

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

İYİ LABORATUAR UYGULAMALARI:
İLAÇ SEKTÖRÜNDE FAALİYET GÖSTEREN BİR
AR-GE KURULUŞUNDA VAK'A ANALİZİ

FATMA DEMİRCAN

Nisan-2012

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
İŞLETME ANABİLİM DALI

İYİ LABORATUAR UYGULAMALARI:
İLAÇ SEKTÖRÜNDE FAALİYET GÖSTEREN BİR
AR-GE KURULUŞUNDA VAK'A ANALİZİ

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Fatma DEMİRCAN

Danışman
Prof. Dr. Nigar DEMİRCAN ÇAKAR

Bolu-2012

SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE,

Fatma DEMİRCAN'a ait, "İyi Laboratuvar Uygulamaları: İlaç Sektöründe Faaliyet Gösteren Bir AR-GE Kuruluşunda Vak'a Analizi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İşletme Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir. .../.../2012

Üye (Tez Danışmanı): Prof. Dr. Nigar DEMİRCAN ÇAKAR.....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Murat ÖZCAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Rahmi YÜCEL

Yedek Üye : Prof. Dr. İsmail EROL

Sosyal Bilimler Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Gönül ÜLKER
Sosyal Bilimler Enstitüsü Müdürü

ABSTRACT

Good Laboratory Practices (GLP) is a quality management system, transferred to the acquis of the European Union upon being adopted by the European Union and developed by the Organization for European Economic Cooperation in order to provide mutual acceptance of data among countries by way of securing trustworthiness and quality of data obtained through nonclinical laboratory studies conducted for searching the effects of substances and products on health and environment, which is necessary for license, authorization and registration applications filed before the authorities in accordance with the relevant legislation for the launch of the chemical substances and the chemical products such as medications, cosmetics, pesticides, food and animal feed additives into the market. It aims at decreasing the use of animals in experiments, preventing the loss of resource and time as well as unnecessary repetitions of tests by way of mutual acceptance of data among countries, and it makes an important contribution to the protection of human health and environment, obtaining good quality and trustworthy test data, reducing public and industrial expenses and development of international trade of chemical substances and products.

In the first part of the study, Turkish drug industry and quality and the importance of quality in the drug industry are being handled. In the second part, the importance of laboratories in the drug industry, effective use of laboratories and the regulations which need to be followed for international acceptance of the data to be obtained from laboratories are mentioned. In the third part, a case analysis conducted through the survey method at an R&D institution which is active in the industry, and the statistical data regarding this study are presented and interpreted. In the fourth and last part of the study, facts obtained at the end of the study are presented, and suggestions are made especially for the Research & Development laboratories active in the drug industry as well as for the laboratories of human drugs, veterinary drugs, agricultural drugs, food and animal feed additives and cosmetic products.

Key words: GLP, quality, pharmaceutical, laboratory, research-development

ÖZET

İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLÜ), kimyasal maddelerin ve ilaç, kozmetik, pestisit, gıda ve yem katkı maddeleri gibi kimyasal ürünlerin piyasaya arz edilebilmesi için, ilgili mevzuat gereğince yetkili otoritelere yapılan ruhsat, izin, kayıt başvurularında gerekli olan, maddenin ya da ürünün sağlığa ve çevreye etkilerinin araştırılmasına yönelik klinik dışı laboratuvar çalışmalarından elde edilen verilerin güvenilirliğini ve kalitesini güvence altına alarak ülkeler arasında verilerin karşılıklı kabulünü sağlamak amacıyla Avrupa Ekonomik İşbirliği Örgütü tarafından geliştirilen, Avrupa Birliği tarafından da benimsenerek Avrupa Birliği mevzuatına aktarılan bir kalite yönetim sistemidir. Verilerin ülkeler arasında karşılıklı kabulü ile gereksiz test tekrarlarını, kaynak ve zaman israfını önlemeyi, deney hayvanı kullanımını azaltmayı amaçlar, insan sağlığının ve çevrenin korunması, kaliteli ve güvenilir test verileri elde edilmesi, kamu ve sanayisi harcamalarının azaltılması ve kimyasal madde ve ürünlerin uluslararası ticaretinin geliştirilmesinde önemli katkı sağlar.

Çalışmanın birinci bölümünde ilaç sanayisi, Türk ilaç sanayisi ve ilaç sanayisinde kalite ve kalitenin öneminden bahsedilmektedir. İkinci bölümde, laboratuvarın ilaç sanayisindeki önemi, laboratuvarın etkin kullanımı, laboratuvarından elde edilecek verilerin uluslararası kabul görmesi için uyulması gereken regülasyonlardan bahsedilmektedir. Üçüncü bölümde, sektörde faaliyet gösteren bir Ar-Ge kuruluşunda anket yöntemi ile yapılan bir vak'a analizine yer verilmiş, bu çalışma ile ilgili istatistiksel veriler ortaya konularak yorumlanmıştır. Çalışmanın dördüncü ve son bölümünde ise yapılan araştırma sonucunda elde alınan bulgular ortaya konulmuş, başta ilaç sanayisinde faaliyet gösteren Araştırma-Geliştirme laboratuvarları başta olmak üzere beşeri ilaç, veteriner ilaç, zirai ilaç, gıda ve yem takviyeleri, kozmetik ürün laboratuvarları için öneriler sıralanmıştır.

Anahtar kelimeler: İLÜ, kalite, laboratuvar, ilaç, araştırma-geliştirme

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim aileme...

