



**Prof.Dr. AYŞEGÜL YILDIZ**

*Dokuz Eylül Üniversitesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Psikiyatri Anabilim Dalı  
Harvard Üniversitesi, Bipolar Bozukluk Konsorsiyumu  
ECNP, Bilimsel Danışma Kurulu  
Duygudurum Vakfı-DUVAK*

**Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

**Görev & Yetkileri**

**İşleyiş & Uygulamaları**



**Etik Kurul**

- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, görüşünü başvuru tarihinden itibaren en çok on beş gün içerisinde başvuru sahibine bildirir.
- Genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan ürünler ile hücresel tedaviler veya gen tedavisi içeren ürünler kullanılarak yürütülecek araştırmalarda on beş günlük süreye ilâve olarak otuz günlük bir süre daha eklenebilir.
- İlaç dışı klinik araştırmalarda etik kurul onayı için belirlenen on beş günlük süreye ilâve olarak otuz günlük bir süre daha eklenebilir.

**Etik Kurul**

- Etik Kurulun inceleme süreci içerisinde ek bilgi ve açıklamalara gereksinim duyulması halinde, gerekli olan tüm istekler bir tek seferde başvuru sahibine iletilir.
- İstenilen bilgi ve belgeler etik kurula sunuluncaya kadar inceleme süreci durdurulur.
- Etik Kurul bilimsel yarar ve etik değerleri gözетerek tarafsız ve dengeli bir şekilde karar verir.

**■ Etik Kurullar için gerekli Nitelikler**

- Bağımsızlık (Bireysel, Kurumsal)
  - Yetkinlik
  - Yeterlilik
  - Uyum
  - Şeffaflık
  - Birliklilik
  - Çoğulculuk
  - Gelişime Yatkınlık

**Tanımlamalar**

- İlaç veya beşeri tıbbi ürün: Hastalığı önlemek, teşhis etmek veya tedavi etmek, fizyolojik bir fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla insana uygulanan doğal, sentetik veya biyoteknoloji kaynaklı etkin madde.

### Advers Olay / Reaksiyon

**Advers olay:** Uygulanan tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın ortaya çıkan istenmeyen tüm tıbbi olaylardır.

**Advers reaksiyon:** Gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen ve amaçlanmayan tüm cevapları anlatır.

**Beklenmeyen ciddi advers reaksiyon:** Niteliği, şiddeti veya sonucu referans güvenlilik bilgileri ile tutarlı olmayan her türlü ciddi advers reaksiyonu anlatır.

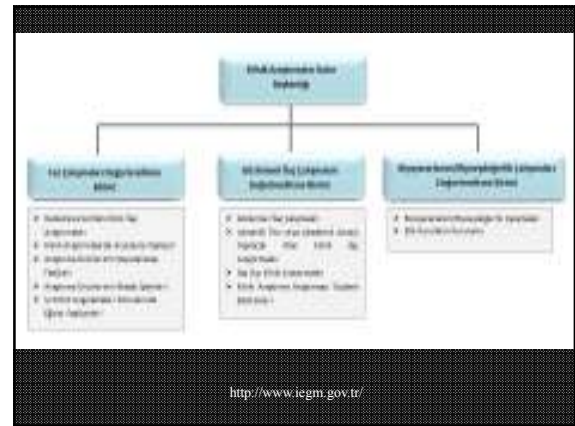
**Ciddi advers olay veya reaksiyon:** Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa ya da maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers olay ya da reaksiyonu anlatır.

### Advers Olay / Reaksiyon Bildirimi

- Destekleyici, ciddi advers reaksiyonları yedi gün içinde Etik Kurul'a ve Kurum'a bildirir.
- Bu vakalar hakkındaki ek izleme raporları da sekiz gün içerisinde Etik Kurul'a ve Kurum'a iletilir.
- Beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar ise on beş gün içerisinde bildirilir.
- Destekleyici, ayrıca tüm araştırmacıları ve sorumlu araştırmacıyı bilgilendirir.
- Destekleyici, ciddi advers reaksiyonların tamamının listesini, yılda bir kez, Kurumca yayımlanacak ilgili kılavuzlarda yer alan ara rapor formu ile birlikte Etik Kurul'a ve Kurum'a bildirir.

