



**TFD-KFÇG**  
TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ  
KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU  
www.tfd.org.tr/kfcg

e-Bülten  
e-Bülten



## TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2008-12 Aralık 2008

### Baş Editör:

Prof. Dr. Şule Oktay  
sule.oktay@kappa-crt.com.tr

### Teknik Editör:

Doç. Dr. Zafer Güney  
zguney@gazi.edu.tr

### Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı  
ahakici@yahoo.com

### İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu  
umitugurlu@gmail.com

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

2008 - 2009 Eğitim Programları'nı görüntülemek için tıklayın.



## Çocuklarda Klinik İlaç Araştırmaları

Uzm. Dr. Nihal Karatoprak

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Başasistanı

Pediatride temel ilke, çocuğun 'yararını en çok gözetecek şekilde' davranmaktır. Bu temel ilkeden, çocuğun yaşamına ve onuruna saygı, himaye ve özen, yarar sağlama, zarar vermeme, yaşıyla uyumlu özerklik, dağıtımdan adil yararlanma ilkeleri türer (1). Çoğu toplumda çocuklar erişkinin bir minyatürü olarak algılanmış, çocuğun büyüme ve gelişme basamaklarına göre farklılık gösteren ve kendine has özellikleri olan ayrı bir birey olduğunun farkedilmesi ancak yirminci yüzyılda olmuştur (2).



Birleşmiş Milletler'in 1989 tarihli **Çocuk Hakları Sözleşmesi'nde**, çocuğun birey olarak varlığı ve tüm yaşam alanlarında haklarının bulunduğu, çocuğun yararları ilkesinin temel ilke olarak değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Bu bildirgede, tıp alanında çocuğa yaklaşımı belirleyen tipik hükümler bulunmaktadır: Her çocuğun hasta ya da yaralı olduğunda, mümkün olan en üst standarttaki koruyucu önlemlerden ve tıbbi bakımdan yararlanma hakkı vardır, tıbbi yardıma gereksinimi bulunan hiçbir çocuk, doğumu, ırkı, cinsiyeti, sosyal statüsü, milliyeti, dini ya da sağlık durumu nedeniyle aşağılanamaz, ihmal edilemez, her çocuk sağlıklı koşullarda, fiziksel, mental, psikolojik ve sosyal gelişimi için uygun biçimde teşvik görme hakkına sahiptir, çocuklar tıbbi bakım görme konusunda sorun oluştuğunda önceliğe sahiptirler (3).

Çocukların korunmaya ihtiyaçları olan ayrı bir sınıf olduğu iyi niyetli görüşü, çocukların klinik araştırma konusu olarak kullanılmaktan korunmalarının gerektiği düşüncelerine yol açmaktadır. Son yıllarda pediatristler, erişkinlerle kıyaslandıklarında çocukların biyomedikal ilerlemelerden eşit olarak yararlanamadıkları fikrini ileri sürmektedirler (4). Bu nedenle çocuk hastaların klinik ilaç araştırmalarına katılımlarının etik sorunları, tıp etiğinde güncel tartışma konuları arasında ilk sıralarda yer almaktadır.

### Çocuklarda klinik ilaç araştırmaları niçin gereklidir?

Son yüzyılın araştırmaları tıpta çocuğa etkin ve güvenli tedaviler uygulayabilmek için, onun anatomik, fizyolojik, fizyopatolojik özelliklerinin, erişkinlerle farkının dikkate alınmasının önemini ortaya koymuştur. Çocuklar homojen bir grup olarak değerlendirilmemelidir, içinde yenidoğanlar, süt çocukları, oyun çağı, okul çağı çocukları, adolesanlar gibi farklı yaş gruplarını barındırır, bu dönemlerin her birinin değişik özellikleri olması çocuklardaki klinik araştırmaların önemini arttırmaktadır.



