, hastanın tedavisi ile uğraşan hekimlere ve diğer sağlık personeline, ilaç kullanımına ilişkin daha kapsamlı değerlendirme yapabilme imkanı sunmaktadır.

İlaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri ya da kronik bir takım hastalıkların ilaç etki ve yan etkisinin ortaya çıkmasına katkısı gibi konularda yapılan geniş kapsamlı araştırmalar ile farmakoepidemioloji, klinik farmakolojinin iki temel uğraş alanını oluşturan farmakokinetik ve farmakodinamiye ışık tutmaktadır. İlaçların istenmeyen etkileri, farmakoepidemiolojinin ilgi alanlarının başında gelmektedir. *TipB* advers ilaç reaksiyonları beklenmeyen etkilerdir, seyrek görülürler ve dozdan bağımsızdırlar. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarından genetik yatkınlığa kadar değişik nedenlere bağlı gelişebilen bu reaksiyonların ortaya çıkmasını engellemek güçtür. Bu reaksiyonları tespit etmek ya da önlenmesine katkıda bulunmak, farmakoepidemiolojik çalışmaların temel hedefleri arasındadır. Advers ilaç etkilerinin araştırılması mevcut ilaca bağlı morbidite-mortalite kayıtlarının incelenmesi ile başlamaktadır. Araştırmacılar, vaka bildirimlerini inceleyerek advers etkilerin gerçekten ilaca ait olup olmadığını tespit etmeye çalışmaktadırlar. Büyük sayılardaki hasta/sağlıklı kişileri kapsayan kontrollü çalışmalarla ilaca maruz kalan ve kalmayan gruplar karşılaştırılmaktadır. Farmakoepidemioloji bu alanda bilimsel araştırmalara, ilaç endüstrisine ve resmi otoritelerin konuyla ilgili düzenleme komitelerine yardımcı olmaktadır.

Farmakoepidemioloji ile epidemiolojinin ilişkisi

Farmakoepidemioloji, epidemiolojik metodları klinik farmakoloji ile ilişkili araştırmalar üzerine uygulamaktadır. Enfeksiyon hastalıklarını geniş popülasyonlarda inceleyen "*epidem*"den doğmuş olan epidemioloji, genel olarak akut ve kronik hastalıkların değişik popülasyonlarda dağılımını inceleyen bir bilim dalıdır. Farmakoepidemioloji özellikle kronik hastalıkların epidemiolojisi ile ilgili araştırma tekniklerini kullanarak ilaçların kullanım ve etkilerini araştırmaktadır. Hastalık ve tedavisiyle ilgili epidemiolojik araştırmalar, pazarlama öncesi ve sonrası klinik ilaç araştırmalarının yapılmasında yol gösterici olmaktadır.

Farmakoepidemiolojinin tarihçesi

Avrupa ve Amerika'da 100 yıl kadar önce ilaçların uygun pazarlama koşulları ile piyasaya sürülmesine ilişkin düzenlemeler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu düzenlemeler 1960'lı yıllara kadar 2 kıtada farklı şekillerde geliştirilmeye çalışılsa da, dünya 1961 yılında talidomid felaketi ile yüz yüze gelmiştir. Hipnotik bir ilaç olan talidomid piyasaya sürülmesinden kısa bir süre sonra "fakomeli"ye yol açtığı epidemiyolojik çalışmalarla ortaya çıkınca farmakoepidemiolojinin gelişim süreci hızlanmıştır. İlaç düzenleme sistemlerinin de katkısıyla talidomide bağlı "fokomeli faciası" A.B.D.'de ortaya çıkmamıştır. 1970'de A.B.D.'de *İlaç Epidemiyoloji Ünitesi'nin, Boston İlaç Teftiş Programı* kapsamı altında geliştirilmesi ile "hastanede ilaç kullanımı" ile ilgili yeni veriler kaydedilmeye başlanmış ve vaka-kontrol çalışmalarının ilk adımları atılmıştır. *Medicaid Analiz ve Teftiş Programı* 1977'de gündeme konmuş ve *Medicaid* verileri ile farmakoepidemiolojik çalışmalar başlatılmıştır. 1980'de İngiltere'de *İlaç Araştırma Üniteleri* devreye sokulmuştur. İngiltere'deki veri tabanlarından en iyi bilineni *GPRD (General Practice Research Database)* 1994'ten itibaren daha kurumsal hale getirilerek farmakoepidemiolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bütün bu gelişmeler farmakoepidemiolojinin temellerini oluşturmuştur. 1980'lerden itibaren farmakoepidemiologlar, ilaçların toplumsal düzeyde yararlı etkilerini, ekonomik boyutlarını ve yaşam kalitesi ile ilişkilerini araştırmaya başlamışlardır.