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince yanımda olan, bu tez çalışmasında da yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nigar DEMİRCAN ÇAKAR'a teşekkür ederim.

Araştırmamın uygulama kısmında yardımları esirgemeyen firma yöneticilerine firma çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, beni her konuda destekleyen, bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan aileme sonsuz teşekkürler...

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum, **“İyi Laboratuvar Uygulamaları: İlaç Sektöründe Faaliyet Gösteren Bir Ar-Ge Kuruluşunda Vak’a Analizi”** başlıklı çalışmanın yazılmasında, bilimsel ve etik kurallara uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin tamamının veya bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.
30/04/2012

Fatma DEMİRCAN

İÇİNDEKİLER

ABSTRACT	iii
ÖZET	iv
İTHAF	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
GİRİŞ	1
BÖLÜM I	
1. İlaç Sanayisi ve İlaç Sanayisinde Kalite Geliştirme	3
1.1. Sektörün Tanımı	3
1.2. Türk İlaç Sanayisi	5
1.2.1. Türk ilaç sanayisi SWOT analizi	6
1.2.2. Türk ilaç sanayisinin Avrupa'daki durumu	11
1.2.3. Türk ilaç sanayisinin Dünya'daki durumu	12
1.3. Türk İlaç Sanayisinde Araştırma-Geliştirme Çalışmaları	14
1.4. İlaç Sanayisinde Kalite Geliştirme ve Önemi	15
1.4.1. İlaç ve kalite	15
1.4.2. İlaç sanayisinde uygulanan kalite sistemleri	18
BÖLÜM II	
2. İlaç Geliştirme Süreci ve Bu Süreçte Laboratuvar Kullanımı	24
2.1. İlaç Geliştirme Sürecinde Laboratuvarın Yeri ve Önemi	24
2.2. İyi Laboratuvar Uygulamaları ve Tarihçesi	26
2.3. İyi Laboratuvar Uygulamaları ve Önemi	30

2.4. İyi Laboratuvar Uygulamaları'nın Araştırma-Geliştirme Çalışmalarındaki Yeri	32
2.5. İyi Laboratuvar Uygulamaları'nın Temel Bileşenleri	33
2.5.1 Test kuruluşunun organizasyonu ve personel	34
2.5.2. Kalite güvence programı	38
2.5.3. Protokol ve standart operasyon prosedürleri	42
2.5.4. Tesisler ve kuruluşlar	45
2.5.5. Ekipmanlar, malzeme ve reaktifler	45
2.5.6. Test sistemleri	46
2.5.7. Test ve referans maddeleri	47
2.5.8. Çalışmanın planlanması ve yürütülmesi	48
2.5.9 Çalışmanın sonlanması ve raporlanması	49
2.5.10. Kayıt ve materyallerin depolanması ve saklanması	50
2.6. İyi Laboratuvar Uygulamaları Süreci	54
2.6.1. İyi Laboratuvar Uygulamaları'na başvuru	54
2.6.2. Denetleme süreci	55
2.6.3. Denetleme sonuçları ve düzeltici planların sunulması	67
2.7. İyi Laboratuvar Uygulamaları'nda Karşılaşılabilecek Güçlükler ve İzlenebilecek Yol Haritası	70

BÖLÜM III

3. İlaç Sektöründe İyi Laboratuvar Uygulamaları Konusunda Bir Vak'a

Analizi	84
3.1. Analiz Edilen Firmanın Özellikleri	84
3.2. Analize Yönelik Araştırma Yöntemi	88
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi	88
3.3.1. Örneklemin demografik özellikleri	88
3.3.2. Güvenilirlik analizi	92
3.3.3. Değişkenlerin ortalamaları ile bölüm, pozisyon, cinsiyet, eğitim karşılaştırması	93
3.3.4. Değişkenler arası korelasyon	96

BÖLÜM IV

4. SONUÇ VE ÖNERİLER	99
4.1. Araştırma Bulguları	99
4.2. Araştırma ile İlgili Sınırlamalar	99
4.3. Öneriler	100
4.3.1. Araştırma yapılan firmaya öneriler	100
4.3.2. Gelecek çalışmalara öneriler	101
 KAYNAKÇA	 102
 EKLER	
EK-1 Anket formu	107
 ÖZGEÇMİŞ	 111

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1-1. 1980-2000 yılları arasında ilaç endüstrisinde istihdam	6
Şekil 1-2. İÜU'nun değişim süreci	22
Şekil 2-1. Farmasötik Ar-GE süreci	25
Şekil 2-2. İLU'nun 5 ana öğesi	27
Şekil 2-3. Basit organizasyon şeması	35
Şekil 2-4. İncelenen belgeler ve ilişkileri	58
Şekil 2-5. Kurumlar\kişiler arasındaki iletişim	58
Şekil 2-6. Örnek inceleme: Almanya'da izleme prosedürü	69
Şekil 3-1. Uygulamanın yapıldığı firmanın organizasyon şeması	86