Çocuk sağlığı ve hastalıkları gibi sürekli gelişmekte olan bir bilim alanında, yeni uygulamaların yalnızca erişkinlerdeki sonuçlara göre biçimlenmemesi gerekir, erişkinler gibi çocukların da çeşitli sağlık sorunlarına karşı yeni ilaç ve tedavilere gereksinimleri vardır. Bu amaçla, çocuğun çeşitli gelişim evrelerindeki fizyolojik ve patolojik özellikleri dikkate alınmalıdır, çünkü yaş gruplarına göre ilaçların emilimi, dağılımı, metabolize olması, atılması ve gelişmekte olan organlar üzerindeki etkileri farklı olmaktadır. Çocuk organlarının anatomik yapısının farklılığı, bu çağda gözlenen farklı farmakodinamik özelliklere neden olmaktadır.

Çocuklarda erişkinlerde gördüğümüz hastalıkların çoğunu görebiliriz, bu hastalıklar çoğunlukla aynı ilaçlarla tedavi edilirler. Hem çocukların hem de erişkinlerin ortak hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan ilaçlardan çoğu, çocukları içeren klinik araştırma süreçlerinden geçmemiş ve çocuklarda kullanılmak üzere ruhsat almamışlardır (5). Bu gün bile farmasötik ürünlerin çocuklar üzerindeki etkinlikleri ve yan etkileri hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Çocuklara ilaç yazarken büyük ölçüde erişkinler üzerinden edinilmiş deneyimlere, sonuçlara dayanılmaktadır, bu durum çocuklar için ciddi bir sağlık riski oluşturmaktadır.

Tıpta hastalıkların tedavisi için sürekli olarak yeni ilaçlar denenmekte, daha etkili tedaviler geliştirmek için çalışmalar sürmektedir. Bu hastalıkların bazılarının yalnızca çocuklarda görülmekte olduğu bilinmektedir. Hekimler yaşamsal önem taşıyan bir durumda, ilacı vermediğinde oluşan tehlike daha büyükse, sadece erişkinlerde denenmiş ve kullanılmakta olan bir ilacı çocuk hastasına reçete edebilmektedir. Bu tür ilaçların çocuklarda farklı etkilere ve yan etkilere yol açabilme potansiyeline sahip oldukları unutulmamalıdır. Sonuçta, çocukları etkin şekilde tedavi edecek yeni ilaçların geliştirilmesi, ilaçların çocuğun yaşına ve tanısına uyumlu biçimde kullanılabilmesi için gereken klinik araştırmaların yapılması, etik bir yükümlülük olarak karşımızda durmaktadır.

"Pediatrics"de 1995 yılında yayınlanan '**Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate**' adlı kılavuzda tıbbi uygulamalarda çocuklar için ilaç doz bilgilerinin eksik olduğu, ilaçların çoğunun belli yaş gruplarında sınırlandığı, bazı pediatrik yaş gruplarında tedavilerin etkinlik ve güvenliliği hakkında bilgi bulmanın zorlukları ifade edilmiştir. Bunun sonucunda pediatristler, çocukları ya potansiyel olarak yararlı ilaçlarla tedavi edemeyecekler, ya da erişkin çalışmalarına, çocuklardaki deneysel anekdotal çalışmalara dayanan uygulamalarla tedavi etmek zorunda kalacaklardır. İyi planlanmış, kontrollü klinik çalışmalar yerine, böyle geçerliliği tartışmalı tıbbi uygulamalar da çocuklar için risk oluşturabilecektir (6).