Gelişmiş ülkelerde farmakoepidemiolojik araştırmaların tarihsel gelişim süreci farklılıklar gösterse de bugün gelinen noktada bu tip araştırmaların yapılabilmesi için gerekli olan koşullar oluşturulmuştur. Bu koşulların başında yetişmiş insan gücü, farmakoepidemiolojik araştırmaların yapılması gerekliliğini savunan ve destekleyen bilinç düzeyi ve ilaç araştırmalarında kaynak olarak kullanılan bilgisayar destekli veritabanları gelmektedir. Bir çok yeni bilimsel gelişmede olduğu gibi bu alanda da, gelişmekte olan ülkeler bu sürecin çok gerisindedirler ve yukarıda sıralanan koşulların hemen hepsini sağlama konusunda yetersiz kalmışlardır. Son birkaç yıl içerisinde Türkiye'de farmakoepidemioloji ile ilgili sınırlı sayıda araştırma ve eğitim faaliyetleri yapılamaya başlanmış olsa da, mevcut durum beklenenin çok gerisindedir. Bunun en çarpıcı göstergelerinden birisi, farmakoepidemiolojik çalışmalara kaynaklık edebilecek veritabanlarının bulunmaması, bir diğeri ise ulusal düzeyde farmakoloji ile ilgili bazı proje destekleme/ödül organizasyonlarında farmakoepidemiolojik araştırmaların "hariç tutuluyor olması" sayılabilir. Türkiye'de farmakoepidemiolojinin geliştirilmesi için, farmakoloji camiası başta olmak üzere konunun doğrudan muhatapları arasında yer alan bütün kişi ve kuruluşlara büyük sorumluluklar düşmektedir.

Farmakoepidemiolojinin ilaç araştırmalarına genel katkısı ve geleceği

A.B.D.'de 1970'lerde FDA (*Food and Drug Administration*) ilaçların üçte biri için pazarlama sonrası dönemde de çalışmaların devam edilmesini öngörmüş olsa da farmakoepidemiolojinin ilaç araştırmalarına katkıları, gerçek anlamda ancak yeni yeni fark edilmeye başlanmıştır. Özellikle ilaç kullanımı (*drug utilization*) ve advers ilaç reaksiyonlarının incelenmesine yönelik çalışmalar, son yıllarda ilgili bilimsel kamuoyunun dikkatini büyük ölçüde çekmeyi başarmıştır ve toplum sağlığını koruma, maliyetleri düşürme açısından önemli katkılar sağlamıştır. Bu güne kadar yapılmış farmakoepidemiolojik çalışmalarla, ilaç yan etkilerine bağlı halk sağlığı sorunlarının azaltılabileceği, ilaçların üretiminden tüketimine kadar her aşamada rasyonel ilaç kullanımının sağlanmasına yardımcı olunabileceği ve yeni endikasyonlar için ilaç geliştirilmesine katkı sağlanabileceği ortaya konmuştur.

