

İyi Klinik Uygulamalar: Araştırmacı Sorumlulukları

Dr. Şiran Keske

Amerikan Hastanesi, İstanbul

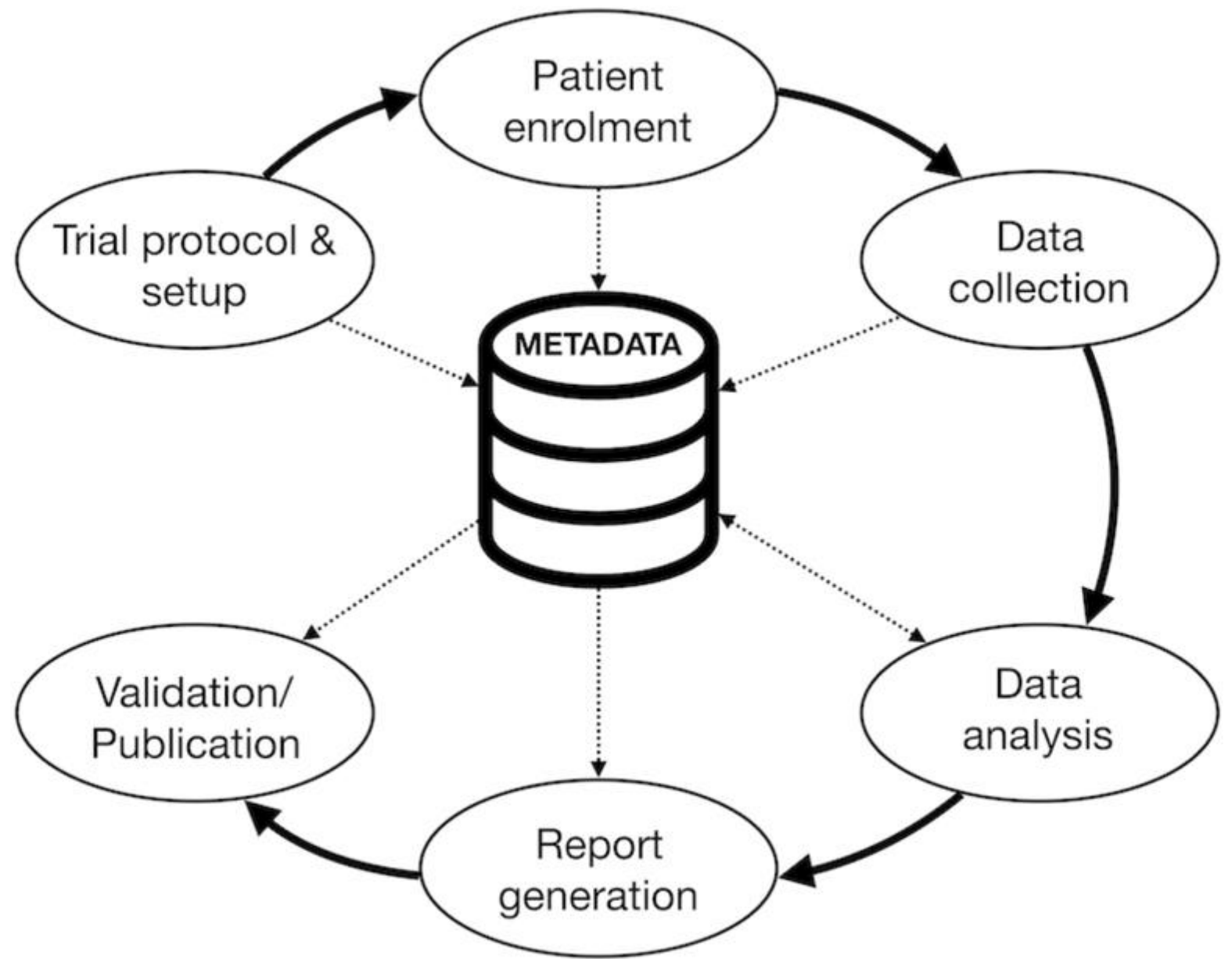
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Koç University İş Bankası Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Merkezi (KUISCID),
İstanbul

skeske@ku.edu.tr

sirankeske@yahoo.com

Within
scope of
CT
Regulati
Trial
Planning &
Design



Araştırmacının Temel Sorumlulukları



Katılımcı Güvenliği

Katılımcıların haklarını korumak, zarar görebilme olasılıklarını değerlendirmek ve riskleri minimize etmek