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1-1. Türk ilaç endüstrisinde yıllara ve mesleklere göre dağılımı	6
Tablo 1-2. İlaç sektörünün SWOT analizi	7
Tablo 1-3. İlaç sektöründe önem verilen noktalar, uygulanma sebepleri ve uygulamaların yararları	16
Tablo 2-1. Bölüm-1 (3 ay)	77
Tablo 2-2. Bölüm-2 (3 ay)	78
Tablo 2-3. Bölüm-3 (6 ay)	78
Tablo 2-4. Bölüm-4 (2 ay)	79
Tablo 2-5. Bölüm-5 (2 ay)	80
Tablo 2-6. Bölüm-6 (2 ay)	80
Tablo 2-7. Bölüm-7 (3 ay)	81
Tablo 2-8. Bölüm-8 (3 ay)	82
Tablo 2-9. İLU'nı uygulamak için proje görev tablosu	82
Tablo 3-1. Ciro büyüklüğüne göre Türkiye'de ilk 20 ilaç firması	87
Tablo 3-2. Bölüm-cinsiyet karşılaştırması	89
Tablo 3-3. Bölüm-eğitim karşılaştırması	89
Tablo 3-4. Bölüm-pozisyon karşılaştırması	90
Tablo 3-5. Yaş/pozisyon – Kıdem/pozisyon ilişkisi karşılaştırması	90
Tablo 3-6. Yaş/bölüm – Kıdem/bölüm ilişkisi karşılaştırması	91
Tablo 3-7. Yaş/cinsiyet – Kıdem/cinsiyet ilişkisi karşılaştırması	91
Tablo 3-8. Yaş/eğitim – Kıdem/eğitim ilişkisi karşılaştırması	92
Tablo 3-9. Değişkenlere ilişkin soru adetleri ve Alpha katsayıları	93
Tablo 3-10. Değişkenlerin ortalamaları-cinsiyet karşılaştırması	94
Tablo 3-11. Değişkenlerin ortalamaları-eğitim karşılaştırması	94
Tablo 3-12. Değişkenlerin ortalamaları-bölüm karşılaştırması	95
Tablo 3-13. Değişkenlerin ortalamaları-pozisyon karşılaştırması	96
Tablo 3-14. Değişkenlere ilişkin korelasyon değerleri	98

1. GİRİŞ

Sağlık, gerek bireyler, gerek kurumlar gerekse her türlü gelişmişlik düzeyindeki toplumlar için her daim önem arz eden ve güvence altına alınması gereken en temel ihtiyaçtır. Bununla beraber insanoğlu yaşam süresini ve yaşam kalitesini sürekli artırmaktadır. Fakat bu durum insanoğlunun artık daha sağlıklı yaşamasından değil bilim ve gelişmekte olan teknolojiden kaynaklanmaktadır. Sağlık teknolojisindeki gelişmeler sayesinde hastalıklara daha kolay tanı konulabilmekte ve hastalara daha çabuk tedavi uygulanabilmektedir. Yıllar önce teşhisi dahi mümkün olmayan hastalıklar bugün tedavi edilebilmektedir.

Doğal olarak bu olumlu gelişmelerin zaman ve finans konusunda yüksek maliyeti de vardır. Dolayısıyla kısıtlı kaynakların etkin biçimde kullanılması çok önemlidir.

İlaç sanayisinde maliyetlerin bu kadar yüksek olmasının temel nedeni yeni ilaç keşiflerinin son derece zaman alıcı ve masraflı bir süreç olmasıdır. Bir molekülün insanlık tarafından kullanılabilen bir ilaca dönüşmesi 10-15 yılı ve 1.3 milyar dolara varan yatırımı bulabilmektedir. Her yıl ortalama 7000 molekül ilaca dönüştürülmeye çalışılmakta, ancak bunların sadece %35'i uzun yıllar süren çalışmalar sonucu piyasaya çıkabilmektedir. Son yıllarda bu sayı daha da düşmektedir. Örneğin, Amerikan Yenilikçi İlaç Sanayi Derneği (PhRMA)'nin verilerine göre 2007 yılında sadece 23 yeni ilaç onaylanmıştır. 2009 yılında ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilaç sayısı (biyoteknoloji ürünleri dahil) 34'tür. Bu sayı 2010 yılının ilk 7 ayı içinde 14 olmuştur. PhRMA, piyasaya çıkan 10 ilaçtan sadece 2'sinin Araştırma-Geliştirme (AR-GE) harcamalarını aşan bir gelir elde edebildiğine de dikkat çekmektedir.

İlaç sanayisinde Araştırma-Geliştirme (AR-GE) denilince birbirinin parçası olan ve birbirini tamamlayan iki faaliyetten söz etmek mümkündür. Bunların ilki yeni

bir molekülün keşfini içeren temel AR-GE çalışmaları, ikincisi ise keşfedilen molekülün laboratuvar ortamında belli aşamaları geçtikten sonra insanların yararına kullanılacak güvenli ve etkin bir ilaç olmasını sağlayan klinik araştırmalardır. Temel AR-GE çalışmaları olmadan klinik araştırma safhasına geçilemeyeceği gibi klinik çalışma olmadan da sadece AR-GE sonuçları ile bir ürün ilaca dönüştürülemez.

İlaç sanayisinde maliyetler açısından aslan payını klinik araştırmalar almaktadır. Bu sebeple klinik araştırma aşamasına geçilmeden önce yapılan tüm AR-GE ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen sonuçlardan şüphe duyulmamalıdır. Yanlış bir sonuç şirketlerin iflas etmesi dahil pek çok aksi duruma sebep olabileceği gibi hiç şüphesiz en önemli aksi durum geri dönüşü mümkün olmayan insan hayatının kaybedilmesidir.

Bu sebeplerden ötürü, AR-GE ve AR-GE'den elde edilecek verilere güvenmek çok önemlidir. İyi Laboratuvar Uygulamaları(Good Laboratory Practices; GLP; İLU) insan ve hayvan sağlığı, zaman, maliyet ve kaynakların tasarrufu, verilerin kalitesinin artırılması, verilerin karşılıklı kabulü açısından ele alınmalı ve üzerinde dikkatle durulmalıdır. Bu çalışmanın amacı, üzerinde önemle durulması gereken bu hususları net olarak ortaya koymak ve bunların sanayide nasıl uygulanabileceğini göstermektir.

