



# Klinik Araştırmaların Katılımcısı Olarak Çocuklar

## Children as Participants of Clinical Research

Nüket Büken<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Bu makale çocuklar üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, bilimsel ve etik açıdan en tartışmalı konularda, genel bir bakış sunar (çocuklar üzerinde yürütülen araştırmalar, bu araştırmalarda risk/yarar tahmini, çocukların tıbbi araştırmaya rıza verme olgunluğu). Geçtiğimiz on yıl içinde bu konuda araştırma etiği ile ilgili sorular sürekli olarak gelişmiştir. Bu yazının başlıca amacı, bu konuların her birinin yeni sorunlar ve oluşacak yeni düşünceler için ilgili alanda yeni etik sorular ve mekanizmalar oluşturmaya devam edecek olduğunun gösterilmesidir. Esas olan, pediatri alanına özgü olan çeşitli araştırma etiği konularının farkında olmak, çocuk katılımcıların örselenebilirliğinin/savunmasızlığının ve kapasite geliştirebilmelerinin farkında olarak, pek çok etik soruna cevap aramaya devam etmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklar, klinik araştırma, araştırma gönüllüleri, pediatrik araştırmalarda etik

Etik açısından "Klinik araştırma neden gereklidir?" sorusuna verilecek yanıt, aynı bağlamda "Klinik uygulama neden gereklidir?" sorusuna verilecek olan yanıtın farklı değildir. Bir başka deyişle, klinik araştırma etiği neredeyse tümüyle klinik uygulama etiğine bağlıdır. Tıp uygulaması birey olarak hasta üzerinde odaklanmakta ve her klinik karar, çok sayıda deneyimi içermektedir. Bu nedenle, hekim, tıp uğraşı sırasında var olan yöntemler yararlı olsa bile, başka bazı seçenekleri öğrenmeye çalışmaktadır. Bu anlamda klinik araştırmanın, gerçekte klinik uygulamanın olağan bir parçası olduğu söylenebilir. Öte yandan yapılan tedavi, yeterince denenmemiş kuramlara dayandırıldığı ya da temel alınan kuramlar yeterli açıklık ve

### Abstract

This study presents an overview of the scientific and ethical issues pertaining to the most controversial areas of experimentation on humans (research with children subjects, risk/benefit estimation in paediatric research, maturity of children to consent to medical research). Over the past decade, the questions regarding research ethics related to this issue have continuously evolved. The major objective of this paper is that each of these issues will continue to pose new ethical questions and mechanisms in relevant areas for ongoing considerations of these questions. It is essential that we are aware of the ethical issues in various paediatric research studies and continue to search for answers for the numerous ethical challenges, being aware of the vulnerability/defenselessness and capacity development of child participants.

**Keywords:** Children, clinical research, human subjects, pediatric research ethics

ayrıntılılandırılmadan yoksun olduğu için denemeye elverişsiz olduğu zaman, etik sorunların ortaya çıkma olasılığı daha fazladır. Bu nedenle tanı ve tedavinin, bilimsel olarak test edilmesi gerekliliği, onun moral bir koşuludur.

Çocuklar fizyolojik, psikolojik ve gelişimsel olarak yetişkinlerden farklıdır, onlar üzerinde yapılan müdahaleler özgün sonuçlar verebilir; bu nedenle gelişim ve yaşa bağlı araştırmaları onların üstün çıkarlarını gözetererek yapmak önem kazanmaktadır. Çocuklara yönelik tüm tıbbi ürünlerin piyasaya sürülmeden önce bilimsel olarak değerlendirilmesi gerekir. Farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerdeki ve advers reaksiyonlardaki farklılıklar, çocuklarda daha yaygındır.

### Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Nüket Büken

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

E-mail: buken@hacettepe.edu.tr

©Telif Hakkı 2017

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine [www.cocukenfeksiyon.org](http://www.cocukenfeksiyon.org) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric Infectious Diseases Society - Available online at [www.cocukenfeksiyon.org](http://www.cocukenfeksiyon.org)

### Pediyatrik Araştırmaların Gerekliiliği

Çocukların yer aldığı araştırmaların onlara özgü niteliklerden kaynaklanan amaçları da vardır. Buradaki asıl amaç, çocuklara ilişkin bilginin artırılmasıdır ve öncelikle şunları kapsamaktadır:

- Çocukların zarardan korunması,
- Birey olarak çocuklara yarar getirisi,
- Grup olarak çocuklara yarar getirecek olması.

Sözü edilen amaca ek olarak, çocuklara karşı ayrımcılık yapılmaması ve adaletin sağlanması için bu tür araştırmalar sürdürülmektedir. Çocukların katıldığı çalışmalarda tarafsızlık, onların aşırı ve gereksiz zarardan korunması gerekliliğine saygılı davranılması ve yönetime uygun olarak tarafsız gönüllü seçiminin yapılması demektir. Bu tür araştırmaların, adaletin bir konusu olarak sürdürülmesi ise, bir grup olarak çocukların, korunma olanağından gereksiz yere mahrum bırakılmaması ve araştırma aktivitesine katılımlarından yarar elde edilmesi demektir. Yalnızca çocuk oldukları için, araştırmaya katılımlarını kabul etmemek, erişkinlerle karşılaştırıldığında, onlara haksız davranmak olacaktır. Ayrıca, çocuklar üzerindeki araştırmalar, onların sağlık düzeylerinin yükseltilmesi, hastalıklarının önlenmesi ve bakımlarının değerlendirilmesi ile birlikte, bir bütün olarak topluma yarar sağlaması beklentisi ile yapılmaktadır.