Protokol Uyumu

Onaylanmış araştırma protokolüne sadık kalarak tüm adımları titizlikle uygulamak



Veri Bütünlüğü





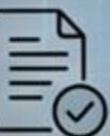

Kaliteli, doğru ve güvenilir veri üretimi için gerekli tüm süreçleri sağlamak



Uyumluluk

Düzenleyici gerekliliklere ve etik kurallara tam uyum sağlamak

Denek'ten Katılımcı'ya

DENEK (Geçmiş Yaklaşım)	KATILIMCI (ICH E6 R3 Vizyonu)
 <p>Araştırmanın pasif nesnesi / Veri kaynağı.</p>	 <p>Araştırmanın aktif ortağı ve paydaşı.</p>
 <p>Sadece fiziksel zarardan korunan kişi.</p>	 <p>Karar süreçlerinde bilgiyle güçlendirilmiş birey.</p>
 <p>Süreç, klinik protokole uyumla sınırlıdır.</p>	 <p>Katılımcının esenliği, bilim ve toplumun çıkarlarından daima üstündür (Helsinki Bildirgesi).</p>

Araştırmacının Taahhüdü

UZMANLIK

Tıbbi lisans ve güncel bilimsel formasyon. Klinik kararları alma yetkisi.

ZAMAN

Araştırma için adanmış mesai. Sürekli gözetim ve veri takibi için gerekli fiziksel varlık.

TESİS ve PERSONEL

Acil durumları (örn. anafilaksi, septik şok) yönetebilecek altyapı ve ICH E6 eğitilmiş yetkin destek ekibi.

Araştırmacının Görev Dağıtımı

1

Görevi Devret (Delegasyon):

Sürüntü alınması, veri girişi veya ilacın hazırlanması yetkin personele bırakılabilir.

2

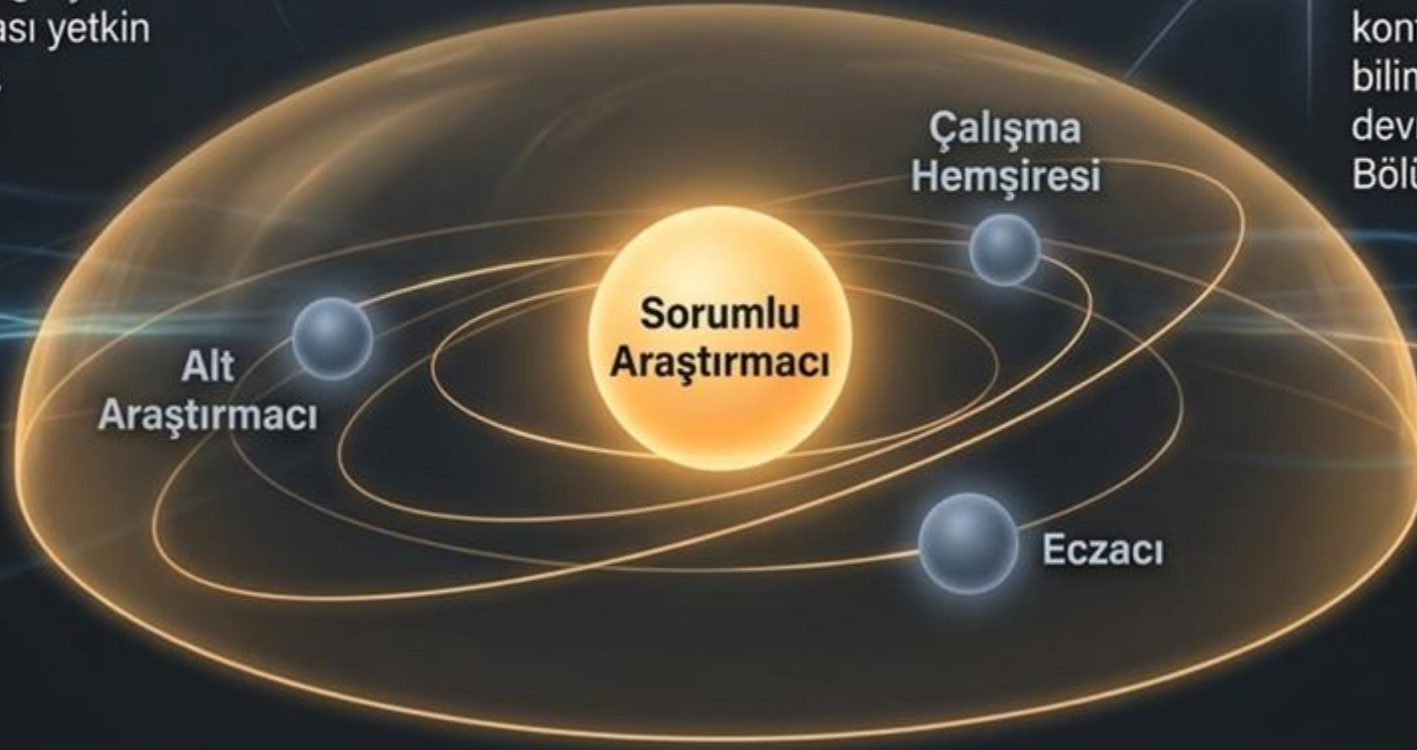
Gözetimi Korum (Oversight):

