



# ÇOCUK YAŞ GRUBUNDA YAPILAN KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ETİK

RUKİYE EKER ÖMEROĞLU

Prof. Dr

## ÇOCUKLUK ÇAĞI: 1-18 YAŞ

Yenidoğan:0-28 gün

Bebek:28 gün-24 ay

Çocuk:2-11 yaş

Adolesan:12-16 yaş

ÇOCUKLAR ERİŞKİNİN KÜÇÜK BİR MAKETİ DEĞİLDİR

# Çocuklarda Yapılacak Araştırmalara Başlarken

- Çocuğun histolojik,anatomik,fizyolojik ve psikolojik özellikleri erişkinden çok farklıdır.
- Bu fark çocukluk dönemlerinde bile çok belirgindir.
- Bu nedenle özellikle ilaç çalışmalarında farmakokinetik, farmakodinamik farklılıklar olabileceği göz önüne alınmalıdır.
- İlaç çalışmalarında ilaçların kısa dönem yan etkileri daha ciddi olabilir.Uzun dönem yan etkilerinin ortaya çıkması uzun zaman Alabilir( metoklopramid,tetrasiklin örnek verilebilir)
- Çocuklarda yapılacak çalışmalarda gönüllülük olmamalıdır. Çalışılacak ilacın hedef popülasyonu tercih edilmelidir.
- Çalışmanın gerekliliğinin kanıta dayalı olduğu durumlarda ise en az savunmasız yani yaşça en büyük olanlar seçilmelidir.

# FARMAKOKİNETİK FARKLILIKLAR

Absorbsiyon, dağılım, biyotransformasyon (metabolizasyon) ve atılım düzeylerindeki farklılıklar

**ABSORBSİYON:**Yenidoğan ve bebeklerde mide asit salgısı azdır, bazik ilaçların biyoyararlanımı az asidik ilaçların ise fazla olur.Rektal uygulamada absorbsiyon düzensizdir.Yenidoğan ve bebeklerde İ.M absorbsiyon kan akışı ve vazomotor fonksiyonlardaki düzensizlikten dolayı zayıftır.Perkütan emilim ise erişkinden fazladır.

# FARMAKOKİNETİK FARKLILIKLAR

DAĞILIM:Vücut sıvılarının hacimleri erişkinden fazladır.Yağ dokusu ve iskelet kası dokusunun re latif kitlesi düşüktür,yağda çözünür ilaçlar daha düşük dozda uygulanmalıdır.Plazma total prote in konsantrasyonu azdır,plazmada serbest ilaç konsantrasyonu fazla olduğundan toksik etki ola sılığı artar. Kan-beyin bariyeri yenidoğanlarda he nüz gelişmediği için santral sinir sistemini etkileyen ilaçlara karşı aşırı duyarlılık söz konusu olur.

# FARMAKOKİNETİK FARKLILIKLAR

**BİYOTRANSFORMASYON:**Yenidoğanlarda birçok ilacın metabolizma kapasitesi henüz gelişmemiştir.Bazı metabolik yollarda ise paradoks farklılıklar vardır.Teofilinin metilasyonu sonucu kafein oluşumunun yenidoğanlarda iyi gelişmiş olması buna örnektir.Glukuronidasyon yenidoğanlarda yetersizdir.Sulfat konjugasyonu ise yeterlidir.

# FARMAKOKİNETİK FARKLILIKLAR

ATILIM:Böbrek fonksiyonu (glomerüler filtrasyon hızı 6-12 ay içerisinde neredeyse yetişkin düzeylerine ulaşır.İlaçların yarılanma ömürleri yetişkinlerden farklılıklar gösterebilir.

# TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

## Pediyatrik Popülasyonda Yürütölen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz

- Güncel Helsinki Bildirgesi
- BM Çocuk Haklarına Dair Sözleşme
- Biyoetik ve İnsan Haklarına İlişkin Evrensel Deklarasyon (UNESCO,2005)
- İnsan Genomu ve İnsan Haklarına İlişkin Evrensel Deklarasyon (UNESCO,1997)
- İnsan Genetik verilerine İlişkin Uluslar arası Deklarasyon ( UNESCO,2003)
- İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi (1948)
- Biyoloji ve Tıp Uygulamalarında İnsan Hakları ve Onurunun Korunması Sözleşmesi
- İyi Klinik Uygulamaları Sözleşmesi



# GÖNÜLLÜ OLUR SÜRECİ

- Kanuni temsilciye araştırmanın amacı, faydaları, olası riskleri çok açık bir şekilde anlatılmalıdır
- Düşünceleri için yeterli süre verilmelidir
- Baskı unsuru olabilecek mali teşvikten kesinlikle kaçınılmalıdır
- Geri çekme özgürlükleri açıklanmalıdır
- Baştan kabul etmeseler de, geri çekseler de bunun çocuğun tedavisinde bir değişikliğe yol açmayacağı anlatılmalıdır
- Çocuk uygun yaşta rızası alınmalıdır

# ÇOCUĞUN RIZASININ ALINMASI

- Gönüllü olur alınması sırasında olabildiğince ebeveyninin yanında olması sağlanmalıdır
- Çocuğun rızasının alınmasında sadece takvim yaşı önemli değildir
- Çocuğun onayı alınamıyorsa bu ebeveyn ve hekimin imzalarıyla belgelenmelidir
- Tek başına çocuğun rızası yeterli değildir
- Çocuk ve ebeveyn için ayrı bilgi formları ve olur formları hazırlanmalıdır
- Rıza da onay gibi kesintisiz bir süreçtir, her vizitte yeniden istenmelidir