Öte yandan, çocukların tedavi edici araştırmaya katılımlarının onlar için bir olanak olduğu kabul edilmekle birlikte, tedavi edici olmayan araştırmalarda çocukların katılımcı olmalarının gerekip gerekmediği konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı görüşler, araştırmalarda çocukların yer almasının uygun olduğunu, çünkü moral toplumun bir üyesi olmaları nedeniyle araştırmalara katılma yükümlülüklerinin var olduğunu dile getirmektedirler. Bu görüşe karşı çıkanlar ise, çocukların örselenebilir/savunmasız olduğunu, bu nedenle erişkinlerle aynı sorumluluklar ve görevlere konu edilemeyeceklerini öne sürmektedirler.

Sağlıklı bir çocuk, sağlıklı gönüllü olarak kabul edilmemelidir; çünkü onam veremez ve savunmasızdır. Yetişkinler üzerinde yapılabilecek çalışmaların çocuklar üzerinde yapılmaması esastır. Ancak bunun istisnalarının varlığında sağlıklı çocuklar kullanılabilir. Kimi özel durumlarda ise, araştırmaların sağlıklı çocuklar üzerinde yürütülmesi gerekebilir. Profilaktik çalışmalar ya da pediyatrik aşı çalışmaları gibi. Ayrıca olanaklı olduğunca, araştırmalara küçük çocuklar yerine yaşça daha büyüklerin alınması da önerilmektedir.

Bu noktada "Erişkinler üzerinde yürütülemeyen büyüme ve gelişme konusundaki araştırmalar, çocukların hastalığını önleyebilir mi?" sorusu akla uygun bir soru gibi görünmektedir. Çocukları, büyüme ve gelişmelerinin çeşitli aşamalarında zarar riskine atmak yerine, araştırma gönüllüleri olarak erişkinlerin kullanılması gerektiği savı tartışılabilir. İnsana ilişkin bazı

bilgilerin elde edilmesinde erişkinler ve hayvanların kullanılması ya da in vitro araştırmalar yapılması yeterli ise de, belirli durumlarda yalnızca çocukların yer aldığı araştırmalar, söz konusu alana yönelik elverişli bilgileri sağlayabilmektedir. Sonuç olarak, erişkinlerin yer aldığı araştırmalar, çocukların sağlığı ve bakımıyla ilgili bilgi konusunda bütün gereksinimleri tam olarak sağlayamamaktadır. Çocukların sağlığı ve bakımı için bilimsel temel olarak erişkinlerin yer aldığı araştırmaya güvenmek, onların bakımlarının yerine getirilmesinde tehlikeli olabilmektedir. Bu nedenle, çocuk sağlığı konusundaki araştırmalara çocukların katılması kaçınılmazdır.

Sağlıklı erişkinler üzerinde sıklıkla yapılan klinik araştırmalar (özellikle klinik farmakokinetik çalışmalar), genel bir kural olarak sağlıklı çocuklar üzerinde yürütülmemektedir. Pediyatrik çalışmalarda çocuklar çoğunlukla, yürütülmekte olan araştırmayla doğrudan ilgisi olmayan, spesifik bir tıbbi endikasyon nedeniyle tedavisi yapılmakta olan hasta çocuklardır. Bu nedenle pediyatrik uygulamalarda ve araştırmalarda genel olarak geçerli kılınan yaklaşım, hasta çocukların araştırmalarda yer alması için ana-baba ya da vasilerin onamının istenmesi, hasta-gönüllü çocukların ve ana-babaların araştırma ya da tedavi ile ilgili sorunlarına özel duyarlılık gösterilmesi, tıbbi araştırmalar konusundaki ulusal ve uluslararası düzenlemelere tümüyle uygun davranarak hasta çocukların araştırmalara katılımının desteklenmesi biçimindedir.

### Pediyatrik Araştırmalarda Araştırmacı Sorumluluğu

Öte yandan, tedavi nedeniyle hastaneye yatırılan bebek ya da çocuklar üzerinde herhangi bir araştırmanın yapılması hasta ve ana-babalarda kaygıya yol açmaktadır. Yerine getirilmesi, araştırma açısından zorunlu olan bu prosedürlerin, tedavinin planlanmış yönünü değiştirebileceği ya da hastanede kalış süresini uzatabileceği biçimindeki kaygılarla sık sık karşılaşmaktadır. Herhangi bir klinik araştırmaya hasta gönüllülerin katılımı nedeniyle, verilmesi planlanan tıbbi tedavi biçiminin değiştirilmemesi ya da olumsuz yönde etkilenmemesi konusundaki istek ve beklentilerin, araştırmacı tarafından anlayışla karşılanması ve bunlara saygı gösterilmesi son derece önemlidir. Öncelikle araştırmacı, hastanın durumu hakkında bilgi edinmeli, tıbbi kayıtları dikkatle gözden geçirmeli, hasta ya da ana-babalarına araştırmadan söz etmeden önce primer bakım veren hekim ile konuyu tartışmış olmalıdır. Potansiyel hasta-gönüllü belirlendikten sonra hastanın primer hekiminin desteği sağlanmalı, hastaya ve ana-babalarına çalışma protokolü açıklanmalı, çalışma prosedürleri ve deneysel bulguların sonuçları dikkatli ve tam olarak gözden geçirilmelidir. Araştırmacı, hasta ve ana-babalarına uygulanacak olan çalışma prosedürlerinin tıbbi tedavinin planlanan gidişinde bir değişikliğe yol açmayacağını ve koruyucu önlemlerin alınacağını, çocuğun katılımına eşlik eden bütün risklerin en aza indirilmesinin sağlanmaya çalışılacağını göstermelidir. Ayrıca,

araştırmaya katılma konusunda son karar ve yetkinin hasta ve ana-babalarda olduğu açıkça anlatılmalıdır. Son ve en önemli olarak, araştırmacının hasta ve ana-babalarla hastanın sağlığı, güvenliği ve iyiliğine eşlik eden ve kendisi için öncelikli olan kaygıları görüşmeye gereksinimi vardır. Bu tür bir yaklaşımın, araştırmacı adına önemli bir zaman ve kaynak yatırımı gerektirmiş olsa da, terk edilmemesi gereken sorumluluklar ve araştırmanın başarıyla yürütülmesi ve sonuçlandırılması açısından yararlı olacağı dile getirilmektedir. Bir başka deyişle, çocukları araştırmaya alma konusundaki başarı araştırmacının hasta ve ana-babalarla kurduğu ilişkiye doğrudan bağlıdır.