Araştırmacı, devrettiği kişilerin yeterliliğinden ve eğitildiğinden emindir.

3

Yükü Taşı (Sorumluluk):

Hatalı veri girişinin veya kontamine numunenin etik ve bilimsel faturası asla devredilemez (ICH E6 R3 Bölüm 2.3.1).



Araştırmacının Protokole Uyumu

Tavsiye Değil, Anayasa

Klinik protokol bir rehber veya "tavsiye kararı" değildir; deneyi bilimsel ve güvenli kılan anayasadır.

Keyfi Değişiklik Yok

İmzalanan protokolden, Etik Kurul ve Sponsor onayı olmadan asla keyfi olarak sapılamaz (ICH E6 2.5). Omurgadaki küçük bir kırık, tüm veri yapısını felç eder.

Bütünlüğün Korunması

Dahil etme/Dışlama kriterlerinden, ziyaret saatlerine kadar her kural bir amaca hizmet eder.



Etik İlke ve Katılımcı Hakları

Helsinki Bildirgesi ve CIOMS ilkeleri

Araştırmacı, katılımcıların bilgilendirilmiş rızasını almakla yükümlüdür



Bilgilendirilmiş Rıza Süreci

- Protokol hakkında kapsamlı bilgilendirme
- Riskler ve faydaların açık şekilde aktarılması
- Gönüllülük prensibinin vurgulanması
- Her zaman vazgeçme hakkının belirtilmesi
- Belgenin okunması ve imzalanması

Gizlilik ve Mahremiyet

- Katılımcı bilgilerinin güvenli saklanması
- Kişisel verilerin korunması
- Gereksiz paylaşımın önlenmesi
- Anonimleştirme prosedürlerinin uygulanması
- Evrensel (GDPR) ve yerel mevzuat uyumu

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur



BGO, katılımcıyı koruyan hukuki bir kalkan değil, araştırmacı ile katılımcı arasındaki güven köprüsüdür

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur

- 2008'de bir Nijerya'da yüksek riskli cinsel davranış gösterenlerde HIV ilacı araştırmasında, 154 kişiden bilgilendirilmiş rıza alındığı kaydedilmiş.
- Ancak BGO formları imzalanmamış ve arşivlenmemişti.
- Araştırma 2014'te retract edildi.



African Journal of AIDS Research >
Volume 7, 2008 - Issue 1
Enter keywords, authors, DOI, etc

Submit an article Journal homepage

91 Views
8 CrossRef citations to date
0 Altmeteric

Original Articles
RETRACTED: Higher-risk sexual behaviour among HIV patients receiving antiretroviral treatment in Ibadan, Nigeria
Benjamin O Olley
Pages 71-78 | Published online: 11 Nov 2009
Cite this article

Citations Metrics Reprints & Permissions View PDF

Sample our Behavioral Sciences Journals

This article has been retracted
Read the [retraction statement](#) published online on 27 Mar 2014

Araştırmacının Kayıt Altına Alma Yüklümlülüğü

A - Attributable (Kime Ait?):

Veriyi kimin, ne zaman yarattığı net olmalıdır.

C - Contemporaneous (Eş Zamanlı): Olay olduğu an kaydedilmelidir; hafızaya güvenilmez.

A - Accurate (Doğru): Hatasız, gerçek durumu yansıtan veriler olmalıdır.



L - Legible (Okunaklı): Yıllar sonra bile anlaşılır olmalıdır.

