

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR
FORMLARININ YASAL MEVZUATA
UYGUNLUĞUNUN VE OKUNABİLİRLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

BUKET GÜNGÖR

**KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2019

TEZ KODU: DEU.HSL.MSc- 2016970038

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR
FORMLARININ YASAL MEVZUATA
UYGUNLUĞUNUN VE OKUNABİLİRLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

BUKET GÜNGÖR

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ayşe GELAL

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc- 201697003

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik İlaç Araştırmaları Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans programı öğrencisi Buket GÜNGÖR 'KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMLARININ YASAL MEVZUATA UYGUNLUĞUNUN VE OKUNABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ' konulu Yüksek Lisans tezini 14.06.2019 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.


Prof. Dr. Ayşe GELAL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
BAŞKAN


Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
ÜYE


Prof. Dr. Sibel GÖKSEL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
ÜYE


Prof. Dr. Sule KALKAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi
ÜYE


Doç. Dr. Aylin ARICI
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
ÜYE

Prof. Dr. Aytül ÖNAL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Mukaddes GÜMÜŞTEKİN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO DİZİNİ	IV
GRAFİK DİZİNİ	V
 KISALTMALAR.....	VI
TEŞEKKÜR	VII
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Klinik Araştırmalar	8
2.1.1. Klinik Araştırmaların Tanımı	8
2.1.2. Klinik Araştırmalarda Gönüllülerin Korunmasına Yönelik Tarihsel Süreç.....	9
2.1.2.1. Klinik Araştırmalarda Uluslararası Yasal Düzenlemeler	10
2.1.2.2. Klinik Araştırmalarda Ulusal Yasal Düzenlemeler	12
2.1.3. Klinik Araştırma Tasarımları.....	13
2.1.4. Klinik Araştırmalarda Paydaşlar	16
2.1.5. Klinik İlaç Araştırmaların Yürütülmesi ile İlgili Esaslar	17
2.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	18
2.2.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Kavramı	18
2.2.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Unsurları	18
2.2.2.1. Gönüllük	18
2.2.2.2. Bilgilerin Yeterli Açıklanması ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda Olması Gereken Asgari Bilgiler	19
2.2.2.3. Karar Verme Kapasitesi.....	20
2.2.3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Süreci	21
2.3. Okunabilirlik.....	23
2.3.1. Okunabilirlik Kavramı	23
2.3.2. Sağlık Okuryazarlığı	23

2.3.3. Okunabilirliğin Ölçülmesinde Kullanılan Formüller	24
2.3.3.1. Türkçe Metinlerin Okunabilirliğinde Kullanılan Formüller	25
2.3.3.1.1. Ateşman Okunabilirlik Formülü	25
2.3.3.1.2. Çetinkaya-Uzun Okunabilirlik Formülü	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Tipi	28
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	28
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	28
3.4. Araştırmanın Değişkenleri	28
3.4.1. Bağımsız Değişkenler	28
3.4.2. Bağımlı Değişkenler	28
3.4.2.1. Yasal Mevzuata Uygunluğun Değerlendirilmesi	29
3.4.2.2. Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi	29
3.4.2.3. Yazım Formatının Değerlendirilmesi	31
3.5. Veri Toplama Araçları ve Veri Toplama Yöntemi	31
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi	31
3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları	32
3.8. Araştırmanın Planı ve Takvimi	33
3.9. Etik Kurul Onayı	33
4. BULGULAR	34
4.1. Klinik İlaç Araştırmalarının Tanımlayıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular	34
4.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Yasal Mevzuata Uygunluk Açısından Değerlendirilmesi	38
4.3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi	48
4.4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Yazım Formatının Değerlendirilmesi	35
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
6.1. Sonuçlar	65
6.2. Öneriler	68
7. KAYNAKLAR	70
8. EKLER	80

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ateşman Formülü ile hesaplanan okunabilirlik puanlarının sınıflandırılması.....	26
Tablo 2. Çetinkaya-Uzun Okunabilirlik Formülü'ne göre Türkçe metinlerin okunabilirlik düzeylerinin tanımlanması ve sınıflandırılması	27
Tablo 3. Araştırmanın zaman çizelgesi.....	33
Tablo 4. TİTCK'na başvurusu yapılan klinik ilaç araştırmalarının karakteristik özellikleri.....	35
Tablo 5. Araştırma alt alanlarına göre klinik ilaç araştırmalarının dağılımı.....	37
Tablo 6. Klinik ilaç araştırma Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) yasal mevzuata uygunluk puanlarının araştırmanın karakteristik özelliklerine göre dağılımı.....	39
Tablo 7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) yasal mevzuata uygunluk puanı ortalamasının klinik ilaç araştırmaları alanlarına göre dağılımı	41
Tablo 8. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)'nda olması gereken asgari bilgilerin incelenen BGOF'larda bulunma oranları.....	43
Tablo 9. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) bölümlerinin Ateşman Formülü'ne göre zorluk dereceleri	48
Tablo 10. Klinik ilaç araştırmaların karakteristik özelliklerine göre Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) Ateşman Formülü ile hesaplanan okunabilirlik puanları	51
Tablo 11. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) Ateşman Formülü ile hesaplanan okunabilirlik puanlarının araştırma alanlarına göre değerlendirilmesi.....	52
Tablo 12. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) yazım formatı açısından değerlendirilmesi	54
Tablo 13. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) sayfa sayılarının klinik ilaç araştırmalarının karakteristik özelliklerine göre değerlendirilmesi	55

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Klinik ilaç araştırmalarının alanlara göre dağılımı 36

Grafik 2. Araştırmacının başlattığı araştırmalarda Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur

Formunda olması gereken asgari maddelerin bulunma oranları.....46

Grafik 3. İlaç endüstrisi destekli araştırmalarda Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur

Formunda olması gereken asgari maddelerin bulunma oranları.....47

KISATMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BGOF	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
EMA	European Medicines Agency
GCP	Good Clinical Practice
GCRC	General Clinical Research Center
ICH	International Conference on Harmonisation
İE	İlaç Endüstrisi
İKU	İyi Klinik Uygulamaları
MTD	Maksimum Tolere Edilebilen Doz
NIH	National Institute of Health
S	Standart Sapma
TİTCK	T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
UKCRC	The United Kingdom Clinical Research Collaboration
WHO	World Health Organization

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında hem bilimsel hem de manevi desteklerini esirgemeyerek bana her konuda yardımcı olan değerli danışmanım Prof. Dr. Ayşe GELAL başta olmak üzere, Doç. Dr. Mualla Aylin ARICI, Prof. Dr. Reyhan UÇKU ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve Öğrencilerine,

Klinik ilaç araştırma dosyalarını inceleme izni verdiği için T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na, değerlendirme için web uygulaması yazan Bilgisayar Mühendisi Oğuz GELAL'a, tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için aileme,

Saygı ve şükranlarımı sunarım...

SONSUZ TEŞEKKÜRLER

Buket Güngör

İzmir, 2019

KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMLARININ YASAL MEVZUATA UYGUNLUĞUNUN VE OKUNABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

BUKET GÜNGÖR

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji
Anabilim Dalı, Klinik İlaç Araştırmaları Yüksek Lisans Programı

ÖZET

Amaç: Klinik araştırmada potansiyel gönüllü adayına araştırma hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgiler yazılı olarak Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) ile verilmektedir. Bu çalışma ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)’na başvuran klinik ilaç araştırma dosyalarındaki BGOF’nun yasal mevzuata uygunluğunun ve okunabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca mevzuata uyum ve okunabilirliği etkileyen faktörler de incelendi.

Yöntem: Tanımlayıcı, kesitsel bir araştırmadır. TİTCK’na 2016 yılında başvurulmuş faz II, faz III, faz IV ve gözlemsel ilaç araştırmalarının ilk başvurdaki BGOF’ları yasal mevzuata uygunluk ve okunabilirlik açısından değerlendirildi. Mevzuata uygunluk “BGOF’unda olması gereken asgari bilgiler”e göre hesaplandı. BGOF, her bir kriter için, tam olarak karşılıyorsa ‘2’, kısmen karşılıyorsa ‘1’, karşılamıyorsa ‘0’ verildi. Puanlama 100 üzerinden yapıldı. Okunabilirlik puanı Ateşman Formülü ile hesaplandı. BGOF’ları ayrıca yazım formatı ve uzunluk açısından da değerlendirildi. Veriler tanımlayıcı istatistik, ki-kare analizi, *t*-testi, tek yönlü varyans analizi ve korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: BGOF’larının mevzuata uygunluğu 86.5 ± 13.9 ($n=194$), okunabilirliği 36.9 ± 10.6 puan ($n=180$) bulundu. İlaç endüstrisi (İE) destekli araştırmaların ve araştırmacının başlattığı araştırmaların mevzuata uygunluk puanı sırasıyla 94.1 ± 6.9 ($n=131$) ve 70.8 ± 11.6 ($n=63$) ($p<0.001$), sayfa sayısı sırasıyla 18.8 ± 7.4 ve 3.4 ± 2.8 ($p<0.001$), okunabilirlikleri ise ZOR olarak yorumlandı. İE destekli araştırmalara ait formlar araştırmacının başlattığı araştırmalara göre anlamlı olarak 12 punto ve üzeri ($p<0.001$), 1.5 ve üzeri satır aralıklı ($p=0.001$) ve alt başlıklar ($p<0.001$) içerecek şekilde hazırlanmıştı.

Sonuç: Çalışma, BGOF’ların hem gereken bilgileri içermesi hem de bu bilgileri gönüllülerin anlayabileceği şekilde sunulması açısından araştırmacıların eğitime olan gereksinimini ortaya çıkardı. Ayrıca etik kurul üyelerinin özellikle de sivil yenin BGOF’ları daha titizlikle incelemesine olan gereksinimi gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Klinik araştırma, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu, Okunabilirlik



EVALUATION OF LEGAL LEGISLATION COMPLIANCE AND READABILITY OF CLINICAL TRIAL INFORMED CONSENT FORMS

BUKET GUNGÖR

Dokuz Eylul University, Institute of Medical Sciences, Department of Pharmacology,
M.Sc. Clinical Drug Research

ABSTRACT

Aim: Before enrolment study, volunteers who are planning to participate in a clinical trial should be given detailed and understandable information about the study by via of informed consent (ICF). In this study, we evaluated clinical trial files submitted to Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TITCK) to investigate the compliance to legal legislation and readability of ICFs as well as the factors affecting them.

Method: This is descriptive, cross-sectional study. ICFs in the Phase II-III-IV and observational clinical trials files first submitted to TITCK in 2016 has been evaluated. Compliance to legislation was calculated according to minimum requirements of ICFs. Each criterion receives a score of 2 if it is totally met, 1 if partially met, and 0 if not met. Scoring is based on point range of 0 to 100. Readability of ICFs were evaluated using Ateşman Formula. ICFs were also evaluated in terms of written format (font size, line spacing, section headings) and page count. The data analyzed by using descriptive statistics, chi-square test, t-tests, ANOVA, Mann-Whitney U, and Kruskal Wallis analysis.

Results: It was found that the average score of compliance to legislation of ICFs is 86.5 ± 13.9 (n=194) and readability of ICFs is 36.9 ± 10.6 (n=180). Compliance to legislation scores for sponsor-supported studies and researcher initiated studies were found to be 94.1 ± 6.9 (n=131) and 70.8 ± 11.6 (n=63) ($p < 0.001$), respectively; number of pages were 18.8 ± 7.4 and 3.4 ± 2.8 ($p < 0.001$) respectively, and readability was found HARD. ICFs of sponsor supported studies

was found statistically higher than others in the terms of 12 font text type and more ($p<0.001$), 1.5 and more line spacing ($p=0.001$), and section headings ($p<0.001$).

Conclusion: Results showed that researchers need easy-to-read ICF writing training that fits legal regulations. It also showed that the members of the ethics committee, especially the civilian members, should evaluate the ICFs more carefully.

Keywords: Clinical Research, Informed Consent Form, Readability Index



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik ilaç araştırmalarında alışmaya katılmadan önce gnllden bilgilendirilmiş olur alınması tıbbi etik ve yasal açıdan gerekmektedir (1,2). Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF), klinik araştırma etiğinin temelidir, gönüllüye araştırma ile ilgili ayrıntılı ve anlaşılır bilgiler vererek araştırmaya katılıp/katılmamasına dair bilinçli karar almasına yardımcı olur (3,4). Bilgilendirilmiş olur alınmasında amaç, gönüllüye katılım aşamasında araştırma ile ilgili (araştırmanın tasarımı, potansiyel riskler, faydalar, alternatif tedaviler) net ve doğru bilgi vererek katılımcının özerk şekilde karar vermesini sağlamak ve araştırma sırasında gönüllüyü korumaktır (5, 6).

Ülkemizde BGOF'nun içermesi gereken asgari bilgiler Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından, uluslararası düzenlemeler doğrultusunda belirlenmiştir (7). BGOF, bu gereklilikler doğrultusunda ve gönüllünün anlayabileceği dilde açık, net, kolay okunabilir şekilde hazırlanmalıdır.

Okunabilirlik, bir metnin okuma zorluk düzeyinin göstergesidir ve metnin anlaşılmasında önemli bir göstergedir. Okunabilirlik ile bir kişinin metni okuma istekliliği ve anlayabilmesi arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (8). Okunabilirlik, metinde bulunan cümle sayısı, kelime sayısı, hece sayısı gibi ölçütler aracılığıyla değerlendirilmektedir. ABD standartlarına göre BGOF metni kolay okunabilen formatta, 8.sınıf düzeyinde, Flesch Reading Ease okunabilirlik indeksine göre 60-70 puan aralığında, en az 12 yazı fontu ile sayfaları numaralandırılmış şekilde hazırlanmalı, birebir çeviriden kaçınarak, anlaşılabilir bilgi vermelidir (9).

Bilgilendirilmiş olur süreci, bilginin açıklanması, yeterli olması, katılımcı tarafından anlaşılması ve gönüllülük temelinde dört kriterinin etkili şekilde karşılanması durumunda eksiksiz ve geçerli olarak kabul edilebilir (10). BGOF'da yazılması gerekenlerin planlanması, gereksiz detayların verilmemesi, önemli bilgilerin mantıklı düzen içinde kısa cümleler, basit noktalama işaretleri kullanılarak ve tıbbi terim, kısaltma kullanmadan sunulması gerektiği belirtilmiştir (11). Oysaki mevcut BGOF'nın, gönüllülerin ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz olduğu, anlaşılmadığı veya yanlış anlaşıldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12-15).

Tıbbi gelişmeler, bilgilendirilmiş olur süreci sırasında iletilecek ayrıntılı bilgilerle sonuçlanan karmaşık tıbbi protokoller hazırlanmasına neden olmaktadır (14,16). BGOF'nun araştırmaya katılmanın yasal ve sembolik bir belgesi olarak görülmesi de gönüllüler için sıklıkla yetersiz bilgilendirilmiş olur süreci ile sonuçlanmaktadır (17). Klinik araştırmalara katılan gönüllülerin, kendileri için hazırlanmış olur formlarında yer alan temel bilgileri anlama oranlarının %52.1-%75.8 arasında değiştiği bildirilmiştir (12). Klinik ilaç araştırmalarında gelecekteki hastalara fayda sağlamak hedeflense de, gönüllülerin çoğunun “araştırma projesinin her yönüyle” onlara fayda sağlamak için tasarlanmış olduğunu düşündükleri, “klinik araştırma ve rutin tedavi’ protokolü arasındaki farkları bilmedikleri gösterilmiştir (18, 19).

Okunabilirlik düzeyi düşük, uzun, zor ve karmaşık olan BGOF'lar gönüllülerin klinik araştırma sürecini anlayabilmesinde sorun oluşturmakta, araştırmaya katılımını etkilemektedir (20). Okunmayan ve anlaşılmayan formların kullanılması BGOF'larının rolünü ve amacını ciddi şekilde tehlikeye atmaktadır (21). Yapılan çalışmalarda BGOF'nın okunabilirlik düzeylerinin toplumun anlayabileceği okuma seviyesinden yüksek olduğu gösterilmiştir (22,23). Ulusal Kanseri Enstitüsü, önemli bilgilerin aktarılmasını basitleştirmek amacıyla okunması ve anlaşılması kolay soru-cevap şeklinde hazırladıkları format ile olur alındığında gönüllülerin çalışmayı daha iyi anladıklarını ifade etmiştir (15).

BGOF'nun içeriği çalışmanın konusu hastalığa, çalışma tasarımına, uygulanan araştırma ürününe ve araştırmanın fazına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. İlaç endüstrisi (İE) destekli çalışmaların BGOF'larının araştırmacının başlattığı çalışmalardan daha karmaşık ve uzun olduğu gösterilmiştir (24). İlaçla müdahale çalışma BGOF'larının, gözlemsel çalışmalara göre daha karmaşık olduğu tespit edilmiştir (14). BGOF'ların zorluk derecesinin araştırmanın alanına göre değişebildiği, özellikle onkoloji alanındaki araştırmaların anlaşılmasının zor ve uzun olduğu gösterilmiştir (19).

Yapılan literatür taramasında ülkemizde onkoloji alanında yapılan, 10 hastanın alındığı bir faz 3 çalışmada BGOF'larının okunabilirliği Gunning Fog indeksine göre 16.6 ± 0.4 olarak bulunmuş ve kabul edilen sınırın çok üzerinde olarak yorumlanmıştır (25). Gunning Fog indeksine göre ‘7-8 puan’ en uygun, ‘12 puanın’ üzeri ise okur için

engelli düzey olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada değerlendirilen BGOF'nun az sayıda olması, sadece onkoloji hastalarını içermesi ve kullanılan ölçütün Türkçe metinler için geçerliliğinin gösterilmemiş olması Ülkemize ait elde edilen verinin yorumu için bir kısıtlılıktır (8). Ayrıca hazırlanmış olan BGOF'nun asgari bilgileri ne ölçüde karşıladığına dair Ülkemize ait bir veri de bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, TİTCK'na yapılan ilk başvuruda klinik ilaç araştırma dosyalarında bulunan BGOF'ların, yasal mevzuata uygunluğunun ve okunabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca klinik araştırmaya ait çeşitli özelliklerin bu değişkenler üzerine etkisi değerlendirildi. Çalışmanın sonuçları Ülkemize ait BGOF'larındaki mevcut problemlerin saptanması ve buna yönelik çözüm önerilerinin oluşturulmasında önemli olabilecektir. Böylece yapılan klinik araştırmaların niteliğinin ve sayısının artırılmasına katkı sunabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik Araştırmalar

2.1.1.Klinik Araştırmaların Tanımı

Klinik araştırmalar, alanında uzman hekim sorumluluğunda, bilimsel dayanağı olan, hasta ya da sağlıklı gönüllüler üzerinde, onaylanan protokol doğrultusunda, tıbbi müdahaleler yapılmasıyla ya da bu insanların tıbbi kişisel verilerinin ve/veya alınan biyolojik materyallerin kullanılmasıyla, yeni ve geliştirilebilir, genelleştirilebilir bilimsel bilgi elde etmek amacı ile sistematik şekilde yapılan araştırmalardır.

Klinik araştırma Yönetmelik'te "bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalar" olarak tanımlamıştır (1,26).

Uluslararası alanda tıbbi araştırmanın etik açıdan temel dayanağını oluşturan Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde, *'Gönüllüler üzerindeki tıbbi araştırmaların birincil amacı; hastalıkların nedenlerini, gelişimini ve etkilerini anlamak, koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici girişimleri (metotlar, prosedürler ve tedaviler) geliştirmektir. Kanıtlanmış en iyi girişimler bile güvenlik, etkililik, verimlilik, erişilebilirlik ve kalite açısından, yapılacak araştırmalarla sürekli olarak değerlendirmeye tabi tutulmalıdır'* ifadesi kullanılmaktadır (3).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından yapılan klinik ilaç araştırmaları tanımı ise; bir veya birden fazla tıbbi ürünün etkilerini keşfetme veya doğrulama amacıyla gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmalardır (27).

İster ruhsatlı (Sağlık Bakanlığı'na onaylanmış, kullanıma hazır şekilde, özel bir ambalajda ve belirli isim ile pazara sunulan ilaç) olsun ister olmasın, her türlü ilacın klinik araştırması yapılabilir ve araştırma sırasında kullanılan bu ilaca "araştırma ilacı" denir. Yeni ilaçlar keşfetmek amacıyla yapılan klinik araştırmaların yanı sıra, mevcut tedavileri geliştirmek için ruhsatlandırılmış ilaçlarla da yapılan klinik araştırmalar sağlığın geliştirilmesine büyük katkı sağlamaktadır.

2.1.2. Klinik Araştırmalarda Gönüllülerin Korunmasına Yönelik Tarihsel Süreç

İnsan üzerinde ilaç ve tedavi yöntemlerinin araştırılmasının geçmişi çok eskiye dayanmaktadır. Belgelenen ilk klinik araştırma, MÖ 562 yılında *Babil Kralı Nebuchadnezzar*'ın halkına uyguladığı diyet rejimidir (28).

Klinik ilaç araştırmaları ilk defa *İbn'i Sina* tarafından yayınlanmış Tıbbın Kanunu (*Canon of Medicine*) adlı ansiklopedide tanıtılmış; ilaçların hastalıklar üzerindeki etkisini değerlendirmek için uyulması gereken ilkeler ortaya konmuştur (29).

James Lint 1947 yılında ilk kez kontrol grubu olan müdahaleli klinik araştırma gerçekleştirilmiştir. Benzer yakınmaları olan, fiziksel yapıları benzeyen 12 İngiliz denizciye 6 farklı tedavi uygulamış, limon ve portakal alanların skorbüt hastalığının iyileştiğini görmüştür (30).

Tuskegee Sifiliz araştırması (1932-1972) ABD'de Tuskegee şehrinde yaşayan sifiliz tanısı konulan fakir zenciler çalışmaya alınmış, ücretsiz muayene, tedavi yapılacağı söylenmesine rağmen sadece hastalık gözlemlenmiştir. Penisilin sifilizin kesin tedavisi olduğu kanıtlanmasına rağmen hastalara penisilin tedavisi uygulanmamış, gözlemlemeye devam edilmiş ve araştırma bazı hastaların ölümüyle sonuçlanmıştır. Bu çalışmanın üzerine 1974'te ABD'de Ulusal Araştırma Yasası çıkarılmıştır (31).

Tablet ve toz halinde kullanılan *sülfonamidin* çocuklarda kullanılabilmesi amacıyla süspansiyon haline getirilmesi için dietilen glikol (antifriz) çözücü olarak kullanılmış, ancak dietilen glikole bağlı olarak ölümlerin görülmesi üzerine (1938), Food and Drug Administration (FDA) ilaçların ABD'de yaygın kullanımdan önce, güvenlik araştırmalarının yapılmasını istemiştir (29).

Nazi deneyleri (1933-1945), İkinci Dünya Savaşı sırasında doktorlar tarafından toplama kamplarındaki insanlar üzerinde bilimsel deney adı altında insanların acı çekmelerine, kalıcı olarak sakatlanmalarına veya ölmelerine sebep olan uygulamalar yapılmıştır. Bu deneyleri yapan kişiler, İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra savaş suçları ve insanlığa karşı suçlardan dolayı yargılanmışlardır. Yargılamalar devam ederken klinik araştırmalarda uygulanması gereken evrensel etik ilkelerin oluşturulmasına büyük katkı sağlayan, en önemli dokümanlardan biri olan '*Nuremberg İlkeleri*' yayınlanmıştır. Bu ilkelerin tıbbi etik konusunda uluslararası hukukta bağlayıcılık etkisi yoktur (32).

Talidomid trajedisi; Talidomid 1957-1961 yıllarında gebelerde bulantıyı önlemek için kullanılmıştır. Talidomid kullanan gebe kadınların bebeklerinde fokomeli, ekstremitte yokluğu gibi major deformitelerin gelişmesi ile ilaç kullanımı arasında nedensellik ilişkisi kurulunca 1962 yılında piyasadan çekilmiş ve FDA ilaçlarla ilgili güvenlik sorunlarına yönelik yeni düzenlemeler yapmıştır. Klinik çalışmaların dört aşaması geliştirilmiş ve Faz I çalışmalara hamile kadın ve çocukların dahil edilmemesi kararı alınmıştır (33).