### Klinik Araştırmalar Etik Kurulu-KAEK

- İlaç klinik araştırmaları
  - Faz I, II, III, IV
  - Gözlemsel ilaç çalışmaları
- İlaç dışı girişimsel çalışmalar
- Tıbbi Cihaz Çalışmaları



### Tanımlamalar

#### ■ Gözlemsel ilaç çalışması:

İlaçların Türkiye'de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji (doz) ve uygulama şekillerinde, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalar.

#### ■ İlaç dışı klinik araştırma:

İlaç, biyolojik ve tıbbi ürünler ile tıbbi cihazlar ve kozmetik ürünler dışında insanlar üzerinde gerçekleştirilecek olan yeni bir cerrahi yöntem araştırması, kök hücre nakli araştırması, doku nakli araştırması veya organ nakli araştırmasıdır.

### Klinik Çalışmalar:

■ Tıpta insan üzerinde yapılan deneysel çalışmalara Klinik Çalışmalar (Clinical Trials) denir. Genellikle tanı ve tedavi ile ilgili yöntemlerin denendiği çalışmalardır.

#### a. Kontrollü

- Paralel-eş zamanlı kontrollü
  - Randomize
  - Nonrandomize
- Ardışık kontrollü
  - Self- kendi kendine kontrollü
  - Çapraz desenli
- Dış kontrollü

#### b. Kontrolsüz, açık

**Faz I Kırmızı Dosya- Güvenilirlik ve Tolerans:**

- Az sayıda sağlıklı gönüllüde (50-100) veya bazı durumlarda sadece gönüllü hastalarda (kanser, HIV, DM gibi) yapılır
- Biyoyararlanım
- Maksimum plazma konsantrasyonu (Cmax)
- Maksimum konsantrasyon zamanı (Tmax)
- Sanal dağılım hacmi, klerens

**Faz I Kırmızı Dosya- Güvenilirlik ve Tolerans:**

- Tolerabilite ve emniyet
- Vital bulgulara etkisi
- Eliminasyon yarı ömrü (t ½)
- Eliminasyon hız sabitesi
- Tekrarlayan doz: C<sub>ssmax</sub>, C<sub>ssmin</sub>, Cort
- Proteinlere bağlanma
- Dozaj formu
- Gıdalarla, ilaçlarla etkileşimi

**Faz II Sarı Dosya - Etkililik ve Güvenilirlik**

- İlaç adayı o hastalıkta etkili mi?
- Etkili doz aralığı nedir?
- Bu dozlarda hangi yan etkilere neden oluyor?
- İlaça bağlı riskler nelerdir?
- Hastalardaki terapötik doz aralığı nedir?
- Amaç, esas olarak Faz III denemelerinin yapılmasına değer olduğunu kanıtlamak.

**Faz III Mavi Dosya - İlaç Araştırmaları:**

- Terapötik etkinliği nedir?
- Bileşik güvenilir midir?
- Yarar/Zarar oranı nedir?
- Karşılaştırılan ajana üstünlüğü var mı?

İlacın etkinliğini ortaya koymak için kontrol grubu oluşturulur:

plasebo

standart tedavi/ilâç

**Faz IV Siyah Dosya- Genişletilmiş Güvenlik Çalışmaları**

- Ruhsat almış ve kullanıma girmiş bir ilaçla yapılan geniş çaplı pazarlama ve gözetim çalışmalarıdır.
- Kullanılan ilacın uzun süreli güvenilirliği belirlenir.
- Burada ilacın etkinliği geniş çaplı hasta gruplarında sınanır. Aynı zamanda ilaç yan etkilerinin belirlenmesi de amaçlanır.
- Faz IV çalışmalarda önemli sorun ise gerçek çalışmalardan tohumlama çalışmalarının ayırt edilmesidir.

**Klinik Çalışmalar-RCTs**

- Çalışmaya başlamadan önce etik onay aldıktan sonra uluslararası trial registry sistemlerinden birine çalışma kaydettirilmeli. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)
- Çalışma gruplarının karşılaştırılabilir olması için en yansız ve kaliteli yaklaşımın belirlenmesi ve mühürlenmesi. Hangi hastanın hangi gruba düşeceği öngörülemez ve tahmin edilemez olmalı.