### **Çocuklarda klinik ilaç araştırmaları nasıl yapılmalıdır?**



Çocuklar üzerindeki denemeler, sadece çocukluk çağı ile ilgili sonuçlar elde edebilmek için yürütülebilir. Çocuğun bir araştırmaya alınması söz konusu ise, anlama düzeyi ile uyumlu olarak araştırmanın anlamı, yararı ve riskleri hakkında bilgilendirilmelidir. Yapılacak ilaç araştırmalarının, çocuğu suistimal ve zararlıdan koruyacak katı etik sınırları bulunması ve yasal kontrollerin uygulanması gerekir. Çocuğun onay verme konusundaki yetersizliği, kolay incitebilirliği, bu nedenle çocuğa yüklenecek riskin son derece az olması gerektiği dikkatten kaçmamalıdır. Bu türdeki araştırmaların yapılabilmesi için, araştırma projesinin, pediatri uzmanlarının yer aldığı etik kurullar tarafından onaylanması gerekir. Proje etik kurul onay sürecinde aranan şartların başında, araştırma ekibi içerisinde pediatri uzmanının bulunması gerektiği ön koşulu gelmektedir. Onay almış araştırmalarda çocukların, erişkinlerden daha fazla hassasiyetle gözetilmeleri genel bir kuraldır.

Çocuklarda klinik ilaç araştırmalarında üç noktanın altı çizilmelidir: çalışmalar farklı yaş gruplarında yapılmalıdır, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri tanımlamak önemlidir, ilaçların güvenliliği ile ilgili potansiyel ciddi yan etkilerin tanımlanması için çalışılmalıdır (5).

Son yıllarda Amerika ve Avrupa'daki düzenleyici otoriteler, çocuklarda klinik ilaç araştırmalarında, ilaçlarda ve biyolojik ürünlerde etiketlemede uygun pediatrik kullanım bilgisi, ilaç ve biyolojik ürünlerin etkinlik ve güvenliliği konusunda önemli adımlar atmışlardır.

**The US National Institutes of Health (NIH)** tarafından 1999'da yayınlanan insan çalışmalarıyla ilgili düzenlemelerde, çocukların çalışma dışı bırakılması kriterleri açıkça belirtilmiştir: 1. Çocuklarla ilgisi olmayan araştırma konusunun çalışılması, 2. Kanunların ve düzenlemelerin çocukların dahil olmasını engellemesi, 3. Devam eden başka bir çalışmadan sağlanmış, çocuklar için halihazırda uygun bilginin var olması, 4. Çocukta nispeten seyrek görülen bir durum olması, 5. Çocuklarda potansiyel riski öngörmede kullanılacak verilerin erişkinlerde yetersiz olması (7).

**E 11-Pediatrik Hasta Grubunda Tıbbi Ürünlerle Yapılan Klinik Araştırmalar (ICH - Aralık 2000)** çocukluk çağında klinik çalışmaların yürütülmesinde önemli yasal belgelerin geliştirilmesi için temel kılavuzdur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin bu konu hakkında şu andaki görüşünü yansıtmaktadır. Kılavuzun kapsamında çocuklarda tıbbi bir ürün için çalışma programı başlatırken dikkat edilmesi gereken noktalar, çalışma tipleri (farmakokinetik, farmakodinamik, etkinlik ve güvenlilik çalışmaları), yaş sınıflamaları, çocuk hastalarda yapılan klinik çalışmalarda etik konular (pediatrik bilgilendirilmiş olur), çocukluk çalışmalarına özel problemler (Faz I çalışmalarda sağlıklı çocuk gönüllü yoluğu, çalışma yönetimi) yer almaktadır.

Kılavuzda dikkat edilmesi gereken noktalar belirtilmiştir: Hastalığın pediatrik popülasyondaki prevalansı, ciddiyeti, pediatrik hasta grubunda aynı hastalıkta kullanılacak alternatif tedavilerin uygunluğu ve elde edilebilirliği, tıbbi ürünün yeni mi yoksa özellikleri bilinen bir gruptan mı olduğu, ilacın sadece pediatrik hastalarda kullanılmasını gerektiren endikasyonların varlığı, pediatrik hastaların yaş sınırları ve 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. Ayrıca pediatrik hastalar yaşa göre sınıflandırılmıştır: Preterm yenidoğan infantlar, term yenidoğan infantlar (0-27 gün), infantlar ve yeni yürümeye başlayan çocuklar (28 gün-23 ay), çocuklar (2-11 yaş), adolesanlar(12-16 ile 18 yaş).