Hasta çocukların, etik açısından uygun olarak araştırmalarda yer alabilmesi için öncelikle aşağıdaki koşulların sağlanması gerekmektedir:

- Çalışmaya girişe ilişkin hasta motivasyonunun değerlendirilmesi ve spesifik olarak hasta ve/ya da ana-babaları gereksinimlerine karşı duyarlı olunması.
- Hasta ya da ana-babaların temel gereksinimlerini (ulaşım, yemekler, hastanın kardeşleri için çocuk bakımı vs.) karşılamak üzere parasal kaynakların sağlanması yoluyla, hasta yararının düzeyinin yükseltilmesi.
- Çocuğa primer bakım veren hekime, hastanın durumu ve/veya test sonuçları konusunda bilgi sağlanması.

Göz önünde bulundurulması gereken son bir nokta; araştırmaya kaydedilen hastanın yaşadığı yer ile hasta kayıt ve çalışma için kullanılan yerlere ilişkindir. Araştırma nedeniyle, hastanın bir hastane odasından başka bir yere taşınması gerekiyorsa, zorunlu tıbbi bakımının yürütülmesi için uygun donanımı ve personeli olan bir ortamın oluşturulması gereklidir; bu tür kolaylıkların sağlanmasının, hastanın gereksinimlerinin ve isteklerinin (örneğin, çalışma odasında tuvalet-banyo, hastanın rahat ettirilmesini sağlayan araç ve gereçler, hasta ve aile üyeleri arasındaki olağan etkileşimi sağlamak için yeterli yer ve zaman vs.) karşılanmasına büyük ölçüde yardımcı olduğu öne sürülmektedir. Böylece hastanın rutin tıbbi tedavisine ve bakımına önemli ölçüde haksızlık yapılmaksızın, çalışmanın yürütülmesi sağlanmış olabilecektir.

Hasta çocuklar üzerinde yapılan klinik araştırmalar, sıklıkla tekrarlanan kan ve idrar örneklerinin alınmasını gerekli kılmakta ve bu nedenle, çocuklarda ve ana-babalarında çeşitli sıkıntılar ve rahatsızlıklar ortaya çıkmaktadır. Örneğin farmakokinetik çalışmaların çoğunluğu tekrarlanan ven ponksiyonları ile alınan kan örnekleri aracılığıyla yürütülmektedir. Tekrarlanan venöz örnekleme eşlik eden risklerin önde gelenleri arasında kan volümünde aşırı azalma (örnekleme alınan kan miktarının, dolaşımdaki toplam kan miktarının %10'unu aşması), ağrı, ekimoz, enfeksiyon ve anterior interosseöz sinir sendromu gelişme olasılığı sayılmaktadır. Bebeklerde parmak ucu ya da topuktan tekrarlı kan alımında da ağrı, ekimoz, enfeksi-

yon, kemik hasarı, anksiyete artışı ve ilaç ölçümünde potansiyel hataların ortaya çıkması olasılığından söz edilmektedir. Yapılan çalışmalar, silastik venöz kanüller ya da heparinize edilmiş küçük ölçekli enjektörlerin kullanılması ile yukarıda sayılan riskleri ve rahatsızlıkları belirgin olarak azalttığını, tıbbi endikasyon olursa santral venöz kateterlerin kullanılabileceğini göstermektedir.

Renal fonksiyonda belirgin gelişimsel değişimlerin, ilaçların farmakokinetik etkilediği, tekrarlanan idrar örneklerinin, böbrekten atılan bileşiklerin renal klerensini ve hastalık sürecinden etkilenmiş olan hepatik transformasyon yollarını göstermesi açısından önemli olduğu dile getirilmektedir. Bu nedenle, idrar örneklerinin doğru toplanmasının farmakokinetik araştırmanın niteliğini artırabildiği ve prosedüre eşlik eden sorunların giderilmesi ya da önlem alınmasına katkıda bulunduğundan söz edilmektedir. Mesane kateteri yerleştirme endikasyonu olmadığı sürece, kendiliğinden boşaltılan idrar örneklerinin kullanılması önerilmektedir. Tuvalet eğitimi almamış küçük çocuklar ve bebeklerde dışarıdan uygulanan idrar toplama aygıtları sızdırdığı için ve bebeğin bezinden fekal materyalle kontamine olmamış idrar örneği alınması olanaksız olduğundan yeni yaklaşımlar denenmektedir. Erkek bebeklerde bir dış toplama aygıtının bağlanması ve her boşaltmadan sonra idrarın aspirasyonu ile doğru idrar toplanacağı belirtilmektedir. Tuvalet eğitimi almış çocuklarda ise, bir araştırma hemşiresinin gözetiminde ya da örnek almanın önemini kavramış bir ana-babanın güdüleyici etkisiyle doğru örnek alınmasının sağlanabildiği gösterilmiştir. Tekrarlanan kan ve idrar örneklerinin alınmasında, araştırmacının yukarıda söz konusu edilen riskleri değerlendirerek çocuk katılımcılara en az zararın sağlanması ve araştırmanın bilimsel değerinin yükseltilmesi olanaklıdır (1).