O - Original (Orijinal): Verinin doğduğu ilk yer (kaynak belge) bozulmamalıdır.

Veri Yönetimi ve Kalite Güvencesi

ICH E6 kılavuzu, veri yönetimine dair kapsamlı gereklilikler sunar.



Veri Toplama

Kesin protokol gerekliliklerine uygun, zamanında ve eksiksiz veri girişi



Doğrulama

Çift giriş kontrolü, mantıksal doğrulamalar ve veri temizliği prosedürleri



Saklama

Güvenli, erişilebilir ve kalıcı veri arşivleme sistemleri

Kalite Güvence Unsurları

- Düzenli iç denetimler
- SAP (Statistical Analysis Plan) uyumu
- SDD (Study Data Definition) standardizasyonu
- Elektronik imza ve izlenebilirlik
- Uzak veri izleme (Remote Monitoring)

Yaygın Hatalar

- Gecikmiş veri girişi
- Eksik belgeler
- Ters tarihli düzeltmeler
- İzlenebilirlik eksikliği
- Güvenli olmayan depolama



Protokole Uyum ve Raporlama



Güvenlik Raporlaması

Ciddi olmayan beklenmedik zararlı bulguların 15 gün içinde, ciddi olayların ise 7 gün içinde raporlanması



Dönemsel Raporlar

Yıllık ilerleme raporları ve ara değerlendirme raporlarının zamanında sunulması



Final Rapor

Araştırma tamamlandıktan sonra belli bir süre içinde kapsamlı final raporunun tamamlanması

- Araştırmacı, yerel Etik Kurul, düzenleyici otoriteler (FDA, EMA, İTF) ve sponsor arasında iletişim köprüsü görevi görür. Tüm değişiklikler protokol dışı değişiklik (POD) prosedürü ile değerlendirilmeli ve onaylanmalıdır.
- Düzenleyici denetimler (inspections) sırasında araştırmacı, tüm belgeleri ve verileri sunmaya hazırdır. İyi hazırlanmamış bir denetim, araştırmanın durdurulmasına veya sonuçların reddedilmesine yol açabilir.

SUPPORT Çalışması – Etik ve Düzenleyici İhlal

Çalışma

- Prematüre bebekler (24–27 hafta)
- Oksijen hedefleri: %85–89 vs %91–95
- Çok merkezli randomize çalışma (ABD)

İhlal

- Onam formunda riskler açık değil
- Ölüm ve körlük riski yeterince belirtilmedi
- Aileler eksik bilgilendirildi

Sonuç

- 2013 OHRP soruşturması
- Etik tartışmalar
- Onam standartlarında değişiklik

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE



The OHRP and SUPPORT

TO THE EDITOR: We are a group of scholars and leaders in bioethics and pediatrics with extensive experience in ethical and regulatory issues in pediatrics and human subjects research. We urge the Office for Human Research Protections (OHRP) to withdraw its notification to the institutions involved in the Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial (SUPPORT) that they failed to meet regulatory informed-consent requirements, in particular regarding reasonably foreseeable risks of enrollment in the study. We believe that this conclusion was a substantive error and will have adverse implications for future research.

SUPPORT was undertaken, in part, because neonatologists lacked reliable scientific evidence regarding the blood oxygen-saturation levels that were the safest and most effective for extremely premature babies. The infants included in the study were randomly assigned to oxygen-saturation targets that were consistent with standard clinical care at the participating institutions.

that the institutional bodies responsible for reviewing SUPPORT failed to exercise appropriate care and judgment regarding all the factors required by the “Common Rule” in approving the study. The OHRP should not sanction research institutions simply because it disagrees with their assessment of the risks of research but should do so only if it finds that an institution has failed to meet the terms of its federal-wide assurance, such as in the manner in which its institutional review board is constituted or operates.

In the absence of a formal mechanism for appeal, we urge the OHRP to regard this expression of disagreement by signatories representing leaders in research ethics and pediatrics as an appropriate basis for it to reconsider this decision. Allowing the decision to stand would be unfair to the investigators and institutions involved in SUPPORT. It would also set a precedent that would impede ongoing and future patient-centered outcomes studies. Such studies are crucial for advancing medical practice, reducing risks,

Verilerde Değişiklik Yapma

Visual + Context

Fever Chart



Klinik Tablo: Deneysel bir antibiyotik, birincil sonlanım noktası olan “24 saat içinde ateş düşüşünü” sağlayamaz. Ateş 28. saatte düşer. Araştırmacı, hastaya zarar vermediğini düşünerek veri kaybını önlemek için sisteme “23.5 saat” yazar.