Preterm yenidoğan infantlarla yapılacak çalışmalarda neonatoloji uzmanlarının ve neonatal farmakologlardan uzman görüşü alınmasını gerektirmektedir. Bu hasta grubunda gestasyonel yaş ve doğum sonrasındaki yaş, sadece bu grupta görülen neonatal hastalıklar (yenidoğandaki respiratuar distress sendromu, patent duktus arteriosus, primer pulmoner hipertansiyon) önem arz eder. Term yenidoğanlarda, preterm infantlar gibi 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. Çocukların okula başlaması ve artmış olan bilişsel ve motor yetenekleri bazı etkinlik çalışmalarına çocuğun katılımını etkileyebilir. Adolesan dönemi de tıbbi ürünler seks hormonları ile etkileşebilir ve gelişimi önleyebilir. Birçok hastalıkta ergenlik dönemindeki hormonal değişikliklerden etkilenmektedir. Bu yaş grubunda adolesanlar kendi sağlıkları ve tedavileri için sorumluluk almaktadır (8).

### Aydınlatılmış Onam

Aydınlatılmış onam, hasta/sağlıklı gönüllülerin haklarına saygı göstermek, hastalığı ve tedavisi hakkında bilgilendirildikten sonra verilecek kararda kendisinin özgür iradesini kullanması demektir (9). Doktorların tıbbi girişimleri tedavi amaçlı olsa bile, hastanın bu konuda onamı alınmadıkça hukuka aykırı olacaktır. Onamın geçerli olabilmesi için doktorun hastayı, hastalığı ve hastalığına en uygun tedavi yaklaşımları hakkında aydınlatması yükümlülüğü vardır. İkinci şart hastanın onam vermeye ehil olması, kendi üzerinde yapılacak tıbbi girişimlerin önemini ve sonuçlarını kavrayabilme yeteneğine sahip olmasıdır (10).

Hastanın onam vermesi konusu çocuk hastalarda ön plana çıkmakta ve genelde tıbbi uygulamalarla ilgili bilgiler bir yasal temsilciye, yani anne-baba veya veli-vasiye verilmektedir. Oysa çocuklara uygulanacak tıbbi girişimlerde veli ya da vasinin vereceği onayla beraber çocuğun bedensel, zihinsel, psikolojik ve sosyo-kültürel gelişimleri normal seyrediyorsa görüşlerinin de alınması gerekir.

Aydınlatılmış onam klinik araştırmalarda son derece önemlidir, araştırmacıların katılımcılardan yeterli aydınlatılmış onam alma sorumluluğu vardır. Çocukların yer aldığı klinik çalışmalarda veliden yasal olarak alınacak aydınlatılmış onamın yanısıra, çocuğu da bilgilendirip onayı alınmalıdır. Çocukların klinik çalışmaların potansiyel risklerini, anlamını ve yararlarını kavraması büyük ölçüde yaşlarına ve geçmişlerine bağlı olarak değişmektedir. Pediatrik çalışmalarda erişkin çalışmalarında olduğu gibi, katılımcının çalışmadan kendi rızasıyla ayrılabilme özgürlüğü ve çalışmayı tartışabilme seçeneği olmalıdır.

Birçok araştırmacı okul çocukluğundan adolesana kadar rıza verme yeteneğini derecelendirmiştir: 9 yaşından itibaren çocuklar çalışmanın amacını, risklerini ve istediği zaman ayrılabilme hakkı olduğunu anlayabilmektedirler. Hatta 7 yaşındaki çocuklar bile çalışmanın amacını kavrayabilmektedirler. Bu çalışmalar 7 yaş ve üstündekilerden aydınlatılmış onam alınmasının daha etik olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, 7-20 yaş arasında, terapötik çalışmalara göre bilimsel çalışmalarla ilgili bilgilerin tam olarak anlaşılmadığı da gösterilmiştir (5).