2.1.2.1. Klinik Araştırmalarda Uluslararası Yasal Düzenlemeler

Yaşanan trajik olaylara karşı en önemli uluslararası tepki 1964 yılında Dünya Tıp Birliği tarafından '*Helsinki Bildirgesi*'nin yayınlanmasıyla verilmiştir. Bu bildirme insan üzerinde tıbbi araştırmalar yapan hekimlere yönelik temel etik ilkeleri ortaya koymaktadır. 'Bireyin yararlarının her zaman bilim ve toplumun yararları önünde olması' temel anlayışı bulunan Bildirme, birçok kez değişikliğe uğramış en son değişiklik Ekim 2013'de yapılmıştır (3). Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından klinik araştırmalara yönelik olarak düzenlenen İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu temelini Helsinki Bildirgesi'ne dayanan ilkelere almaktadır (26).

İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırmalar ile ilgili bir diğer önemli düzenleme 1979 yılında Biyomedikal ve Davranış Araştırmalarından İnsanları Koruma Komisyonu tarafından hazırlanan *Belmont Raporu*'dur. "*İnsanları Araştırmalardan Korumak için Etik Prensipler ve Kılavuzlar*" başlığı ile yayınlanan Rapor'un en önemli özelliği, klinik araştırmaların temel ilkelerinden olan bireye saygı, yarar ve adalet kavramlarına vurgu yapan ilk resmi düzenleme olmasıdır (34).

İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi) biyoetik-biyotıp alanında uluslararası bağlayıcılık gücüne sahip olan ilk uluslararası belgedir (35) ve Sözleşme metni 2003 yılında ülkemiz tarafından da kabul edilerek bağlayıcı hale gelmiştir.

Uluslararası Tıp Örgütleri Konseyi (CIOMS) tarafından *Dünya Sağlık Örgütü (WHO)* ile işbirliği içinde *İnsan Denekler Üzerinde Yapılan Biyotıp Araştırmaları Hakkında Uluslararası Etik Kılavuz*'u hazırlanmıştır. Kılavuz, CIOMS tarafından 1982 yılında yazılmış, 2002 ve 2016 yıllarında yeniden düzenlenerek güncellenmiştir. Bu belge, insanlar üzerinde

yapılan tıbbi araştırmalarla ilgili etik ilkeleri ortaya koymakta ve Helsinki Bildirgesi'ne atıf yapmaktadır (36).

Avrupa, Japonya ve ABD arasında ilaç regülasyonunun düzenlenmesi için uyumlaştırma (harmonizasyon) alışmaları yapılmıştır. Bunlardan klinik araştırmalar için en önemli olanı 1996 yılında yayımlanmış olan *İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu*'dur (*Good Clinical Practice Guideline-GCP*). Bu kılavuz (*The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-ICH*) ortak İKU Kılavuzu (ICH-GCP) olarak tanımlanmış; klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, verilerin/sonuçların kaydedilmesi ve raporlanmasında standart oluşturulması amaçlanmıştır. *Avrupa Birliği'nin* 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı *Klinik İlaç Araştırmalarına İlişkin Direktifi* ile ye ülkelerin iç hukuk düzenlemelerinin birbiri ile uyumlu hale getirilmesi ve bu yolla çok uluslu klinik ilaç araştırması gerçekleştirilmesinin kolaylaştırılması amaçlanmıştır (29,37). ICH E6 (1996) İyi Klinik Uygulama Rehberi'nin ilk versiyonu klinik araştırmaların yürütülmesinde tüm katılımcıların (araştırmacılar, monitörler, sponsorlar) sorumluluklarını ve beklentilerini açıklamaktadır. Sonrasında klinik araştırmaların izlenmesi, raporlanması ve arşivlenmesi ile ilgili temel dokümanlar ve araştırmacı broşürü eklenmiştir. Bu kılavuz 2016 yılında, araştırmaya katılacak olan gönüllülerin korunması ve araştırma sonuçlarının güvenilirliğinin sağlanması amacıyla; klinik araştırma tasarımına, yönetimine, gözetimine, kayıt altına alınmasına ve raporlanmasına daha gelişmiş ve etkin yaklaşımların uygulanmasını teşvik etmek amacıyla güncellenmiştir 'ICH E6 (R2)''(38). Klinik araştırma kalitesini ve verimliliğini arttırmaya yönelik temel dokümanlara ilişkin standartlar da güncellenmiştir. ICH E7 geriatrik popülasyonda yürütülen klinik araştırmalara, ICH E10 kontrol grubunun seçimine ve ICH E11-11A pediatrik popülasyonda yürütülen klinik araştırmalara ilişkin direktifler yayınlanmıştır (38). Direktifler'in düzenlenmesinin amaçları, gönüllülerin haklarını ve esenliğini korumak, araştırma verilerinin güvenliğini sağlamak, iyi klinik uygulamalara uygun şekilde klinik ilaç araştırmaların daha hızlı ve verimli ilerlemesini sağlamak, klinik ilaç araştırmalarının onay sürecini hızlandırmak ve ruhsatlandırıcı kurumların araştırma verilerinin kabulünde standart sağlamaktır. Türkiye'de Klinik İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'in bu Direktiflere paralel olarak hazırlandığı belirtilmiştir (1,39).

2.1.2.2. Klinik Araştırmalarda Ulusal Yasal Düzenlemeler

Tıbbi Deontoloji Tüzüğü'nün 10. Maddesi “*yeni bir teşhis ve tedavi yönteminin insanlar üzerinde denenmesi*” hakkındadır. Aynı Tüzüğü' n 11. Maddesi'nde de “*insanlar üzerinde deneme amaçlı uygulama yapılamayacağı ancak mevcut tedavi yöntemlerinin hastaya yarar vermeyeceği durumlarda deneme dönemindeki tedavi yöntemlerinin kullanılabileceği*” vurgulanmaktadır (40).

Klinik araştırmalara dair Anayasa'nın 17. Maddesi *tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut b t nli  ne dokunulamayaca ı ve rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamayaca ı* şeklinde düzenlenmiştir. (41)

Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3. Maddesi'nde “* zel mevzuatına göre izin veya ruhsat alınmamış ilaç ve terkiplerin üretimi, ithali, satışı ile ruhsat veya izin alınmış dahi olsa ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımı yasaktır*” belirtilmiştir (42,43).

Resmi Gazete'de (29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı) yayınlanan “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ile klinik araştırmaların temel esasları düzenlenmiştir (44). Avrupa Birliği'nin ilaçlar ile ilgili mevzuatına uyum sağlanması amacıyla ICH-GCP kılavuzundan yararlanılarak 1995 tarihinde “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” yayımlanmıştır (45). Hasta Hakları Yönetmeliği'ne göre Sağlık Bakanlığı'nın izni ve kişinin rızası ile insanlar üzerinde tıbbi araştırma yapılabilir (46).

Yeni araştırmaların, araştırmacıların artması süreli ve çok merkezli çalışmalar için onay alma sürecinin kısılması, daha çok araştırmanın yapılabilmesi ve AB'ye uyum çalışmaları sonucunda İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'in tekrar düzenlenmesi gündeme gelmiştir. 2005 yılından itibaren çeşitli kuruluşlardan ve üniversitelerden görüş alınarak Sağlık Bakanlığı tarafından 2001/20 AB ve 2005/28 AB direktifleri esas alınarak 23 Aralık 2008 tarihinde “*Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik*” ve hemen ardından 2009 yılında “*İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu*” yayımlanmıştır. Yönetmelik 13/4/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resm  Gazete'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik'te 25/06/2014 ve 13/09/2015 tarihlerinde değişiklikler yapılmış “*İlaç ve Biyolojik  r nlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik*” olarak bugünkü halini almıştır.

2.1.3. Klinik Araştırma Tasarımları

Klinik öncesi çalışmaların amacı, keşif döneminde seçilen kimyasal bileşiklerin, yeni ilaç adayının, etkililik ve güvenliliğinin insanlarda denenmeden önce değerlendirilmesidir. Bu çalışmalar laboratuvar çalışmaları ve hayvan çalışmalarıdır. Akut, subakut ve kronik toksisite çalışmaları, reproduktif toksisite testleri, mutajenisite ve karsinogenisite araştırmaları, farmakokinetik ve farmakodinamik araştırmaları yapılır. Preklinik çalışmalar sonrasında geliştirilmesine karar verilen ürünler için klinik araştırmalara geçilir. “Araştırma Broşüründe” preklinik dönemde yapılan bu çalışmalara ait bilgiler de bulunur.

Klinik araştırmalar:

Faz 0 klinik araştırmalar: ‘Mikrodoz araştırmaları’ olarak da adlandırılan, ilaç adayının insanda etki gösterdiği dozun 1/100’ünün altında doz kullanılarak genelde 6 sağlıklı gönüllüde yapılan, çok ufak dozlarda verilerek ilaç molekülü hakkında bilgi edinmeyi amaçlayan araştırmalardır. İlaç molekülünü, ileri görüntüleme yöntemleri kullanılarak, hedef dokuya ulaşp ulaşmadığı, vücuttaki dağılımı değerlendirilir (47). Henüz bu araştırmalar hakkında yasal düzenlemeler bulunmamaktadır.

Faz I klinik araştırmalar: FDA “önce güvenlik” (safety first) vurgulamasına dayanarak, ilacın güvenliliğini, insan farmakokinetiğini, farmakodinamiğini, maksimum tolere edilebilen dozunu (MTD) ve ilaç-ilaç etkileşimlerini test etmek amacıyla bu çalışmalar tasarlanmıştır. Faz I araştırmalar, yeni araştırma ajanının az sayıda (<100) “sağlıklı” veya bazı koşullarda “hasta” gönüllülere ilk kez uygulandığı, genellikle açık etiketli çalışmalardır. Gönüllüler araştırma süresince ilaç toksisitesi açısından yakından takip edilir (48).

Faz II klinik araştırmalar: Araştırma ürününün terapötik doz sınırlarının, klinik etkililiğinin ve güvenliliğinin araştırılması amacıyla, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir (1). Güvenlilik, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri test etmek, aynı zamanda optimal dozların, doz aralıklarının belirlenmesi, uygulama yollarının, yan etki profilinin ve sonlanım noktalarının belirlenmesi de dahil olmak üzere faz III araştırmaların planlanması için gerekli olan sorulara cevap vermek üzere tasarlanan çalışmalardır, “therapeutic exploratory” olarak da adlandırılır. Araştırmanın niteliğine göre kontrollü, randomize veya çift kör olarak yapılabilir.

Randomizasyon (rastgele yerleştirme), yanlılığı azaltmak amacıyla, gönüllülerin tedavi veya kontrol gruplarına dağıtılmasının şansa göre yapılması işlemi olarak tanımlanmaktadır. Randomizasyon, tedavi grupları arasındaki dengesizliği (counfounders) ve/veya herhangi sistematik farklılığı (biası) ortadan kaldırmayı amaçlar (48).

Bilgi yanlılığını azaltmak için özel körleme yöntemleri ile “tek kör” (*single masked/single blinded*); sadece gönüllünün, “çift kör” (*double-blind*); hem gönüllü hem de araştırmacının veya “üçlü körleme” (*third party blinded*); veri analisti, gönüllü ve araştırmacının tedavi hakkında bilgi edinmesi önlenir. Etik ve güvenlik konularında sorun ortaya çıkması durumunda körlük bozulmaktadır (48). *İç körleme (in-house blinding)*; araştırma ilacının araştırma dışı personel tarafından uygulanmasıdır. *Çift plasebolu körleme (double-dummy)*; çalışma ilaçlarının farklı farmasötik şekillerde olması durumunda kullanılan yöntemdir.

Faz III klinik araştırmalar: “Tedavi edici doğrulayıcı”, “karşılaştırmalı etkililik” veya “ön deneme” “therapeutic confirmatory,” “comparative efficacy,” “pivotal trial” olarak da adlandırılır (48). Faz I ve faz II dönemlerinden geçmiş araştırma ürünün, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş, yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanarak, etkililiği, güvenliliği, farklı dozları, yeni veriliş yolları ve yöntemleri, yeni bir endikasyon, yeni bir hasta popülasyonu veya yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırma dönemidir (1).

Faz III klinik araştırmalar, araştırmanın niteliğine göre kontrollü, randomize ve çift kör olarak yapılabilir.

Faz III klinik araştırmalar yeterli düzeye eriştikten sonra araştırma ürünü ile klinik öncesi ve klinik geliştirme fazları sırasında yapılan tüm çalışmaların sonuçları, araştırma ürününün üretim bilgileri “yeni ürün başvurusu (*New Drug Application-NDA*)” veya *Biyolojik Ürünler Lisanslama Başvurusu (Biologic License Application-BLA)* adı altında Düzenleyici Otorite’ye sunulur. Düzenleyici otoriteler (Sağlık Bakanlığı) yeni ürünün faydalarının risklerine üstün gelip gelmediğine, prospektüsünde hangi bilgilerin yer alacağına ve önerilen üretim prosesinin uygun olup olmadığına karar verir. Düzenleyici otorite, sunulan bilgilerin yetersiz olduğunu düşünürse dosyayı reddedebilir. Hiçbir yeni ürün ruhsat almadan pazarlanamaz (49).

Faz II ve faz III çalışmalarda; gönüllünün çalışmaya katılımı sırasında gereken tıbbi ürünler, uygulanan laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri araştırmanın sponsoru tarafından karşılanır (49). Araştırma ürünü olmayan tıbbi ürünler, klinik araştırmada önleyici, teşhis edici ya da tedavi amacı ile gönüllünün yeterli tıbbi tedavi görmesi için ruhsatlı endikasyonunda ve onaylı kısa ürün bilgisine göre uygun şekilde kullanılan tedavilerinin hastanın Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmaması gerekmektedir. Hastaların yol, yemek ve günlük masrafları da sponsor tarafından karşılanır. Gönüllülere sigorta yaptırılması zorunludur (1).

Faz III araştırmalar genellikle 300-3000 gönüllü ile yapıldığı göz önüne alındığında, 100 kişide 1'den az görülen (Hanley'in "3 Kuralına" dayanan) advers olay oranı oluşturmak için istatistiksel güce sahip değildir, seyrek görülen advers ilaç reaksiyonlarının belirlenmesinde faz IV araştırmaların önemi vurgulanmaktadır (48).

Faz IV klinik araştırmalar: Türkiye’de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri ile önerilen kullanımlarına yönelik güvenliliğinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırmalardır (1). Faz IV araştırmalar, “*terapötik kullanım*” veya “*post-marketing*” çalışmaları olarak adlandırılmakta, seyrek görülen advers reaksiyonları belirlemek ve hastalıklarda ilaç etkililiği ve/veya maliyeti-yarar-risk oranlarını değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır (48). İlaçların pazarlama sonrası yaklaşık %20’sinin yeni kara kutu uyarıları (new black box warnings) aldığına ve güvenlilik nedenleriyle ilaçların yaklaşık %4’ünün geri çekildiğine dair istatistikler bulunmaktadır (50).

Ruhsat almış ilaç ile yapılan pazarlama sonrası izlem çalışmaları olup, ilacı kullanmakta olan çok geniş hasta toplulukları üzerinde planlanmaktadır. Amaç kullanılan ilaca ilişkin “uzun süreli güvenlilik” verilerinin toplanması, etkililiğinin daha geniş hasta gruplarında gösterilmesi, ender rastlanan ciddi istenmeyen olayların ve ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi, yeni tedavi endikasyonları için ipuçları sağlanması faz IV araştırmaların diğer amaçlarını oluşturmaktadır (49).

Faz IV klinik araştırmalarda gönüllünün kullandığı hastalığıyla ilgili rutin ilaçları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri, yatak masrafları sponsor/araştırmacı tarafından karşılanır.

Gözlemsel klinik ilaç araştırmaları: İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Bakanlığın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak *tedavisi devam eden hastalarda*, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı ***farmakoepidemiolojik*** çalışmalar olarak tanımlanmaktadır (51). Araştırmacı gönüllülere müdahalede bulunmadan ilaçların kullanımlarını, etkilerini ve yan etkilerini araştırmaktadır.

İlacı reçeteleyen hekimin herhangi bir etki altında kalmaması gerekmektedir. Bu çalışmaların planında/protokolünde müstahzar adı yerine etkin madde adı kullanılmalıdır ve çalışma hakkında bilgi toplanması hedeflenen piyasadaki mevcut tüm ilaçlar dahil edilmeli ve gözlem planı rutin uygulamaya yönelik olmalıdır (51).

Araştırmacı gönüllülere ödeme yapmaz, tedavi masraflarını karşılamaz ve gönüllüler sigortalanmaz.

Türkiye’de yürütülmekte olan çalışmalara ilişkin verilere ulaşabilmek ve diğer ülkelerle karşılaştırma yapabilmek için referans kaynak, tüm araştırmaları yansıtmamasına rağmen www.ClinicalTrials.gov veri tabanıdır. Bu veri tabanına göre Ocak 2019 tarihinde Türkiye, dünyadaki yürütülmekte/tamamlanmış olan 299.335 klinik araştırmadan 3597 çalışmayla %1.2’lik bir pay almaktadır. Bu araştırmaların %1.4’ü faz I, %8.4’ü faz II, %29.7’si faz III, %12.7’si faz IV, %24.0’ı gözlemsel araştırmadır. Doksandört (%25.1) araştırma sınıflandırılamamıştır (52).

2.1.4. Klinik Araştırmalarda Paydaşlar

Tıbbi ilerlemeler, en sonunda insanlar üzerinde yapılan çalışmaları içermek zorunda olan araştırmalara dayanır (3). Klinik ilaç araştırmalarının amacı, bireysel olarak hastalıkların iyileştirilmesi değil, hastalıklara yeni tedavi olanaklarının sağlanması, tıp biliminin ilerlemesi ve toplumun yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Bu bağlamda, klinik ilaç araştırmaları sadece doktor-hasta ilişkisi değildir. Ulusal ve uluslararası düzenlemeler doğrultusunda, geçerli, etik, güvenilir ve sistematik araştırma ekip işidir ve multidisipliner çalışmayı gerektirmektedir.

Paydaşlar ve Yönetmelik’teki tanımları aşağıda verilmiştir (1):

Gönüllü: bizzat kendisinin veya kanunî temsilcisinin yazılı oluru alınmak suretiyle klinik araştırmaya iştirak edecek hasta veya sağlıklı kişidir.

Sorumlu araştırmacı: Araştırma konusu ile ilgili dalda uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış olup, araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimidir. *Araştırmacı:* Sorumlu araştırmacının gözetiminde klinik araştırmada yer alan kişidir.

Destekleyici: Klinik araştırmanın başlatılmasından yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluştur.

Sözleşmeli araştırma kuruluşu (SAK): Destekleyicinin klinik araştırma ile ilgili görev ve yetkilerinin tümünü veya bir kısmını yazılı bir sözleşmeyle devrettiği, iyi klinik uygulamaları ilkelerine uygun çalışan bağımsız kuruluştur.

Etik kurul: Gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması amacıyla araştırma ile ilgili diğer konuların yanı sıra gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere teşkil edilecek ve TTCK tarafından onaylanacak bağımsız kurullardır.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TTCK): İlaç, tıbbi cihaz ve kozmetik ürünlere yönelik düzenleyici, denetleyici, yönlendirici politikalar geliştirerek ve uygulayarak insan sağlığına hizmet eden kurumdur (<http://www.titck.gov.tr/Kurumsal/>).

2.1.5. Klinik İlaç Araştırmaların Yürütülmesi ile İlgili Esaslar

Klinik araştırmalara izin almak için etik kurul ile TTCK'na eř zamanlı başvuru yapılabilir (1). Araştırma başvuru dosyası, İKU Kılavuzu ve diğer kılavuzlar çerçevesinde, TTCK'nun internet sitesindeki başvuru formu ve eklerine göre destekleyici/SAK/sorumlu araştırmacı tarafından hazırlanır ve sunulur. Etik kurul ve TTCK tarafından araştırma ulusal ve uluslararası düzenlemeler doğrultusunda etik ve bilimsel açıdan incelenir, ek bilgi, belge ve uzman görüşü istenebilir. Araştırma dosyası, gereken bilgi ve belgelerde eksiklik bulunmaması ve etik kurul onayının sunulması durumunda TTCK tarafından uygunluk verildikten sonra klinik araştırma başlatılabilir.

Klinik ilaç araştırmalarında, risk-yarar değerlendirmesini yapmak, araştırmaya katılan gönüllülerin temel haklarını ve özgürlüklerini korumak, klinik ilaç araştırmaları hakkında düzenlemeler yapmak, araştırmaları denetlemek ve gerekli tüm tedbirleri almak; etik kurullar ve TTCK'nun görev, yetki ve sorumluluğundadır (26).

2.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

2.2.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Kavramı

Araştırma hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgiler verilerek alınan rızayı yazılı şekilde ispatlayan belgeyi ifade etmektedir (1). Klinik araştırmaya katılmadan önce gönüllünün bilgilendirilmiş onamı etik olarak gereklidir (4,53).

Gönüllünün serbest iradesi ile araştırmaya katılımına dair rızası alınır ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) ile belgelenir. Bilgilendirilmiş olur, araştırmacıların gönüllünün bireysel özerkliğine, temel etik ilkelere saygı duyduğu süreçtir. Özerk bir birey, müzakere ve kişisel tercih yapabilen bir kişidir. Özerklik ilkesi gereği, katılım kararını almak için gönüllüye sorumluluk verilmelidir (54).

Gönüllü araştırmanın bütün yönleriyle ilgili bilgilendirmeli, BGOF dahil araştırma hakkındaki sözlü ve yazılı bilgi gönüllünün anlayabileceği şekilde, teknik terimlerden uzak ve gönüllüye hitap edecek şekilde hazırlanmalıdır.

Bilgilendirilmiş onam sürecinin amacı gönüllünün araştırmaya katılımının ne anlama geldiğini anlamasını mümkün kılacak şekilde araştırma hakkında bilgilendirilmesidir. Bilgi hem yazılı hem de sözlü olarak verilir, ancak sözlü bilginin kapsamı çok değişken olabildiği için BGOF bu süreçte çok önemlidir (53).

2.2.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Unsurları

Bilgilendirilmiş olur formunun içeriği düzenleyici kurumlar tarafından oluşturulur. Verilen onay aynı zamanda birçok ulusal mevzuatın ve uyumlaştırılmış ICH GCP'nin bir gereğidir (53). Bilgilendirilmiş olur; gönüllülük, yeterli bilginin açıklanması ve karar verme kapasitesi gibi üç kritik unsuru içerir. Etik açıdan geçerli ve gerçek bir bilgilendirilmiş onay için, bu kritik unsurların bulunması ve bilginin yeterli şekilde sunulması (55), gönüllünün de araştırmayı her yönüyle anlaması ve izin vermesi gerekmektedir (56).

2.2.2.1. Gönüllülük

Gönüllülük, bireyin özgürce, zorlama olmadan bağımsız olarak ve kendi değerlerine ve geçmişine göre katılımı değerlendirmesi ve yargılaması, kendisi için en doğru kararı vermesidir (55). Bireyin yaşı, cinsiyeti, eğitim seviyesi, sosyoekonomik düzeyi ve daha önce

araştırmaya katılmış olması gibi değişkenler bilgilendirilmiş olur formlarının anlaşılabilirliğini etkileyebilmektedir (5). Bireyin entelektüel ve duygusal olgunluğu, korkulan/tedavi edilemeyen hastalığının olması ve bu hastalıkla ilgili düşünceleri kararlarını etkileyen faktörlerdir. Ayrıca bireyin dini inançları, kültürel değerleri de katılımı etkilemektedir (55).

2.2.2.2. Bilgilerin Yeterli Açıklanması ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda Olması Gereken Asgari Bilgiler

Araştırmaya katılmak üzere gönüllü olmak isteyen kişi ve/veya kanunî temsilcisi, araştırmanın amacı, yöntemi, beklenen yararları, öngörülen zararları, araştırmanın şartları ve araştırmadan istediği anda çekilebileceği konularında yeterince, anlayabileceği şekilde araştırma ekibinden araştırmacı tarafından bilgilendirilir (1). Klinik araştırmaları düzenleyen yönetmelikler ve kılavuzlar, araştırmalarda nasıl ve ne şekilde bilgilendirilmiş olur alınacağına dair rehberlik sağlamaktadır.