#### Plasebo kullanımı veya müdahalede bulunulmaması

- Kanıtlanmış bir yöntemin olmadığı durumlarda,
- Zorunlu kaldığında ve bilimsel olarak metodolojik nedenlerden ötürü, bir müdahalenin etkililiği veya güvenilirliğini tespit edebilmek için, kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo kullanımının veya müdahalede bulunmamanın gerekli olması halinde, ve
- hastanın, kanıtlanmış en iyi müdahaleyi almaması nedeniyle ciddi ya da geri dönüşü olmayan zarara uğraması yönünde ek bir riske maruz kalmaması koşuluyla, kabul edilebilir.

#### Etik Kurulların Amaç ve Sorumlulukları

- Gönüllülerin haklarının, güvenliğinin ve esenliğinin korunması,
- Bu doğrultuda gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgelerin açık, anlaşılır, ve eksiksiz olması,
- Araştırmadan çıkacak bilimsel yararın gönüllünün gireceği zahmete değer olması; yani araştırmanın gerekece, yöntem, değerlendirme, ve istatistiksel analiz alt başlıkları ile bilimsel açıdan uygun ve yeterli olması,
- Ayrıca, araştırmanın sonuçlanmasına dek her aşamada 'araştırmacılar için tanımlanmış sorumlulukların' yerine

#### Etik Kurullar'ın bu değerlendirmeler için rehberi

- Helsinki Bildirgesi
- İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
- İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik – Nisan 2013
- Etik Kurul Standart Çalışma Yöntemi Esasları – Nisan 2013

#### Helsinki Bildirgesi

- Dünya Tıp Birliği (WMA) 1964 (WMA 18. Genel Kurulu Finlandiya'nın Helsinki şehri) – 2013 (WMA 64. Genel Kurulu Brezilya'nın Fortaleza şehri)
- WMA'nın Cenevre Bildirgesinde ifade edilen '*Hastanın sağlığı benim ilk önceliğimdir*' ilkesi ile hekimleri bağlar
- Gönüllüler üzerindeki tıbbi araştırmaların birincil amacı; hastalıkların nedenlerini, gelişimini ve etkilerini anlamak, koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici girişimleri (yöntemler, prosedürler ve tedaviler) geliştirmektir.
- Kanıtlanmış en iyi girişimler bile güvenilirlik, etkililik, verimlilik, erişilebilirlik ve kalite açısından, yapılacak araştırmalarla sürekli olarak değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

#### Helsinki Bildirgesi

- Tıbbi araştırmanın öncelikli amacı yeni bilgilere ulaşmak olmakla birlikte, bu hedef hiçbir zaman araştırma gönüllüsü bireylerin hak ve menfaatlerinin önüne geçemez.
- Gönüllülerin yaşamını, sağlığını, onurunu, vücut bütünlüğünü, kendisi ile ilgili karar verme hakkını, mahremiyetini, kişisel bilgilerinin gizliliğini korumak araştırmaya katılan hekimin görevidir.
- Hekimler insan gönüllülerin yer aldığı araştırmalarda kendi ülkelerindeki etik, yasal, ve idari norm ve standartların yanısıra ilgili uluslararası norm ve standartları da dikkate almak zorundadırlar.
- Araştırmadan hedeflenen amacın önemi, araştırmanın gönüllüler üzerinde yaratacağı tehlike ve sakıncalardan daha ağır basıyor ise araştırma insan gönüllüler üzerinde gerçekleştirilmelidir.

#### Helsinki Bildirgesi

- Savumsuz bireyler üzerindeki araştırmalarda özel koruyucu tedbirler alınmalıdır.
- Savumsuz bireyler üzerinde araştırma yalnızca araştırmanın söz konusu grubun sağlık gereksinimlerine ve önceliklerine yanıt veren bir araştırma ise, ve yapılması ancak araştırmanın savumsuz olmayan bir grupta yürütülmesinin mümkün olmaması halinde yapılabilir.
- Bu araştırmalardan söz konusu grubun yarar görmesi gerekir.