- Araştırmacının İkilemi:
- Sadece birkaç saatlik bir fark var.
- İlaç sonuçta işe yarıyor.
- Çalışmayı çöpe mi atalım?

Hwang Woo-suk Skandalı – Bilimsel ve Etik İhlal

Olay

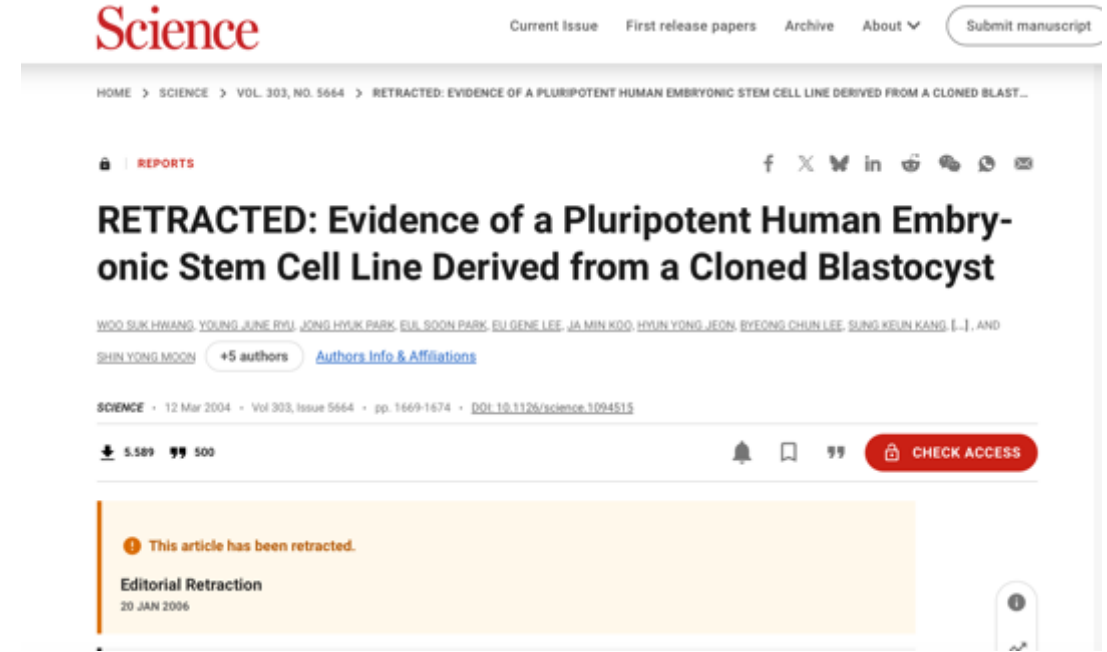
- 2004–2005, Science dergisinde yayın
- İnsan embriyonik kök hücre klonlama iddiası
- Ulusal ve uluslararası büyük etki

İhlaller

- Veri sahteciliği (uydurulmuş sonuçlar)
- Donörlere baskı (geçersiz onam)
- Etik kurul ve izin eksiklikleri

Sonuç

- Makaleler geri çekildi (retraction)
- Araştırmacı görevden alındı ve yargılandı
- Küresel etik ve düzenleyici reformlar



Marc Hauser ve Harvard Davranışsal Biyoloji Skandalı

Harvard'ın ünlü primat biliş araştırmacısı Hauser, makak maymunlarının sayı ve nedensellik kavramlarını anladığını öne süren çalışmalar yayımladı. Ancak laboratuvar kayıtları incelendiğinde verilerin sistematik biçimde değiştirildiği, bazı deneylerin hiç yapılmadığı ve sonuçların uydurulduğu tespit edildi.

- Sonuç
- Federal soruşturma başlatıldı
- Hauser 2010'da istifa etmek zorunda kaldı
- Yayınları sorgulandı, birçok dergi tarafından red edildi
- Akademik itibar kaybına uğradı



Bu vaka, kurumlardaki denetim mekanizmalarının ne kadar kritik olduğunu göstermiştir.