ABD’de klinik araştırmaları düzenleyen yönetmeliklerde (45 CFR 46.116) araştırmaya ilişkin bilgilendirilmiş onamın, sekiz “temel unsur”u içermesi gerektiği belirtilmektedir. Bu unsurlar:

1. Çalışmanın araştırma olduğuna dair bir ifadenin bulunması, araştırmanın amaçlarının açıklaması, gönüllünün beklenen katılım süresinin ve izlenecek deneysel prosedürlerin tanımlanması
2. Gönüllüyle ilgili öngörülebilir risklerin veya rahatsızlıkların açıklaması
3. Araştırmanın gönüllüye ve başkalarına olabilecek makul yararının açıklaması
4. Gönüllüye uygun alternatif prosedürlerin veya varsa tedavi yöntemlerinin açıklanması
5. Gönüllüyü tanımlayan kayıtların gizliliğinin korunacağını açıklanması
6. Asgari riskten daha fazlasını içeren araştırmalar için, herhangi bir tazminat olup olmadığına dair bir açıklama ve yaralanma durumunda herhangi bir tıbbi tedavinin mevcut olup olmadığına dair bir açıklama ve eğer öyleyse bunların nelerden sağlanacağını açıklanması

7. Gönüllünün hakları ve sorularına cevap bulmak için kiminle temas kurulacağını ve araştırma sonucu yaralanma durumunda irtibat kurulacak kişinin açıklanması

8. Katılımın gönüllük esasına dayandığının, katılmayı ret ederse gönüllünün hak kaybına uğramayacağını ve ceza verilmeyeceğinin belirtilmesi (15).

Ülkemizde BGOF'nun asgari olarak içermesi gereken konular İKU Kılavuzu'nda ve TİTCK'nın hazırlamış olduğu '*Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda Olması Gereken Asgari Bilgiler*' talimatında tanımlanmıştır (7,26). BGOF asgari olarak aşağıda belirtilen başlıkları içermelidir (EK-2):

- I. Araştırma ile ilgili bilgiler (amacı/tanımı/yöntem)
- II. Araştırmada kullanılacak tedavi ve yöntemler ile ilgili bilgiler
- III. Gönüllüden beklenenler/bunların yerine getirilememesi durumu
- IV. Gönüllünün haklarının korunması
- V. Çalışma masraflarının ödenmesi
- VI. Gizlilik
- VII. Biyolojik materyal kullanımı
- VIII. BGOF'nu okudum/anladım/kabul ediyorum
- IX. Tarih ve imzalar

BGOF'ları gerek TİTCK tarafından gerekse etik kurul tarafından yasal mevzuata uygunluk ve okunabilirlik açısından değerlendirilmektedir. Klinik araştırmalar etik kurulunda asgari bulunması gereken üye olan 'sağlık meslek mensubu olmayan kişi' tarafından okunmakta ve formun gönüllü tarafından anlaşılabilir olması sağlanmaktadır.

2.2.2.3. Karar Verme Kapasitesi

Sağlık ile ilgili bilgilerin doğasını, sonuçlarını anlama ve eylemin seçilmesi (tercih edilmesi) olarak tanımlanmaktadır. Bilişsel yeteneklere bağlıdır ve kognitif bozukluktan olumsuz etkilenir.

Kendi vücudu üzerinde müdahalede bulunulmasına razı olan kimsenin bu rızayı açıklamaya ehil olması gerekmektedir. Rızayı açıklamaya ehil olan kişi, gerçekleştirilecek olan fiilin esasını, amaç ve kapsamını, sonuçlarını, öngörülen risk ve külfetlerin etkisini ölçebilmeli, muhtemel fayda ve zararlarını değerlendirebilecek durumda olmalıdır (57).

Bilgilendirme konularının listelenmesi, araştırma gönüllüsüne verilecek bilgilerin standartlara uygun olarak belirlemesi her zaman yeterli olmayabilir. Önemli olan, araştırma gönüllüsünün zihininde ufak da olsa soru işareti ve şüphe kalmamasıdır ve gönüllü ancak o zaman rızasını özgür iradesiyle açıklayabilir (58).

Çocuklar üzerinde yapılacak olan araştırmalarda çocuk rızasının yanı sıra anne ve babasının veya vesayet altında ise vasisinin, ilgili mevzuat uyarınca oluru alınır. Yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerde yapılacak olan araştırmalarda varsa kanunî temsilcisi yoksa yakınları, ilgili mevzuat uyarınca bilgilendirildikten sonra yazılı olur alınır (26). Gönüllü de anlayabileceği kadar/zaman bilgilendirilir. Eğer gönüllünün bilinci kapalı ise yasal temsilci onayından sonra araştırma başlar, gönüllünün bilinci açıldığı zaman gönüllü bilgilendirilir ve yeniden onayı alınır.

Genel olarak psikiyatrik-nörolojik hastalıkları olan kognitif yetenekleri azalmış hastaların bilişsel olarak sağlıklı hastalara göre karmaşık bilgileri anlaması daha zordur (59). BGOF'ların yazı tipi, boyutu ve düzeni özellikle rıza kapasitesi ve kognitif becerileri azalan gönüllülerde düzenlenmeli ve bu konudaki öneriler izlenmelidir (60).

2.2.3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Süreci

Araştırma ile ilgili bilgiler açıklandıktan sonra gönüllü rıza gösterdiğinde, bilgilendirilmiş rıza süreci burada bitmez. Klinik araştırmada bilgilendirilmiş olur dinamik ve devam eden bir süreçtir.

Gönüllülere verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, edinilen yeni bilgiler ışığında gözden geçirilmelidir. Gözden geçirilmiş olan herhangi bir BGOF kullanılmadan önce etik kuruldan onay ve TİTCK'dan izin alınmış olmalıdır. Gönüllü veya gönüllünün kanuni temsilcisi, gönüllünün araştırmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği zaman hemen bilgilendirilmelidir. Söz konusu bilgilerin paylaşılması durumu mutlaka belgelenmelidir (26).

BGOF hem araştırmaya ilişkin olarak araştırma adayına verilen bilgileri, hem de araştırma adayının rızasını içerir. Gönüllünün araştırmaya ilişkin bilgilendirildiğini ispat etmesi, açıklanan tüm bilgilerin rıza formunda yer alması ve bilgilendirmenin süreklilik göstermesi gerekmektedir.

Araştırmacı araştırma sırasında gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme konusundaki istekliliğini, gönüllünün haklarını, güvenliğini ve refahını etkileyebilecek bilgi fark ederse etik kurula bildirilir. Etik kurul tarafından değerlendirilen bilgi sonucunda etik kurul araştırmayı durdurma kararı almazsa araştırma devam eder. Araştırmacının tespit edilen bilgi ile ilgili gönüllüleri sürekli olarak bilgilendirmesi gerekir. Gönüllü araştırmada olan tüm değişikliklerden haberdar olmalıdır.

Yazılı BGOF, gönüllünün araştırmaya katılmasından önce; görüşmeyi yapan araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir hekim veya diş hekimi olan araştırmacı tarafından, gönüllü tarafından ve gerektiğinde gönüllünün kanuni temsilcisi ve tarafsız tanık tarafından, ad ve soyadı kişilerin kendi el yazısı ile yazılmak şartıyla, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır (26). Bilgilendirmenin gönüllü adayının anlama kapasitesiyle uyumlu olmasına dikkat etmeli ve gönüllünün açıklanan bilgileri yeterince anlayıp anlamadığını kontrol etmeli ve gönüllünün soru sormasına müsaade etmelidir.

Standartlaştırılmış bir bilgi formu hekimle görüşmenin yerini alamaz ancak araştırma yapan doktorun bilgisinden etkilenmeyen tarafsız bilgiler sağlar ve gerektiğinde yazılı bir belge tekrar okunabilir (9). Hekimin araştırma prosedürleri, araştırmanın alternatifleri, araştırmanın olası tüm yan etkileri ve doğası hakkında yeterince ve doğru bilgi vermesi gerekmektedir. Öte yandan, doktor daha sonra ortaya çıkan bir yan etkiden bahsetmeyi ihmal ederse, bu rızayı geçersiz kılabilir, malpraktis veya ihmal nedeniyle suçlanabilir (61). BGOF’u imzalamış olmaları gönüllülerin yasal haklarından feragat edeceği anlamına gelmemektedir. Kurum, araştırmacı ve sponsor araştırma boyunca gönüllüden sorumludur ve ihmal etmemeleri gereklidir (54).

2.3. Okunabilirlik

2.3.1. Okunabilirlik Kavramı

Okunabilirlik dile özgü kavram olup, genel olarak metnin belirli düzeyde bulunan okuyucular tarafından anlaşılma düzeyini ifade etmektedir. Okunabilirlik, metinlerle ilgili nicel veriler sunarak, metnin kolay veya güç anlaşılır olması hakkında fikir vermektedir (62).

Okunabilirlik metindeki dilsel özelliklerin az ya da çok şekilde okur tarafından kabul edilir olmasıdır. Okunabilirlikle ilgili üç alt kavram bulunmaktadır, şöyle açıklanabilir (8);

Yazım formatı okunabilirliği etkiler.

Metinlerin dış yapı özellikleri, *basım yönünden* özellikleri (baskı biçimi, sütun genişliği, satır aralığı, harf büyüklüğü, resimler vb) ile ilişkilidir.

1. Yazının içeriği okunabilirliği etkiler.

Metnin içeriğini ve özelliklerini (konu, plan, dil ve anlatım vb.) vurgulamaktadır ve kişinin metni anlamlandırmasıdır. *Eğitim yönünden*: İçeriğin seçimi, ilgi çekici olması, bireyin düzeyine uygunluğu ve *sosyolojik yönden*: Hedef grubun özellikleri, günlük yaşamı, yaşadığı ortamın özelliklerinin, kültürün metne yansıtılması ile ilgilidir (8).

2. Yazım biçimi okunabilirliği etkiler.

Cümle, kelime ve kelime gruplarının yapısı, kelimelerin seçimi, harf-hece sayısı, kullanılan cümlelerin uzunluğuna bakarak okunabilirlik belirlenmekte ve sonuçlar okuma zorluk derecesiyle ilişkilendirilmektedir (8).

Geleneksel okunabilirlik formüllerinde benzer yöntemler kullanılmakta; cümle uzunluğu, kelime uzunluğu ve kelime sayısı gibi kolay veriler birleştirilerek hesaplanmaktadır. Daha kısa cümle, kısa ve sık tekrarlanan kelimeler taşıyan metinlerin; uzun cümle, uzun ve seyrek kullanılan kelimeler taşıyan metinlere göre daha kolay okunabilir metinler olduğu belirtilmiştir (63).

2.3.2. Sağlık Okuryazarlığı

Sağlık okuryazarlığı, bireylerin sağlıklarını geliştirme ve devam ettirme ile ilgili bilgilere ulaşmaları, bunları anlama ve kullanmaları için sahip oldukları bilişsel ve sosyal

beceriler olarak tanımlanmaktadır (64). Basılı hasta metinlerini anlamak için sağlık okuryazarlık düzeyi önemli olup, temel okuma yazma ve hesap işlemleri ile yakından ilgili olmakla birlikte tek başlarına yeterli değildir (65)

Hastalar ve hasta yakınları için sağlık hizmeti sunan kuruluşlar temelde yabancı ortamlardır ve çalışan insanların kullandıkları kelimeler genellikle bireyin günlük yaşamı ile bağlantısı olmayan kelimelerden oluşmaktadır (65). Basılı hasta metinlerinin de genellikle zor (engelli) okunabilir düzeyde hazırlanmış oldukları görülmektedir (66-69). Belirli okur kitlesine yönelik okuma metni hazırlanırken, ilgili metnin okunabilirlik düzeyini belirlemek ve gerektiğinde hedef okur kitlesine göre düzenlemek önemlidir. Türkiye’de ortalama okullaşma yılı (25 yaş ve üzeri kişilerin hayatı boyunca aldıkları eğitim yıllarının ortalamasını ifade eden veridir) 7.6 yıl olduğundan basılı hasta eğitim metinlerinin buna göre düzenlenerek kolay (bağımsız) okunabilir düzeyde hazırlanması gerekmektedir (70).

2.3.3. Okunabilirliğin Ölçülmesinde Kullanılan Formüller

Okunabilirlik formülleri, metnin yazım biçimi özellikleri kullanılarak metinleri okuma zorluklarına veya kolaylıklarına göre tanımlamayı amaçlar.

Okunabilirlik ile ilgili çalışmalar Türkiye’de yakın geçmişte başlamıştır, ancak dünyada daha eskiye dayanmaktadır. Rudolph Flesch 1940’lı yıllarda, kelime uzunluğu, cümle uzunluğu ve makalenin içeriğindeki okuyucu ilgisine dayanan bir formül geliştirmiştir. Hemen aynı yıllarda Robert P. Gunning, bir makaledeki kelime sayısını ve çok heceli kelime sıklığını sayan Fog Dizini’ni (Fog Index) geliştirmiştir. Bugüne kadar çok fazla okunabilirlik formülleri geliştirilmiştir. Literatürde en çok kullanılan okunabilirlik formülleri olan “Flesch Okuma Kolaylığı Okunabilirlik Formülü” (Flesch Reading Ease Readability Formula) ve “Flesch-Kincaid Eğitim Düzeyi Formülü” (The Flesch-Kincaid Grade Level) bilimsel metinlerin okunabilirlik düzeyini belirlemek için geliştirilmiştir. Metinden seçilen 100 kelimelik bölümde, kelimelerin ve cümlelerin uzunluğu belirlenir. Cümle başına düşen kelime sayısı ve kelime başına düşen hece sayısı ile hesaplanan bir formüldür (62). Formülden çıkan 0 ile 100 arasındaki sonuç metnin okunabilirlik puanıdır ve değer 100’e yaklaştıkça okunabilirlik kolaylaşır.

Flesch-Kincaid okunabilirlik formülü, metnin hangi yaş grubuna hitap ettiğini okunma yaşını ve eğitim seviyesini belirtir (71).

Gunning Fog Dizini: Bu formül, İngilizce metinlerdeki okunabilirliği ölçmek için geliştirilmiştir. Metinden 100 kelimelik bölüm alınmakta daha sonra bu örnekleme giren üç veya daha fazla heceli kelimeler (*zor kelimelerin*) sayılmakta; bu sayı, geriye kalan kelimelerin sayısına bölünmekte ve 100 ile çarpılmaktadır. Eğitim düzeyi ve okuma yaşı hesaplanır, değerin 11 ve daha fazla olduğunda, metin ‘güç/zor’ olarak değerlendirilir (72).

SMOG Okunabilirlik Formülü (Simple Measure of Gobbledygook): Metnin başından, ortasından ve sonundan en az 10 cümlelik bölümler alınır (toplamda en az 30 cümle). Bu cümlelerdeki çok heceli kelime sayıları (3 hece veya daha fazlası) hesaplanır. Eğitim düzeyi ve okuma yaşı, metnin ABD eğitim sistemi için tanımlanmış olan seviyesini belirtir. Formül, metin okunduğunda %100 anlaşılması için gerekli olan eğitim düzeyini tahmin etmeyi amaçlamaktadır (71).

2.3.3.1. Türkçe Metinlerin Okunabilirliğinde Kullanılan Formüller

Her dilin kelime ve cümle yapıları kendine hastır. Herhangi bir yabancı dilde kullanılan okunabilirlik formülü, hiçbir değişiklik yapılmadan başka bir dilde kullanıldığı zaman sonuçların güvenilirliği ile ilgili belirsizlikler olacaktır (73). Dilsel özellikler bakımından Türkçe ile İngilizce’nin farklı özellikler sergiledikleri düşünüldüğünde Türkçe metinlere özgü okunabilirlik formülleri geliştirilmesi gerekmektedir.

2.3.3.1.1. Ateşman Okunabilirlik Formülü

Ateşman (1997), Türkçe’ye özgü kelime ve cümle uzunluğunu temel alan ve metinden seçilen yüz kelimelik bir bölümde uygulanabilen okunabilirlik formülünü geliştirmiştir (73). Değişik zorluk düzeylerinde ve farklı alanlardan (bilimsel, felsefi, öğrenci kompozisyonları ve haber metinleri) konular seçilerek en zor okunandan en kolay okunana doğru sınıflandırmıştır (8, 74).

Metinde bulunan ortalama kelime ve cümle uzunlukları kullanılmak suretiyle Flesch’in “okuma kolaylığı” diye adlandırılan formülü İngilizce ve Türkçe yapısal ayrılıklardan yola çıkılarak Türkçe’ye uyarlanmıştır. Ateşman çalışmasında, İngilizceyi

ayırıştırıcı (analitik) dil olarak, her sözcüğün tek heceye eşit olduğu ancak Türkçe'nin birleştirici (sentetik) dil olarak belirtmiştir. Flesch okuma kolaylığı formülü'ndeki katsayılar Türkçe için hesaplanmaya çalışılmıştır (8).

Bir metinden seçilen 100 sözcüklük bir kesitte, sözcüklerin ve cümlelerin uzunluğu belirlenir. Türkçe ortalama sözcük uzunluğu 2.6 hece ve cümle uzunluğu 9-10 sözcük olduğu öne sürülmektedir. Ateşman Okunabilirlik Formülü'nün hesaplanmasında kullanılan en kolay Türkçe metinlerde kelime uzunluğu (hece) 2.2, cümle uzunluğu (kelime) ise 4 bulunmuştur. En zor metinlerde ise kelime uzunluğu (hece) 3, cümle uzunluğu (kelime) ise 30 bulunmuştur (8).

Buna göre Türkçe'de okunabilirlik sayısını ifade eden formül şu şekilde belirlenmiştir

$$\text{Ateşman Formülü} = 198.825 - (40.175 * A) - (2.610 * B)$$

A = hece olarak ortalama kelime uzunluğu (*toplam hece sayısı / toplam kelime sayısı*)

B = kelime olarak ortalama cümle uzunluğu (*toplam kelime sayısı / toplam cümle sayısı*)

Bu formülden yola çıkarak Türkçe metinlerin okunabilirlik sınıflandırması Tablo 1'de verilmiştir.

2.3.3.1.2. Çetinkaya-Uzun Okunabilirlik Formülü

Çetinkaya, Türkçe metinlerin okunabilirlik düzeylerinin tanımlanması ve sınıflandırılmasına yönelik çalışmasında, ortalama kelime uzunluğu ve ortalama cümle uzunluğunu esas alan bir formül geliştirmiştir. Bu formül, puanların belirlenmesinde kelime sayımı, cümle sayımı ve hece sayımı:

Ortalama cümle uzunluğunun bulunması toplam kelime sayısı cümle sayısına bölünür.

Ortalama kelime uzunluğunun bulunması toplam hece sayısı, toplam kelime sayısına bölünür (8).

Çetinkaya-Uzun Okunabilirlik Puanı = $118.823 - 25.987 \times \text{ortalama kelime uzunluğu} - 0.971 \times \text{ortalama cümle uzunluğu}$

Bu formülden yola çıkarak Türkçe metinlerin okunabilirlik sınıflandırması Tablo 2’de verilmiştir.

51+ puan: *Bağımsız okuma düzeyinde* okur yardım olmaksızın metni işlemleyebilir ve anlamlandırabilir.

35 – 50 puan: *Eğitsel okuma düzeyinde*, okur, bir eğitimcinin yardımıyla metni işlemleyebilir ve anlamlandırabilir.

0 – 34 puan: *Engelli okuma düzeyinde* ise okurun bilişsel düzeyinin üstünde, eğitimci yardımı olmasına karşın metni işlemleyemez ve anlamlandıramaz (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay TİTCK'ndan izin alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

3.1. Araştırmanın Tipi

Tanımlayıcı ve kesitsel bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırmada, Ocak-Aralık 2016 tarihleri arasında TİTCK'na başvurusu yapılmış olan klinik ilaç araştırmalarına ait BGOF'ları değerlendirildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Türkiye'de klinik ilaç araştırmasına başlayabilmek için etik kurul onayı ve TİTCK izni zorunlu olup, klinik araştırmalar etik kuruluna ve TİTCK'na eşzamanlı başvuru yapılabilmektedir. Bu araştırmada, etik kurul onayı aranmadan, TİTCK'na yapılan ilk başvuru dosyasındaki BGOF'ları yasal mevzuata uygunluk ve okunabilirlik açısından değerlendirildi.

Araştırma evrenini, TİTCK'na 2016 yılında elektronik ortamda başvurusu yapılmış klinik araştırmaların BGOF'ları oluşturmaktadır. Onsekiz yaş altı pediatrik popülasyonun ve sağlıklı gönüllülerin katıldığı araştırmaların (Faz I araştırmalar ve Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlilik çalışmaları) BGOF'ları araştırma dışı bırakılmıştır.

Taranmış (scan edilmiş) dokümanlar teknik olarak hece/sözcük sayımı yapılamadığı için okunabilirlik açısından değerlendirilememektedir. Dolayısıyla taranmış BGOF'ları *okunabilirliğin değerlendirilmesi açısından çalışma dışı bırakılmıştır.*

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

3.4.1. Bağımsız Değişkenler

Araştırmanın fazı (Faz II, Faz III, Faz IV ve gözlemsel klinik ilaç araştırma),

Araştırmanın özellikleri (ulusal-uluslararası);

Araştırmanın statüsü (ilaç endüstrisi (İE) destekli-araştırmacının başlattığı);

Araştırmanın alanı (*dahili bilimler* (onkoloji, endokrin ve metabolizma hastalıkları, nöroloji, kardiyoloji, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, gastroenteroloji) *cerrahi bilimler* (genel cerrahi, anestezi ve reanimasyon, kulak burun boğaz hastalıkları, ortopedi, kadın hastalıkları ve doğum, üroloji, göz hastalıkları) *diş hastalıkları*);

Araştırmanın tasarımı (randomize-randomize değil)

Araştırmada maskeleyme (açık etiketli, tek kör, çift kör)

Bağımsız değişkenler her bir klinik araştırma için *Klinik İlaç Araştırması Değerlendirme Formu*’na kaydedildi (EK 1).

3.4.2. Bağımlı Değişkenler

BGOF’nun yasal mevzuata uygunluğu ve okunabilirlik düzeyi.

3.4.2.1. Yasal Mevzuata Uygunluğun Değerlendirilmesi

Yasal mevzuata uygunluğun değerlendirilmesi için; Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından yayınlanan ‘**bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda olması gereken asgari bilgiler**’ referans alınarak, 33 maddeden oluşan *BGOF Yasal Mevzuata Uygunluğu Değerlendirme Formu* (EK 2) hazırlandı. Bu maddelerden bazılarının gerekliliği çalışma türüne, tasarımına göre değişebildiğinden her bir BGOF kendi başına değerlendirildi, içermesi gereken maddelere göre yasal mevzuata uygunluğu *BGOF Yasal Mevzuata Uygunluğu Değerlendirme Formu*’na kaydedildi.

BGOF’nda sunulan bilgi için; yasal mevzuata göre yeterli ise “2”, kısmen yeterli ise “1” ve bilgi verilmemiş ise “0” puan verildi. Her bir araştırma BGOF’nun aldığı toplam uygunluk puanı “(aldığı puan / tüm gereklilikleri karşılaması durumunda alması gereken puan) x 100” formülü ile hesaplandı. En düşük puan “0”, en yüksek puan ise “100” idi. Puanın yüksekliği BGOF’nun yasal mevzuata uygunluğunun yüksek olduğunu gösteriyordu.

Otuz üç maddeden oluşan asgari bilgilerin her biri için BGOF’larında bulunma oranı hesaplandı.

3.4.2.2. Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi

BGOF’nun okunabilirlik açısından değerlendirilmesinde Türkçe metinler için hazırlanmış olan Ateşman Formülü ve Çetinkaya-Uzun Okunabilirlik Formülü kullanıldı.

(8,79). Değerlendirme için web uygulaması yazıldı. Bu uygulama ile her BGOF metninin seçilen bölümlerinin hece, kelime, cümle sayıları hesaplandı. Ortalama kelime uzunluğu (A), ortalama cümle uzunluğu (B) saptandı. Değerler Ateşman Formülü ve Çetinkaya-Uzun Okunabilirlik Formülü'ne yerleştirilerek okunabilirlik puanı web uygulaması ile otomatik olarak elde edildi.