BÖLÜM I

1. İLAÇ SANAYİSİ VE İLAÇ SANAYİSİNDE KALİTE GELİŞTİRME

1.1. Sektörün Tanımı

İlaç sanayisi, beşeri ve veteriner hekimlikte tedavi edici, koruyucu ve besleyici olarak kullanılan sentetik, bitkisel, hayvansal ve biyolojik kaynaklı kimyasal maddeleri farmasötik teknolojiye uygun olarak, bilimsel standartlara göre belirli dozlarda basit veya bileşik farmasötik şekiller haline getiren ve seri olarak üreterek tedaviye sunan bir sanayi dalıdır (İzmirlioğlu, 2001).İlaç sanayisi, AR-GE temelinde ilerleyen ve yüksek düzeyde denetime tabi olan bir sektördür (İlaç sektörü soruşturması ön raporu, 2008, <http://www.ieis.org.tr> , 16.08.2011’de erişildi).

Sektörün temel amacı; uluslararası ölçüde rekabet gücüne sahip, yaşam kalitesini arttırıcı ve ülke ilaç ihtiyacının büyük kısmını karşılayan ilaç sanayisinin bulunması olarak belirlenmiştir (İzmirlioğlu, 2001).

Amaçlara ulaşmak için belirlenen genel hedefler şunlardır(İzmirlioğlu, (2001)), (TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, (2008)):

- Fon yaratmak ve üretimin devamlılığını sağlamak,
- İthalat/ihracat dengesinde ülke ve sektör yararına iyileştirmeler gerçekleştirmek,
- İlaç hammaddesi üretiminde çeşitlendirme, gelişme ve uluslararası rekabette etkinlik,
- Hekim ve eczacıların katkıları ile tüketici bilincinin oluşturulması,
- Bilimsel kurumlar, devlet ve sektör işbirliğiyle AR-GE ve yeni teknoloji

geliştirme çalışmaları ile rekabet gücünü ve dünya pazarındaki payını artıracak düzeye ulaşılması,

- İlaç tüketiminde referans ve eşdeğer ilaçlar arasında sağlıklı bir denge kurulması,
- Sektörün faaliyetlerini şeffaf, istikrarlı, etkin ilaç alım koşulları, geri ödeme ve fiyatlandırma politikalarıyla sürdürmesinin sağlanması,
- Avrupa Birliği (AB) ile uyumun proaktif bir anlayışla sağlanması ve sektörün, AB ilaç endüstrisinin önemli bir parçası olması,

Hedefleri yukarıda belirtilen ve kimya sanayisi üretimi içinde yaklaşık yüzde 20'lik paya sahip olan ilaç sanayisi, yıllık 100 milyon dolar civarındaki ilaç ve ilaç hammaddesi ihracatı ve batı ülkeleri seviyesine ulaşmış yüksek teknoloji düzeyi ile Türkiye ekonomisinde dikkat çeken sektörlerden biridir (İzmirlioğlu, 2001).

İlaç endüstrisi 1984 yılında İyi İmalat Uygulamaları(Good Manufacturing Practices; GMP; İÜU) Yönetmeliği'nin yürürlüğe girmesinden günümüze kadar sürdürdüğü yatırımlarla AB ülkeleriyle kıyaslanabilir bir teknolojik düzeye ulaşmıştır. İlaç endüstrisinde, diğer Avrupa ülkelerinde olduğu gibi uluslararası norm ve standartlar uygulanmaktadır. Teknoloji ve kalite standartlarının uluslararası düzeyde olması gerekli ve zorunlu bir ön koşuldur (Kanzık, 2002).

Bugün dünyada az sayıda ülkede Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün kurallarına uygun çalışan ilaç endüstrisi mevcuttur. Türkiye ilaç endüstrisi çok özel üretim teknolojisi gerektiren ürünler (biyo-teknoloji vb.) dışında her türlü ürünü üretebilecek teknolojik düzeye ulaşmıştır (TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

1.2. Türk İlaç Sanayisi

Sağlık Bakanlığının verilerine göre Türkiye’de 84 ilaç üreticisi, 12 hammadde üreticisi ve 38 adet de ithalatçı olmak üzere 134 firma ilaç sanayisinde faaliyet göstermektedir. Bu kuruluşlardan Sosyal Sigortalar Kurumu İlaç ve Tıbbi Malzeme Sanayisi Müessesesi ve Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Milli Savunma Bakanlığı Ordu İlaç Fabrikası kamu sektörüne, diğerleri özel sektöre aittir. Sektörde faaliyet gösteren 37 yabancı sermayeli firmadan 9 adedinin, Türkiye’de üretim tesisleri mevcuttur. Diğerleri ilaçlarını fason üretimle ve/veya ithal ederek piyasaya sürmektedirler (Kanzık, 2002).