Klinik Araştırmalarda Etik İhlaller: 3 Kritik Vaka

SUPPORT

Yetersiz onam
Ölüm/körlük riski açıklanmadı
Etik standart değişimi

Hwang

Veri sahteciliği
Donör baskısı
Retraction + global skandal

Hauser

Veri manipölasyonu
Yanlış raporlama
İstifa + retraction

Ortak Nokta: Etik ihlal → Veri güvenilirliği kaybı → Klinik karar hatası

COVID19'da Hidroksiklorokin Tartışması



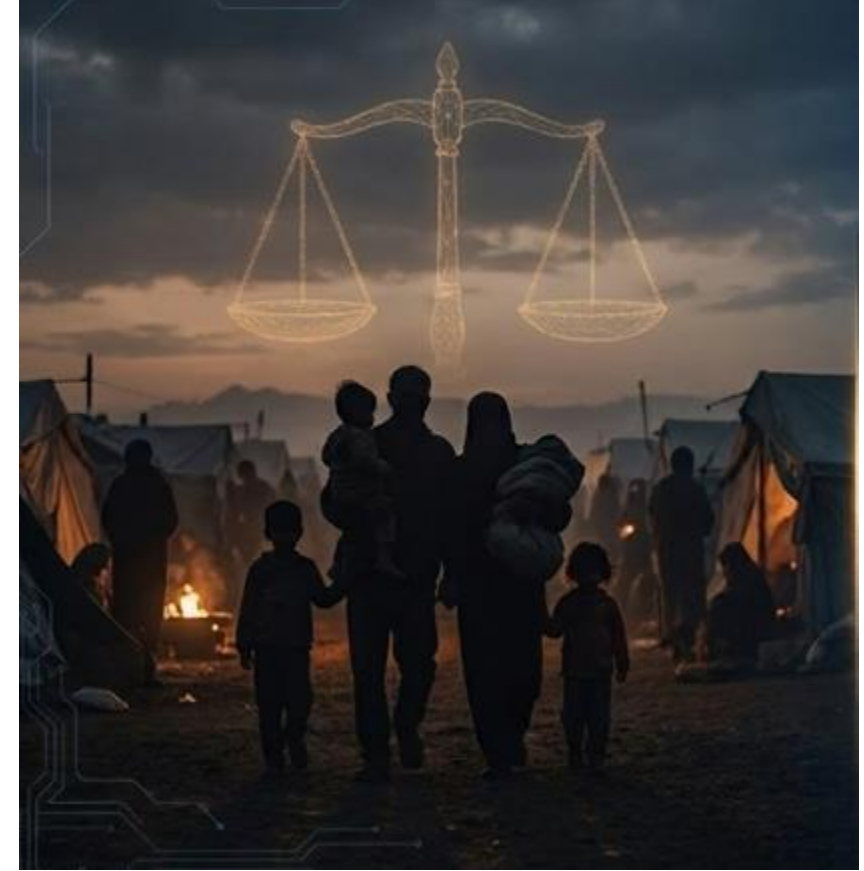
- Fransız mikrobiyolog Raoult, COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokin (Plaquenil) kullanımını savunan çalışmalar yayımladı.
- Bu çalışmalarla rehberlere girdi.
- Hastalar rastgele atanmamıştı, bazıları çalışmadan çıkarılmıştı ve olumsuz sonuçlar raporlanmamıştı.
- Dünya Sağlık Örgütü ve bağımsız araştırmacıların eleştirileri sonrası çalışma geri çekildi.

Sonuçlar

- Çalışmalar bilimsel camiada büyük tepki gördü
- Pandemi baskısı altında bilimsel standartların korunmasının zorluğu ortaya çıktı
- Yanlış bilginin halk sağlığı üzerindeki yıkıcı etkisi bir kez daha görüldü

Savunmasız Gruplar

- Görünmez Baskı: Katılımcı çalışmaya katılım konusunda bulunduğu durum itibariyle baskı altında hissedebilir.
- Eşitlik: Araştırmanın riskleri ve faydaları, toplumdaki gruplar arasında adil bir şekilde dağıtılmalıdır. Kolay ulaşılabildiği için sadece dezavantajlı gruplar seçilemez.
- Koruma Katmanları: Eğitim seviyesi düşük, ekonomik olarak bağımlı veya hiyerarşik baskı altındaki bireylerin etik korumaya ihtiyaçları vardır.



Soru: Plasebo kontrollü RKÇ'da plasebo kolunda olmanın ortaya çıkardığı HAK KAYBI?