Türkiye'de hastanın onamı ancak reşit olma yaşı olan 18 yaşına gelince hastanın kendisinden alınır. Hasta 18 yaş altında iken, ailenin kabulü ile 15 yaşında evlenme veya kazai bir kararla rüştünü kazanması durumunda artık velayet söz konusu olamayacağından, tıbbi uygulamaların yapılabilmesi için onam verebilir (9,11).

### Çocuklarda Klinik Çalışmalarla İlgili Kanun, Yönetmelik ve Bildirgeler

**1928 tarihli 1219 sayılı 'Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarz-ı İcrasına Dair Kanun'un** 70. maddesi çocuk hastalara yapılacak tıbbi uygulamalardaki rıza ile ilgilidir ve çocuğun ayırtım gücüne sahip olup olmadığına bakmaksızın, rızanın veli ya da vasisinden alınması gerektiğini vurgular (12).

**Medeni Kanun'a** göre küçüğün üzerinde tıbbi müdahalelerde bulunmak için veli veya bunun bulunmaması durumunda vasinin onayının aranmasının nedeni, küçüğün menfaatlerini korumakla yükümlü olmalarıdır. Bundan dolayı tıbbi müdahalelerden önce anne ve babanın, anlaşmazlık halinde babanın, babanın ölmüş veya bulunmaması durumunda annenin ve boşanma durumunda velayet kendisine bırakılan tarafın rızası gereklidir. Evlilik dışı doğan çocuk üzerinde girilecek müdahalelerde de mahkemenin velayeti verdiği kişiden, evlat edinilmiş çocuk için ise evlat edinen kimsenin onayı alınacaktır (13).



1995 yılında Türkiye'nin kabul ettiği **Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi'nde** tüm çocukların şeref, haysiyet, dokunulmazlık, hüküm ve kendi aydınlatılmış karar verme haklarını korumaktadır. Çocuk, eğer fikirlerini belirtebilme yeteneğini gösteriyorsa, yaşına ve olgunluğuna göre görüşünün alınabileceği kabul edilir.

1998'de yürürlüğe giren **Hasta Hakları Yönetmeliği** 26. maddede kanuni temsilcinin onayının gerektiği ve yeterli olduğu durumlarda bile, mümkün olduğu ölçüde küçük hastanın dinlenmesi suretiyle tıbbi girişime katılımının sağlanacağı ifade edilmiştir. Tıbbi araştırmalarda küçüklerin ve mümeyyiz olmayanların durumu 35. maddede yer verilmiştir: Kendilerine faydası olmadan, sırf tıbbi araştırma amacı güden tıbbi müdahaleler hiçbir surette uygulanamaz. Faydaları bulunması şartı ile reşit ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde tıbbi araştırma yapılması, velilerinin veya vasilerinin rızasına bağlıdır (14).

Uluslararası uygulamalarda da hasta hakları açısından çocuk hastaların fikirlerinin velinin rızasına eklenmesi konusunda bazı yasal düzenlemeler bulunur. Özellikle bildirgelerde bu konu işlenmektedir. **Hasta Çocuklar Bildirgesi** 4.madde: tıpkı ebeveynleri gibi çocuklar da, yaşları ve kavrayışları paralelinde bilgilendirilme hakkına sahiptir: Çocuğa verilecek bilgi, yaşları ve bilinç durumlarıyla uyumlu olmalıdır. Çocuğun o an içinde bulunduğu durum dikkate alınmalıdır. Çocuğun algılama yeteneği, algılamaya yatkınlığı ve kendi fikri de dikkate alınmalıdır. Soru sormalarına olanak tanınmalı, sordukları sorular yanıtlanmalı, endişelerini ve korkularını ifade ettiklerinde onlara sakinleştirici şekilde yaklaşılmalıdır. Çizimlerle bezeli işitsel, görsel, yazılı materyallerden yararlanılmalıdır. Bilgi,

olabildiğince ebeveynin yanında verilmelidir. 5.madde: çocuklar ve ebeveynleri, sağlık durumlarını ilgilendiren her karara katılma hakkına sahiptir. Her çocuk, gereksiz tıbbi tedavi ve muayenelerden korunmuş olma hakkına sahiptir. Bu, çocuğa yarar getirmeyecek her türlü tıbbi tedavi, araştırma ve muayenenin gereksiz olduğu anlamını taşır (15).