Farmakoepidemiolojiye duyulan ilgi giderek artmaktadır. Bunun göstergelerinden birisi, her yıl A.B.D. veya Avrupa'da yıllık toplantılar düzenleyen ISPE'ye (*International Society for Pharmacoepidemiology*) katılımın giderek artması sayılabilir. Benzer yönde diğer bir gelişme, "*Farmacoepidemiology and Drug Safety, Clinical Pharmacology and Therapeutics, Journal of Clinical Epidemiology, Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, British Journal of Clinical Pharmacology ve European Journal of Clinical Pharmacology*" gibi birçok bilimsel derginin farmakoepidemiolojik çalışmaları gittikçe daha fazla yayınlamaya başlamasıdır.

Gelişmiş ülkelerdeki çok sayıda eğitim kurumunda farmakoepidemioloji eğitim ve araştırma programları yürütülmektedir. Bu programlara olan yoğun ilgi, daha fazla farmakoepidemiyologa ihtiyaç duyulduğunun bir kanıtıdır. Yaşanan bu gelişmelerin gerisinde daha fazla kalmamak için Türkiye'de de farmakoepidemioloji konusunda benzer yönde eğitim ve araştırma faaliyetlerinin desteklenmesi ve ilaç kullanımına yönelik veritabanı gibi gerekli alt yapı koşullarının hazırlanması gerekmektedir.

Daha fazla bilgi için yararlanılabilecek kaynaklar:

1. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 2000.
2. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. *Pharmacoepidemiology: an introduction*, 3rd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1998.

Hizmet Alımı Bütçe Formu: Kocaeli Üniversitesi Örneğinde Gönüllüler Üzerinde İlaç Araştırmalarının Kurumsal Denetimi

Emin Sami Arısoy^{1,5}, B. Faruk Erden^{2,5}, Nurşen Yüksel^{3,5}, Ali Gökalp⁴

İletişim: Prof. Dr. B. Faruk Erden; berden@kou.edu.tr

1. Prof. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
2. Prof. Dr., Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
3. Prof. Dr., Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
4. Prof. Dr., Tıp Fakültesi Dekanı ve Üroloji Anabilim Dalı Başkanı
5. Kuruluş Destekli Araştırma Projelerini İnceleme ve Denetleme Kurulu Üyesi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sopalıçiftliği, Derince, Kocaeli

Üniversite hastanelerinde "gönüllüler üzerinde ilaç araştırması" niteliğindeki klinik araştırmalar giderek yaygınlaşmaktadır. Bu tür araştırmaların bir kısmında ilgili kuruluşların parasal desteği söz konusudur. Bir kuruluşça desteklenen araştırmalarda, ilgili kuruluşun, araştırmacı, gönüllüler ve araştırmanın yapılacağı kuruma ve araştırma süresince kurumdan alınacak hizmet karşılığı olarak yapacağı ödemeler, proje dosyasının bütçe bölümünde belirtilmektedir. Ancak, ödemelerin kurumsal denetiminde aksama ve sorunlar ortaya çıkabilmektedir.

Bu bağlamda, Kocaeli Üniversitesi'nde Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun kararıyla "Kuruluş (Firma) Destekli Araştırma Projelerini İnceleme ve Denetleme Kurulu" adıyla bir yarkurul oluşturulmuştur. Yarkurul, ilaç araştırmalarında kurumsal denetimin geliştirilmesi amacıyla, öncelikle yürürlükteki uygulamaları değerlendirmiştir. Bu çerçevede, bu tür araştırma dosyalarında yer alan ve ayrıntılı bütçe dökümüne olanak veren başlıklardan oluşan "araştırma bütçesi hakkında açıklama ve proje bütçesi" sayfaları ve başta Ankara ve Ege Üniversiteleri olmak üzere birçok üniversitenin form ve uygulamaları incelenmiştir. "İnceleme Denetleme Kurulu", ulaştığı bilgilerin ışığında, bir kuruluşça desteklenen ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yapılacak gönüllüler üzerinde ilaç araştırması niteliğindeki klinik araştırmalar için, bir "işlem süreci ve yükümlülükler dizelgesi" ve bir "hizmet alımı bütçe formu" oluşturmuştur. Söz konusu dizelge ve form, Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun kararıyla 3 Kasım 2004'te uygulamaya girmiştir.