### Helsinki Bildirgesi

- Bir hastalığın tedavisinde kanıtlanmış müdahaleler mevcut değilse ya da bilinen diğer müdahaleler etkili olamıyorsa hekim; hayat kurtarma, sağlığı düzeltme ya da acıyı hafifletme konusunda işe yarayacağı kanaatinde olursa uzman görüşüne başvurmak ve hastanın veya yasal temsilcisinin bilgilendirilmiş olurlu almak kaydıyla, kanıtlanmamış bir müdahaleyi gönüllüye uygulayabilir.
- Bütün vakalarda, yeni bilgiler kayıt edilmeli ve uygun olduğunda yayımlanmalıdır.

### Etik Kurul Değerlendirmesi

#### 1. Dosya düzeninin mevzuata uygunluğu:

- Araştırma Protokolü
- Olgu Rapor Formu (ORF)
- Araştırma broşürü (Araştırma broşürü, araştırma ürününe ait klinik ve klinik olmayan verileri içermelidir)
- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)
- Araştırma bütçesi
- Sigorta
- Destekleyici ait noter tasdikli imza sirküleri
- Özgeçmişler
- Yetkilendirme Belgeleri (varsa)
- İlanlar (varsa)
- Hasta kartı / günlüğü (varsa)

### Etik Kurul Değerlendirmesi

#### 2. Protokolün uygunluk ve uygulanabilirliği:

- Genel olarak kabul edilmiş bilimsel ilkelere uygun olmalıdır.
- Kapsamlı literatür bilgisi içermelidir.
- Yeterli laboratuvar araştırmalarını ve uygun hayvan deneylerini temel almalıdır.
- Uygun yöntem ile tasarlanmalı, birincil ve ikincil hedefler, sonuçları netlikte tanımlanmış olmalıdır.
- Tasarımda ve bulguların analizinde kullanılacak istatistik yöntem geçerli ve tasarıma uygun olmalıdır.
- Protokol ile birlikte sunulması gereken olgu izlem dosyası da genel standartlara ve araştırmaya uygun olmalıdır.
- Protokol ile birlikte sunulması gereken çalışma takvimi de rasyonel olmalıdır.
- Araştırma ortamının uygunluğu, araştırmacıların yeterliliği de değerlendirilir.

### Etik Kurul Değerlendirmesi

#### 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu:

- Her gönüllü adayı araştırmada benimsenen amaçlar, yöntemler, finansal kaynaklar, tüm olası çıkar çatışmaları, araştırmacının kurumsal bağlantıları, araştırmadan beklenen yararlar, olası tehlikeler, araştırmadan vereceği rahatsızlıklar ve çalışma sonrası düzenlemeler hakkında açık ve anlaşılır şekilde bilgilendirilmelidir.
- Araştırmaya hiç bir baskı olmadan kendi arzusuyla karar verebilmeli ve istediği an olurlu geri çekme hakkına sahip olduğunu bilmelidir.
- 24 saat boyunca araştırmacıya ulaşabileceği kontak bilgisi sağlanmalıdır.
- Beklenen risk ve yararlar ve bunlara ilişkin koruyucu önlemler açıkça anlatılmalıdır.
- Çalışmaya ait hiçbir masrafın kendi sağlık sigortası sisteminde karşılanmayacağı taahhüt edilmiş olmalıdır.

### Etik Kurul Değerlendirmesi

#### 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu:

- Kısıtlılarda yapılacak araştırmalarda olur mümkün olan koşullarda hem gönüllüden hem yasal temsilciden alınır.
- Biyobankalar veya benzer saklama kuruluşlarında bulunan materyal veya veriler gibi, kime ait olduğu belirlenebilen materyal ya da verilerin kullanılacağı bir tıbbi araştırma için hekim; verilerin toplanması, saklanması ve/veya yeniden kullanımı konusunda onay almalıdır.
- Bu onayın elde edilmesinin söz konusu araştırma için olanaksız olduğu veya pratik istisnai durumlar olabilir. Böyle durumlarda araştırma, yalnızca bir araştırma etik kurulunun değerlendirme ve onayından sonra yapılabilir.