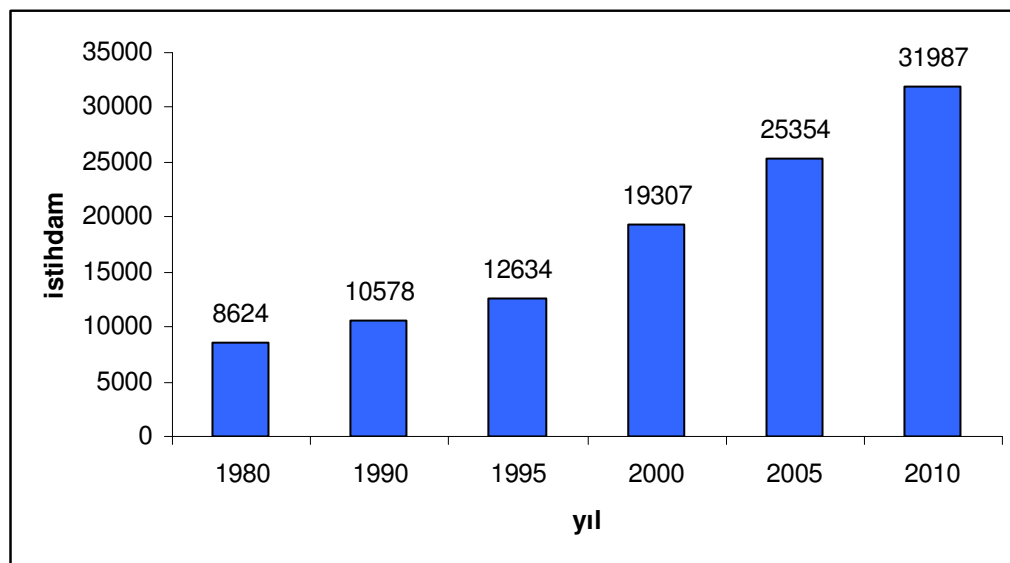
İlaç sektöründe coğrafi dağılım incelenecek olursa, alt yapının daha uygun oluşu, ambalaj malzemeleri ve teknik personelin teminindeki kolaylıklar, ulaşım ve iletişim imkanları, sağlık kuruluşlarının Marmara Bölgesi’nde yoğunlaşması gibi faktörler sanayinin büyük bir bölümünün İstanbul, Kocaeli, Tekirdağ illerinde yoğunlaşmasına sebep olmuştur (Kanzık, 2002).

İmalat sanayisinde, kimya sektörünün kapsamında yer alan ilaç endüstrisinin varlığı, ülkede halk sağlığının korunmasının yanında ekonomik ve stratejik açıdan da büyük önem taşımaktadır. Üretim yapan bir ilaç endüstrisine sahip olunması; istihdamı, katma değeri, yatırımları ve ihracatı ile ekonomik açıdan; olası bir ambargo, harp, epidemik ve pandemik hastalıklar gibi olağan dışı durumlar karşısında ülkenin ilaç ihtiyacını karşılayacak yapıda olması nedeni ile de stratejik açıdan kazanç sağlar (TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Türkiye ilaç sanayisinin son 30 yılda istihdamda %124, yüksek eğitim görmüş personel sayısında ise %679 artış sağlaması önemli bir gelişmedir (Şekil 1). Sektörde yüksek eğitim almış personel oranı diğer endüstri sektörlerinden daha yüksektir. 2000 yılı itibariyle yüksek tahsilli personel oranı %46 düzeyindedir. İleri ülkelerde ilaç endüstrisinde karşılaşılan duruma benzer şekilde Türkiye’de de ilaç sektöründe yüksek teknolojiye uyum sağlayacak yüksek eğitim görmüş personel istihdamı artmakta ve buna bağlı teknik bilgi düzeyi yükselmektedir (Kanzık, 2002).

Tablo-1-1. Türk ilaç endüstrisinde yıllara ve mesleklere göre dağılımı(Kanzık, 2002).

Meslek grupları	Kişi sayısı 1991	Kişi sayısı 2000	10 yıllık değişim (%)
Eczacı	378	687	82
Kimya mühendisi	355	819	130
Kimyager	149	626	320
Doktor	128	331	158
Biyolog	154	839	445
Diğer mühendis	140	959	585
Toplam	1304	4261	226
Tüm istihdam	14034	19307	37



Şekil 1-1. 1980-2010 yılları arasında ilaç endüstrisinde istihdam
(İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası)

1.2.1. Türk ilaç sanayisi SWOT analizi

Son 50 yıl içinde önemli bir gelişme ve modernleşme gerçekleştiren sektörün fiziksel ve teknolojik altyapısındaki güçlü bir konuma, kalitesinde dünya standartlarına ulaşılmış olmasına ve dinamik bir iç pazara sahip olmasına rağmen, çok hızlı gelişen Tıp, Eczacılık ve Biyolojik Bilimlerle bağlantılı yeni teknolojilere adapte olmakta zorluklar yaşanmaktadır. İlaç endüstrisinin yüksek düzeyde yeni teknolojiler kullanan AR-GE yoğunluklu global yapısı, sektörü çok hızlı yenilenme ve AR-GE ağırlıklı yatırımlara zorlamaktadır. Tüm bu oluşuma karşın; toplumdaki sağlık ve yaşam kalitesindeki bilinçlenme, ilaç araştırmalarında sınırlı da olsa bazı ilaçların klinik çalışmalarının yurtiçinde yapılmasında görülen gelişmeler, eşdeğer ilaçların

geliştirilebilmesine imkan tanıyan yasal ve teknik altyapının varlığı, sağlık sigortasının tüm nüfusa yaygınlaştırılması ve sağlık alanında reform hedef ve çabaları, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurulu (TÜBİTAK) Vizyon 2023 teknoloji projesinde öngörülen AR-GE modelinin teşviki ve bu konuda yönetimlerin kararlı olmaları durumunda gerçekleşme olasılığı, rekabet gücünün artmasında değerlendirilmesi gereken fırsatları oluşturmaktadır (TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