**5237 sayılı 2005 tarihli Yeni Türk Ceza Yasası**'nda 90. maddede insan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için gerekli koşullar belirlenmiştir. Çocuklar üzerinde bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için bu koşullara ek olarak 'yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların çocuklar üzerinde de yapılmasını gerekli kılması, rıza açıklama yeteneğine sahip çocuğun kendi rızasının yanı sıra anne ve babasının veya vasisinin yazılı muvafakatinin de alınması, deneyle ilgili izin verecek yetkili kurullarda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının bulunması gerekir' maddeleri bildirilmiştir (11).

İnsanlar üzerinde yapılacak tıbbi araştırmalar rehberlik ilkeleri olan **Helsinki Bildirgesi** 1964'de 18. Dünya Tıp Birliği Genel Kurulu'nda benimsenmiş ve 2008 Seul'de 7. versiyonu geliştirilmiştir. 27. maddede 'ehil olmayan bir potansiyel araştırma gönüllüsü söz konusu olduğunda hekim yasal olarak yetkili temsilcisinin olmasını almalıdır. Araştırmanın potansiyel gönüllüsünün temsil ettiği popülasyonun sağlığını korumayı amaçlaması, araştırmacının ehil kişilerle yapılamaması ve araştırmacının yalnızca asgari ölçüde risk ve yük içermesi söz konusu değilse bu bireyler kendileri için yararlı olma olasılığı olmayan bir araştırmaya çalışmasına dâhil edilemez'. 28.maddede 'ehil kabul edilmeyen bir potansiyel gönüllü, araştırmaya katılım kararları konusunda olur verebiliyorsa araştırmacı yasal temsilcinin onamına ek olarak ondan da onam almalıdır. Potansiyel gönüllünün ret kararına saygı duyulmalıdır' denilmektedir (16).

İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Üretim Uygulamaları dahil olmak üzere, Avrupa'da klinik araştırmaların gerçekleştirilmesini ve bu alanlarda teftişlerin yapılmasına ilişkin şartlar **Klinik Araştırmalar Direktifi**'nde (2001/20/EC sayılı Direktif) yer almaktadır: Gönüllü, kişisel olur vermeye yeterli değilse araştırmaya dahil edilmesi etik kurul uygun görüyorsa ve araştırmacı, katılmanın gönüllünün yararına olacağı kanısında ise kabul edilebilir. Kanuni temsilcinin, araştırmaya katılmasının gönüllünün yararına olacağını ve sağlığına katkıda bulunacağını kabul etmesi gerekir, bu rıza küçüğün isteğini göstermelidir. Küçük herhangi bir zararla karşılaşmazsa dahi klinik araştırmadan kendi rızası ile geri çekilebilir. Araştırmanın yararları ve riskleri hakkında küçüğe anlayabileceği kapasiteye göre bilgi verilmelidir. Telafi dışında ikna edici bir teşvik veya mali önerilerde bulunulmaz. Bu tür çalışmalarda Etik kurul, pediatri uzmanının "uygun" görüşü alındıktan sonra protokolü onaylar (17).