# ÇOCUĞUN RIZASININ ALINMASI

- 0-3 yaşta olanaksızdır
- 3 yaştan büyük çocuklar yaşa ve olgunluk düzeyine göre bilgilendirilmelidir. 9 yaş üstü çocuklar ve kronik hastalık yaşayan çocuklar araştırmmanın fayda ve zararlarını anlayabilir. Okuma yazması olanlardan yazılı rıza alınabilir
- Ergenler bağımsız karar verebilir. Gizliliğin korunmasını çok önemserler. Çocuğun güçlü itirazlarına saygı duyulmalıdır. Reşit olmaları durumunda derhal bilgilendirilmiş olur alınmalıdır

# ARAŞTIRMANIN TASARIMI

- Çocuklarda yürütölen klinik araŐtırmaların kapsamı olabildiğince dar tutulmalı, ancak doğru istatistiksel güçle gereken etkililiğin gösterilmesine yetecek büyüklükte olmalıdır
- Plasebo kullanımı yetişkinlere göre sınırlı tutulmalıdır
- Etkililik değerlendirmesinin büyük ölçüde başkalarına bağlı olması hata nedeni olabilir

# ACI,KORKU VE SIKINTININ EN AZA İNDİRİLMESİ

- Acı veren yöntemler minimum düzeyde tutulmalıdır
- İşlemler öncesi korkutmadan açıklama yapılmalıdır
- Araştırma ekibi ve işlemi yapanlar çocuklar konusunda deneyimli olmalıdır
- Araştırma yapılan ortam fiziksel olarak çocuklara uygun olmalıdır
- Ebeveynlerinden ayırmamak çok önemlidir

# RİSK DEĞERLENDİRME VE İZLEME

- Risk olası zarar olarak tanımlanır.Çalışmadaki risklerin bütünlüklü analizini yapmak,durumu protokolde tanımlamak sorumlu araştırmacının görevidir
- Risk düzeylerinin ve olası faydaların saptanması etik açıdan onaylanabilirliğin esasını oluşturur.Risk düzeyleri için minimum risk,minimum riskte küçük artış ve minimum riskte küçük artıştan fazlası gibi kategoriler oluşturulmuştur(öykü alma,endolüminal ya da supra pubik aspirasyonla idrar toplama,kalp kateterizasyonu)
- Risk sürekli izlenmelidir.Bu izlemi bağımsız veri izleme komiteleri yapmalıdır

# ÇOCUKLARDA YAPILAN ÇALIŞMALARDA

- Kan örneklemelerinde dikkatli olunmalıdır.Tek kerede 2,4 ml/kg dan fazlası alınmamalıdır
- Yenidoğan en çok titizlenilmesi gereken yaş grubudur
- Sağlıklı çocukların aşı çalışmaları dışında gönüllü kontrol grubu olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır
- Pediatrik formülasyonlarda dikkatli olunmalıdır.Boğulma tehlikesi nedeniyle tablet formları küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.Keza yardımcı madde kullanımı da çok önemlidir,benzil alkol yenidoğanlarda kullanılmamalıdır
- Kişisel verilerin korunması gelecekteki kullanım riski nedeniyle diğer yaş gruplarından daha ciddi önlem gerektirir

# ÇOCUKLARDA YAPILAN ÇALIŞMALARDA

- Araştırmanın gereksiz tekrar olmamasına dikkat edilmelidir
- Advers reaksiyon bildirimini erişkinlerle aynıdır, ancak yan etkiyi hissetmekte gecikme olmaması için ebeveyn beklenen etkiler konusunda uyarılmalıdır
- Pediatrik çalışmalarda sigorta problemi çıkabilir.Özellikle yenidoğan döneminde uzun süreli kapsam nedeniyle sigorta şirketleri sorun çıkarmaktadır
- Etik ihlaller konusu diğer yaş gruplarından daha yakın takip edilmelidir.Etik kurullar herhangi bir ihlal bilgisi alırlarsa bunu derhal Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirmelidir



# ETİK KURULUN GÖREVLERİ

Etik kurulda bir pediatri uzmanı olmalıdır. Olmadığı zaman araştırma ile ilişkisi olmayan bir pediatri uzmanından görüş alınmalıdır.

- Araştırmanın tekrar olup olmadığına
- Çocukların korunması ve güvenliğinin garanti altına alındığından emin olunmalıdır
- Araştırma yerinde çocuk uzmanı olduğundan emin olunmalıdır
- Araştırmanın çocuklarda yapılmasının ve yaş grupları seçiminin gerekçeleri olmalıdır
- Ürünün çocuklarda kullanımı öncesi gereken klinik dışı veriler alınmış olmalıdır
- Ürüne ait çalışmalar incelenmeli, hipotez, güvenlik ve beklenen faydalar değerlendirilmelidir
- Ürünün yaşa uygunlaştırılmış formülasyonları kullanılmalıdır
- Bağımsız veri izleme komitesi olmalıdır. Yoksa Etik Kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bu komitenin oluşumu talep edebilir
- Protokolde sonuçların makul zamanda sistematik ve bağımsız olarak yayımlanmasını sağlayan bir madde olmalıdır
- Randomize çalışmalarda katılımcıların hiçbirine mevcut tedavi altında bir tedavi uygulanmadığından emin olunmalıdır

CUMHURİYET BAYRAMINIZ KUTLU  
OLGUN