9. Kalkınma Planı'nda yapılan değerlendirmeye göre sektörün güçlü ve zayıf yönleri ile fırsatlar ve tehditler(SWOT; Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) Şekil 1-2'de belirtilmiştir (TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Tablo 1-2. İlaç sektörünün Swot analizi,
(TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008)

<p>Güçlü yönleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uluslar arası standartlarda klasik üretim teknolojisine, sistemlerine ve üretim kapasitesine sahip olunması • Kalifiye iş gücüne sahip olunması • Pazarda gerçekleşen güçlü büyüme eğilimi • Modern ilaç üretimi ve kontrolünde 55 yıllık deneyim 	<p>Zayıf yönleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yeni teknolojilerin kullanılmaması ve yeni ilaç için AR-GE yapılamaması • Rekabet gücünde yetersizlik • Ulusal kuruluşların önemli bölümünün aile şirketi yapısında olup tam kurumsallaşmamış olması • Devletin pazara müdahalesinin ve sağlıksız rekabetin yoğun oluşu • Araştırmacı ve uzman personelin kritik sayının altında oluşu • AR-GE olanaklarının bir program ve strateji içinde geliştirilememesi
<p>Fırsatlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sağlık hizmetlerinin yeniden yapılandırılması ve sağlık sigortasının tüm nüfusa yaygınlaştırılması ile tek kurum bünyesinde toplanması • Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun kurulacak olması • İlaçta AR-GE alanında klinik çalışmaların ülkemizde yapılabilmesi • Kamu ilaç alımlarında beklenen optimizasyon • AB mevzuatına uyumda alınan önemli mesafe • Yabancı yatırımların özendirilmesindeki gelişmeler • Ekonomide olumlu ve istikrarlı gelişme • Türkiye-AB arasında paralel ticaretin müzakere sürecinde kabul edilerek başlatılma olasılığı 	<p>Tehditler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dünyada bilim ve teknolojiye üstel artış ve fon oluşturamayan sektörün AR-GE'ye kaynak ayıramaması • Bütçe imkanlarının ve halkın alım gücünün kısıtlı oluşu • Kredi maliyetlerinin dış rekabete oranla yüksek oluşu • Yüksek eğitim ve öğrenimin 21.yüzyıl gereksinimini karşılayamaması ve beyin göçü • Küreselleşme etkileri ile yurtdışı firmalarının pazara penetrasyonlarında artış • Devletin AR-GE plan ve programlarının sanayi ve üniversite arasında bir sinerji yaratmaması

Dünya ilaç pazarlarında çok önde olmayan ülkelerin yönetimlerinin doğru politikaları ve akılcı, yapıcı destekleri ile bu alanda önemli gelişmeler sağlamış ülke sayısı azımsanmayacak boyuttadır. Hindistan, Çin, İsrail, Tayland gibi ülkeler dünya pazarlarında akılcı ve istikrarlı ilaç ve AR-GE politikaları ile önemli rekabet gücüne ulaşmışlardır (TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

İlaç sektörü 1995-1998 dönemini önemli ve hızlı değişimlerin baskısı altında geçirmiştir. Mevzuatta sıkılaştırılan kurallar, devletin fiyat ve pazara müdahalelerinin artması, iç ve dış pazarda yaşanan aşırı rekabet, ilaçta patent korumasının kabul edilmesi, ülke genelinde yaşanan olumsuz ekonomik koşullar, ihracatta düşüşler ve ithalatta yaşanan artışlar kamu ilaç alımı ve ödemelerindeki sorunlar sektörün dönemi zarar içinde geçirmesiyle sonuçlanmış, planlanan ve beklenen atılım ve yatırımlar gerçekleştirilememiştir (İzmirlioğlu, 2001).

Sektörde yaşanan sorunlar ana hatları ile aşağıdaki gibi özetlenebilir (Tarcan, Top, 2004):

- Sektörün dış pazarlardaki rekabet gücünde gelişme olmamıştır.
- Fon yaratılamaması nedeniyle teknolojik yatırımlar istenen düzeyde gerçekleştirilememiştir. Türk ilaç sanayisinin geleceği için büyük önem taşıyan yeni ilaç keşfi ve yeni teknolojilerle özellikle biyo-teknoloji ile ilgili girişimler başlatılamamıştır.
- Türk ilaç endüstrisinin özelliklerine ve içinde bulunduğu koşullara bağlı olarak yeterli ve güçlü bir sermaye yapısı oluşmamış ve bu nedenle sanayi esas olarak sadece Türkiye pazarına sıkışmıştır. Genel ciro içinde dış pazarların payı küçüktür. Türk ilaç endüstrisinin sadece Türkiye pazarı ile sınırlı kalması diğer birçok pazarda iş yapan firmalara karşı rekabet gücünü azaltmaktadır. İlaçların fiyatlandırma ve geri-ödeme sistemleri sürekli tartışma konusu olmaktadır. Bir taraftan, hükümetler sağlık harcamaları konusunda duyarlılık göstermekte ve ilaç harcamalarını kısıtlamayı bütçe hedeflerine ulaşmada en kolay araç olarak görmektedirler. Diğer taraftan, ilaç sanayisi araştırma ve geliştirme üzerine yaptıkları yatırımların yeterince ödüllendirilmesini

istemekte ve hastaların (ve hekimlerin) yeterli tedavi seçeneğine sahip olmaları gereğini savunmaktadırlar.