FDA çocuklar için ruhsatlandırılacak beşeri tıbbi ürünlerde, çocuklar üzerinde yapılmış klinik araştırmaları zorunlu kılmaktadır. Bu amaçla hazırlanmış **Pediyatrik Araştırmalarda Eşitlik Yasası**, 2003 yılında yürürlüğe girmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Japonya ve Avrupa Birliği ülkeleri tarafından ortak kabul edilen beşeri tıbbi ürünlerin kalite, etkinlik ve güvenliliğine ait teknik esasları düzenleyen **ICH kılavuzlarından E 11 kodlu "Pediyatrik popülasyonda klinik araştırmaların yürütülmesine yönelik esasları düzenleyen kılavuz (CPMP/ICH/11/99)** 2001 yılından bu yana Avrupa Birliği ülkelerinde yürürlüktedir. Ulusal programda yer alan 2001/20 sayılı "İnsanlar Üzerinde Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmalarının İyi Klinik Uygulamaları Prensipleri Doğrultusunda Yürütülmesine Yönelik" AB Direktifi doğrultusunda hazırlanan "**Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Taslağı**"nda çocuklar üzerinde klinik araştırmaların yürütülmesi ile ilgili husus ayrı bir madde olarak düzenlenmiştir (18).

1993'de çıkarılan yönetmelikte kesin bir zorunluluk olmadıkça, 18 yaşını tamamlamamış olanlar üzerinde I. ve 2. dönem ilaç denemeleri yapılamıyor. III. dönem denemeler ise velayet veya vesayet altında bulunanlara için, ancak veli veya vasilerinin yazılı onayı ile yapılabiliyor. Yeni taslağa göre çocuklar üzerindeki klinik araştırmalarda bilgilendirildikten sonra kanuni temsilcinin yazılı oluru aranacak. Ayrıca, kanuni temsilcinin onayı olsa dahi, araştırmaya iştirak edecek çocuğa, anlayabilme kapasitesine göre araştırma ile ilgili bilgiler, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olan veya etik, klinik ve psikososyal problemler konusunda mesleki tecrübesi olan tıp doktoru veya psikolog tarafından bilgi verilecek. Kendisine verilen bilgi hakkında değerlendirme yaparak, bu konuda kanaate varabilme kapasitesine sahip olan bir çocuğun, araştırmaya iştirak etmeyi reddetmesinin veya herhangi bir safhasında klinik araştırmadan çekilme yönündeki açık isteğinin, araştırmacı veya sorumlu araştırmacı tarafından dikkate alınarak, araştırmaya iştirak etmemesi veya araştırmadan çıkarılması halinde, bu kişinin sağlığı üzerinde ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler tıbbi yönden ayrıntılı olarak değerlendirilecek. Çocukların klinik araştırmaya iştirakini veya çocuklar üzerinde araştırmacının yürütülmesinin devamını sağlamak için, herhangi bir ikna edici teşvikte veya mali teklifte bulunulamayacak. Taslak'ta 'Çocuklarda klinik araştırma yapmanın ön koşulu, araştırmaya dahil olan gönüllülere klinik araştırmacının doğrudan bir fayda sağlayacağını öngörülmesidir' ifadesine yer verilerek, çocuklarda klinik araştırma yapmak için, 'Yetişkin kişiler üzerinde yapılmış klinik araştırmaların sonucunda elde edilen verilerin çocuklarda geçerliliğinin kanıtlanması veya araştırma konusunun doğrudan çocukları ilgilendiren bir klinik durum olması veya sadece çocuklarda incelenebilir bir durum olması' şartlarından en az biri aranacak.

Klinik araştırma; acıyı, rahatsızlığı, korkuyu ve hastanın hastalığı ve yaşı ile ilgili herhangi bir riski mümkün olan en alt düzeye indirecek biçimde tasarlanacak ve özellikle çocuk ve kısıtlı gönüllülerin iştirak ettiği klinik araştırmalarda, risk eşiği ile hastalığa bağlı ilerleme safhaları hakkında gönüllü ve/veya kanuni temsilcisi, özel bir biçimde uyarılacak ve bilgilendirilecek. Ayrıca yeni oluşturulacak Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun ve Onaylanmış etik kurulların teşkilinde çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının bulunması şartı yer alacak (18).