$A = \text{hece olarak ortalama kelime uzunluğu (toplam hece sayısı / toplam kelime sayısı)}$

$B = \text{kelime olarak ortalama cümle uzunluğu (toplam kelime sayısı / toplam cümle sayısı)}$

Ateşman Formülü ile okunabilirlik puanı = $198.825 - (40.175 \times A) - (2.610 \times B)$

Formül sonucuna göre metinlerin okunabilirliği 1-100 arasında bir değer olarak hesaplandı.

Puanın azalması okunabilirliğin zor olduğunun göstergesi idi (**Tablo 1**).

Çetinkaya-Uzun Formülü ile okunabilirlik puanı = $118.823 - (25.987 \times A) - (0.971 \times B)$

Formül sonucuna göre 1-100 arasında çıkan değerlerin okunabilirlik değerlendirmesi **Tablo 2**'de verildi.

Tablo 1. Ateşman Formülü ile hesaplanan okunabilirlik puanlarının sınıflandırılması

Ateşman Formülü ile okunabilirlik puanı	Okunabilirliğin değerlendirilmesi
90-100	Çok kolay
70-89	Kolay
50-69	Orta güçlükte
30-49	Zor
1-29	Çok zor

Tablo 2. Çetinkaya-Uzun Formülü'ne göre Türkçe metinlerin okunabilirlik düzeylerinin tanımlanması ve sınıflandırılması

Çetinkaya-Uzun Formülü ile okunabilirlik puanı	Okunabilirliğin değerlendirilmesi
51 ve üzeri	Bağımsız okuma
35-50	Eğitsel okuma
0-34	Engelli düzey

Okunabilirlik analizleri her BGOF'un üç bölümü için yapıldı. Bu bölümlerden ilki çalışmanın amacının anlatıldığı giriş bölümü, ikincisi araştırma yönteminin, uygulamaların anlatıldığı bölüm, üçüncüsü de yan etki ve risklerin anlatıldığı bölüm olarak seçildi. Her bölümün ilk 100 kelimesi okunabilirlik analizinde kullanıldı. Ancak cümle devam ediyorsa 100 kelimeden fazla olsa da nokta işaretine kadar cümle değerlendirildi (8).

3.4.2.3. Yazım Formatının Değerlendirilmesi

Doküman uzunluğunun tespiti için her BGOF'un sayfa sayısı kaydedildi. Her bir BGOF metni başlıklar/alt başlıklar şeklinde sunulup/sunulmaması, yazıların 12 punto veya üzerinde olup/olmaması ve satır aralığının 1.5 olup/olmamasına göre değerlendirildi.

3.5. Veri Toplama Araçları ve Veri Toplama Yöntemi

BGOF'ların yasal mevzuata uygunluğu, okunabilirlik düzeyi, formatı ve içeriği İyi Klinik Uygulamaları eğitim sertifikasına sahip iki araştırmacı tarafından değerlendirildi.

Her bir klinik ilaç araştırmasının özelliği için *Klinik İlaç Araştırması Değerlendirme Formu* (EK 1), her bir BGOF'un yasal mevzuata uygunluğu için *BGOF Yasal Mevzuata Uygunluğu Değerlendirme Formu* (EK 2), okunabilirliği ve yazım özellikleri için *BGOF Okunabilirliğini Değerlendirme Formu* (EK 3) kullanıldı.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Bağımlı değişkenler olan BGOF'nun yasal mevzuata uygunluk ve okunabilirlik açısından aldığı toplam puan, ortalama $\pm$ standart sapma (S) değerleri ile gösterildi. Yasal

mevzuata uygunluk açısından var, yok, kısmen olarak belirlenmiş olan değerlendirme yanıtları sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Ayrıca üç ayrı bölümde değerlendirilen okunabilirlik puanına göre BGOF'ların zorluk dereceleri ve yazım format özellikleri sayı (n) ve yüzde (%) ile sunuldu. Bağımsız değişken olarak alınan klinik ilaç araştırmalarının özellikleri tanımlayıcı istatistikle sunuldu. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenlere etkisini incelemek üzere kategorik değişkenler için ki-kare analizi, ölçümle belirtilen değişkenler için, parametrik koşullar sağlanıyorsa t-testi ve ANOVA, sağlanamıyorsa Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis varyans analizleri kullanıldı; $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi. Veriler, IBM SPSS-20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi.

3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları

BGOF metni üzerinden sadece okunabilirliğin ölçülmüş olması bu çalışmanın sınırlılığdır. Okunabilirlik puanının düşük çıkmasına dayanarak BGOF'larının anlaşılabilirliğinin de düşük olacağı yorumu yapılmıştır. Çünkü okunabilirlik ile bir kişinin metni okuma istekliliği ve anlayabilmesi arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Ancak bilgilendirilmiş olur sürecinde araştırmacı ile yapılan görüşmelerin de BGOF'un anlaşılabilirliğini arttırdığı bilinmektedir. Dolayısıyla BGOF'nun ne ölçüde anlaşıldığının gönüllüler ile yapılacak görüşmeler ile değerlendirilmesi önemlidir. Gönüllülere ulaşmayı gerektirecek bir araştırma tasarımı olduğu için ülkemiz koşullarında bu görüşmelerin yapılabilmesi çok zordur.

3.8. Araştırmanın Planı ve Takvimi

Tablo 3. Araştırmanın zaman çizelgesi

Yıl	2016	2017	2017	2018	2018	2019
Ay	(son altı ay)	(ilk altı ay)	(son altı ay)	(ilk altı ay)	(son altı ay)	(ilk altı ay)
Kaynak tarama						
Tez önerisi hazırlama						
TİTCK çalışma izninin alınması						
Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul onayının alınması						
Tez önerisinin kabulü						
Verilerin toplanması						
Verilerin analizi						
Tez yazımı						
Tez sunumu						

3.9. Etik Kurul Onayı

Bu araştırmaya, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izni (Bkz. Ek 4); Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu etik açıdan uygunluk kararı alındıktan sonra başlandı (Bkz. Ek 5).

Etik kurul onay tarihi: 15.06.2017

Karar No: 2017/16-31

4. BULGULAR

TİTCK'na 2016 yılında 347 klinik araştırma başvurusu yapılmıştı. Dahil etme kriterlerini karşılayan 194 klinik ilaç araştırması (Faz II, Faz III, Faz IV ve gözlemsel araştırma) değerlendirmeye alındı. Bu başvuru dosyalarında bulunan BGOF'ların 194'ü yasal mevzuata uygunluk ve 180'i okunabilirlik açısından analiz edildi.

4.1. Klinik İlaç Araştırmalarının Tanımlayıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular

Araştırmada değerlendirilen 194 BGOF'nun %43.3'ünün Faz III, %24.7'sinin Faz IV, %17.6'sının gözlemsel ve %14.4'ünün Faz II klinik ilaç araştırmalarına ait olduğu bulundu (Tablo 4).

Araştırmaların özelliği incelendiğinde; %61.3'ü uluslararası ve %38.7'si ulusal araştırmalardı. Faz IV araştırmaların %87.5'i ve gözlemsel araştırmaların %82.4'ü ulusal araştırmalardı. Faz III araştırmaların %97.6'sı ve Faz II araştırmaların %89.3'ü uluslararası araştırmalardı. Uluslararası araştırmaların büyük çoğunluğu (%97.4) İE tarafından desteklenen araştırmalar iken, ulusal araştırmaların büyük çoğunluğu (%80.0) araştırmacının başlattığı araştırmalardı. Faz III araştırmaların %95.2'si ve Faz II araştırmaların %92.9'unun İE destekli olup, Faz IV araştırmaların %77.1'i ve gözlemsel araştırmaların %58.8'i araştırmacının başlattığı araştırmalardı (Tablo 4).

Araştırmaların tasarımı değerlendirildiğinde; %62.4 araştırmada randomizasyon yapıldığı belirlendi. Faz III araştırmaların %86.9'unda, Faz II araştırmaların %64.3'ünde ve Faz IV araştırmaların %60.4'ünde randomizasyon yapıldığı görüldü. Ayrıca bir gözlemsel araştırma başvurusunda randomizasyon yapıldığı ancak bu dosyanın araştırmacının başlattığı çalışma olup yanlış araştırma türünden başvuruda bulunduğu belirlendi (Tablo 4)

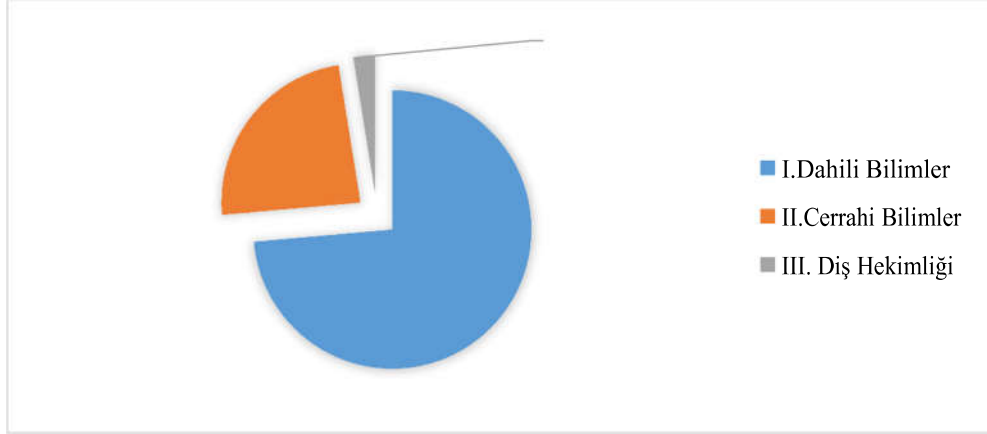
Araştırmalarda maskeleyme incelendiğinde, %62.4'ü açık etiketli araştırma, %36.6'sı çift kör araştırma ve %1.0'i tek kör araştırmaydı. Faz IV araştırmaların %77.1'i, Faz III araştırmaların %38.1'i ve Faz II araştırmaların %64.3'ü açık etiketli araştırmalardı (Tablo 4).

Tablo 4. TİTCK’na başvurusu yapılmış olan klinik ilaç araştırmalarının karakteristik özellikleri

Klinik ilaç araştırmaları	Faz II n=28	Faz III n=84	Faz IV n=48	Gözlemsel n=34	Toplam n=194
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Araştırmanın özelliği					
Ulusal	3 (10.7)	2 (2.4)	42 (87.5)	28 (82.4)	75 (38.7)
Uluslararası	25 (89.3)	82 (97.6)	6 (12.5)	6 (17.6)	119 (61.3)
Araştırmanın statüsü					
Araştırmacının başlattığı	2 (7.1)	4 (4.8)	37 (77.1)	20 (58.8)	63 (32.5)
İlaç endüstrisi destekli	26 (92.9)	80 (95.2)	11 (22.9)	14 (41.2)	131 (67.5)
Araştırmanın tasarımı					
Randomize	18 (64.3)	73 (86.9)	29 (60.4)	1* (2.9)	121 (62.4)
Randomize değil	10 (35.7)	11 (13.1)	19 (39.6)	33 (97.1)	73 (37.6)
Araştırmada maskeleyme					
Açık etiketli	18 (64.3)	32 (38.1)	37 (77.1)	34 (100.0)	121 (62.4)
Tek kör	1 (3.6)	1 (1.2)	-	-	2 (1.0)
Çift kör	9 (32.1)	51 (60.7)	11 (22.9)	-	71 (36.6)
Araştırmanın alanı					
Dahili Bilimler	27 (96.4)	77 (91.7)	17 (35.4)	23 (67.7)	144 (74.2)
Cerrahi Bilimler	1 (3.6)	7 (8.3)	27 (56.3)	10 (29.4)	45 (23.2)
Diş Hekimliği	-	-	4 (8.3)	1 (2.9)	5 (2.6)

* yanlış başvuru

Klinik ilaç araştırmalarının alanlara göre dağılımı incelendiğinde; dahili bilimlerden yapılmış olan araştırma başvurusu sayısının en fazla olduğu görüldü (**Grafik 1, Tablo 4**).



Grafik 1. Klinik ilaç araştırmalarının alanlara göre dağılımı.

Dahili Bilimler alanında yapılan klinik ilaç araştırmaları incelendiğinde, en fazla sayıda başvuru yapılan ilk üç alanın onkoloji (%20.8), hematoloji (%16.7) ve endokrinoloji (%10.4) olduğu tespit edildi. Faz II araştırmaların %63.0'ı ve Faz III araştırmaların %55.9'u bu alanlarda yapılan araştırmalardı (**Tablo 5**). Onkoloji alanında iki, endokrinoloji alanında iki ve hematoloji alanında bir araştırma dışında bu alanlardan yapılan başvuruların hepsi uluslararası ve İE destekli araştırma idi.

Cerrahi bilimlerde yapılan klinik ilaç araştırmaları incelendiğinde; başvurunun en fazla anestezi ve reanimasyon alanında (%51.1) yapıldığı ve bu araştırmaların %78.3'ünün Faz IV araştırma olduğu tespit edildi (**Tablo 5**). Gözlemsel araştırmaların %29.4'  ve Faz IV araştırmaların %56.3'si cerrahi bilimlerde yapılan başvuruydu (**Tablo 4**).

Diş hekimliği alanında yapılan klinik ilaç araştırmaları incelendiğinde, toplamda beş çalışma olduğu ve bu çalışmaların dördünün (%80.0) Faz IV ve birinin gözlemsel araştırma olduğu tespit edildi.

Tablo 5. Araştırma alt alanlarına göre klinik ilaç araştırmalarının dağılımı

	Faz II	Faz III	Faz IV	Gözlemsel	Toplam
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Araştırmanın Alanı					
I.Dahili Bilimler					
Tıbbi Onkoloji	10 (37.1)	18 (23.4)	1 (5.9)	1 (4.3)	30 (20.8)
Hematoloji	6 (22.2)	14 (18.2)	-	4 (17.4)	24 (16.7)
Endokrin ve Met. Hastalıkları	1 (3.7)	11 (14.3)	3 (17.6)	-	15 (10.4)
Kardiyoloji	1 (3.7)	4 (5.2)	1 (5.9)	5 (21.7)	11 (7.6)
Göğüs Hast.	1 (3.7)	4 (5.2)	4 (23.5)	1 (4.3)	10 (6.9)
Nöroloji	1 (3.7)	5 (6.5)	2 (11.8)	2 (8.7)	10 (6.9)
Enfeksiyon Hast.	3 (11.1)	5 (6.5)	1 (5.9)	1 (4.3)	10 (6.9)
Gastroenteroloji	1 (3.7)	5 (6.5)	1 (5.9)	1 (4.3)	8 (5.6)
Romatoloji	2 (7.4)	3 (3.9)	-	2 (8.7)	7 (4.9)
Ruh Sağlığı ve Hast.	-	2 (2.6)	2 (11.8)	2 (8.7)	6 (4.2)
Deri ve Zührevi Hast.	-	2 (2.6)	1 (5.9)	2 (8.7)	5 (3.5)
Nefroloji	1 (3.7)	3 (3.9)	-	1 (4.3)	5 (3.5)
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	-	1 (1.3)	1 (5.9)	-	2 (1.4)
Tıbbi Farmakoloji	-	-	-	1 (4.3)	1 (0.7)
Toplam	27(100.0)	77(100.0)	17(100.0)	23 (100.0)	144(100.0)
II.Cerrahi Bilimler					
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	-	2 (28.6)	18 (66.7)	3 (30.0)	23 (51.1)
Kulak Burun Boğaz Hast.	-	2 (28.6)	4 (14.8)	-	6 (13.3)
Göz Hastalıkları	1 (100.0)	-	3 (11.1)	2 (20.0)	6 (13.3)
Ortopedi ve Travmatoloji	-	1 (14.2)	1 (3.7)	1 (10.0)	3 (6.7)
Kadın Hast. ve Doğum	-	-	1 (3.7)	2 (20.0)	3 (6.7)
Üroloji	-	2 (28.6)	-	1 (10.0)	3 (6.7)
Acil Tıp	-	-	-	1 (10.0)	1 (2.2)
Toplam	1 (100.0)	7 (100.0)	27 (100.0)	10(100.0)	45 (100.0)

4.2. BGOF'nun Yasal Mevzuata Uygunluk Açısından Değerlendirilmesi

Yasal mevzuata uygunluk açısından değerlendirilen 194 BGOF'nun yasal mevzuata uygunluk puan ortalaması 86.5 ± 13.9 olarak hesaplandı (**Tablo 6**).

Faz II (93.4 ± 8.2) ve faz III (93.9 ± 6.8) araştırmaların yasal mevzuata uygunluk puan ortalamalarının faz IV (74.6 ± 14.5) ve gözlemsel (79.2 ± 15.2) klinik ilaç araştırmaların ortalamalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$) (**Tablo 6**).

Uluslararası araştırmalara ait BGOF'ların yasal mevzuata uygunluk puan ortalaması ulusal araştırmalara; İE destekli araştırmalara ait BGOF'ların yasal mevzuata uygunluk puan ortalaması da araştırmacının başlattığı araştırmalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$) (**Tablo 6**).

Randomize araştırmalara ait BGOF'ların yasal mevzuata uygunluk puan ortalaması randomizasyon yapılmayan araştırmaların yasal mevzuata uygunluk puan ortalamasından anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p = 0.001$) (**Tablo 6**).

Çift kör maskeleye yapılmış olan araştırmaların BGOF'larının yasal mevzuata uygunluk puan ortalaması açık etiketli araştırmalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0.001$) (**Tablo 6**). Sadece iki araştırmacının tek kör olması nedeni ile bu araştırmalar analize alınmadı.

Tablo 6. Klinik ilaç araştırma Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) yasal mevzuata uygunluk puanlarının araştırmanın karakteristik özelliklerine göre dağılımı

	BGOF yasal mevzuata uygunluk puanı (ortalama±S)	P
Araştırma türü		
Faz II (n=28)	93.4±8.2	<0.001
Faz III (n=84)	93.9±6.8	
Faz IV (n=48)	74.6±14.5 ^a	
Gözlemsel (n=34)	79.2±15.2 ^b	
Toplam (n=194)	86.5±13.9	
Araştırmanın özelliği		
Ulusal (n=75)	73.4±13.7	<0.001
Uluslararası (n=119)	94.8±4.9	
Araştırmanın statüsü		
Araştırmacının başlattığı (n=63)	70.8±11.6	<0.001
İlaç endüstrisi destekli (n=131)	94.1±6.9	
Araştırmanın tasarımı		
Randomize (n=121)	89.1±13.0	0.001
Randomize değil (n=73)	82.1±14.4	
Araştırmada maskeleme		
Açık etiketli (n=121)	83.5±14.3	<0.001
Tek kör* (n=2)	96.2±1.0	
Çift kör (n=71)	91.2±12.0	
Araştırma alanı		
Dahili bilimler (n=144)	91.9±9.5 ^c	<0.001
Cerrahi bilimler (n=45)	75.4±12.6	
Dış hekimliği* (n=5)	56.9±7.6	

(^a), $p<0.001$ Faz IV klinik ilaç araştırmalarının faz II ve faz III araştırmalar ile karşılaştırılması,

(^b), $p<0.001$ Gözlemsel ilaç araştırmalarının faz II ve faz III klinik ilaç araştırmaları ile karşılaştırılması,

(^c), $p<0.001$ Dahili bilimlerde yapılan araştırmalar ile cerrahi bilimlerde yapılan araştırmaların karşılaştırılması,

*, analize alınmamıştır.

Ulusal araştırmalarda İE'nin desteklediği araştırma BGOF'larının mevzuata uyum puanı ($n=15$; 89.0 ± 14.3), araştırmacının başlattığı çalışmaların puanından ($n=60$; 69.5 ± 10.4) anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Uluslararası araştırmalarda İE'nin desteklediği ($n=116$) araştırma BGOF'larının mevzuata uyum puanı 94.7 ± 5.0 idi, araştırmacının başlattığı sadece üç çalışma bulunuyordu ve bu çalışmaların uyum puanının 95.5 ± 4.5 olduğu görüldü. İE'nin desteklediği uluslararası araştırmaların yasal mevzuata uyumu, ulusal araştırmalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.002$).

Dahili bilimlerde yapılan çalışmalarda, cerrahi bilimler alanlarında yapılan çalışmalara göre BGOF'nın yasal mevzuata uygunluk ortalaması yüksekti ($p<0.001$). Diş hastalıkları alanında yapılan alışma BGOF'nın yasal mevzuata uygunluk ortalaması, cerrahi ve dahili bilimlerde yapılan çalışmalara göre daha düşüktü (**Tablo 6**).

BGOF'ların mevzuata uyum puanı ortalaması onkoloji alanında 93.2 ± 6.2 , hematoloji alanında 94.7 ± 7.6 , endokrinoloji alanında 93.8 ± 9.3 olarak bulundu. Yasal mevzuata uygunluk puan ortalamasının gastroenteroloji alanında en yüksek olduğu ve bu araştırmaların tamamının İE destekli araştırmalar olduğu saptandı. Ancak dahili bilimler alanında yapılan araştırmaların yasal mevzuata uygunluk puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 7**).

Cerrahi bilimlerde en fazla başvuru yapılmış olan anestezi ve reanimasyon alanındaki çalışmaların BGOF'nın yasal mevzuata uyumu 71.7 ± 10.4 olarak bulundu (**Tablo 7**). Cerrahi bilimler alanında yapılan araştırmaların yasal mevzuata uygunluk puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) yasal mevzuata uygunluk puanı ortalamasının klinik ilaç araştırmaları alanlarına göre dağılımı

Araştırmanın Alanı	BGOF'nın yasal mevzuata uygunluk puanı (ortalama $\pm$ S)
Dahili Bilimler	
Tıbbi Onkoloji (n=30)	93.2 $\pm$ 6.2
Hematoloji (n=24)	94.7 $\pm$ 7.6
Endokrin ve Met. Hast. (n=15)	93.8 $\pm$ 9.2
Göğüs Hast. (n=10)	92.6 $\pm$ 12.2
Enfeksiyon Hast (n=10)	91.5 $\pm$ 9.5
Nöroloji (n=10)	89.7 $\pm$ 11.3
Gastroenteroloji (n=8)	95.5$\pm$3.2
Kardiyoloji (n=11)	86.2 $\pm$ 13.7
Deri ve Zührevi Hast. (n=5)	93.3 $\pm$ 7.3
Ruh Sağlığı ve Hast. (n=6)	84.0 $\pm$ 12.6
Romatoloji (n=7)	89.0 $\pm$ 13.3
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (n=2)	83.3$\pm$19.2
Nefroloji (n=5)	91.8 $\pm$ 6.0
Tıbbi Farmakoloji (n=1)	90.9
Toplam (n=144)	91.9 $\pm$ 9.5
Cerrahi Bilimler	
Anestezyoloji ve Rean. (n=23)	71.7 $\pm$ 10.4
Kulak Burun Boğaz Hast. (n=6)	68.4 $\pm$ 16.4
Göz Hast. (n=6)	66.7$\pm$9.9
Ortopedi ve Travmatoloji (n=3)	82.3 $\pm$ 13.7
Kadın Hast. ve Doğum (n=3)	74.7 $\pm$ 12.9
Üroloji (n=3)	80.3 $\pm$ 23.8
Acil Tıp (n=1)	87.9
Toplam (n=45)	75.4 $\pm$ 12.6

BGOF'larının içermesi gereken asgari bilgilerin her biri ayrı ayrı değerlendirildiğinde her bir maddenin BGOF'nda tam olarak bulunma oranı %16.5 ile %100.0 arasında değişiyordu. BGOF'nun çoğunun (%83.5) içermediği madde 'araştırmadan beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen bir klinik yarar olmadığına gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği' idi (**Tablo 8**).

Ulusal çalışmalarda asgari bilgilerden her biri BGOF'ların %22.7'si ile %100.0'ü arasında bulunuyordu. Asgari bilgilerden 11'ini BGOF'ların %50'den azı içeriyordu. Araştırmacının başlattığı araştırmaların sonuçları da ulusal çalışmalar ile benzer idi (**Grafik 2**). Uluslararası çalışmalarda asgari bilgilerden 32'si BGOF'ların %89.9 ile %100.0'ü arasında, bir madde ise sadece %12.6'sında vardı. Bu 'araştırmadan beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen bir klinik yarar olmadığına gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği'ni açıklayan madde idi. İE destekli çalışmaların sonuçları da uluslararası çalışmaların sonuçları ile benzerdi (sırasıyla; %87 ile %100.0'ü arasında, %16.8) (**Grafik 3**).