### Etik Kurul Değerlendirmesi

#### 4. Araştırma Bütçesi:

- Mevzuata uygun şekilde Bakanlıkça belirlenen Bütçe Formu doldurularak yapılır.
- Araştırmaya ait tüm giderler kalem kalem ifade edilir ve finansal kaynak sunulur.
- Etik Kurul'un esas sorumluluğu araştırma giderlerinin karşılanacağı kaynağın varlığını görmektir. Araştırmacı ödemeleri Etik Kurul'un mevzuatı dışındadır.
- Sigorta teminatı dışında, gönüllülerin araştırmaya iştiraki veya devaminin sağlanmasına yönelik olarak gönüllü veya kanunî temsilcisi için herhangi bir ikna edici teşvikte veya mali teklifte bulunulamaz.
- Ancak gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masraflar ile sağlıklı gönüllülerin çalışma günü kayıbdan doğan gelir azalması araştırma bütçesinde belirtilir ve bu bütçeden karşılanır.

### Etik Kurul Değerlendirmesi

#### 5.Sigorta:

- Faz IV klinik araştırmaları ve gözlemsel ilaç çalışmaları dışındaki klinik araştırmalara katılacak gönüllüler için sigorta yaptırılması zorunludur.
- İlaç dışı klinik araştırmalarda sigorta yaptırılması gerekliliği araştırmanın niteliğine göre belirlenir.

### DEU Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

<http://ohrp.cit.nih.gov/efile/>

U.S. Department of Health and Human Services (HHS)  
Registration of an Institutional Review Board (IRB)

Submission#: 35935  
Institution: Dokuz Eylul University  
IORG#: IORG0004197

OMB No. 0990-0279  
Approved for use through August 31, 2015

"Blatt, Hal (HHS/OASH)" <Hal.Blatt@hhs.gov>

### DEU Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Prof.Dr. Aysegül YILDIZ  
Ecz.Ph.D İskender İNCE  
Doç.Dr.Taner DAĞCI  
İhsan ÇELİKDEMİR  
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ  
Prof.Dr.Nuray DUMAN  
Prof.Dr.Şule KALKAN  
Doç.Dr.Pembe KESKİNOĞLU  
Doç.Dr.Erdem YAKA  
Prof.Dr.Necati GÖKMEN  
Prof.Dr.Hale ÖREN  
Doç.Dr.Aylin ARICI  
Dr.Uğur Önsel TURK  
Avk.Semra MARMARA

### DEU Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

#### Son bir yıllık faaliyet dökümü

İlaç Dışı Girişimsel Araştırma	30
Faz 4 Çalışma	4
Faz 3 Çalışma	14
Gözlemsel Çalışma	9
Faz 1 ve 2 Çalışma	0
	1
Tek Merkezli Çalışma	40
Çok Merkezli	23
Toplam Toplantı Sayısı	50
Toplam Gündem Sayısı	766

### DEU KAEK-Başvuru Dosyası Listesi

- Etik Kurul Protokol numarası
- Bildirim veya yeni dosya olduğu
- Daha önce onay alınan etik kurul adı karar numarası ve tarih
- Kurum/Anabilim Dalı
- Sorumlu araştırmaçı
- Araştırma adı/protokol kodu
- Koordinatör
- Araştırmanın türü/fazı
- Destekleyici firma
- Destekleyici yasal temsilcisi
- Araştırmanın yapılacağı yer
- Başvuru tarihi
- Gündem tarihi
- Onay tarihi
- Karar numarası

### DEU KAEK- Değerlendirme için kullanılan formlar

- Araştırma başvuru kontrol formu
- Protokol değerlendirme formu
- BGOF değerlendirme formu
- Araştırma izlem formu

#### DEU KAEK- İnceleme süreci

- Araştırma dosyasının toplantı gündemine alınması
- Dosyanın raporör ve danışmana iletilmesi
- BOF için Tıp dışı üye
- Sigorta için Hukukçu üye
- İlaç çalışmaları için Farmakolog üye
- Çocuk çalışması için Çocuk Sağ.ve Hst uzmanı
- Gebeler için Kadın Hast. Ve Doğum uzmanı
- Psikiyatrik rahatsızlıklar için Psikiyatri uzmanı

#### DEU KAEK- Araştırma Takibi

##### Klinik Araştırma devam ederken;

- Yıllık bildirim
- Protokol, BOF, Araştırmacı Broşürü, ORF değişikliği
- Her türlü önemli değişiklik
- Ciddi advers olaylar, güvenlilik bildirimleri

##### Her çalışma tamamlandığında;

- Sonuç raporu
- Kayıtların arşivlenmesi