Gönüllüler üzerinde ilaç araştırmalarının kurumsal denetimi açısından, Kocaeli Üniversitesi'ndeki uygulamanın konu ilgililerinin bilgisine sunulması ve değerlendirmeye açılması uygun görülmüştür.

Formlar orijinal şekilleriyle ilerideki sayfalarda sunulmuştur.



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Klinik İlaç Araştırmaları Hizmet Alımı Bütçe Formu (1/4)

| | |
|---|-------|
| KLİNİK ARAŞTIRMANIN ADI | |
| ----- | ----- |
| PROTOKOL NUMARASI | |
| Destekleyici Kuruluş | |
| ----- | ----- |
| Fatura Adresi | |
| ----- | ----- |
| Telefon Numarası: | |
| ----- | ----- |
| Faks Numarası | |
| ----- | ----- |
| E-Posta Adresi | |
| ----- | ----- |
| Vergi Dairesi ve Vergi Numarası | |
| Araştırmacı(lar) | |
| ----- | ----- |
| Anabilim Dalı / Bilim Dalı | |
| Araştırma Etik Kurulu Kararı Tarih ve Numarası | |
| Araştırma Kod Numarası | |

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Klinik İlaç Araştırmaları Hizmet Alımı Bütçe Formu (2/4)
DESTEKLEYİCİ KURULUŞÇA KARŞILANACAK GİDERLER

I. Personel gideri olarak yapılacak ödemeler

| | PERSONEL GİDERLERİ | YOK | VAR | HASTA SAYISI | MİKTAR | TOPLAM |
|----------|---|------------|------------|---------------------|---------------|---------------|
| I | Kurum idari hizmetleri için ödenecek ücretler | | | | | |
| | Araştırmacılara ödenecek ücretler | | | | | |
| | Yardımcı personele ödenecek ücretler | | | | | |
| | Toplam | | | | | |

II. Araştırma kurumuna yapılacak ödemeler

| | | | TOPLAM |
|-----------|--|--|---------------|
| II | | | |

III. Gönüllülere yapılacak ödemeler

| | | | TOPLAM |
|------------|---|--|---------------|
| III | Doğrudan ödemeler | | |
| | Gönüllülerin -taşııt ücreti, bilet ve benzeri-masraflarının geri ödenmesi şeklindeki ödemeler | | |

IV. Kurumdan satın alınacak hizmetler için yapılacak ödemeler

| | KURUMDAN SATIN ALINACAK HİZMETLER | BİRİM İŞLEM BEDELİ | BİR HASTA İÇİN İŞLEM SAYISI | BİR HASTA İÇİN İŞLEM BEDELİ | HASTA SAYISI | TOPLAM İŞLEM BEDELİ |
|-----------|--|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| IV | 1. Muayene ücreti | | | | | |
| | 2. Laboratuvar hizmetleri ücreti | | | | | |
| | 3. Görüntüleme hizmetleri ücreti | | | | | |
| | 4. Diğer hizmetlere ilişkin ücretler | | | | | |
| | Toplam | | | | | |

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Klinik İlaç Araştırmaları Hizmet Alımı Bütçe Formu (3/4)

V. Araştırmanın gerektirdiği malzeme ve diğer hizmet giderleri için ödemeler

| | VAR | YOK | TOPLAM |
|---|-----|-----|--------|
| İlaç, kimyasal, kırtasiye ve benzeri sarf malzemesi giderleri | | | |
| Alet, donanım, yazılım, yayın alım giderleri | | | |
| Araştırma yeri dışında -danışmanlık, test, işlem, iletişim, baskı ve benzeri- hizmet alımı giderleri | | | |
| Sigortalama giderleri ve/veya tazminat karşılığı bloke para (gönüllüler ve varsa araştırmacılar için) | | | |
| Yolculuk giderleri (bilimsel, yönetsel ve benzeri toplantılar için) | | | |
| V Şerefiye veya telif ücreti şeklindeki ödemeler | | | |
| Sözleşmeli araştırma kurumu varsa yapılacak ödemeler | | | |
| Diğer ödemeler (türünü belirtiniz) | | | |