### **Pediyatrik Araştırmalar ile İlgili Tartışmalı Tarihsel Süreç**

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, Biyomedikal ve Davranış Araştırmalarında Gönüllülerin Korunması Hakkında kurulan Ulusal Komisyon, çocukları içeren araştırmalar raporunu 1977'de yayınlamıştır. Komisyonun bir üyesi olan Jonsen; biyomedikal ve davranış araştırmalarına katılmada gönüllülerin aydınlatılmış onamlarının alınması konusunda çocuklar ve onların yasal temsilcilerinde aranacak koşulların belirlenmesinin güçlüğüne dikkat çekmiştir (2). Tedavi edici araştırmalar için daha yumuşak standartlardan kaynaklanan zararlarla karşılaşıldığında, bireysel rıza koşuluna -daha açık bir ifade ile araştırma gönüllüsü için minimal zarar riskinden fazlasını içermiyorsa, veli/vasilere yeterliği olmayan çocukların araştırmaya katılımı konusunda yetki vermek- bir başka istisna fazla sorunlu gözükmemektedir. Bu istisnanın yarattığı güçlükler, "minimal risk" teriminin belirsizliği etrafında toplanmaktadır. Bu istisna halen çözümü uzak, zorlu etkiler taşımaktadır. Çocukların kendilerine doğrudan yararı olmayan araştırmalarda kul-

lanılmasının kesin olarak yasaklanması, sadece normal fonksiyonlar hakkında veri toplamak için yapılan tıbbi incelemeler ve benzeri prosedürlerin yürütülmesi bakımından değil, aynı zamanda standart psikolojik testler ya da gözlemsel araçların kullanılması açısından da bir engel olarak görülmüştür. Bazı teorisyenler, vasilerin izninin bu tür durumlarda vekâleten verilen rıza (çocukların karar verme yeteneğine sahip, makul insanlar gibi bunu kendileri tarafından topluma hizmet etme sorumluluğu olarak algılayacakları varsayımıyla) ya da örneğin, çocuğun katılımını gönüllü hale getirerek, ona diğerlerinin yararına kendini feda etmenin önemini öğretmek gibi kabul görmesi gerektiğini savunmuşlardır (3). Çocuklarının günlük yaşamda karşılaştıkları riskin, onların minimal risk içeren bir araştırmaya katılmalarını da içerdiğini düşünen ebeveynlerin seçimini içeren düşünce daha da önemlidir. Bu durumda aynı düşünce şekli, çeşitli hastalık ve bozukluklara sahip yetişkinler de dahil olmak üzere kendileri için karar verme yeteneğine sahip olmayan diğer potansiyel araştırma katılımcılarına da uygulanabilecektir.

Nuremberg Yasasının ilk ilkesi olan “gönüllü rıza kesinlikle önceliklidir” ilkesinin, çocukları ve zihinsel geriliği olanları araştırma dışı bırakması da dikkat çekicidir. Bu durum, Helsinki Bildirgesi ile kaldırılmış ve “yasal gözetmenlik” kavramı kabul edilmiştir. ABD’de Ulusal Komisyon Nuremberg düzenlemesinde ve Helsinki Bildirgesinde sözü edilen ilkelerin gerisindeki iki konuyla uğraşmak zorundaydı: Bir çocuğun onamının aranması ve gözetilmesi hiç söz konusu olmuş muydu? Yasal temsilcinin onamı hangi koşullar altında geçerli olmalıydı? Toplumun çocuğun sağlığı açısından tehlike yarattığına inandığı ve bu yüzden de böyle bir durumda olan bir çocuğu kullanacak bir araştırmada uygulanacak etik yöntem ne olacaktı? Temsil ettikleri bireyin yararlarını korumak zorunda olan yasal gözetmenler, araştırma konusunda bilinçli miydi?

ABD’de Ulusal Komisyon, Çocuklar Raporunu ele aldığı anda, güçlü bir engelle karşılaştı: Teolog Paul Ramsey, bireysel çocuk katılımcının doğrudan yararına olmayan her araştırmaya kuvvetle karşı çıkıyordu (4). Ancak Komisyon, çocuğun izni konusunda mantıklı bir varsayım bulunabilirse, tedavi edici olmayan araştırmalara izin verilebileceği biçimindeki görüşü kabul etti. Üyeler, “bilinçli birey” gibi, “bilinçli çocuğun” kabul edebileceği kadar bir risk düzeyi, çocuk açısından beklenen veya tahmin edilen yarar ve araştırmanın sonuçlarının öteki çocuklara ve toplumun geneline sağlayacağı yarar gibi konularda karar vermek durumunda kaldılar. Ancak böylece “mantıklı varsayım”da bulunmak mümkün olacaktı. Dolayısıyla, Çocuklar Raporu’nun önerilerine, “minimal risk”, “minimalden çok az sapma”, “minimal riskten fazla”, “akla yatkın deneyimler” ve “önemli yarar” gibi terimler de girmiş oldu. Komisyon bu kavramların tanımlanması gerektiğini fark etti. “Hangi noktaya kadar minimal risk?” “Kimin bakış açısıyla ve hangi koşullar al-

tında minimal risk?” gibi sorular sorulmaya başlandı. Minimal riskten fazlasını içermeyen çalışmalar konusundaki istisna, onamı olmayan insanları kendi yararları için değil fakat daha kalabalık başka grupların yararı için bazı risklerle karşı karşıya bırakmanın kabul edilebilir olduğu şeklindeki prensibi doğrulamaktadır. Fakat eğer “minimal risk” kabul edilebilir bir şey ise, “minimal riskten biraz fazlası” olduğunda katılıma izin verme konusu ne olacaktır?