- Türkiye’de fiyatlar üzerinde kamu müdahalesinin olduğu nadir alanlardan birisi de ilaç sektörüdür. 1262 sayılı ilaç yasasının 7. maddesi gereği, ülkemizde ilaç fiyatları Sağlık Bakanlığı’nın denetimindedir. Bakanlık bu denetim yetkisini fiyatlandırmanın esaslarını belirleyen ve Bakanlar Kurulunca yayınlanan Fiyat Kararnamelerine dayanarak yerine getirmektedir. Reçetesiz satışı Bakanlıkça onaylanan ilaçların fiyatlandırılması üreticiler tarafından serbestçe yapılabilmelidir. Bu alandaki rekabet bu kategorideki ilaç fiyatlarının dengede kalmasında en önemli faktör olacaktır.

Türkiye’nin ilaç sektöründe dünya pazarlarında rekabet düzeyi yüksek bir konuma gelebilmesi; yeni teknolojilere özellikle biyo-teknolojiye uyum sağlanması, teknoloji geliştirmesi, AR-GE faaliyetlerinin özellikle geleceğin ilaçlarına dönük olarak planlanması ve yönlendirilmesi ve ticari değeri olan çıktılara ulaşılabilmesi ile mümkündür. Bugün için, özellikle inovatif çalışmalar göz önüne alındığında ilaç endüstrisi ve üniversiteler arası ortak projelendirme çalışmalarının istenilen biçimde ve yeterlikte olduğunu söylemek mümkün değildir. Bunu aşmanın başlıca yolu, her iki tarafın harcadığı emek, zaman ve fonları akılcı biçimde bütünleştirip sonuç üreterek, kullanılabilir yeni ürünlere dönüştürmeyi planlamaktan geçmektedir. Dolayısıyla birbirinden habersiz veya sinerjisi olmadan yürütülen araştırmalar yerine, endüstride kullanılabilirliği yüksek çalışmaların yürütüldüğü, projelendirildiği ortak faaliyetlere yönelmek ekonomik yararlar sağlamak bir zorunluluktur (TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Biyo-teknoloji ve yüksek teknoloji ürünlerinin ülkede geliştirilebilmesi için bu alandaki AR-GE projeleri AB’de olduğu gibi özel teşviklerle özendirilmelidir. Üniversite/ Endüstri/AR-GE şirketleri işbirliği ve teknolojik gelişim derinleştirilmeli ve özendirilmelidir. Yasal düzenlemesi tamamlanan teknoparkların aktivitelerinin hızla artırılması, yönetimin öncelikli hedefleri ve takibi içinde olmalıdır. 12.03.2008 tarihinde yayımlanan ve 01.04.2008 tarihinden itibaren yürürlüğe giren “Araştırma ve Geliştirme

Faaliyetlerinin Desteklenmesi Hakkında Kanun”, AR-GE faaliyetlerinin desteklenmesi açısından çok önemlidir (TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Türkiye, üretim ve kalite standartları, teknolojisi ve kurulu kapasitesi açısından çok gelişmiş bir ilaç endüstrisine sahiptir. Üretilen ürünlerin, sağlığın ve yaşam kalitesinin devam ettirilebilmesi açısından vazgeçilemez oluşu, sektörü stratejik bir konuma taşımaktadır. Sektörde, sağlıkta değişim projesi paralelinde 2004 yılından günümüze önemli ve köklü değişiklikler yaşanmış, ruhsatlandırma, geri ödeme ve fiyatlandırma gibi sektörün rekabet gücünü ve verimliliğini etkileyen ve ilaç pazarının şekillenmesinde doğrudan ve etkin rol oynayan mekanizmalar yeniden düzenlenmiştir. Ancak bu değişimler, kamunun ve sektörün beklentilerini dengeleyen bir yaklaşımla ele alınmamış ve sektörün uzun vadeli planlama yapmasına imkan vermeyecek şekilde kısa sürelerle revizyonlara tabi tutulmuştur(TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Türk ilaç sektörünün rekabet gücünün ve verimliliğinin artırılması, öngörülebilir ve sürdürülebilir istikrarlı bir “ilaç politikasının” oluşturulması ile mümkündür. Bunu gerçekleştirebilmek için(TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008):

- Devlet politikaları saptanırken, toplum sağlığı ve sektörün toplum sağlığına etkisi açısından sektörün stratejik önemi ve değeri dikkate alınmalı,
- Yüksek teknoloji kullanması, katma değeri ve ihracat potansiyelinin yüksek oluşu nedeniyle öncelikli sektörler kategorisinde değerlendirilmeli,
- Ekonomik hedefler çerçevesinde kamu-özel ortak çalışmalarıyla kamunun piyasaya müdahalesinin sınırları saptanmalı; şeffaf, kesintisiz ve uzun vadede uygulanabilir sistemler oluşturulmalı,
- Dış ticaret hedef ve stratejileri doğrultusunda sektör politikaları belirlenmeli,
- Üretimin artmasını, çeşitlendirilmesini, teknolojik gelişmeyi sürdürmesini ve yeni ilaç AR-GE çalışmalarına başlanabilmesini teşvik edici stratejiler geliştirilmeli,
- İnsan kaynaklarında ihtiyacın karşılanması ve yenilikçi bilimsel ve teknolojik niteliklerin yükseltilmesi için stratejiler ve hedefler belirlenmelidir.