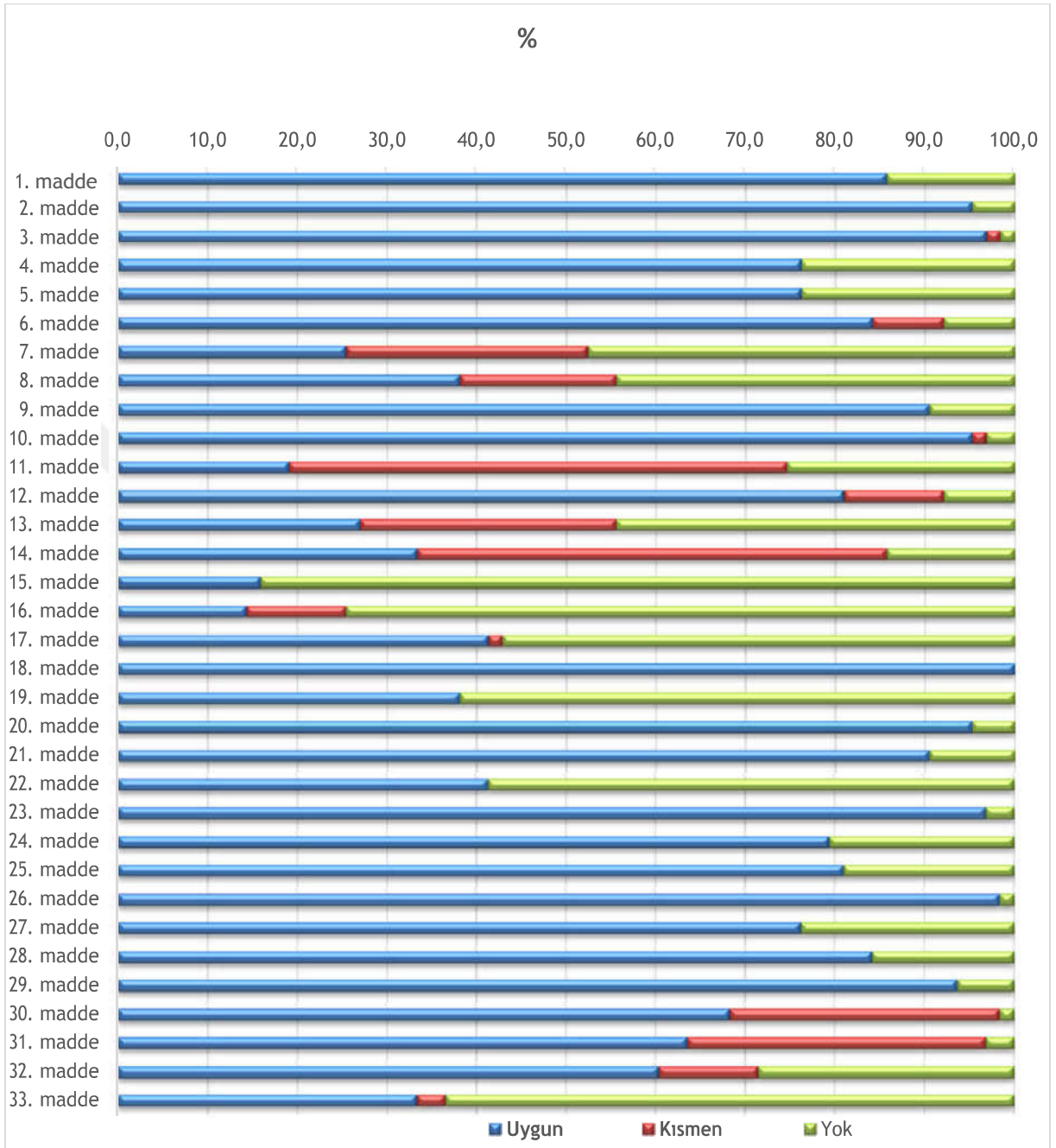
BGOF'ların hiç birisinde 'gönüllünün yasal haklarını ortadan kaldıracak; araştırmacıyı veya destekleyici ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülükten kurtaracak bir ifade' tespit edilmedi.

Tablo 8. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)’nda olması gereken asgari bilgilerin incelenen BGOF’larda bulunma oranları

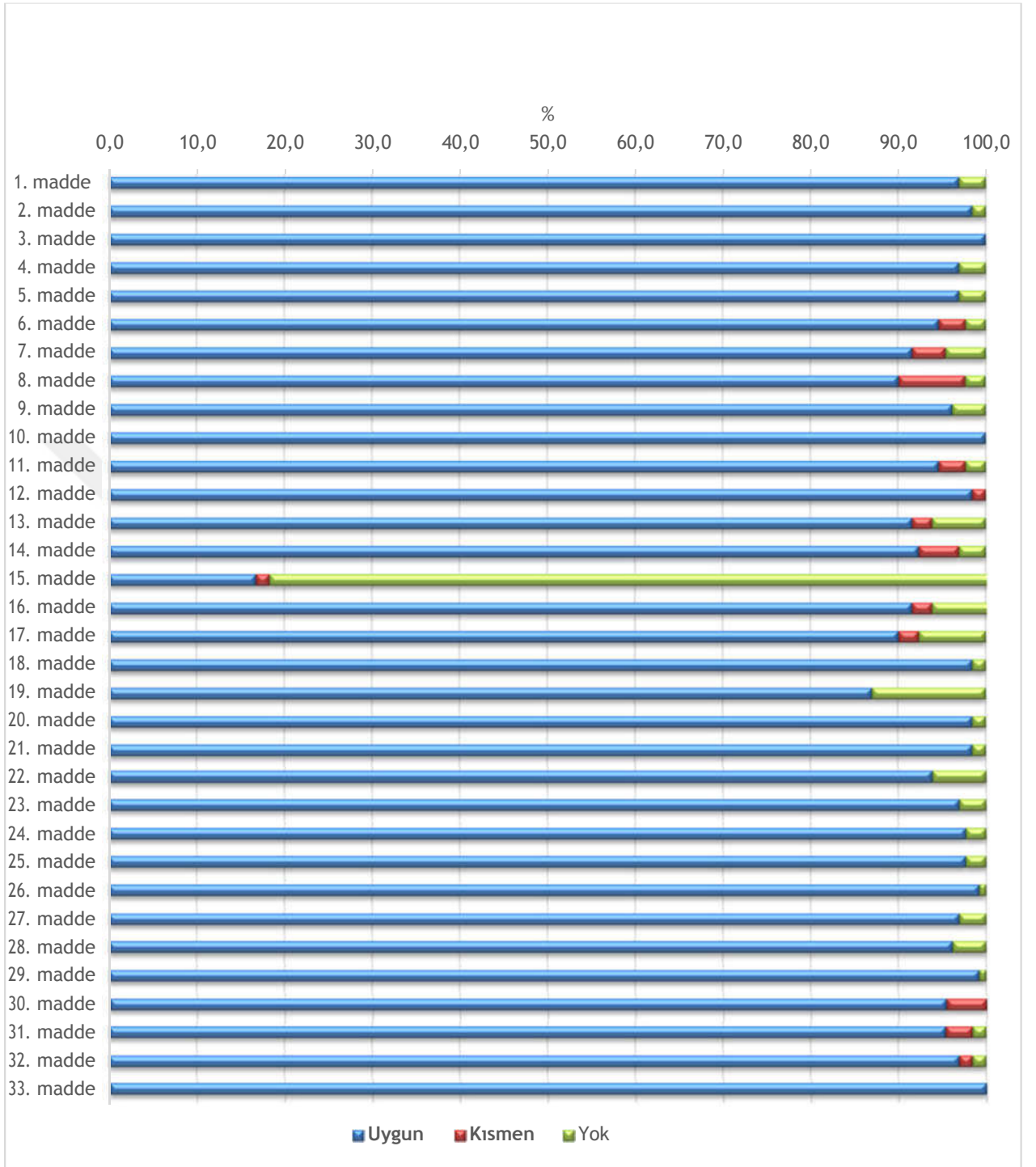
BGOF’unda olması gereken asgari bilgiler	Tam olarak içeren BGOF sayısı (%)	Kısmen içeren BGOF sayısı (%)	İçermeyen BGOF sayısı (%)
1. madde. Araştırmancının tam adı (başvuru sırasındaki resmi adı),	181 (93.3)	-	13 (6.7)
2. madde. Çalışmanın bir araştırma olduğu,	189 (97.4)	-	5 (2.6)
3. madde. Araştırmancının amacı,	192 (99.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
4. madde. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre,	175 (90.2)	-	19 (9.8)
5. madde. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı,	177 (91.2)	-	17 (8.8)
6. madde. Araştırma ilacının tedavi edici etkisi ile ilgili bilgi,	177 (91.2)	9 (4.6)	8 (4.1)
7. madde. Araştırma sırasında kullanılan ilaç ruhsatlı ise ilgili bilgi,	136 (70.1)	22 (11.3)	36 (18.6)
8. madde. Araştırmada uygulanacak tedaviler (nasıl uygulanacağı, dozu hakkında ...),	129 (66.5)	34 (17.5)	31 (16.0)
9. madde. Varsa farklı tedaviler için rastgele atanma olasılığının bulunduğu,	183 (94.3)	-	11 (5.7)
10. madde. Plasebo kontrollü ise tanımı,	191 (98.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
11. madde. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü,	136 (70.1)	39 (20.1)	19 (9.8)

12. madde. Araştırma ilacına bağlı gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar,	180 (92.8)	9 (4.6)	5 (2.6)
13. madde. Araştırma sırasında kullanılan ruhsatlı ilaca bağlı gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar,	137 (70.6)	21(10.8)	36 (18.6)
14. madde. Müdahaleye bağlı gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar,	142 (73.2)	39 (20.1)	13 (6.7)
15. madde. Araştırmadan beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği,	32 (16.5)	-	162 (83.5)
16. madde. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri (doktorunuza sorun vb..),	129 (66.5)	9 (4.6)	56 (28.9)
17. madde. Gönüllülerin sorumlulukları,	144 (74.2)	4 (2.1)	46 (23.7)
18. madde. Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman hakkını kaybetmeksizin katılmayı reddedebileceği veya çekilebileceği,	192 (99.0)	-	2 (1.0)
19. madde. Araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği,	138 (71.1)	-	56 (28.9)
20. madde. Gönüllünün araştırma ile ilgili bilgi temin edebileceği, acil durumlarda temasa geçebileceği kişilerin isimleri,	189 (97.4)	-	5 (2.6)
21. madde. Bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları,	186 (95.9)	-	8 (4.1)

22. madde. Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler,	149 (76.8)	-	45 (23.2)
23. madde. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye sigorta yapılması,	188 (96.9)	-	6 (3.1)
24. madde. Araştırma sırasında uygulanan tetkik ve tedavi masraflarının ödenmesi,	178 (91.8)	-	16 (8.2)
25. madde. Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler,	179 (92.3)	-	15 (7.7)
26. madde. Gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı,	192 (99.0)	-	2 (1.0)
27. madde. Yetkili kişi ve kurumların gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına erişimine izin vermiş olacağı,	175 (90.2)	-	19 (9.8)
28.madde. Gönüllülerden alınacak biyolojik materyallerin ne olduğu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler,	179 (92.3)	-	15 (7.7)
29.madde. BGOF'daki tüm açıklamaları okudum, anladım gönüllü olarak katılıyorum	189 (97.4)	-	5 (2.6)
30. madde. Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,	168 (86.6)	25 (12.9)	1 (0.5)
31. madde. Araştırma ekibinde yer alan araştırmacının adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,	165 (85.1)	25 (12.9)	4 (2.1)
32. madde. Gerekiyorsa anne ve baba veya kanuni temsilcinin, tanık olan kişinin adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,	165 (85.1)	9 (4.6)	20 (10.3)
33. madde. BGOF'un her sayfasında tarih, versiyon ve sayfa numarası.	152 (78.4)	2 (1.0)	40 (20.6)



Grafik 2. Araştırmacının başlattığı araştırmalarda Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda olması gereken asgari maddelerin bulunma oranları



Grafik 3. İlaç endüstrisi destekli araştırmalarda Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda olması gereken asgari maddelerin bulunma oranları

4.3. BGOF'nun Okunabilirlik Açısından Değerlendirilmesi

TİTCK'na başvuru alan klinik ilaç araştırmalarından 180'ine ait BGOF okunabilirlik açısından değerlendirildi, 14 BGOF taranmış (scan) doküman olarak sunulduğu için hece, sözcük sayımı bilgisayar programı ile yapılamadığından değerlendirilemedi.

BGOF'nın incelenen 3 bölümüne ait okunabilirlik puan ortalaması Ateşman Formülü'ne göre 36.9 ± 10.6 (30-49 puan arası: zor), Çetinkaya-Uzun Formülü'ne göre 25.8 ± 5.7 (0-34 puan arası: engelli düzey) olarak bulundu. BGOF'nın okunabilirlik puanları Çetinkaya-Uzun Formülü ile de Atesman Formülü ile elde edilen sonuçlara uyumlu idi. Bu nedenle sadece Ateşman Formülü ile elde edilen okunabilirlik sonuçları verildi.

Ateşman Formülü'ne göre okunabilirlik puan ortalaması; araştırmanın amacının anlatıldığı giriş bölümünde 35.9 ± 15.7 , tedavinin anlatıldığı 2. bölümde 38.0 ± 17.6 ve yan etkilerin anlatıldığı 3. bölümde ise 37.3 ± 14.0 olarak hesaplandı ve 3 bölüm arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) bölümlerinin Ateşman Formülü'ne göre zorluk dereceleri

Ateşman okunabilirlik puanı	1. Bölüm (araştırmanın amacı)	2. Bölüm (uygulanan tedaviler)	3. Bölüm (yan etkiler, riskler)
Toplam puan	35.9 ± 15.7	38.0 ± 17.6	37.3 ± 14.0
Zorluk derecesi	Sayı n (%) BGOF		
Çok kolay (90–100 puan)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Kolay (70 – 89 puan)	2 (1.1)	2 (1.1)	-
Orta güçlükte (50–69 puan)	23 (12.8)	35 (19.4)	28 (15.6)
Zor (30–49 puan)	98 (54.4)	85 (47.2)	93 (51.7)
Çok zor (1–29 puan)	56 (31.1)	57 (31.7)	58 (32.2)

Ateşman Formülü'ne göre faz II araştırmaların okunabilirlik puanı ile faz III araştırmaların okunabilirlik puanı arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.9$). Faz III araştırmaların okunabilirlik puanının faz IV araştırmalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p=0.03$). Ayrıca gözlemsel araştırmaların okunabilirlik puanı faz II, faz III ($p<0.001$) ve faz IV ($p=0.03$) araştırmaların okunabilirlik puanlarından anlamlı düzeyde düşük idi (**Tablo 10**). Gözlemsel araştırmaların Ateşman okunabilirlik puanı 'ÇOK ZOR' (1–29 puan) sınırları içinde kalırken diğer araştırmaların okunabilirlik puanı 'ZOR' (30–49 puan) sınırları içerisindeydi.

Ateşman Formülü'ne göre uluslararası çalışmalara ait BGOF'ların okunabilirlik puanı ulusal çalışmalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (**Tablo 10**) ($p=0.001$). Her iki grubun da okunabilirlik puanları 'ZOR' sınırları içerisindeydi.

İE destekli araştırma BGOF'larının Ateşman okunabilirlik puanı araştırmacının başlattığı araştırmalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.02$) (**Tablo 10**). Her iki grubun da okunabilirlik puanları 'ZOR' sınırları içerisindeydi.

Randomize tasarımı araştırmaların Ateşman okunabilirlik puanı randomizasyon yapılmayan araştırmaların puanına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.01$). Her iki grubun da okunabilirlik puanları 'ZOR' sınırları içerisindeydi.

Çift kör maskeleyme yöntemi kullanılan araştırmaların Ateşman okunabilirlik puanı açık etiketli araştırmaların puanına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.006$). Sadece iki araştırmanın tek kör olması nedeni ile bu araştırmalar analize alınmadı. Her iki grubun da okunabilirlik puanları 'ZOR' sınırları içerisindeydi.

Uluslararası ve İE destekli araştırmaların Ateşman okunabilirlik puanının ($n=110$; 38.5 ± 11.1) ulusal ve araştırmacının başlattığı araştırmaların puanından ($n=53$; 33.8 ± 9.6) anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.009$) ancak her iki grubun da okunabilirlik puanları 'ZOR' sınırları içerisindeydi. Araştırmacının başlattığı üç uluslararası araştırmaların okunabilirliğinin 52.6 ± 9.27 puan, 'ORTA GÜÇLÜKTE' (50–69 puan) olduğu görüldü.

Dahili bilimler alanında yapılan araştırmaların BGOF'larının Ateşman okunabilirlik puan ortalaması cerrahi bilimler alanında yapılan araştırmaların puan ortalamasına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.004$). Dahili bilimler alanın BGOF'nın okunabilirlik

puanı endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları alanında en yüksek, dermatoloji alanında ise en düşüktü (**Tablo 11**). Cerrahi bilimler alanında ise okunabilirliği en düşük araştırmaların üroloji alanında olduğu bulundu (**Tablo 11**). Diş hastalıkları alanında yapılan çalışmaların okunabilirliklerinin dahili ve cerrahi alanlarda yapılan çalışmalara göre daha düşük olduğu görüldü (**Tablo 10**).



Tablo 10. Klinik ilaç araştırmaların karakteristik özelliklerine göre Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) Ateşman Formülü ile hesaplanan okunabilirlik puanları

	BGOF okunabilirlik puanı (ortalama±S)	P
Araştırma türü		
Faz II (n=26)	39.8±12.5	<0.001
Faz III (n=80)	40.1±10.0	
Faz IV (n=46)	35.0±8.3 ^a	
Gözlemsel (n=28)	28.4±9.1 ^b	
Araştırmanın özelliği		
Ulusal (n=67)	33.6±8.7	0.001
Uluslararası (n=113)	38.9±11.2	
Araştırmanın statüsü		
İlaç endüstrisi destekli (n=124)	38.1±11.0	0.023
Araştırmacının başlattığı (n=56)	34.2±9.3	
Araştırmanın tasarımı		
Randomize (n=115)	38.9±10.1	0.001
Randomize değil (n=65)	33.6±10.8	
Araştırmada maskeleme		
Açık etiketli (n=110)	35.1±10.6	0.006
Çift kör (n=68)	39.7±10.3	
Araştırmanın Alanı		
Dahili bilimler (n=134)	38.2±11.2 ^c	0.004
Cerrahi bilimler (n=42)	33.6±8.0	
Diş hekimliği* (n=4)	31.7±4.6	

(^a), $p < 0.05$ Faz IV klinik ilaç araştırmalarının faz III ve gözlemsel araştırmalar ile karşılaştırılması,

(^b), $p < 0.001$ Gözlemsel araştırmaların faz II ve faz III araştırmalar ile karşılaştırılması.

(^c), $p < 0.05$ Dahili bilimler alanında yapılan klinik ilaç araştırmalarının cerrahi bilimler alanında yapılan araştırmalar ile karşılaştırılması,

*, analize alınmamıştır.

Tablo 11. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) Ateşman Formülü ile hesaplanan okunabilirlik puanlarının araştırma alanlarına göre değerlendirilmesi

	BGOF okunabilirlik puanı (ortalama $\pm$S)
Dahili Bilimler	
Tıbbi Onkoloji (n=27)	38.5 $\pm$ 14.0
Hematoloji (n=21)	36.7 $\pm$ 9.8
Endokrin ve Met. Hast. (n=15)	44.4$\pm$9.5
Kardiyoloji (n=10)	37.7 $\pm$ 10.0
Göğüs H. (n=10)	35.1 $\pm$ 9.3
Nöroloji (n=9)	39.1 $\pm$ 9.0
Deri ve Zührevi Hast. (n=5)	26.4$\pm$15.6
Enfeksiyon Hast. (n=9)	35.3 $\pm$ 9.1
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (n=2)	33.9 $\pm$ 5.6
Gastroenteroloji (n=8)	41.9 $\pm$ 8.8
Nefroloji (n=5)	43.3 $\pm$ 6.6
Ruh Sağlığı ve Hast. (n=5)	30.3 $\pm$ 9.4
Romatoloji (n=6)	44.3 $\pm$ 13.7
İç Hast. (n=1)	27.1
Tıbbi Farmakoloji (n=1)	42.9
<i>Toplam (n=134)</i>	<i>38.1$\pm$11.2</i>
Cerrahi Bilimler	
Anestezyoloji ve Rean.(n=22)	31.7 $\pm$ 7.6
Kulak Burun Boğaz Hast. (n=6)	34.7 $\pm$ 7.7
Ortopedi ve Travmatoloji (n=3)	35.4 $\pm$ 9.7
Kadın H ve Doğum (n=3)	30.5 $\pm$ 4.1
Üroloji (n=2)	25.2$\pm$3.5
Göz Hast. (n=5)	42.0 $\pm$ 6.4
Acil Servis (n=1)	46.2
<i>Toplam (n=42)</i>	<i>33.5$\pm$8.0</i>

4.4. BGOF'nun Yazım Formatı Açısından Değerlendirilmesi

BGOF'larının %85.6'sının alt başlıklı metinler şeklinde düzenlendiği, %89.2'sinin yazı puntosunun 12 ve üzerinde olduğu, %76.3'ünde satır aralıklarının 1.5 ve üzerinde olduğu, sayfa sayısı ortalamasının 13.8 ± 9.5 olduğu saptandı (**Tablo 12**).

Uluslararası araştırmalara ait BGOF'ların ulusal araştırmalara göre anlamlı olarak daha fazla sayıda sayfa ($p < 0.001$), 12 punto ve üzeri ($p = 0.005$), 1.5 ve üzeri satır aralıklı ($p = 0.015$) ve alt başlıklar ($p < 0.001$) halinde hazırlandığı tespit edildi (**Tablo 12**).

İE destekli araştırmaların BGOF'ları araştırmacının başlattığı araştırmalara göre anlamlı olarak fazla sayıda sayfa ($p < 0.001$), 12 punto ve üzeri ($p < 0.001$), 1.5 ve üzeri satır aralıklı ($p = 0.001$) ve alt başlıklar ($p < 0.001$) halinde hazırlandığı tespit edildi (**Tablo 12**).

Gözlemsel ve faz IV araştırma BGOF'nın sayfa sayısı anlamlı olarak faz II ve faz III araştırmaların sayfa sayısından daha az sayıda idi ($p < 0.001$) (**Tablo 13**).

Randomize tasarımlı araştırma BGOF'nın sayfa sayısı randomizasyon yapılmayan araştırmaların sayfa sayısına göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p < 0.001$) (**Tablo 13**).

Çift kör maskeleye yapılan araştırmaların sayfa sayısı açık etiketli araştırmaların sayfa sayısına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$) (**Tablo 13**).

Dahili bilimler alanında yapılan araştırma BGOF'nın sayfa sayısı cerrahi bilimler alanında yapılan araştırmaların sayfa sayısından anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Dış hastalıkları alanında yapılan çalışmaların sayfa sayısının dahili ve cerrahi alanlarda yapılan çalışmalara göre daha az olduğu görüldü (**Tablo13**).