Görüldüğü gibi risk değerlendirme protokolün değerlendirilmesinde ve araştırmanın yürütülmesinde en önemli aşamadır. Riskler biyopsikososyal olabildiği gibi hemen ya da gecikerek de ortaya çıkabilir, yaş gruplarına göre farklılık gösterebilir. Pediatrik çalışmalar genellikle yetişkinlerde dikkate alınmayabilen riskler de dahil olmak üzere muhtemel riskler açısından analiz edilmelidir; çünkü yetişkin olarak tanımlanmayan çocuklarda ilaç ya da yöntemler advers etkilere yol açabilmektedir. Çalışmadaki risklerin bütünlüklü analizini yapmak, durumu protokolde tanımlayarak etik kurulun onay kararı verebilmesini sağlamak araştırmacının görevidir. Risk düzeylerinin ve ilgili muhtemel faydaların saptanması etik açıdan onaylanabilirliğin esasını oluşturur. Risk sürekli olarak izlenmeli, güvenlilik ve kurallara uyulmamasıyla bağlantılı programlı ve programsız analizler için protokolde durdurma kuralları yer almalıdır.

ABD’de Ulusal Komisyonun Çocuklar Raporunun beşinci ve altıncı önerileri de tartışmaya oldukça açıktı. Beşinci öneride, “çocuk için doğrudan yarar olasılığına dayanmayan bir müdahale ile tanımlanan ve çocuk üzerinde minimal riskten fazla risk içeren araştırma yürütülmeyebilir” denmekteydi ve böyle bir araştırmanın onaylanması için beş koşul sayılmaktaydı. Altıncı öneri ise, beşinci öneride sayılan beş koşula dayanılarak onaylanmayan bir araştırmanın, “çocukların sağlığını ve rahatını etkileyen ciddi bir sorunu anlama, önleme ve ortadan kaldırma olasılığı” varsa, Ulusal Etik Danışma Kurulu tarafından onaylanabileceğini belirtmekteydi. Bu iki öneri, komisyonun bütünlüğünü bozdu; geçmiş dönemde, hemen bütün kararlar oybirliğiyle alınmıştı, sonuçta özerkliği gözetme ilkesine ve bilinçli, gönüllü, aydınlatılmış onam kuralına öncelik veren bu komisyon; onamı alınmayan bir gönüllünün, kendisine doğrudan yararlı olmayan bir araştırmada kullanılabilmesinin ya da daha net olarak, yasal temsilcilerin onun adına onun en üstün/yüksek çıkarlarını koruyabileceğinin akla yakın olduğunun kabul edilmesinin önünü açmış oldu.

Ulusal Komisyonun Çocuklar Raporunda, “zarar vermeme” esası, açıkça yazılmasa da çok yaygındır. Çocuklar, genel olarak onam veremediklerinden, “zarar vermeme” ilkesi, özerkliğin gözetilmesi ilkesine göre daha ağırdır. Bununla birlikte, “zarar vermeme” ilkesinin araştırmanın içeriği içerisinde rafine edilmesi gerekir. Zararı oluşturan şeylerin neler olduğu, araştırmanın nasıl zarar verebileceği açıklanmalıdır. Birçok araştırma eylemi

zararlı değildir ama zarar riski taşır. Nazi araştırmalarında gözlemediği gibi kasıtlı ölüm ya da sakat kalma gibi bir zarar, kesinlikle etik değildir. Peki, kan almak için kullanılan bir iğneden gelecek zarar nasıl değerlendirilmelidir? Eğer bir çocuk, bu iğneye rutin olarak maruz kalan lösemili bir çocuktan daha sağlıklı ve normale, iğne daha riskli ve zararlı mı sayılacaktır? Araştırma gözlemleri için yapılan günlük etkinliklerde değişiklikler yapmak zararlı mıdır ya da zarar riski taşır mı? Eğer bu değişiklik, çocuğu tanıdık bakıcılara bırakmak yerine yabancıların gözetimine bırakmayı içeriyorsa zararlı olacak ya da zarar riski taşıyacak mıdır? Denenen tedaviler içinde en az etkin olduğu daha sonra anlaşılan bir tedavi planına randomize bir süreçle seçilmek zarar olarak mı sayılacaktır? Zarar ve risk üzerine bu ve buna benzer çeşitli görüşler, "zarar vermeme" esasının gözetilmesi ya da göz ardı edilmesi konusunda mantıklı bir yargılama yapmak için önemlidir. Bu, böyle bir yargının yapılmasını sağlamak için genel bir çerçeve vermektedir.

Görüldüğü gibi, herhangi bir ahlaki sorunla karşılaşıldığında başvuru ilkeler ve esaslar, koşulların oluşturduğu duruma göre ölçülendirilir. Kendi içinde yeterince doğru olan her ilke veya esas, böyle bir gerçek durum çerçevesinde önemli ve uygun (ya da önemsiz ve uyumsuz) hale gelebilmektedir. İlkeler ve esaslar belirli koşulların oluşturduğu bir arka fon üzerinde değerlendirilir. Bazı koşullar eklenebilir ya da çıkartılarak veya öne çıkarılarak ya da saklanarak arka fon değişirse, şu veya bu esas daha merkezi ve görünür hale gelecektir. Bunları anlamak ahlaki yargının önemli bir bölümünü oluşturur.