Çağdaş yasalar, giderek çocuğa daha çok özerklik tanımaktadır. Çocukların durumlarının elverdiği ölçüde karar alma sürecine dahil edilmeleri, hekim için vazgeçilmez etik bir yükümlülüktür. Tıptaki uygulamalarda görevli herkes 'çocuğun yararını en fazla gözetir şekilde' davranabilme konusunda büyük bir sorumluluk taşımaktadır, bu bakış açısı çocuğun arzularını dikkate almayı da kapsamalıdır (1). Çocuklara yönelik yeni ilaç ve tedaviler araştırmak-geliştirmek için bilimsel ve etik kurallara, ulusal-uluslararası yönetmelik ve kılavuzlara uygun koşullarda klinik araştırmaların gerçekleştirilmesi çocuklar açısından çok yararlı olacaktır.

#### Kaynaklar:

1. Namal A, Öncel Ö. Terminal dönemde çocuk: Etik sorunlar. Nobel Tib Kitabevleri, İstanbul 2006. 1-12.
2. Yurdakök K. Uluslararası Çocuk Hakları Sözleşmesi. Kale G (editör). Sosyal Pediatri I, Katkı Pediatri Dergisi, Ankara, 2003;25(1):37-42.
3. Unicef Uluslararası Çocuk Hakları Sözleşmesi 1990. Birleşmiş Milletler Genel Asamblesi. 20 Kasım 1989. Çocuk

- haklarına dair sözleşme uygulama el kitabı (Unicef Yayını). 81-82.
4. Chesney RW. Children as clinical research subjects. The Journal of Pediatrics 2005;146(5):579-580
  5. Karlberg JPE. Clinical Trials in Paediatrics. Eds: Marchin D, Day S, Green S. In: Textbook of Clinical Trials, Second Edition. John Wiley&Sons, Ltd. 2006:701-710.
  6. Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations. Pediatrics 1995,95(2):286.
  7. Review and award codes for the NIH inclusion of children policy March 26, 1999.
  8. The E11 ICH Guideline-Clinical investigation of medicinal products in pediatric population. Current Step 4 version, 20 July 2000.
  9. Erdemir AD. Türkiye'de çocuk hastalarda aydınlatılmış onamla ilgili tıp etiği sorunları ve yasalara bir bakış. Namal A, Öncel Ö (editörler). Terminal dönemde çocuk: Etik sorunlar. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2006. 99-128.
  10. Emine Akyüz. Çocuğun aile içinde korunması ve hakimin ana-baba haklarına müdahalesi. Kale G (editör). Adli Pediatri ve Çocuk İstismarı, Katkı Pediatri Dergisi, Ankara, 2001:22(3):237-261.
  11. Türk Ceza Kanunu. Kanun No:5237, Kabul Tarihi:26.09.2004.
  12. Köroğlu Ö. Sağlık personelinin ilgilendiren hukuk kuralları, sağlık mevzuatı, Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, 1984.
  13. Türk Medeni Kanunu, Alkım Yayınevi, Ankara, 1997, 12-13.
  14. Hasta Hakları Yönetmeliği. Resmi Gazete. 1 Ağustos 1998. Sayı:23420
  15. Hasta Çocuklar Bildirgesi (European Association for Children in Hospital) 1988 Mayıs Leiden I. Konferans Brüksel, VII. Konferans 2001 (revize edilmiş).
  16. World Medical Association, Declaration of Helsinki (59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008).
  17. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 29 Aralık 1995 Gün ve 51748 Sayılı Genelgesi (bu genelgenin ekinde İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu)
  18. Sağlık Bakanlığının Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Taslağı, 06 Aralık 2007 tarihli.

**Ekler:**

- CV - Uzm. Dr. Nihal Karatoprak
- Tıbbi Ürünlerin Pediatrik Kullanımı Konusunda 12 Aralık 2006 tarihli 1901/2006 Numaralı Avrupa Komisyonu Direktifi