Tablo 12. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) yazım formatı açısından değerlendirilmesi

BGOF	Sayfa sayısı n±S	Başlık ve alt başlıkların varlığı n (%)	Yazı puntosu (12 ve üzeri) n (%)	Satır aralıkları (1.5 ve üzeri) n (%)
Araştırmanın özelliği				
Ulusal (n=75)	4.0±3.0	47 (62.6)	61 (81.3)	50 (66.6)
Uluslararası (n=119)	20.0±6.6	119 (100.0)	112 (94.1)	98 (82.3)
<i>p</i>	<0.001	<0.001	0.005	0.015
Araştırmanın statüsü				
Araştırmacının başlattığı (n=63)	3.4±2.8	35 (55.5)	49 (77.7)	39 (61.9)
İlaç endüstrisi destekli (n=131)	18.8±7.4	131 (100.0)	124 (94.6)	109 (83.2)
<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
Total (n=194)	13.8±9.5	166 (85.6)	173 (89.2)	148 (76.3)

Tablo 13. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının (BGOF) sayfa sayılarının klinik ilaç araştırmalarının karakteristik özelliklerine göre değerlendirilmesi

BGOF sayfa sayısı (ortalama ±S)		P
Araştırma türü		
Faz II (n=28)	19.8±7.0	<0.001
Faz III (n=84)	20.3±6.5	
Faz IV (n=48)	5.4±6.1 ^a	
Gözlemsel (n=34)	4.6±2.8 ^b	
Araştırmanın tasarımı		
Randomize (n=121)	17.1±9.4	<0.001
Randomize değil (n=73)	8.2±6.9	
Araştırmada maskeleye		
Açık etiketli (n=121)	10.6±8.6	<0.001
Tek kör* (n=2)	18.5±6.3	
Çift kör (n=71)	19.0±8.9	
Araştırmanın alanı		
Dahili bilimler (n=144)	17.1±8.5 ^c	<0.001
Cerrahi bilimler (n=45)	4.5±5.2	
Diş hekimliği* (n=5)	2.4±1.1	

(^a), $p<0.001$ Faz IV klinik ilaç araştırma BGOF sayfa sayısının faz II ve faz III araştırmalar ile karşılaştırılması,

(^b), $p<0.001$ Gözlemsel araştırmaların BGOF sayfa sayısının faz II ve faz III araştırmalar ile karşılaştırılması,

(^c), $p<0.001$ Dahili Bilimler alanında yapılan araştırmaların sayfa sayısının cerrahi bilimlerle karşılaştırılması.

*analize alınmamıştır.

5. TARTIŞMA

BGOF, araştırmaya katılmaya karar aşamasında gönüllüye araştırmaya dair ayrıntılı ve anlaşılır şekilde bilgi veren belgedir (27,75,76). Bu çalışma ile Türkiye’de klinik araştırmaların BGOF’larının yasal mevzuata uygun şekilde gönüllüye sunulması gereken asgari bilgileri kapsama oranı ve bu formların okunabilirliği Türkçe metinlere özgü formüller kullanılarak, ilk kez araştırıldı. Ayrıca araştırmanın statüsü, özelliği, türü, tasarımı ve alanı gibi faktörlerin yasal mevzuata uygunluk ve okunabilirlik üzerine etkisi değerlendirildi ve ülkemizde yapılan klinik araştırmalar hakkında genel anlamda veriler tespit edildi.

"Bilgilendirilmiş" onay klinik araştırmaya katılan kişinin karar verebilmesi için bilgiyi uygun bir şekilde alması ve anlaması gereken süreci vurgular, gönüllük esasına dayanır (10). BGOF'un imzalanmasından on hafta sonra görüşülen gönüllülerin %28'inin olur formlarını imzalamış olmasına rağmen araştırmaya katıldıklarının farkında olmadıkları tespit edilmiştir (77). Yapılan başka bir araştırmada, katılımcıların sadece %50'sinin bilgilendirilmiş onamın tüm bileşenlerini anladığını ve yarısından fazlasının araştırmaya gönüllü olarak katıldığının farkında olmadığı gösterilmiştir (78). Klinik bir araştırmaya katıldığını bilmeyen, araştırmanın genelleştirilebilir bilgi üretmek veya gelecekteki hastaların yararına değil, öncelikle kendi yararları için yapıldığına inanan, kullanılan ilacın ve/veya yöntemin kendilerine yararı olmayabileceğini bilmeyen gönüllülerin katıldığı klinik araştırmalar bulunmaktadır (9). Bu yüzden çeşitli ülkelerde klinik araştırma rehberleri hazırlanmış; bilgilendirilmiş olur formunda bulunması gerekenler, olmaması gerekenler belirlenmiştir (79-82). Ülkemiz’de de benzer şekilde BGOF’unda bulunması gereken asgari bilgiler uluslararası kılavuzlar doğrultusunda Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından geliştirilmiştir (7). Bu asgari bilgilere göre 2016 yılında TİTCK’na başvurusu yapılmış klinik ilaç araştırmalarının ilk başvuru dosyasındaki BGOF’larının yasal mevzuata uygunluğunu 86.5 ± 13.9 puan olarak bulduk.

Uluslararası klinik ilaç araştırma BGOF’larının yasal mevzuatta belirlenmiş standartları karşılama oranı ulusal araştırmalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Uluslararası araştırmaların hemen hemen hepsinin İE destekli olması, literatür ile benzer olarak ülkemizde de İE destekli araştırmalarda yasal mevzuata uyumun daha iyi olduğunu gösterdi (83, 84). Faz II/faz III araştırmalarda, randomize ve çift kör tasarımlı araştırmalarda

ve dahili bilimler alanında yapılan araştırmalarda yasal mevzuata uyumu daha iyi bulmamız bu çalışmaların çoğunun uluslararası/İE destekli çalışmalar olmasına bağlıdır.

TİTCK'na başvurusu yapılmış Ulusal çalışmaların çoęu (%85.1) araştırmacının başlattığı araştırmalardı. Ulusal ve/veya araştırmacının başlattığı araştırmaların BGOF'ları asgari bilgileri tam olarak içermediği için yasal mevzuata uyum puanı daha dūřıktı. Asgari bilgilerden 11'ini BGOF'ların %50'den azı içeriyordu. Eksik olan bu bilgilerin özellikle araştırmada kullanılan ruhsatlı ilaca ve tedavilere ait bilgiler ve riskleri, araştırmada uygulanan tım mşdahaleler ve öngörülen riskler veya rahatsızlıkları, uygulanacak alternatif tedaviler, gönüllünün sorumlulukları, araştırma konusu ile ilgili yeni bilgi edinildiğinde gönüllü ile paylaşılacağı, araştırmaya katılımı sona erdirecek nedenler, biyolojik materyal kullanımı ile ilgili bilgiler ve formlarda sayfa/versiyon numarası varlığı ile ilgili olduğu görüldü. Eksik olan bilgilerin çoęu gönüllülere katılmayı dūřndkleri klinik araştırmanın olası fayda ve zararlarını değerlendirmelerini sağlayacak, araştırmaya katılım kararlarını etkileyecek maddelerdi. Araştırmacılar gönüllülerin endişelerini azaltmak amacıyla riskleri tam olarak bildirmemiş olabilir, ancak gönüllünün özerk şekilde karar vermesini engelleyecek eksik bilgilendirme etik açıdan da kabul edilebilir bir durum değildir (85). Helsinki Bildirgesi'nde de araştırmadan kaynaklanabilecek öngörülen riskler, rahatsızlıklar, beklenen yararlar ve çalışmanın diğer ilgili yönleri hakkında yeterince bilgilendirilme yapılmasının zorunlu olduğu açıkça belirtilmiştir (3). in'de yapılan bir araştırmada çalışmamıza benzer şekilde ulusal BGOF'ların asgari bilgileri içerme oranı uluslararası araştırmalardan dūřık bulunmuş, klinik çalışmaların öngörülemeyen risklerinin BGOF'larının yarısından azında (%45.8) vurgulandığı, tedavi alternatiflerinin tanımının yetersiz olduğu bildirilmiştir (84). Oysa klinik araştırmalara katılan gönüllülerin en çok önem verdikleri maddelerin; araştırmada öngörülebilecek riskler, araştırmanın gönüllüye doğrudan faydaları ve mşdahalenin genel olumsuz etkilerinin anlatıldığı maddeler olduğu ve asgari bilgilerin tümünün, gönüllülerin %80'i arasında 'orta derecede önemli' veya 'fazla önemli' olarak algılandığı çok merkezli bir anket çalışmasında bulunmuştur (86).

Uluslararası çalışmalarda ise asgari bilgilerden biri hariç diğerleri BGOF'ların yaklaşık olarak %90.0'dan fazlasında bulunuyordu. Ancak *'araştırmadan beklenen yararlar ile ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği'*ni açıklayan maddeyi BGOF'ların yaklaşık olarak 1/8'i içeriyordu.

Bunun nedeni; hedeflenen klinik yarar görülmediğinde çalışmanın durdurulacağı ya da olumsuz bir durumda gönüllünün çalışmadan çıkartılacağı ve gönüllüye zaten bu aşamada bilgi verileceği düşüncesi olabilir. Çalışmamızın bu sonucuna benzer olarak, Reinert ve arkadaşları da çalışmalarında BGOF'nın etik ve yasal kriterlere uyumunun tama yakın olduğunu, ancak formların hiçbirinde “hastalara rapor sonuçları hakkında bilgi verilmesi” yönünde madde bulunmadığını bildirmiştir (9).

Ülkemizde klinik araştırmaların başlaması için etik kurullardan onay ve TİTCK'ndan izin alınması gerekmektedir (1). Etik kurullar, araştırmaya katılacak gönüllülerin haklarını, sağlığını, güvenliğini ve esenliğini korumak, araştırmanın mevzuata uygun şekilde yapılmasını ve takip edilmesini sağlamaktadır. Araştırmanın tasarımı ve uygunluğu, araştırmacıların ve araştırma yerinin uygunluğu, araştırma ile ilgili diğer konuların yanı sıra gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında bilimsel ve etik yönden değerlendirme yapmak amacıyla kurulmuştur. Bu doğrultuda etik kurulda sağlık meslek mensubu olmayan kişi bulunması zorunludur ve bu üyenin görevi BGOF'u okuyarak; gönüllülere ve gerekirse kanuni temsilcilerine araştırma ile ilgili verilmesi gereken yazılı bilginin yeterliliği ve anlaşılabilirliği hakkında görüş bildirmektir. Çalışmamız, özellikle ulusal ve/veya araştırmacının başlattığı çalışmaların BGOF'larındaki asgari bilgi eksikliklerini gidermek için etik kurulların sivil üyelerinin bu konudaki farkındalıklarının artırılmasına olan gereksinimi göstermiştir. Ayrıca, araştırmacıların bu konudaki farkındalık ve eğitim düzeyinin de sorgulanması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Araştırmacıların iyi klinik uygulamaları, güncel Helsinki Bildirgesi ve ilgili mevzuat hakkında bilgi sahibi olmaları ve bunlara uymaları gerekmektedir. Ülkemizde nitelikli klinik araştırma sayısının artmasının önündeki engellerden biri ‘yetişmiş araştırmacı eksikliği’ olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle araştırmacıların eğitimi için TİTCK tarafından onaylanmış standart eğitimler, sık sık yinelenmektedir. Çok sayıda araştırmacı bu eğitimlere katılmıştır. Ancak bu çalışma, klinik araştırmalar temel eğitimlerinde ‘BGOF’nun hazırlanması’ hedefinin tekrar gözden geçirilmesini ve eğitimde yeniliklerin gerektiğini ortaya koymuştur.

Gönüllülerin kendisi ile ilgili karar verme hakkını korumak; yeterli, okunabilir ve anlaşılabilir bilgilendirilmiş gönüllü olur formları ile sağlanabilir. Okunabilirlik, belirli bir metnin okuma zorluk düzeyini ifade eder ve kavramaya önemli bir katkıda bulunurken,

anlama ile aynı değildir. Yetersiz yazılmış ancak basit bir metin okunması kolay ancak anlaşılması zor olabilir veya zor bir metin okuyucunun yeterli çaba göstermesi durumunda anlaşılır olabilir (87). Okunabilirlik, kişinin belirli bir metni okuma isteğini ve bu metni anlama yeteneğini güçlü bir şekilde etkiler (8). Bu çalışmada Türkiye’de yapılan klinik araştırmaların BGOF’ları Türkçe’ye özgü Ateşman Formülü ve Çetinkaya-Uzun Okunabilirlik Formülleri kullanılarak okunabilirlikleri ilk kez araştırıldı. Daha önce Ertem ve arkadaşları tarafından meme kanserli hastalarda yapılan faz 3 çalışmanın BGOF’nın Gunning Fog indeksine göre değerlendirildiği ve okunabilirliğin 16’nın üzerinde olduğu görülmüştür. Sonuç kabul edilen sınırın çok üzerinde olarak yorumlanmış ve kullanılan formların ancak %24’ünün hastalar için anlaşılabilir olabildiği bildirilmiştir. Ancak, Gunning Fog indeksinin Türkçe metinlere özgü olmaması, çalışmada değerlendirilen BGOF’ların az sayıda ve sadece onkoloji hastalarını içermesi çalışmanın kısıtlılığıdır (25).

Çalışmamızda, risklerin ve çalışma prosedürlerinin anlatıldığı, karmaşık ve uzun olarak tanımlanan BGOF bölümlerini (araştırmanın amacının, tedavinin ve risklerin anlatıldığı bölümler) okunabilirlik analizi için seçtik (88). Her 3 bölüm için Ateşman okunabilirlik düzeyi ‘ZOR’ sınırlarda bulundu. Çalışmamız ile benzer olarak BGOF’ların okunabilirlik düzeyinin zor olduğu gönüllünün anlayabileceğinden karmaşık yazıldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (12,14,22,88-95).

Okunabilirlik düzeyi düşük, uzun, zor ve karmaşık olan BGOF’lar gönüllülerin klinik araştırma sürecini anlayabilmesinde sorun oluşturmakta, gönüllüler çalışmaya katılmaktan korkmakta veya araştırmaya katılmaktan vazgeçmektedir (20,96). Genel olarak okunan metnin okunabilirlik düzeyi ile okuyanın anlamlandırması arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (8). Klinik araştırmaya katılma potansiyeli olan gönüllüler için hazırlanan BGOF’larda karmaşık dil kullanılması, aşırı detay içermesi ve çok uzun olması, gönüllünün neyin önerildiği konusundaki anlayışını güçleştirmekte ve kafa karıştırıcı olabilmektedir. Bu aşamada BGOF’ları ile gerekli bilgiyi gönüllüye iletirken okunmayan ve anlaşılmayan formların kullanılması, klinik araştırmalarda BGOF’larının rolünü ve amacını ciddi şekilde tehlikeye atmaktadır (87).

Çalışmamızda hem uluslararası hem de ulusal çalışmaların BGOF’nın okunabilirlik düzeyi ‘zor’ olarak bulundu. Bu sonuç, toplumumuzun sağlık okuryazarlık düzeyi göz önüne alındığında gönüllülerin araştırma ile ilgili verilen bilgileri yeterince anladıklarına dair endişe

yaratmaktadır. Avrupa Sağlık Okuryazarlığı (HLS-EU) ölçekleri temel alınarak yapılan Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması'nda Türkiye'deki erişkin toplumun %64.6'sının sorunlu veya yetersiz sağlık okuryazarlığı kategorisinde yer aldığı saptanmıştır. Bir diğer deyişle; toplumun sadece üçte biri yeterli veya mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyine sahiptir (97). Bazı ülkelerde BGOF'nun okunabilirliğinin hangi yaş ve sınıf düzeyinde olması gerektiği belirlenmiştir (98). Ancak ülkemizde belirlenmiş bir düzey yoktur. Gönüllünün anlayabileceği şekilde, tıbbi terimlerden uzak, anlaşılabilir ve gönüllüye hitap edecek şekilde hazırlanması gerekliliği vurgulanmaktadır. Bunun kontrolü de daha çok etik kurullarda yer alan sivil üyelerin sorumluluğundadır.

Klinik araştırmalardaki tanı ve deneysel yöntemlerin giderek daha karmaşık hale gelmesi hazırlanan BGOF'nun anlaşılabilirliğini güçleştirmektedir (89). Okunabilirlik araştırmanın türüne göre değişebilir. Gözlemsel çalışmaların BGOF'larının daha kısa ve okunabilirliklerinin daha kolay olduğu; bunun da araştırmaların risklerinin düşük olmasına ve randomizasyon, girişim veya maskeleyme prosedürlerinin tanımlanmasının gerekmemesine bağlı olduğu belirtilmiştir (14). Ancak çalışmamızda gözlemsel araştırmaların BGOF'larının okunabilirliklerinin bahsedilen müdahalelerin yapıldığı faz II, faz III ve faz IV araştırmalardan daha düşük olduğu, gözlemsel çalışmaların okunabilirlik düzeyinin 'çok zor'; faz II, faz III ve faz IV çalışmaların ise 'zor' sınırları içinde olduğu görüldü. Yasal mevzuata uygunlukta da gözlemsel ve faz IV araştırmaların yasal mevzuata uygunluğu faz II ve faz III araştırmalardan daha düşüktü. Faz IV ve gözlemsel araştırmaların %69.5'i araştırmacı tarafından başlatılan araştırmalardı. Çalışmamız, asgari bilgilerdeki eksikliklere paralel olarak özellikle ulusal ve/veya araştırmacının başlattığı araştırmaların BGOF'larındaki okunabilirlik başta olmak üzere tüm ulusal ve uluslararası araştırmaların BGOF'nı iyileştirmek için etik kurulların sivil üyelerinin ve araştırmacıların bu konudaki farkındalıklarının artırılmasına olan gereksinimi gösterdi. Ayrıca bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda, etik kurullara BGOF okunabilirliğini kontrol edebilecekleri basit bilgisayar programlarının sağlanması önerisi de getirilebilir.

Randomize kontrollü araştırmalarda BGOF'ların değerlendirilmesi için ölçütler oluşturulmuş; diğer araştırma tasarımıyla farklı olarak içermesi gereken temel kavramlar, randomizasyon nedeni, randomizasyon süreci, araştırma kollarındaki süreçler, riskler ve yararlarının anlatılması gerektiği vurgulanmış ve bu maddeleri içermesinin bu formların

gönüllüler tarafından anlaşılmasını zorlaştırdığı belirtilmiştir (99,100). Randomize kontrollü araştırmalarda kullanılan BGOF'ların incelendiği bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde BGOF'ların yasal kriterlere uygun, sayfa sayısının ortalama 19 ve okunabilirliğinin çok zor veya zor olduğu tespit edilmiş ayrıca etik ve yasal gerekliliklerin yerine getirilmesi dışında BGOF'ların tüm kategorilerde yetersiz kaldığı, hastaların bu formları okuyup anlamalarının çok zor olduğu belirtilmiştir (9). Bizim çalışmamızda randomizasyon yapılan çalışmaların yasal mevzuata uygunluğu, sayfa sayısı ve okunabilirliği randomizasyon yapılmayan çalışmalardan daha yüksekti. Ancak okunabilirlik puanı daha yüksek olsa da her iki tasarımın BGOF'larının okunabilirlikleri zor sınırlar içindeydi.

İE destekli çalışma BGOF'larının araştırmacının başlattığı çalışmalardan daha karmaşık ve uzun olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (83,90,101,102). Yasal düzenlemelere yoğunlaşma, muhtemel komplikasyonlar ve tüm bilginin verilmesi hakkında sponsorda oluşan kaygı sonucunda çok uzun ve okunmayan BGOF'ların geliştiği belirtilmiştir (24). Araştırmalarda kullanılan BGOF'ların, İKU kılavuzlarıyla uyumluluğunu ve okunabilirliğini (Flesch İndeksi) değerlendiren bir çalışmada, endüstri destekli çalışmaların BGOF'larının İKU'ya araştırmacının başlattığı çalışmaların BGOF'undan daha uygun hazırlandığı ve okunabilirliklerinin daha yüksek olduğu bulunmuş ancak her ikisinin de tavsiye edilen değerden daha karmaşık olduğu tespit edilmiştir (83). Çalışmamızda benzer sonuçlar çıkmış olup, İE destekli çalışmaların hem yasal mevzuata uyumu hem de okunabilirlikleri araştırmacının başlattığı çalışmalardan daha yüksekti. Ancak İE destekli araştırmaların okunabilirliği daha yüksek (kolay) olsa da yine de 'zor' sınırları içindeydi. BGOF'nu basitleştirmek evrensel okunabilir hale getirmek sponsorun ve araştırmacının görevidir.

BGOF'ların yasal mevzuata uygunluğu ve okunabilirliğinin yanında BGOF'un yazım formatı da gönüllünün okuma rahatlığı açısından önemlidir. BGOF'nun yazı büyüklüğü, satır aralığı ve alt başlıklar açısından uygun formatta yazılması ve sayfa sayısının gönüllünün okuyabileceği uzunlukta olması gönüllülerin daha kolay okumalarını, anlamalarını sağlamaktadır (16,98). BGOF'ların yazım formatı incelendiğinde; %85.6'sının alt başlıklı metinler şeklinde düzenlendiği, %89.2'sinin yazı puntosunun 12 ve üzerinde olduğu, %76.3'ünün satır aralıklarının ≥ 1.5 ve sayfa sayısı ortalamasının 13.8 ± 9.5 olduğu saptandı. İE destekli araştırma BGOF'larının hepsi başlıklı dizayn edilmiş olup, araştırmacının başlattığı

Çalışmaların ise sadece %55.5'inin başlıklı dizayn edildiği görüldü. Ayrıca İE destekli araştırmalara ait formların araştırıcının başlattığı araştırmalara göre anlamlı olarak 12 punto ve üzeri, 1.5 ve üzeri satır aralıklı ve alt başlıklar içerecek şekilde hazırlandığı tespit edildi.

TİTCK tarafından BGOF'lar için belirlenmiş olan format ve sayfa sayısı yoktur. Çalışmamızda Ulusal çalışmalara ait BGOF'ları her ne kadar az sayfa ile yazılmış olsa da format açısından iyileştirilmeleri gerektiğini ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak uluslararası araştırmalara ait BGOF'ların %80'den fazlasının okumayı kolaylaştıracak şekilde 12 punto ve üzeri, 1.5 ve üzeri satır aralığı ve alt başlıklar kullanılarak hazırlandığını bulduk (84,103,104). Ancak sayfa sayısı literatürde önerilenin çok üzerindeydi (24,104) ve araştırmacının başlattığı araştırmaların BGOF'larından daha uzundu. Literatürde de İE destekli yapılan araştırmaların BGOF'ları, araştırmacının başlattığı araştırmaların BGOF'larından anlamlı olarak daha uzun olduğu bulunmuştur (96). Sharp, ortalama bir kişinin 1000 kelimedenden daha uzun yazıyı okumada zorlanacağı bilgisinden yola çıkarak BGOF'nın uzunluğunu 1250 kelime (yaklaşık olarak 5 sayfa) olarak önermektedir (87,105), 21 sayfaya kadar olan uzunluk da (16) ok uzun olarak tartışılmaktadır. Diğer taraftan BGOF uzunluğu 5 sayfaya kadar düşürüldüğünde, bizim çalışmamızda araştırmacının başlattığı çalışmaların BGOF'larında tespit edildiği gibi, yasal mevzuata uygunluk azalacak, olması gereken bilgileri tam olarak içermeyecektir. Daha uzun formlara rağmen, hastalar için önemli bilgilerin hala eksik kalabildiği, anlaşılamadığı da bildirilmektedir (16). BGOF'ların gönüllünün anlayabileceği şekilde, tıbbi terimlerden uzak, okumayı kolaylaştıracak formatta, anlaşılabilir ve gönüllüye hitap edecek şekilde hazırlanması gerekliliği vurgulanmaktadır. Bunun kontrolü de daha çok etik kurullarda yer alan sivil üyelerin sorumluluğundadır. Çalışmamız, sivil üyelerin bu konuda bilgilendirilmeleri gereksinimini ortaya koymuştur.

Tüm bunların aksine BGOF'u basitleştirmenin, kısaltmanın ve formları daha kolay okunur hale getirmenin gönüllülerin anlamasında iyileşme sağlayamadığına dair çalışma sonucu da bulunmaktadır (102).

Türkiye, klinik çalışmaya katılmamış hasta sayısının yüksek olmasından dolayı, klinik araştırma alanında dikkati üzerine çeken bir ülkedir. Klinik araştırmalarda katılımcıların algılarının anlaşılması açısından yapılan anket sonuçlarında; BGOF'un karmaşıklığı ve uzunluğunun, gönüllünün çalışmaya katılımında etkisinin olmadığını; klinik araştırmaya katılmayı reddetmesinin en sık nedeninin hastanın yakınlarının etkisi ve advers olay riski

olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca gönüllünün çalışma ayrıntılarını ve risklerini anlamaması da bilgilendirilmiş olur verme sürecini tehlikeye sokabilen durum olarak belirtilmiştir (106).