### **Araştırmaya Katılan Çocukların Yaşa Göre Gruplandırılması**

Günümüzde, doğumdan ergenliğin sonuna kadar olan dönem "çocukluk dönemi" olarak adlandırıldığı için, "çocukları kapsayan araştırmalar" terimi, bu dönemde olan bireyler üzerinde yapılan araştırmaları dile getirmektedir. 0-18 yaş aralığında bağımsız olarak yürüyebilme, konuşma, toplumsallaşma, soyut kavramlar oluşturma, bağımsız seçimler yapabilme gibi yaygın olarak kabul edilen ve normal çocukluk gelişim sürecinin göstergesi olan pek çok fiziksel, bilişsel ve psikolojik karakteristikler vardır. Bu karakteristiklerin bir ya da daha fazlasını ortaklaşa olarak taşıdıkları düşünülen çocuklar arasında da, kuşkusuz pek çok farklılıklar vardır. Konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalar, çocuk popülasyonu içinde başlıca üç yaş grubunun var olduğunu, bu grupların "kenarlarında yer alan" bazı çocukların ise en yakın kategoride ele alınabileceğini öne sürmektedir.

1. Doğum-7 yaş grubu: Zarardan korunmaya en çok gereksinimi olan ve aynı zamanda sürekli bakılıp büyütülmesi gereken çok küçük çocuklar. Bu yaş grubunda çocuğun rızasının/olunurun alınması olanaklı değildir, araştırmanın anlaşılması beklenmemelidir.
2. 7-14 yaş grubu: Olgunlaşmanın orta sınırında olan, kendilerini zarardan korumaya bir dereceye kadar yetenekli,

yine de henüz erişkin olmadığı için bakıma muhtaç olan çocuklardır. Çocuklar dokuz yaşından itibaren bir araştırmanın risk/yarar değerlendirmesini anlayabilmekte, ancak çatışan çıkarları ya da somut olmayan bilgileri anlamakta güçlük çekmektedirler. Çocuklara yönelik bilgilendirme formları hazırlanırken bu duruma dikkat edilmelidir. Çoğu çocuk hatta bazı ebeveynler randomize olarak gruplara ayrılmayı anlayamayabilir. Bununla birlikte, özellikle süregelen kronik hastalığı olan çocukların hastalık deneyimlerine bağlı olarak bağımsız kararlar alma konusunda daha yetenekli oldukları söylenebilir. Her durumda, çocuğun bilgilendirilmesi ve çocuk okul çağındaysa (altı-yedi yaşları), rızasının tercihen yazılı olarak alınması ve bu rızanın izlenebilir olması büyük önem taşımaktadır.

3. 14-18 yaş grubu: Kendilerini zarardan korumaya en çok yetenekli olan ve daha çok erişkinliğe ulaşacak biçimde yetiştirilmesi gereken büyük çocuklardır (5). Ergenlerde araştırma yürütülebilmesi her zaman zordur; ergenler, yaşamın başka pek çok alanında erişkinler gibi karar alma yeterliğine sahip olmakla birlikte, yine de pediatrik yaş grubunda yer alırlar. Ergenin onayı istenirken onun bağımsız karar verme yeteneği ile veli/vasisi tarafından korunma gereksinimi arasında bir denge kurulmalıdır. Ergenlerin belirli koşullar altında bağımsız kararlar verebildikleri pek çok yayında ortaya konulmuştur.

Bu sınıflandırma, Piaget'nin bilişsel gelişim aşamaları temel alınarak yapılan ve bebeklik (0-2 yaş), ilk çocukluk (2-6 yaş), orta çocukluk (6-12 yaş) ve ergenlik (12-18 yaş) dönemlerini kapsayan sınıflandırmanın mantığına da uygun görünmektedir. Söz konusu iki sınıflandırma arasında ilk bakışta göze çarpan farklılık, birincisinde bebeklik ve ilk çocukluk dönemlerinin tek bir grup olarak sınıflandırılmış olmasıdır. Ancak bu, görünüşte olan bir farklılıktır. Çocukların bakım gereksinimi ve karar süreçlerine katılımı açısından değerlendirildiği zaman doğumdan 7-8 yaşına kadar olan çocukların aynı grupta yer alması kabul edilebilir yaklaşımdır.

Çocukların gelişim aşamaları ile ilgili olarak her çocuğun kendine özgü karakteristiklere sahip olduğu bilinmektedir. Çocukluktan erişkinliğe geçiş fenomeni de içinde olmak üzere, aşamalar arasındaki geçişler ve bireysel farklılıkların göz önünde bulundurulması; çocuğun korunması ve yetiştirilmesi, özerklik gelişimi, bireysel potansiyelin desteklenmesi ve çocuğun temel gereksinimlerinin (sağlık, eğitim, beslenme gibi) belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Erişkinlerce sanıldığı gibi tersine çocuklar, kendi gelişimlerini etkileyen hastalık, sağlık, sakatlık, ağrı, sıkıntı, ıstırap gibi konularla yakından ilgilendirilir ve bu konularda kendi "iyi"lerini aramaktadırlar. Anlayış düzeyi farklı olmakla birlikte, tıpkı erişkinler gibi çocukların da seçme hakkı, gizlilik, doğruluk, güvenilirlik, kendinin farkında olma konularında kendi çıkarlarını korumaya çalıştıkları kabul edilmelidir.

Bir çocuğun rıza gösterip gösteremeyeceği konusu yalnızca takvim yaşına değil, gösterdiği gelişim aşaması, zihinsel yetenekleri (özellikle özel gereksinimleri olan ve/ya da öğrenme güçlüğü çeken çocuklarda), yaşam/hastalık deneyimi gibi başka faktörlere de dayandırılmalıdır. Çocuğun onayı alınamıyorsa, bu durumun ebeveyn/yasal temsilci ve araştırmacının imzalarını taşıyan izin formunda gerekçesiyle belgelendirilmesi önerilmektedir. Yasal temsilcinin bilgilendirilmiş oluru ile desteklenmedikçe, tek başına çocuğun rızası araştırmaya katılım için yeterli değildir.