ÖDEME BİÇİMİ

| | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Toplam bedel avans olarak araştırma başlangıcında ödenecektir. |
| <input type="checkbox"/> | Toplam bedel bölünmüş dilimler şeklinde ödenecektir. |
| <input type="checkbox"/> | Toplam bedel araştırma bitiminde ödenecektir. |

| |
|---|
| ARAŞTIRICILARA ÖDENECEK ÜCRET OLARAK DESTEKLEYİCİ KURULUŞ TARAFINDAN DÖNER SERMAYE İŞLETME MÜDÜRLÜĞÜ HESABINA ÖDENECEK TOPLAM (I + IV) ÜCRET |
| |

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Klinik İlaç Araştırmaları Hizmet Alımı Bütçe Formu (4/4)

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik İlaç Araştırmaları Hizmet Alımı Bütçe Formu ve Gönüllüler Üzerinde İlaç Araştırmaları İşlem Süreci ve Yükümlülükler Dizelgesi'nde yer alan yükümlülüklere uymayı taahhüt ederiz.

Destekleyici Adına Sorumlu

Araştırmacılar Adına Sorumlu

Adı, Soyadı:

Adı, Soyadı:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve
Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Gönüllüler Üzerinde İlaç Araştırmaları
İşlem Süreci ve Yükümlülükler Dizelgesi

(Hizmet Alımı Bütçe Formu Eki 1/2)

1. Araştırmacı, bir kuruluş (firma) tarafından desteklenen, yürütülmesini üstleneceği, “gönüllüler üzerinde ilaç araştırması” niteliğindeki araştırmanın proje dosyasını, anabilim dalı akademik kurulunun bilgilendirilmesi ve görüşünün belirlenmesi için anabilim dalı başkanlığına sunar.
2. Araştırma, anabilim dalı akademik kurulunda görüşülür. Anabilim dalı başkanı, akademik kurulun görüşünü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı’na yazılı olarak bildirir.
3. Anabilim dalı başkanlığının olumlu görüş bildiren yazısı doğrultusunda, Tıp Fakültesi Dekanlığı, araştırma projesini Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu (AEK) Başkanlığı’na gönderir. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Araştırma ve Uygulama Hastanesi’nde yapılacak bütün klinik ilaç araştırmaları için AEK onayı gereklidir.
4. AEK Başkanlığı’nın uygunluk bildiren yazısı üzerine, Tıp Fakültesi Dekanlığı, araştırma projesinin yürütülmesinin uygun olduğunu araştırmacıya, Döner Sermaye İşletme Müdürlüğü’ne (DSİM) ve Firma Destekli Araştırma Projelerini İnceleme ve Denetleme Kurulu (İDK) Başkanlığı’na yazılı olarak bildirir.
5. Araştırmacı, araştırmaya ilişkin olarak düzenlenen, araştırmayı destekleyen kuruluş yetkilisi ve araştırmacı tarafından imzalanan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik İlaç Araştırmaları Hizmet Alımı Bütçe Formu’nu (HABF) İDK Başkanlığı’na teslim eder.
6. HABF’de, “gönüllülere yapılacak ödemeler” kısmında yer alan gönüllülerin masraflarının geri ödenmesi şeklindeki ödemeler ayrıntılı olarak belirtilmelidir.
7. İşlem Süreci ve Yükümlülükler Dizelgesi, HABF’nin ekini oluşturur. HABF’nin imzalanması bu belgedeki yükümlülüklerin kabulü anlamını taşır.
8. İDK Başkanlığı, HABF’nin teslimi ertesinde, araştırmacıya araştırmanın başlayabileceğini yazılı olarak bildirir.
9. Araştırmaya DSİM’ce bir “araştırma kod numarası” verilir. Araştırma kapsamında kurumumuzdan alınacak radyolojik inceleme, biyokimya testi, hematolojik test ve benzeri bütün klinik ve laboratuvar hizmetler için, istem belgelerinde bu numara kullanılır.
10. Araştırma kapsamında denekler için kullanılacak bütün istem belgeleri, DSİM tarafından araştırma kod numarası ile tek tip olarak kaşelenir.
11. Kaşelenen belgeler DSİM Tahakkuk Birimi’nde kaydedilir.
12. Araştırma kapsamında kurumumuzdan alınacak her türlü hizmete ilişkin ücret, araştırmayı destekleyen kuruluş tarafından karşılanır. Çalışma ilacı ve varsa karşılaştırma ilacının ücreti ile çalışma kapsamında yapılan klinik testler, laboratuvar testler ve benzeri hiçbir hizmet ya da uygulamanın ücreti, hasta, hastanın özel sigortası veya devletin sosyal güvenlik kurumları tarafından karşılanamaz.