Çalışmamızda 2016 yılında TİTCK'na başvuru yapılmış klinik ilaç araştırma dosyalarındaki BGOF'ları incelendi, aynı zamanda bu klinik araştırmaların karakteristik özellikleri de değerlendirildi. TİTCK'na 2016 yılında başvuran uluslararası araştırmaların %97.5'i İE destekli araştırmalardı ve çoğunluğunu faz II, faz III araştırmalar oluşturmaktaydı. Faz II ve faz III araştırmaların sadece %5.3'ünün araştırmacı tarafından başlatıldığı görüldü. Faz II ve faz III araştırmalarda gönüllülere verilen tıbbi ürünler, uygulanan laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri, gönüllünün ulaşım/yemek ve günlük masrafları araştırmacı/sponsor tarafından karşılanır, gönüllülere sigorta yaptırılması zorunludur. Bu nedenle faz II ve faz III araştırmaların çoğu İE destekli araştırmalardır.

Ulusal araştırma başvurularının büyük kısmının (%80) araştırmacının başlattığı araştırmalar olduğu görüldü. Faz 4 araştırmaların %77.1'i araştırmacının başlattığı çalışmalar olup, İE'nin ilaç piyasaya sürüldükten sonra araştırma yapma oranının düştüğü dikkati çekti. Faz IV çalışmaların ruhsat almış ilaçlarla yapılması, hasta için riskin düşük olması, sigortalanmasının gerekmemesi dolayısıyla araştırma bütçesinin daha düşük olması araştırmacılar tarafından bu araştırmaların tercih edilmesinde rol oynamıştır. İlaçların pazarlama sonrası yaklaşık %20'sinin yeni kara kutu uyarıları "new black box warnings" aldığına ve güvenlik nedenleriyle ilaçların yaklaşık %4'ünün geri çekildiğine dair istatistikler bulunmaktadır (50). Ülkemizde 2016 yılında yapılan klinik araştırma başvurularının sadece %24.7'sinin faz IV olup bu araştırmaların sadece %22.9'unun İE tarafından desteklenmesi bu çalışmalara gerekli önemin verilmediğini düşündürmektedir.

ClinicalTrials klinik araştırmalar veri tabanı incelendiğinde bu çalışmadaki dahil etme kriterleri doğrultusunda onsekiz yaş altı pediatrik popülasyon ve sağlıklı gönüllülerin katıldığı araştırmalar dışlandığında 2019 yılı Mart ayında dünyada aktif olan 5057 faz II, faz III, faz IV ve 2813 gözlemsel klinik araştırma olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de bu klinik araştırmaların sayısının faz II, faz III, faz IV araştırmalar için 225, gözlemsel klinik araştırmalar için 26 olduğu tespit edilmiştir. Araştırmaların %70'i faz III, %14'ü faz II, %6'sı faz IV ve %10'u gözlemsel klinik araştırmadır (107). Çalışmamızda Türkiye'de 2016 yılında %24.7'si faz IV ve %17.5'i gözlemsel olan klinik araştırma başvurusu yapıldığı bulunmuştur. Bu çalışmada pediatrik popülasyonda yapılan araştırmaların dışlandığı da göz önüne

alındığında ClinicalTrials veri tabanına kayıtlı faz IV ve gözlemsel klinik araştırmalar arasındaki farkın Türkiye’de yapılan bu araştırmaların ClinicalTrials’a kaydedilmemesine bağlı olabileceğini dűşündürmektedir. Ayrıca dűnyada yapılan aktif araştırmaların %35.9’unun gözlemsel klinik araştırma olduğu göz önüne alınırsa Türkiye’de yapılan gözlemsel klinik araştırmalarının ne kadar az olduğu ve bu araştırmalara daha çok önem verilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönleri; 1) değerlendirmenin TİTCK’ya gönderilmiş olan klinik araştırma dosyalarındaki BGOF’lar ile yapılmış olmasıdır. Bu, sonuçların Ülkedeki tüm araştırma merkezlerinden gelen ve farklı alanlarda yapılan çalışma BGOF’larını içermesini sağlamıştır. 2) BGOF’nın okunabilirliğinin Türkçe metinlere özgü formöl ile ölçölmesidir. Çalışmanın sınırlılığı ise, BGOF metni üzerinden sadece okunabilirliğin ölçölmiş olmasıdır. Bilgilendirilmiş olur sürecinde araştırmacı ile yapılan görűřmelerin BGOF’un anlaşılabilirliğini arttırdığı bilinmektedir. Dolayısıyla BGOF’nun ne ölçűde anlaşıldığının gönüllűler ile yapılacak görűřmeler ile değerlendirilmesi önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışma Ülkemizde BGOF’nun yasal mevzuata uyumunun ve Türkçe metinlere özgü formöl ile okunabilirliklerinin araştırıldığı ilk çalışma olması açasından önemlidir. Diėer yayınlarla benzer olarak özellikle uluslararası, İE destekli çalışmalarda yasal mevzuata uygunluğun yüksek olduğu, ulusal ve araştırmacının başlattığı çalışmalarda BGOF’ların asgari bilgileri tam olarak içermediği, okunabilirliğin gerek ulusal gerekse uluslararası çalışmalarda dűřük olduğu bulundu. Sonuçlar, BGOF’ların hem gereken bilgileri içermesi hem de bu bilgileri gönüllűlerin anlayabileceği şekilde sunulması için araştırmacıların eğitime olan gereksinimini ortaya çıkardı. Ayrıca etik kurul üyelerinin özellikle de sivil üyenin BGOF’ları daha titizlikle incelemesine olan gereksinimi gösterdi. Yasal mevzuata göre hazırlanmış, okunabilirliği yüksek olan BGOF’ları gönüllűlerin araştırma hakkında tam ve uygun olarak bilgilendirilmesi ve haklarının korunması konusunda oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu çalışma sonuçlarının gerek araştırmacılar gerekse endűstri temsilcilerine BGOF hazırlanması konusunda yol gösterici olacağı dűřünölmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu çalışmada, klinik ilaç araştırma dosyalarında başvuru anında BGOF'ların, yasal mevzuata uygunluğu ve okunabilirliğini araştırmak ve araştırmacının tasarımı, statüsü, özelliği, fazı ve alanı gibi faktörlerin bu değişkenler üzerine etkisini değerlendirmek amaçlandı. 2016 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvurusu yapılmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formları incelendiğinde araştırma sonuçları aşağıdaki şekilde bulunmuştur:

Klinik İlaç Araştırmalarının Tanımlayıcı Özellikleri;

- Faz III araştırmalar, en fazla yapılan araştırmalardı.
- Faz III ve Faz II araştırmaların çoğunluğu uluslararası araştırmalardı.
- Faz IV ve gözlemsel araştırmaların çoğunluğu ulusal araştırmalardı.
- Uluslararası araştırmaların büyük çoğunluğu ilaç endüstrisinin desteklediği araştırmalardı.
- Ulusal araştırmaların ise büyük kısmı araştırmacının başlattığı araştırmalardı.
- Dahili bilimlerden yapılan araştırma sayısı en fazla idi. Çoğunu Faz 3 araştırmalar oluşturuyordu. En fazla başvuru sırasıyla onkoloji, hematoloji ve endokrinoloji alanlarından yapılmıştı.
- Cerrahi bilimler alanında yapılan araştırmaların çoğu faz IV ve gözlemsel araştırmalardı. En fazla başvuru anestezi ve reanimasyon alanında yapılmıştı.

BGOF'nun Yasal Mevzuata Uygunluk Açısından Değerlendirilmesi

Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından yayınlanan 'bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda olması gereken asgari bilgiler' referans alınarak yapılan değerlendirmede başvurusu yapılmış 194 BGOF'un Yasal Mevzuata Uygunluk Puan Ortalaması 86.5 ± 13.9 bulundu.

- Faz II ve faz III araştırma BGOF'larının yasal mevzuata uygunluk puan ortalaması faz IV ve gözlemsel araştırmalardan yüksekti.
- Uluslararası araştırmalara ait BGOF'larının yasal mevzuata uygunluğu ulusal araştırmalardan yüksekti.
- İlaç endüstrisi destekli araştırmalara ait BGOF'larının yasal mevzuata uygunluğu araştırmacının başlattığı araştırmalardan yüksekti.
- Randomize araştırmaların yasal mevzuata uygunluğu randomizasyon yapılmayan araştırmalardan yüksekti.

- Çift kör maskeleye yapılmış olan araştırmaların yasal mevzuata uygunluğu açık etiketli araştırmalardan yüksekti.
- Dahili bilimlerde yapılan çalışmalarda, cerrahi bilimler alanlarında yapılan çalışmalara göre BGOF'un yasal mevzuata uygunluk ortalaması yüksekti.
- Uluslararası çalışmalarda asgari bilgilerden 32'si BGOF'ların %89.9 ile %100.0'ü arasında, bir madde ise sadece %12.6'sında vardı. Bu madde 'araştırmadan beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği' idi.
- Ulusal çalışmalarda ise asgari bilgilerden her biri BGOF'ların %22.7'si ile %100.0'ü arasında bulunuyordu. Asgari bilgilerden 11'ini BGOF'ların %50'den azı içeriyordu.
- BGOF'ların hiç birisinde 'gönüllünün yasal haklarını ortadan kaldıracak; araştırmacıyı veya destekleyici ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülükten kurtaracak bir ifade' yoktu.

BGOF'nun Okunabilirlik Açısından Değerlendirilmesi;

- BGOF'nın (n=180) incelenen 3 bölümüne (araştırmanın amacı, tedavinin ve yan etkiler) ait okunabilirlik puan ortalaması Ateşman Formülü'ne göre 36.9 ± 10.6 (30-49 puan arası: zor), Çetinkaya-Uzun Formülü'ne göre 25.8 ± 5.7 (0-34 puan arası: engelli düzey) olarak bulundu.
- Faz II, faz III araştırmaların Ateşman okunabilirlik puanı faz IV ve gözlemsel araştırmalara göre yüksekti.
- Gözlemsel araştırmaların Ateşman okunabilirlik puanı 'ÇOK ZOR' (1-29 puan) sınırları içinde kalırken diğer araştırmaların okunabilirlik puanı 'ZOR' (30-49 puan) sınırları içerisindeydi.
- Uluslararası çalışmalara ait BGOF'ların Ateşman okunabilirlik puanı ulusal çalışmalara göre yüksekti. Ancak her iki grubun da okunabilirlik puanları 'ZOR' sınırları içerisindeydi.
- İE destekli araştırmaların okunabilirlik puanı araştırmacının başlattığı araştırmalara göre yüksekti. Ancak her iki grubun da okunabilirlik puanları 'ZOR' sınırları içerisindeydi.

- Uluslararası ve İE destekli araştırmaların Ateşman okunabilirlik puanı ulusal ve araştırmacının başlattığı araştırmalardan yüksekti. Ancak her iki grubun da okunabilirlik puanları ‘ZOR’ sınırları içerisindeydi.
- Randomize tasarımı araştırmaların okunabilirlik puanı randomizasyon yapılmayan araştırmalardan yüksekti. Ancak her iki grubun da okunabilirlik puanları ‘ZOR’ sınırları içerisindeydi.
- Çift kör maskeleye yöntemi kullanılan araştırmaların okunabilirlik puanı açık etiketli araştırmalardan yüksekti. Ancak her iki grubun da okunabilirlik puanları ‘ZOR’ sınırları içerisindeydi.
- Dahili bilimler alanında yapılan araştırmaların okunabilirlik puanı cerrahi bilimler alanında yapılanlardan yüksekti. Ancak her iki grubun da okunabilirlik puanları ‘ZOR’ sınırları içerisindeydi.

BGOF’nun Yazım Formatı Açısından Değerlendirilmesi;

- Tüm BGOF’nın sayfa sayısı ortalaması 13.8 ± 9.5 idi.
- Uluslararası araştırmalara ait BGOF’ları ulusal araştırmalara göre, İE destekli araştırmaların BGOF’ları araştırmacının başlattığı araştırmalara göre fazla sayıda sayfa, 12 punto ve üzeri, 1.5 ve üzeri satır aralıklı ve alt başlıklar halinde hazırlanmıştı.
- Gözlemsel ve faz IV araştırma BGOF’nın sayfa sayısı anlamlı olarak faz II ve faz III araştırmaların sayfa sayısından daha az sayıda idi.

Uluslararası klinik ilaç araştırma BGOF’larının yasal mevzuatta belirlenmiş standartları karşılama oranı ve okunabilirliği ulusal araştırmalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Uluslararası çalışmaların hemen hemen hepsinin ilaç endüstrisi destekli çalışmalar olması, ulusal çalışmaların çoğunun araştırmacının başlattığı çalışmalar olması, araştırmacıların bu konudaki eğitim düzeyinin sorgulanması gerekliliğini ortaya çıkardı.

6.2. Öneriler

Elde edilen sonuçlara göre:

- BGOF'ların gönüllüye hitap edecek şekilde, tıbbi terimden uzak (açıklamaları yapılarak) gönüllünün okuyarak anlayabileceği şekilde hazırlanması,
- Yasal mevzuata uygun yeterlilikte, gönüllü tarafından okunabilir ve anlaşılabilir BGOF'lar hazırlanması,
- Ayrıntılı ve karmaşık bilgileri basitleştirmek için özet tablolar, anahtar sözcükleri vurgulama ve resim çizimleri gibi görsel yardımlar kullanılması,
- BGOF'ları için standart yazım formatının belirlenmesi; alt başlıklı metinler şeklinde, yazı puntosunun 12 ve üzerinde, satır aralıklarının ≥ 1.5 olması ve sayfa sayısının gönüllünün okuyabileceği uzunlukta yazılmasının sağlanması,
- Etik kurulların başvuru anında web programı ile BGOF'ların Türkçeye özgü okunabilirliğini hesaplayarak, kolay okunabilir formlara uygunluk vermesi,
- BGOF'ların uluslararası standardizasyonu ve standartlaştırılmış bilgilendirilmiş onam sürecinin önceliklendirilmesi,
- BGOF yazan araştırmacıların bu konuda farkındalığını arttıracak eğitimlerin düzenlenmesi,
- Etik kurul üyelerinin özellikle sivil üyenin bu konuda farkındalığını arttıracak eğitimlerin düzenlenmesi,
- İlaç endüstrisi destekli çalışmalarda sponsorda oluşan kaygının BGOF'lara yansıtılmamasının sağlanması,
- BGOF'ların gönüllünün eğitim düzeyine, kültürel özelliklerine uyarlanmış şekilde hazırlanması,
- Gönüllülere sürekli danışmanlık hizmeti sağlanması,
- Klinik araştırma rehberlerinin hazırlanması; BGOF'da bulunması gerekenler, olmaması gerekenler örnekler verilerek anlatılması, özlü BGOF'ların geliştirilmesi,
- Ayrıntılı bilgi isteyen gönüllüler için ek bilgilerin web siteleri aracılığıyla sağlanması,
- Bireysel araştırma sonuçları da dahil olmak üzere klinik araştırma sonuçlarının gönüllülere açıklanması,

- Olur sürecinde gönüllünün araştırma ile ilgili anlayışını ölçmeye yönelik sorulardan oluşan formların oluşturulması,
- Araştırma hakkında gönüllünün bilmesi gereken maddelerin daha iyi anlaşılması için gönüllü tarafından doktora araştırmayla ilgili sorular sorulmasını temel alan formlar hazırlanması,
- BGOF'unun gönüllü tarafından tekrar tekrar okumasının teşvik edilmesi, istediği kişiler ile (doktor, aile..) konuşmasının, tartışmasının sağlanması, anlamadığı durumları soracak ortamın oluşturulması.



7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. T.C. Resmi Gazete, 28617; 13 Nisan 2013.
2. Ryan KJ, Brady JV, Cooke RE, Height DI ve ark. The Belmont report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. J Am Coll Dent, 2014;81(3):4-13.
3. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, Fortaleza 2013. Erişim: <http://www.ttb.org.tr/images/stories/file/2013/helsinki.pdf>. Erişim tarihi: 17.02.2019
4. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA, 2000; 283(20):2701– 11.
5. Walters KA, Hamrell MR. Consent forms, lower reading levels, and using Flesch-Kincaid readability software. Ther Innov Regul Sci, 2008;42(4):385-94.
6. Lentz J. Kennett M, Perlmutter A. Paving the way to a more effective informed consent process recommendations from the clinical trials transformation initiative contemporary. Clin Trials, 2016;49:65–69.
7. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda Olması Gereken Asgari Bilgiler Tarih: 06.03.2017 Versiyon:2. <http://www.titck.gov.tr/Ilac/KlinikArastirmalar>. Erişim tarihi:16.04.2018.
8. Çetinkaya G. Türkçe metinlerin okunabilirlik düzeylerinin tanımlanması ve sınıflandırılması. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dilbilim (Türkçenin Eğitimi ve Öğretimi) Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2010.
9. Reinert C, Kremmler L, Burock S, Bogdahn U ve ark. Quantitative and qualitative analysis of study-related patient information sheets in randomised neuro-oncology phase III-trials. EJC, 2014;50(1):150-158.
10. Kadam RA. Informed consent process: a step further towards making it meaningful! Perspect Clin Res, 2017;8(3):107-112.

11. Reinhard SC, Scala MA, Stone R. Writing_easy to read_materials. Center for medical care education. 2011; Issue Brief Vol.1 No.2: 1-6.
12. Tam NT, Huy NT, Thoa le TB, Long NP ve ark. Paricipants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. Bull WHO, 2015;93(3):186-98.
13. Kass NE, Taylor HA, Ali J, Hallez K ve ark. A pilot study of simple interventions to improve informed consent in clinical research: feasibility, approach and results. Clin Trials, 2015;12(1):54-66.
14. Ennis L, Wykes T. Sense and readability: participant information sheets for research studies. BJPsych, 2016;208(2):189-94.
15. Joffe SE, Cook F, Cleary PD, Clark J. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a crosssectional survey. Lancet, 2001;358:1772-77.
16. Beardsley E, Jefford M, Milesshkin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening? JCO, 2007;25(9):13-14.
17. Sreenivasan G. Does informed consent to research require comprehension? Lancet, 2003; 62(9400):2016-18.
18. Appelbaum PS, Anatchkova M, Albert K, Dunn LB ve ark. Therapeutic misconception in research subjects: development and validation of a measure. Clin Trials, 2012;9 (6):748-61.
19. Schumacher A, Sikov WM, Quesenberry MI, Safran HE ve ark. Informed consent in oncology clinical trials: A Brown University Oncology Research Group prospective cross-sectional pilot study. PLOS ONE, 2017;12(2):1-13.
20. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S ve ark. Informed consent for clinical trials; a comparative study of standart versus simplified forms. J Natl Cancer Inst, 1998; 90(9):668-74.
21. Sharp SM. The problem of readability of informed consent documents for clinical trials of invastigational drugs and devices: United States considerations. Ther Innov Regul Sci, 2004; 38:4353-359.

22. Terblance M, Burgess L. Examining the readability of patient-informed consent forms. Clin Trials, 2010; 2:157-62.
23. Brennan D. Informed consent forms: are they readable? Southern Illinois University Carbondale, OpenSIUC, 1996;211:1-24.
24. Dresden GM, Levitt MA. Modifying a standard industry clinical trial consent form improves patient information retention as part of the informed consent process, AEM, 2001; 8(3):246-252.
25. Ertem VH, Giresunlu M, Köksalan H. Onkolojik çalışmalarda hasta olur formlarının değerlendirilmesi: bu bilgilerin anlaşılabilirliği. Onkder, 2006;21(4):187-90.
26. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, 13 Kasım 2015.
27. EMA. European Medicines Agency clinical trials. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp&mid=WC0b01ac058060676f Erişim tarihi:16.04.2018
28. Legumes CR. Lemons and streptomycin: A short history of the clinical trial. CMAJ, 2009;180:23–24.
29. Ayhan İE. Dünyada klinik araştırmaların geçmişi, In: Akan H, İlbars H, Çetinkaya NÖ, editors. Klinik Araştırmalar Kitabı, 1.baskı, Ankara, Bilimsel Tıp, 2014;S:1-4
30. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. Perspect Clin Res, 2010;1(1): 6–10.
31. Galindo EC, Valenti XS, López EG, López FL. Syphilis and human experimentation from World War II to the present: a historical perspective and reflections on ethics. Actas Dermosifili.2014;105(9):847-53.
32. Brody BA. Research on human subjects, In Brody BA. editors. The ethics of biomedical research: an international perspective, Oxford University Press, New York 1998;31-32

33. Fintel B, Samaras AT, Carias E. The Thalidomide Tragedy: Lessons For Drug Safety And Regulation By: Jul 28, 2009 <https://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation>. Erişim tarihi:17.04.2018.
34. The Belmont Report. Office of the Secretary Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf1979 Erişim tarihi:16.04.2018.
35. Wachter MAM. “The European convention on bioethics”. The Hastings Center Report, 1997; 27(1):13-23.
36. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Safety Pharmacology Studies For Human Pharmaceuticals, S7A, 2000.
37. Kayaalp SO. Klinik ila araştırmalarının etik ynleri. In: Kayaalp, S.O, Melli M, Editors. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, 5. Baskı, Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2013;77-93.
38. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Integrated addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). Current Step 4 version. 2016. www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html. Erişim tarihi:18.04.2018.
39. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İlaç ve Biyolojik rnlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. T.C. Resmi Gazete, 29474; 13 Eylül 2015.
40. 1219 sayılı Tababet ve şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun 14/4/1928 Sayı:863. Tıbbi Deontoloji Tüzüğü Yürürlüğe Koyan Bakanlar Kurulu Kararnamesi: No.4/12578, 13 Ocak 1960.

41. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası. T.C Resmi Gazete, 17863; 9 Kasım 1982. <https://www.tbmm.gov.tr/anayasa/anayasa82.htm?Print.x=9&Print.y=7> Erişim tarihi:16.06.2018.
42. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu. T.C Resmi Gazete, 19461;15 Mayıs 1987.
43. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu. T.C Resmi Gazete, 28918; 19 Şubat 2014.
44. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. T.C. Resmi Gazete, 21480; 29 Ocak 1993.
45. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, T.C. Resmi Gazete, 51748; 29 Aralık 1995.
46. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Hasta Hakları Yönetmeliği. T.C Resmi Gazete, 23420; 1 Ağustos 1998.
47. Akan H. Klinik Araştırmalarda Yeni Bir Aşama Faz 0 ya da Mikrodoz Çalışmaları, İKU, 2006;15:27-28.
48. Umscheid CA, Margolisand DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. Postgrad Med, 2011;123(5): 194–204.
49. Demirer T. TÜBA- Klinik araştırmalarda faz çalışmaları ve etik kurallar çalıştay raporu. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, 2017; TÜBA Raporları No:23. ISBN: 978-9944-252-95-9 <http://www.tuba.gov.tr/files/yayinlar/raporlar/T%C3%9CBA-Klinik%20Ara%C5%9Ft%C4%B1rmalarda%20Faz%20%C3%87al%C4%B1%C5%9Fmalar%C4%B1%20ve%20Etik%20Kurallar%20%C3%87al%C4%B1%C5%9Ftay%C4%B1%20Raporu.pdf> Erişim tarihi:17.04.2018
50. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. JAMA, 2002; 287(17):2215–20.
51. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu. 2013.

52. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. www.clinicaltrials.gov. Erişim tarihi: 16.01. 2019.
53. Bjorn E, Rossel P, Holm S. Can the written information to research subjects be improved? - an empirical study. JME, 1999;25:263-67.
54. Shahnazarian D, Hagemann J, Aburto M, Rose S. Federal Policy for the Protection of Human Subjects ('Common Rule') Office for Human Research Protections. USC, 2009;1-22 Erişim tarihi:16.06.2018.
55. Gupta UC, Kharawala S. Informed consent in psychiatry clinical research: a conceptual review of issues, challenges and recommendations. Perspect Clin Res, 2012;3:8–15.
56. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7th ed. New York (NY): Oxford University Press; 2013;10-25.
57. Eşitli EA. Ceza hukukunda çocuğun rıza açıklama ehliyeti. TBB Dergisi, 2013; (106);277-90.
58. Turhan MM. Kamu hukuku açısından klinik ilaç araştırmaları. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Kamu Hukuku Anabilim Dalı. Doktora Tezi, 2010, 87-89.
59. Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. J Clin Onco, 2006;24:1305-9.
60. Marson DC, Martin RC, Triebel KL, Nabors LB. Capacity to consent to research participation in adults with malignant glioma. J Clin Oncol, 2010;28(24):3844-50.
61. Abdussalam M. Informed consent in clinical practice and biomedical research. Editör: Mansourian BP. Global Perspectives In Health, Switzerland. 2009; (2):221-234.
62. Temur T. Okunabilirlik (Readability) Kavramı. Türklük Bilimi Araştırmaları. Türkçenin Öğretimi Özel Sayısı, 2003;13:169-80.
63. Benjamin RG. Reconstructing readability: recent developments and recommendations in the analysis of text difficulty. Educ. Psychol. Rev, 2012;24:63-88.

64. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promot Int*, 2000;15(3): 259–67.
65. Protheroe J, Nutbeam D, Rowlands. Health literacy: a necessity for increasing participation in health care. *G Br J Gen Pract*, 2009;59(567):721-23.
66. Eker L, Tüzün EH, Aytar A, Daşkapan A. Fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinde kullanılan sağlık eğitim materyallerinin okunabilirlik düzeyi. *Rehabil*, 2013; 24(1):93-98.
67. Wallace LS, Lennon ES. American academy of family physicians patient education materials: can patients read them? *Fam Med*, 2004;36(8):571-4.
68. Cox N, Bowmer C, Ring A. Health literacy and the provision of information to women with breast cancer. *Clin Oncol*, 2011;23: 223-27.
69. Özün B. Alerjik hastaların uyması gereken kurallar konulu hasta bilgilendirme formunun okunabilirliğinin değerlendirilmesi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014;1-18.
70. Tunc O, Ertuna O. Human development index of Turkey simulation and comparison of selected countries. *JMML*. 2015; 2(2): 132-156.
71. İskender E. Türkçe ders kitaplarındaki metinlerin kelime ve cümle yapılarıyla okunabilirlik düzeyleri arasındaki ilişki, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 2013; 18-34.
72. Dubay WH. The principles of readability. Costa Mesa U.S. 2004n <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED490073.pdf>. Erişim Tarihi:09.05.2018.
73. Zorbaz KZ. Türkçe ders kitaplarındaki masalların kelime-cümle uzunlukları ve okunabilirlik düzeyleri üzerine bir değerlendirme. *EKU*, 2007; 3(1):87-101.
74. Ateşman E. Türkçede okunabilirliğin ölçülmesi. *AÜ TÖMER Dil Dergisi*, 1997;58, 171-74.

75. Moreno J, Caplan AL, Wolpe PR. Updating protections for human subjects involved in research. Project on Informed Consent, Human Research Ethics Group. JAMA, 1998;280(22):1951–8.
76. Frimas V, Legros CV. Evaluation of patient information sheets in clinical trials. Therapie, 2002;57(6):518-23.
77. Riecken HW, Ravich R. Informed consent to biomedical research in Veterans Administration Hospitals. JAMA, 1982; 16;248(3):344-8.
78. Falagas ME, Korbila IP, Giannopoulou KP, Kondilis BK ve ark. Informed consent: how much and what do patients understand? Am J Surg, 2009; 198(3):420–435.
79. Informed consent information sheet guidance for IRBS, clinical investigators, and sponsors. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2014, <https://www.fda.gov/media/88915/download>. Erişim tarihi:14.02.2019.
80. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Geneva 2016. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>. Erişim tarihi:14.02.2019.
81. Informed Consent Form Template for Clinical Studies. https://www.who.int/rpc/research_ethics/InformedConsent-clinicalstudies3.pdf . Erişim tarihi:14.02.2019.
82. Koonrunsesomboon N, Othavorn JL, Chokeyivat V, Hirayama K ve ark. SIDCER informed consent form: principles and a developmental guideline. Indian J Med Ethics, 2016;1:83–6.
83. Nair SC, Ibrahim H. GCP compliance and readability of informed consent forms from an emerging hub for clinical trials. Perspect Clin Res, 2015;6(2):104-8.
84. Wen G, Liu X, Huang L, Shu J ve ark. Readability and content assessment of informed consent forms for phase II-IV clinical trials in China. PLoS ONE, 2016;11(10): 1-10
85. Sugarman J. Examining provisions related to consent in the revised common rule. Am J Bioeth, 2017;17(7):22–6.

86. Karbwang J, Koonrunsesomboon N, Torres CE, Jimenez BE ve ark. What information and the extent of information research participants need in informed consent forms: a multi-country survey. *BMC Medical Ethics*, 2018; 19:79;1-11
87. Sharp MS. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol*. 2004; 27(6):570-5.
88. Taylor H, Bramley D. An analysis of the readability of patient information and consent forms used in research studies in anaesthesia in Australia and New Zealand. *Anaesth.Intensive Care*, 2012; 40(6): 995–8.
89. Cheung WY, Pond GR, Heslegrave RJ, Enright K ve ark. The contents and readability of informed consent forms for oncology clinical trials. *Am J Clin Oncol*. 2010; 33: 387±392.
90. Me'noni V, Lucas N, Leforestier JF, Dimet J. ve ark. The readability of information and consent forms in clinical research in France. *PLoS One*, 2010; 5: e10576.
91. Kass N, Taylor H, Ali J, Hallez K ve ark. A pilot study of simple interventions to improve informed consent in clinical research: feasibility, approach and results. *Clin Trials*, 2015; 12(1): 54-66.
92. Priestley K.A, Campbell C, Valentine C.B, Denison D.M ve ark. Are patient consent forms for research protocols easy to read? *BMJ*, 1992;305:1263-4.
93. Samadi A, Asghari F. Readability of informed consent forms in clinical trials conducted in a skin research center. *J Med Ethics Hist Med*, 2016, 9:7.
94. Hopper DK. TenHave TR. Hartzel J. Informed Consent Forms for Clinical and Research Imaging Procedures: How Much Do Patients Understand? *AJR*, 1995;164:493-496.
95. Mader TJ, Playe SJ. Emergency medicine research consent form readability assessment. *Ann Emerg Med*, 1997;29: 534–539.
96. Koyfman SA. Agre P, Carlisle R, Classen L. Consent Form Heterogeneity in Cancer Trials: The Cooperative Group and Institutional Review Board Gap. *J Natl Cancer Inst*, 2013;105:947–953

97. Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası. Türkiye sağlık okuryazarlığı araştırması, Ankara. 2014. <http://www.sagliksen.org.tr/cdn/uploads/gallery/pdf/8dcec50aa18c21cdaf86a2b33001a409.pdf>.
98. Hamnes B, Hustings YE, Primdahl J. Readability of patient information and consent documents in rheumatological studies. *BMC Med Ethics*, 2016;17:42.
99. Wade J, Elliott D, Avery KN, Gaunt D ve ark. Informed consent in randomised controlled trials: development and preliminary evaluation of a measure of Participatory and Informed Consent (PIC). *Trials*, 2017;18:327.
100. Gillies K, Entwistle V, Treweek SP, Fraser C ve ark. Evaluation of interventions for informed consent for randomised controlled trials (ELICIT): protocol for a systematic review of the literature and identification of a core outcome set using a Delphi survey. *Trials*, 2015;16:484.
101. Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med*, 2003;348:721–726.
102. Paris A, Cracowski JL, Ravanel N, Cornu C ve ark. Readability of informed consent forms for subjects participating in biomedical research: updating is required. *Presse Med*. 2005;34: 13–18.
103. Pandiya A. Readability and comprehensibility of informed consent forms for clinical trials. *Perspect Clin Res* 2010; 1(3): 98–100.
104. Sharp SM. Improving the process of informed consent. *Appl Clin Res*, 2001;10:74–82.
105. Berger O, Grønberg BH, Sand K, Kaasa S ve ark. The length of consent documents in oncological trials is doubled in twenty years, *Ann Oncol* 2009; 20(2): 379–385.
106. Yörük S, Tetik E, Karaalp A. Reasons for Non-Participation of Turkish Patients in International Clinical Trials. *MMJ*, 2012;25:78-82.
107. ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/results?Search=Apply&recrs=d&age_v=&age=1&age=2&gndr=&type=&rslt=&phase=1&phase=2&phase=3. Erişim tarihi: Mart 2019

8.EKLER

EK 1

Klinik İlaç Araştırması Değerlendirme Formu

Araştırmanın Özellikleri

1. **Araştırmanın kodu :**
2. **Araştırmanın fazı :**
1. Faz I 2. Faz II 3. Faz III
4. Faz IV 5. Gözlemsel
3. **Araştırmanın özelliği :** 1 . Ulusal çalışma 2. Uluslararası çalışma
4. **Araştırmanın statüsü:** 1. Sponsor destekli 2. Akademik
5. **Araştırmanın alanı :**
1. Anesteziyoloji 2. Dermatoloji 3. Enfeksiyon
4. FTR 5. Gastroenteroloji 6. Genel Cerrahi 7. Göz H.
8. Göğüs H. 9. Hematoloji 10. KBB 11. Kadın H ve Doğum.
12. Kalp-damar C. 13. Kardiyoloji 14. Nefroloji 15. Nöroloji
16. Onkoloji 17. Psikiyatri 18. Romatoloji 19. Üroloji
6. **Araştırmanın tasarımı :** 1. Randomize 2. Randomize değil
1. Paralel 2. Çapraz 3. Faktoriyel
7. **Araştırmada maskeleme :** 1. Açık etiketli 2. Tek kör 3. Çift kör
4. Çift sağır

EK 2. BGOF Yasal Mevzuata Uygunluğu Değerlendirme Formu

Araştırmanın kodu :

BGOF'ta yer alan bilgiler	VAR (2)	YOK (0)	KISMEN (1)	GEREKLİ DEğİL
I.Araştırma ile ilgili bilgiler (amacı/tanımı/yöntem)				
1. Araştırmanın tam adı (başvuru sırasındaki resmi adı),				
2. Çalışmanın bir araştırma olduğu,				
3. Araştırmanın amacı,				
4. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre,				
5. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı,				
7. Araştırma ilacının tedavi edici etkisi ile ilgili bilgi,				
8. Araştırma sırasında kullanılan ilaç ruhsatlı ise ilgili bilgi				
6. Araştırmada uygulanacak tedaviler (nasıl uygulanacağı, dozu hakkında ...),				
9. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığının bulunduğu,				
10. Plasebo kontrollü ise tanımı				
11.Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü,				
12_ Araştırma ilacına bağlı gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar				
13. Araştırma sırasında kullanılan ruhsatlı ilaca bağlı gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar				
14. Müdahaleye bağlı gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar				
15.Araştırmadan hedeflenen yarar ve klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği,				
16.Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar				

ve riskleri (doktorunuza sorun vb..),				
	VAR (2)	YOK (0)	KISMEN (1)	GEREKLİ DEĞİL
II. Gönüllüden beklenenler/bunların yerine getirilememesi durumu				
17. Gönüllülerin sorumlulukları,				
18. Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebileceği				
III. Gönüllünün haklarının korunması				
19. Araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği,				
20. Gönüllünün; araştırma, ile ilgili bilgi temin edebilmesi ve acil durumlarda temasa geçebileceği kişilerin isimleri,				
21. Bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları,				
22. Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler,				
IV. Çalışma masraflarının ödenmesi				
23. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye sigorta yapılması,				
24. Araştırma sırasında uygulanan tetkik ve tedavi masraflarının ödenmesi,				
25. Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler,				
V. Gizlilik				

26. Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı,				
27. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı BGOF imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı,				
	VAR (2)	YOK (0)	KISMEN (1)	GEREKLİ DEĞİL
VI. Biyolojik materyal kullanımı				
28. Gönüllülerden alınacak biyolojik materyallerin ne olduğu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması)				
VII. BGOF'nu okudum/anladım/kabul ediyorum				
29. BGOF'daki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın <u>gönüllü olarak</u> katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum" benzeri ifadenin yer alması,				
VIII. Tarih ve imzalar				
30. Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,				
31. <u>Araştırma ekibinde yer alan</u> ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,				
32. Gerekliyse anne ve baba veya kanuni temsilcinin, tanık olan kişinin adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,				

IX. Format			
33.Hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu / yazılı rıza formunun her sayfasında tarih, versiyon ve toplam sayfa sayısı üzerinden sayfa numarası olmalıdır.			

Bu çalışmaya ait BGOF'nun alabileceği MAKSİMUM puan	
Bu çalışmaya ait BGOF'nun ALDIĞI puan	
YASAL MEVZUATA UYGUNLUK (%)	

X.	EVET	HAYIR
1. Araştırmaya katılmayı teşvik edici cümle bulunuyor mu?		
2. Tıbbi terim (tanımı yapılmayan) içeriyor mu?		
3. (Gereksiz) Ayrıntılı bilgi verilmiş mi?		
4. Tutarsızlıklar var mı (sayısal, tıbbi) ?		
5. Metin başlıklar şeklinde mi dizayn edilmiş?		
6. Yazılar ≥ 12 punto mı?		
7. Satır aralığı ≥ 1.5		
8. BGOF, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülükten kurtaracak hüküm veya ifade taşıyor mu?		

EK 3. BGOF Okunabilirliğini Değerlendirme Formu

Doküman uzunluğu (sayfa sayısı)			
	1. Bölüm (Giriş)	2. Bölüm (Tedavi)	3. Bölüm (Yan etki, riskler)
Cümle sayısı			
Kelime sayısı			
Hece sayısı			
1 heceli kelime oranı (%)			
2 heceli kelime oranı (%)			
3 heceli kelime oranı (%)			
4 ve üzeri heceli kelime oranı (%)			
Harf sayısı			
Ortalama kelime uzunluğu			
Ortalama cümle uzunluğu			
Ateşman Okunabilirlik Test sonucu			
Çetinkaya-Uzun Okunabilirlik Test sonucu			

EK 4. TİTCK ONAY



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

HİZMETE ÖZEL

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514-E.126720

12.06.2017

Konu : Klinik İlaç Araştırmaları Veri
Talebi

Sayın Prof. Dr. Ayşe GELAL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Klinik Farmakoloji Bilim Dalı
İzmir

İlgi: 24/05/2016 tarih ve E.145195 evrak numaralı yazınız.

Kurumumuzun izni ve desteği doğrultusunda, "Klinik İlaç Araştırmaları Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Yasal Mevzuata Uygunluğunun ve Okunabilirliğinin Değerlendirileceği" araştırmanız ile ilgili kayıtlı yazınız incelenmiştir. Bu araştırma kapsamında retrospektif olarak 2016 yılında başvurusu yapılmış Klinik İlaç Araştırmaları'na ait Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının sadece araştırmacılarla paylaşılabilmesi ve bu verilerin sadece araştırmacılar tarafından 2 Kasım 2011 tarih ve 28103 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan 663 karar sayılı "Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname"nin 27 nci maddesinin ikinci fıkrasının (i) ve (j) bentleri uyarınca ekte belirtilen hususlara riayet edilmesi koşuluyla kullanılabilmesi hususunda bilgilerinizi rica ederim.

Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Kurum Başkanı

Ek: İzin Verilen Veri Paylaşım Koşulları



Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZW56RG83ZW56ZW56M0FyZmxXSHY3

Madde 1: Kurum, "Klinik İlaç Araştırmaları Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Yasal Mevzuata Uygunluğunun ve Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi" araştırmasında kullanılacak kayıtlı verileri, 5429 sayılı Türkiye İstatistik Kanunu Madde 14'te belirtildiği üzere herhangi bir istatistiki birimin doğrudan ya da dolaylı tanınmasına olanak sağlayacak bilgilerin çıkarılması veya kodlanması kaydıyla verecektir.

Madde 2: Araştırmacı tarafından talep edilen veriler, 5429 sayılı Türkiye İstatistik Kanunu Madde 13'te tanımlandığı şekilde çıkarılan ve 20.06.2006 tarih ve 26204 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe giren "Resmi İstatistiklerde Veri Gizliliği ve Gizli Veri Güvenliğine İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmelik" esaslarına uygun olarak Kurum tarafından hazırlanmıştır.

Madde 3: Kurum, veri setindeki herhangi bir hata, ihmal ya da yanlıştan ve bunlardan doğabilecek sonuç ve yükümlülüklerden sorumlu değildir.

Madde 4: Kurum veri setinin araştırmacının bilgisayar sistemindeki yazılım ve donanımına yapacağı etkilerden ve yaşanabilecek donanım ve yazılım uyumsuzluklarından sorumlu değildir.

Madde 5: Talep edilen veriler, araştırmacı tarafından "Klinik İlaç Araştırmaları Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Yasal Mevzuata Uygunluğunun ve Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi"ne yönelik yapılacak araştırma ve analiz için kullanılacaktır. İlgili verilerin başka herhangi bir amaçla kullanılması Kurum'un yazılı iznine tabidir.

Madde 6: Talep edilen veriler içerisinde Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Değerlendirme Formunda geçen " Araştırmanın Merkez Sayısı, Araştırmanın Kapsamı, Araştırma Yapılan Grup, Araştırmada Kontrol Grubu " parametreleri uygun bulunmamıştır. Sunulan evrak içinde bu kısımların çıkarılarak kullanılması gerekmektedir.

Madde 7: Araştırmacı, alacağı veri setinden elde edeceği sonuçları araştırmadaki örneklem büyüklüğünün yeterli olmadığı düzeylerdeki yorumlar için kullanamaz.

Madde 8: Araştırmacı söz konusu veriler üzerinden ayrı bir veri tabanı oluşturamaz, farklı bir kaynaktan diğer veri setleri ile birleştiremez, bunları başka kişi ve kuruluşların kullanımına açamaz.

Madde 9: Talep edilen veriler, araştırmacı tarafından, 5429 sayılı Türkiye İstatistik Kanunu Madde 14'te belirtildiği üzere, başka amaçla kullanılamaz, çoğaltılamaz, üçüncü kişilerle paylaşılamaz ve üçüncü kişilere dağıtım yapılamaz.

Madde 10: Araştırmacı tarafından talep edilen veriler kullanılarak oluşturulan herhangi bir bilimsel yayında, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu kaynak olarak gösterilmek zorundadır.

Madde 11: Araştırmacı araştırmadan elde edilen verilerle, Kurum'un belirleyeceği isimlerin yayında Kurum'un belirleyeceği sırada olması şartıyla, bilimsel yayınlar yapabilir ve yayınlatabilir.

Madde 12: Oluşturulan bilimsel yayınlar (makale, tez, yazılı veya sözlü bildiri sunumları vb.) Kurum kütüphanesine konmak üzere Kurum'a gönderilecektir.

Madde 13: Bu çalışmada; "Klinik İlaç Araştırmaları Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Yasal Mevzuata Uygunluğunun ve Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi" konusu ele alınacak olup, bu kapsamda araştırmanın etik kurul onayı alma yükümlülüğü bulunmaktadır. Araştırmacı tarafından etik kurul onayı alınacaktır.



Madde 14: Yapılacak tüm bildirimler, tarafların aşağıda belirtilen adreslerine gönderilecektir.
Kurum: Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı, Uygunluk Değerlendirme Birimi, Söğütözü Mahallesi 2176. Sokak No: 5 P.K. 06520 Çankaya/ANKARA
Araştırmacı: Prof. Dr. Ayşe GELAL, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Klinik Farmakoloji Bilim Dalı, İZMİR

Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.ticak.gov.tr



EK 5. ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.
Sayı: 1586

16.06.2017

Sayın Prof.Dr.Ayşe GELAL,

Kurulumuz tarafından 15.06.2017 tarih ve 3401-GOA protokol numaralı 2017/16-31 karar numarası ile görüşülen “Klinik İlaç Araştırmaları Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Yasal Mevzuata Uygunluğunun ve Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan 7.

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3401-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Klinik İlaç Araştırmaları Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Yasal Mevzuata Uygunluğunun ve Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ayşe GELAL Farmakoloji A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/16-31	Tarih:15.06.2017
	Prof.Dr.Ayşe GELAL'ın sorumlusu olduğu "Klinik İlaç Araştırmaları Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formlarının Yasal Mevzuata Uygunluğunun ve Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☒	H ☐	Katılmadı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	N.Ş.
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	S.
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Ö.
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	M.K.
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	S.Ö.
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	S.
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	B.K.
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☒	H ☐	Katılmadı
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	M.B.
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	A.C.
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	M.E.

Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU çalışmada yardımcı araştırmacı olduğu için çalışma görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.
Doç.Dr.M.Aylin ARICI çalışmada yardımcı araştırmacı olduğu için çalışma görüşülürken toplantıda bulunmamıştır

EK 6. ARBİS ÖZGEÇMİŞ



BUKET GÜNGÖR

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası 16051026708
Doğum Tarihi 01/01/1983
İletişim Adresi SÖĞÜTÖZÜ MAHALLESİ 2176. SOKAK NO:5 P.K. 06520 ÇANKAYA/ANKARA
Telefon (554) 522 73 51
E-posta buket_gngr2277@hotmail.com
Web Adresi

Eğitim Bilgileri

02 Eylül 2016 - Şu Anda (2 yıl 9 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI (YL) (TEZLİ)
Diploma Numarası: -
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.67 / 4.0

06 Mart 2010 - 06 Mart 2014 (4 yıl 1 ay)
DİĞER (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi), TÜRKİYE
DİĞER, DİĞER
Eğitim Alt Alanı: TIBBİ FARMAKOJİ

13 Eylül 2001 - 12 Şubat 2008 (6 yıl 5 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, TRAKYA ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.
Diploma Numarası: 3341
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.46 / 4.0

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Ocak 2014 - Şu Anda (5 yıl 5 ay) (Tam Zamanlı)
AR-GE PERSONEL, DR., DİĞER (Sağlık Bakanlığı)

01 Ocak 2014 - 01 Ocak 2016 (2 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
İDARİ PERSONEL, DR., DİĞER (Sağlık Bakanlığı)

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

TÜRKÇE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

B. GÜNGÖR, Türk Farmakopesi Eki, ISBN: 978-975-590-690-4, TÜRKİYE: Sağlık Bakanlığı, 08 Mayıs 2018, Kitap.

Makaleler

B. GÜNGÖR, Resveratrol Did Not Alter Blood Pressure In Rats With Nitric Oxide Synthase-inhibited Hypertension, CVJ of AFRICA, 2017, 1680-0745, 28, 3, 1417146..

C. SİLAN, C. SİLAN, O. T. DOĞAN, O. T. DOĞAN, F. SİLAN, F. SİLAN, F. M. KUKULGUVEN, F. M. KUKULGUVEN, H. F. ASGUN, H. F. ASGUN, S. OZDEMİR, S. OZDEMİR, A. ULUDAG, A. ULUDAG, S. ATİK, S. ATİK, B. GUNGOR, B. GUNGOR, S. AKDUR, S. AKDUR, H. E. AKSULU, H. E. AKSULU, O. OZDEMİR & O. OZDEMİR, The prevalence of VKORC1 1639 G > A and CYP2C9*2*3 genotypes in patients that requiring anticoagulant therapy in Turkish population, MOLECULAR BIOLOGY REPORTS, 2012, 0301-4851, 39, 12, 11017-11022.

Bildiriler

B. GÜNGÖR, Evaluation Of Legal Legislation Compliance And Readability Of Clinical Trial Informed Consent Forms,, Sözlü Sunum, "Investigator Initiated Clinical Research And Data", 12 Ekim 2018, 13 Ekim 2018.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0

EK 7. ÇALIŞMANIN YAYIN KABUL YAZISI

Therapeutic Innovation & Regulatory Science - Decision on Manuscript ID TIRS-18-0189.R1



Gelen Kutusu x

Therapeutic Innovation & Regulatory Science <onbehalf@manuscriptcentral.com>

16 Nis 2019 20:23



Alıcı: ayse.gelal

16-Apr-2019

Dear Prof. Gelal:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Evaluation of legal legislation compliance and readability of clinical trial informed consent forms" in its current form for publication in Therapeutic Innovation & Regulatory Science.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of Therapeutic Innovation & Regulatory Science, we look forward to your continued contributions to the journal.

Sincerely,

Dr. Gregory Daniel

Editor in Chief, Therapeutic Innovation & Regulatory Science