Çalışma Süresi

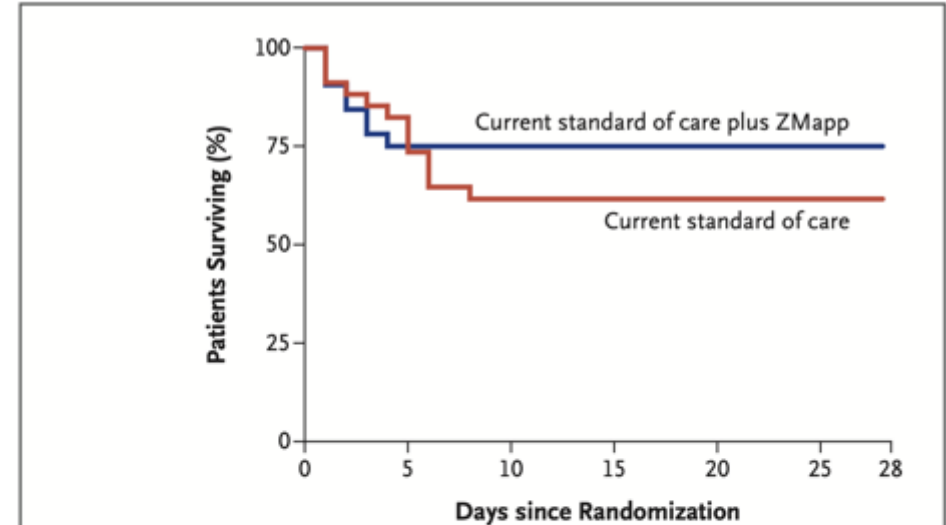
Hastalığın akut seyirli olması

Mortal seyretmesi

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection



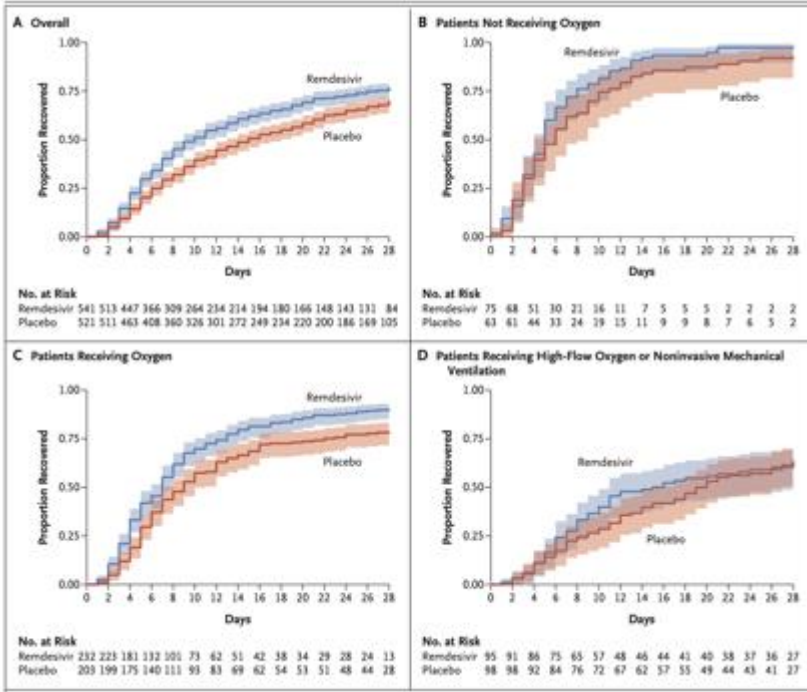
No. at Risk	0	5	10	15	20	25	28
Current standard of care	35	29	22	22	22	22	22
Current standard of care plus ZMapp	36	28	28	28	28	28	28

Figure 2. Kaplan–Meier Plot of Survival, According to the Two Assigned Treatment Groups.

There were no deaths in either group after day 8 of the trial.


Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report


J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil,



 22 Nisan 2020

- 482 iyileşme
- 81 ölüm

 27 Nisan 2020
DSMB ara değerlendirme yaptı
Sonuçlar paylaşıldı

 Klinik olarak gerekli ise:
Tedavi grubu açılabilir
Plasebo → Remdesivir verilebilir

Ara Analizlerin Çok önemli Olduğunu Göstermesi Bakımından Önemli.