### Çocuklar Üzerindeki Klinik Araştırmalarla İlgili Etik ve Yasal Sorumluluk

Biyoloji ve tıbbın uygulanması bakımından insan haklarının ve insanın onurunun korunması konusundaki uluslararası metin, 4 Nisan 1997 tarihinde Oviedo'da (İspanya) imzalanan İnsan Hakları ve **Biyo-Tıp Sözleşmesi**'dir (Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine; Oviedo, 1997) (6).

Bu sözleşmeyi imzalayan Avrupa Konseyi üyesi devletler ve öteki devletler (ve Avrupa Topluluğu) biyoloji ve tıbbın uygulanması bakımından, insan onurunun güvence altına alınması ve bireyin temel haklarının korunması için önlemler alınması gerektiğine; biyoloji ve tıbbın kötüye kullanılmasının, insan onurunu tehlikeye sokacak eylemlere neden olacağı gerekçesiyle karar vererek sözleşmede dile getirilen konuları kabul etmişlerdir.

Sözleşmenin 16. maddesi "üzerinde araştırma yapılan kişilerin korunması" ile ilgilidir. Onam verme yetisine sahip kişiler üzerindeki araştırmalar: Sözleşme uyarınca, onam verme yetisine sahip kişiler üzerindeki araştırmalar ancak aşağıdaki koşulların karşılanması durumunda yapılabilir (Madde 16) (6):

- İnsanlar üzerindeki araştırmayla aynı etkinliğe sahip başka bir seçenek bulunmamalıdır;
- Söz konusu kişi tarafından alınabilecek riskler, araştırmanın potansiyel yararları ile orantısız olmamalıdır;
- Araştırma projesi, bilimsel değerinin bağımsız olarak incelenmesi ve etik kabul edilebilirliğinin çok disiplinli olarak gözden geçirilmesinden sonra yetkili makamlar tarafından onaylanmalıdır;
- Araştırmaya katılan gönüllüler, hakları ve korunmalarını amaçlayan yasal önlemler konusunda bilgilendirilmelidir;
- Gönüllünün özgür, açık ve özel onamı alınmalı ve belgelenmelidir. Söz konusu onam herhangi bir zamanda özgürce geri alınabilmelidir.

Onam verme yetisi olmayan kişiler üzerinde araştırma: Sözleşme, araştırma için onam veremeyen kişilerin korunması için ek önlemler belirlemiştir (Madde 17). Araştırma için onam verme

yetisi olmayan kişiler üzerindeki araştırmalar ancak yukarıdaki koşullara ek olarak (Madde 16) aşağıdaki koşulların tümünün karşılanması durumunda yapılabilir:

- Araştırmacının sonuçları, gönüllünün sağlığına gerçek ve doğrudan bir yarar sağlama potansiyeline sahip olmalıdır,
- Aynı etkinliğe sahip bir araştırmanın onam verme yetisine sahip kişiler üzerinde yürütülmesi olanağı bulunmamalıdır yani onam verebilecek durumdaki kişilerle yapılan çalışmadan eşdeğer sonuçlar alınabiliyorsa, onam veremeyenler araştırmada gönüllü olamaz,
- Gerekli yetki, yasal temsilci ya da yasalar tarafından belirlenen bir makam, kişi ya da kurum tarafından özel ve yazılı olarak verilmiş olmalıdır,
- İlgili kişi, araştırmaya katılmaya itiraz etmemelidir (6).

**Dünya Tıp Birliği'nin Helsinki Bildirgesi** gönüllüleri kapsayan biyomedikal araştırmalarda doktorlara yol gösteren tavsiye kararları ile ilgilidir. Klinik araştırmalar etiğinin temel taşı olarak kabul edilen Helsinki Bildirgesi'nin yedinci ve son revizyonu 2013 yılında Forteleza'da yapılan 59. Genel Kurulda kabul edilmiştir. Araştırma projelerinde çeşitli azınlıklar, kadınlar ve çocukların yeterince yer almaması ve bu grupların araştırma sonuçlarından yeterince yararlanamaması nedeniyle bu grupların araştırmalara yeterli erişim imkânının sağlanması konusu 2008 yılında revize edilen bildirgeden sonra tekrar vurgulanmış ve 2013 revizyonunda daha da açık hale getirilmiştir (7).

Helsinki Bildirgesi Madde 28 ve 29 aydınlatılmış onam almak ile ilgili olup; onam verme yeterliği olmayan kişilerde araştırma yapabilmek koşullarını belirlemiştir (7);

*28. Bilgilendirilmiş olur verme yetisine sahip olmayan bir gönüllü aday söz konusu olduğunda, hekim bu kişinin kanunî temsilcisinden olur almak zorundadır. Bu bireyler; ilgili araştırmacının gönüllü aday tarafından temsil edilen bir grubun sağlığını ilerlettiği, bilgilendirilmiş olur verme yetisine sahip gönüllülerle gerçekleştirilemediği ve araştırmacının gönüllüye sadece en az derecede risk ve sakınca getirdiği durumlar dışında, kendilerine fayda sağlaması ihtimali olmayan bir araştırmaya dahil edilemez.*

*29. Bilgilendirilmiş olur verme yetisine sahip olmayan bir gönüllü aday, araştırmaya katılma kararı hususunda olur verebiliyorsa; hekim, kanunî temsilcinin onayına ek olarak gönüllünün onurunu da almak zorundadır. Gönüllü aday ret kararı vermiş ise buna saygı duyulmalıdır.*

**Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (2013) Madde 6'da Çocukların araştırmaya iştirak etmeleri** ile ilgili olup aşağıdaki gibidir (8);