13. Araştırmada yer alan denekler için kurumumuzdan alınan hizmetlerde, araştırma kod numarası ile tek tip kaşelenmiş istem belgelerinin kullanılmaması nedeniyle, söz konusu hizmete ilişkin ücretin, araştırmayı destekleyen kuruluş yerine hasta, hastanın özel sigortası veya devletin sosyal güvenlik kurumlarınca ödenmesi durumunda, hizmetin bedeli DSİM tarafından araştırmacıdan tahsil edilir. Ayrıca, DSİM konu hakkında Tıp Fakültesi Dekanlığı'na yazılı olarak bilgi verir.
14. Araştırmanın başlangıcında, araştırmacı, araştırmanın başlama ve bitiş tarihlerini ve araştırmada yer alan gönüllü (denek) sayısı ve oluşturulabiliyorsa isim listesini İDK Başkanlığı ve DSİM'ye yazılı olarak bildirir. Araştırma süresinin uzatıldığı araştırmalarda yeniden belirlenen bitiş tarihi mutlaka yazılı olarak bildirilmelidir.
15. Araştırmayı destekleyen kuruluş, araştırmacıya ödenecek ücretler ve kurumumuzdan satın alınan hizmet bedellerini DSİM hesabına yatırmakla yükümlüdür. Araştırmacıya ödeme DSİM tarafından, "mesai dışı özel katkı" kapsamında gerekli vergilendirme ertesinde yapılır. Araştırmayı destekleyen kuruluş tarafından, DSİM yerine doğrudan araştırmacıya ödeme yapılması durumunda araştırma durdurulmuş sayılır ve ödemenin DSİM'ye yapılması için gereken hukuksal yollara başvurulur.
16. Araştırmayı destekleyen kuruluşça HABF'de taahhüt edilen ödemenin DSİM'ye yapılmaması durumunda araştırma durdurulmuş sayılır ve ödemenin yapılması için gereken hukuksal yollara başvurulur.
17. Araştırmanın bitiminde, araştırmacı, araştırmanın sona erdiğini, araştırma deneklerinin kesin listesini İDK ve DSİM'ye yazılı olarak bildirir.
18. DSİM, araştırmaya ilişkin kayıtların değerlendirilmesi sonucunda, destekleyici kuruluşça HABF'de taahhüt edilen malî yükümlülüklerin yerine getirilip getirilmediğini İDK Başkanlığı'na yazılı olarak bildirir.
19. İDK, araştırmacı ve DSİM'den gelen bilgileri inceler. Destekleyici kuruluşun HABF'de taahhüt ettiği yükümlülükleri yerine getirmiş olması durumunda, İDK Başkanlığı, araştırmanın sona erdiğini Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na yazılı olarak bildirir.
20. HABF ve İşlem Süreci ve Yükümlülükler Dizelgesi ile ilgili olarak doğacak ihtilafları çözmeye Kocaeli mahkemeleri ve icra daireleri yetkilidir.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ve
Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Gönüllüler Üzerinde İlaç Araştırmaları
İşlem Süreci ve Yükümlülükler Dizelgesi

(Hizmet Alımı Bütçe Formu Eki 2/2)

3 Kasım 2004