Yeni Tasarımlar, Yeni Riskler

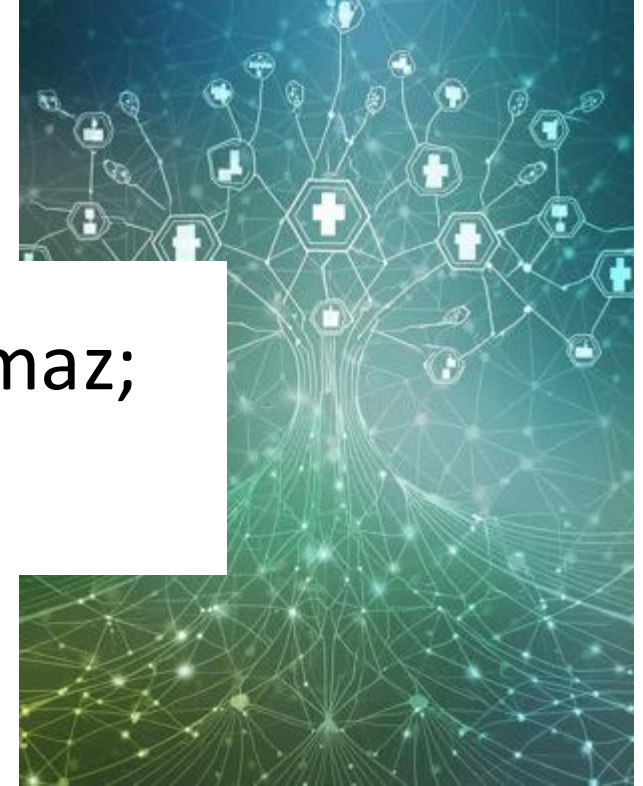
Adaptive Design
Erken analiz → yanlış karar riski

RWD
Confounding & veri kalitesi

Yeni yöntemler hataları ortadan kaldırmaz;
sadece hataların şeklini değiştirir.

AI (Black Box)
Açıklanamayan karar & bias

Decentralized Trials
Hasta güvenliği & izlem zorluğu



Sonuç

1. Sorumluluk sadece kural uygulamak değil, belirsizlikte karar vermektir

- Protokoller tüm klinik durumları kapsamaz
- Kritik anlarda karar **araştırmacıya aittir**

2. Etik, süreç değil sürekli bir yargılama pratiğidir

- Onam almak yeterli değildir
- Her adımda “bu doğru mu?” sorusu yeniden sorulmalıdır

3. Veri üretmek kolaydır; güvenilir veri üretmek zordur

- Bias, eksik veri ve yorum hataları sonucu şekillendirir
- Veri bütünlüğü = klinik kararın temeli

4. Hatalar bireysel değil, çoğu zaman sistemiktir

- Zaman baskısı, ekip yapısı, denetim eksikliği
- Araştırmacı bu sistemi fark etmek zorundadır

5. Araştırmacı rolü değişiyor

- Uygulayıcı → yorumlayıcı
- Veri toplayıcı → risk yöneticisi
- Klinik hekim → etik karar verici

6. Sonuç: Araştırma sadece bilimsel değil, ahlaki bir faaliyettir

- Her veri noktası bir hastayı temsil eder
- Her karar gelecekteki hastaları etkiler

Kaynaklar

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH E6(R2/R3) Good Clinical Practice Guideline. 2016–2023.
2. U.S. Food and Drug Administration. Good Clinical Practice (GCP). Silver Spring (MD): FDA; 2020.
3. European Medicines Agency. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Amsterdam: EMA; 2016.
4. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194.
5. National Institutes of Health. Principles of Clinical Research. Bethesda (MD): NIH; 2018.
6. Organisation for Economic Co-operation and Development. Roles and Responsibilities of Researchers. Paris: OECD; 2020.
7. U.S. Food and Drug Administration. Data Integrity and Compliance With CGMP: Guidance for Industry. Silver Spring (MD): FDA; 2018.
8. European Medicines Agency. Reflection paper on GCP data integrity. London: EMA; 2015.
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826.
10. Berry SM, Connor JT, Lewis RJ. The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. *JAMA*. 2015;313(16):1619–1620.
11. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-world evidence — what is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293–2297.
12. Office of Research Integrity. Findings of research misconduct: Marc Hauser. Rockville (MD): ORI; 2012.
13. Cyranoski D. Stem-cell research scandal in South Korea. *Nature*. 2006;439:122–123.
14. SUPPORT Study Group. Surfactant, positive pressure, and oxygenation randomized trial. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1959–1970.