*Araştırma konusunun doğrudan çocukları ilgilendirdiği veya sadece çocuklarda incelenebilir klinik bir durum olduğu ya da yetişkin kişiler üzerinde yapılmış araştırmalar sonucu elde edilmiş verilerin çocuklarda da geçerliliğinin kanıtlanmasının zorunlu olduğu durumlarda, araştırma gönüllü sağlığı açısından öngörüle-*

bilir bir risk taşıyor ve araştırmanın gönüllülere doğrudan bir fayda sağlayacağı hususunda genel tıbbi bir kanaat bulunuyor ise 5. maddedeki hususlar ile birlikte aşağıda belirtilenler çerçevesinde çocuklar üzerinde araştırma yapılmasına izin verilebilir:

- Araştırılacak ürünün veya uygulamanın çocuklar üzerinde bilinen herhangi bir riskinin olmadığı hususunda genel tıbbi bir kanaatin bulunması gerekir.
- Çocuk rızasını açıklama yetisine sahip ise kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vesayet altında ise vasisinin, bilgilendirildikten sonra yazılı olarak oluru alınır.
- Çocuğun araştırmaya iştirak etmeyi reddetmesi veya araştırmanın herhangi bir safhasında araştırmadan çekilmek istemesi durumunda çocuk araştırmadan çıkarılır.
- Çocuk kendisine verilen bilgi hakkında değerlendirme yapabilecek ve bu konuda bir kanaate varabilecek kapasitede ise, araştırma ile ilgili gerekli tüm bilgiler çocuğa uygun bir şekilde anlatılır.
- Etik kurul, araştırmayla ilgili klinik, etik, psikolojik ve sosyal problemler konusunda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekim tarafından, dış hekimliği ile ilgili araştırmalarda ise çocuk diş hekimliği alanında doktora veya uzmanlığını almış bir dış hekimi tarafından bilgilendirilir ve protokol bu yönde değerlendirilir.
- Çocuklarda yapılacak klinik araştırmalarda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekimin, çocuklar üzerinde yapılacak dış hekimliği ile ilgili klinik araştırmalarda ise çocuk diş hekimliği alanında doktora veya uzmanlığını almış bir dış hekiminin araştırmanın çocuklar üzerinde yapılması hususunda müspet görüşü olmadan etik kurul bu araştırmaya onay veremez.
- Çocuklarda yapılacak klinik araştırmalar için çocukların araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak zorunlu masrafların karşılanması dışında herhangi bir ikna edici teşvik veya mali teklifte bulunulamaz (8).

## Sonuç

Çocuklarda yapılacak olan araştırmalar için özel şartlar gerekmektedir. Bunun nedeni, çocukların kendi bedenleri üzerinde yapılacak olan bir işlem konusunda karar verme kapasite ve yetkilerinin bulunmaması, haklarını ve çıkarlarını tek başlarına savunamayacak olmalarıdır.

### Çocuklar üzerinde bir araştırma yapabilmek için;

- Araştırma ile bilime önemli bir katkı yapılacağı öngörülmesi,
- Araştırma sadece çocuklarda yapılabilir nitelikte olmalı,
- Risk/yarar dengesi kabul edilebilir düzeyde olmalı,
- Yazılı bilgi verilmeli,
- Aydınlatılmış onam alınmalı,

- Onam için yeterli süre verilmeli,
  - Araştırmadan dilediğinde hiçbir gerekçe göstermeden çekilebilmeli ve bundan dolayı tedavi süreci etkilenmemeli/ çocuk zarar görmemeli,
  - Onam, araştırma yürütücüsü tarafından alınmalı.
- Yeni bir tedavinin çocuklar üzerinde uygulanması veya onlar üzerinde gerçekleştirilecek araştırmaların etiği çeşitli yönleriyle değişik ortamlarda tartışılmaktadır. Araştırma yapanlar şunu bilmelidirler ki araştırma, aile, vasi ve çocuklarla yapılan bir ortaklık işidir. Çocuklar üzerinde yapılan bir işlem değildir. Araştırmanın çocuk üzerine yüklediği kişisel risk, sadece işlemin riskini değil, çocuğun maruz kaldığı veya ileride maruz kalacağı sosyal, emosyonel ve tıbbi risklerin tamamını taşır. Araştırmayı yapanlar, araştırma işlemlerinin çocuk üzerinde herhangi bir duygusal veya davranış bozukluğu yapıp yapmayacağını da hesaplamalıdır. Araştırmanın bilimsel bulgularına ek olarak araştırmaya katılan bireylerdeki duygusal ve davranışsal sonuçları da dikkatle incelenmelidir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışmada finansal destek yoktur.

## Kaynaklar

- Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in paediatric patients. *Clinical and ethical considerations*. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:10-29. [CrossRef]
- Jonsen AR. The weight and weighting of ethical principles. *The ethics of research involving human subject*. Harold Y (ed). Maryland: Vanderpool Univ Publ Group, 1996:59-83.
- Mc Cormick RA. Proxy consent in the experimental situation. *Perspect Bio Med* 1974;18:2-20.
- RAMSEY P. The enforcement of morals: nontherapeutic research in children. *Hasting Center Report* 1978;8:7-9.
- Miller J. National Council on Bioethics in Human Research, Ottawa, Canada, personal communication, March 1993 in *Biomedical Issues in US Public Policy*. (<http://www.nus.edu.sg/irb/Articles/Biomedical%20Ethics%20in%20U.S.%20Public%20Policy.pdf>). [CrossRef]
- <https://rm.coe.int/168007cf98>. [CrossRef]
- [http://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=helsinki-bildirgesi-2013\[1\].pdf](http://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=helsinki-bildirgesi-2013[1].pdf). [CrossRef]
- <http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/e5a1e31511882.pdf>. [CrossRef]