İlaç endüstrisinin geleceği ve rekabet düzeyini koruyabilmesi ve geliştirebilmesi ve çok hızla gelişen ilaç teknolojisine ve regülasyonlara ayak uydurabilmesi ve sektörün vazgeçilemez gelişme unsuru haline gelen AR-GE'de yeterli ivme kazanabilmesi için yıllık yatırımın bugünkü düzeyin 3-5 katına çıkması gerekmektedir. Son yıllarda yapılan yatırım sayısı 8 olup bunun 5'i yerli sermaye tarafından gerçekleştirilmiştir. Yabancı sermayenin ülkemizde doğrudan yatırımları cazip bulmaması olgusu aynen ilaç sektörüne de yansımıştır. Son yıllarda mevcut yerli kuruluşların yabancı sermaye tarafından önemli ölçüde satın alınması bu gerçeği doğrulamaktadır(TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Ülkemizin bulunduğu coğrafya, nüfus, yetişmiş insan gücü ve ulaşım ve belirli ölçüde alt yapı olanakları, ucuz işgücü; yabancı sermaye için tercih nedenleri olabilecek unsurlar olmakla beraber doğrudan yatırım koşulları cazip bulunmamaktadır. Vergi uygulamalarında yatırım indirimlerinin kaldırılması, özellikle ilaç endüstrisi gibi sadece başlangıç yatırımları ile yetinmeyerek ve hızlı teknolojik gelişmeye ayak uydurmak zorunda oluşu nedeniyle yatırımların ve yenilenmenin sürekli olduğu sektörde olumsuz etkiler doğurmuştur. Endüstrinin talebi, teşviklerin bölgesel ve sektörel olarak düzenlenmesidir. Öte yandan orta ve uzun vadeli yatırım kredisi imkanlarının çoğaltılması ve uygulamaların net, şeffaf ve belirgin olması yatırımların olumlu yönde gelişmesine neden olacaktır(TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

1.2.2. Türk ilaç sanayisinin Avrupa'daki durumu

Yerli ilaç endüstrisi globalleşen, teknik kuralların giderek arttığı ve bu kurallara uyma maliyetinin yükseldiği, rekabetin güçleştiği bir iklimde Türk İlaç Sanayisi, hem iç hem de dış pazarlarda başarılı olabilmek durumundadır. Bu bağlamda hem teknik, hem de pazarlama yatırımları ve harcamaları yapmak, bu yatırımlar ve harcamalar devam ettirilmek zorundadır(Kanzık, 2002).

Ticarette Bağlantılı Fikri Mülkiyet Hakları (TRIPS) ve AB ile Gümrük Birliği(GB) çerçevesinde malların serbest dolaşımının teşviki yönündeki gelişmeler, ithalata getirilen sınırlamaların gevşemesi sonucu Türkiye'de pazarlama şirketlerini

kuran çok uluslu firma sayısının artmasına yol açmıştır. AB'ndeki ilaç firmaları büyük ölçüde AR-GE yatırımları yapan ve böylece hem terapötik yenilikler için yarışabilen hem de ürünlerini sürekli geliştirebilen bir yapıya sahiptir. Türkiye'nin terapötik olarak inovatör (öncü) ilaçların araştırma ve geliştirmesini finanse edecek gücü olmadığından, bu yarışmada yer alması beklenmemektedir(Kanzık, 2002).

Yerli ilaç sanayisinin üretim kapasitesi göz önüne alındığında gelecek için en olası senaryo, lisans altında üretim yanında giderek artan bir fason üretim ile özellikle biyoeşdeğerlik, İÜU, İLU gibi bazı koşulların yerine getirilmesine bağlı, jenerik ilaç üretimi olacaktır (Kanzık, 2002).

Türkiye, GB ile birlikte büyük ölçüde lisans çözümleri de yaşamaktadır. Bu bağlamda, daha önce Türkiye'de ürünlerini lisans altında pazarlayan birçok çok-uluslu firma, özellikle pazarda yeteri güce kavuşunca lisanslarını geri almakta, ya Türkiye'deki kendi ofislerinden ya da yurt dışındaki merkezlerinden doğrudan pazarda işlev görmeye başlamaktadır. Yeni Avrupa düzeninin mümkün kıldığı bu durum Türkiye'ye özgü değildir. Başta İtalya olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde bu yaşanmış ve yaşanmaktadır. Bu trend, ilaçların Türkiye'ye ithalat yoluyla giderek daha fazla girmesine yol açmıştır (Kanzık, 2002).

Görüldüğü gibi, bu yapıyla, Türkiye ilaç sanayisi büyük ölçüde dışa bağımlıdır. Diğer sektörler ile kıyaslandığında çok fazla kalifiye personelin çalıştığı ve yüksek tahsilli personel oranının % 39.7'e ulaşmasına karşın AR-GE yok denecek kadar azdır. Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışması için bile dışa bağımlıdır. Yeni ilaç geliştirme, diğer bir deyişle inovasyon bir hayaldir. İyi yetişmiş eleman bulunmasına karşın üniversitelerle yeterli işbirliği sağlanamamıştır(Kanzık, 2002).

1.2.3. Türk ilaç sanayisinin Dünya'daki durumu

Türkiye'de her ne kadar inovatif çalışmalarda yeterli düzeyde sıçrama yakalanamasa da, Türkiye ilaç pazarı ABD Doları değeri olarak son yılda %29 artmış ve son 7 yılda artışların aritmetik ortalaması %25.6 olmuştur. Türkiye'nin dünya ilaç

pazarları içinde hızla gelişen az sayıdaki pazardan biri oluşu yabancı sermayenin girişini hızlandırmış, 5 ulusal firma satın alınmış ve ithalat ile ilaç pazarlayan yabancı/yerli firmaların sayısında artışlar olmuştur. Türk Lirasının (TL) dolar karşısında değer kazanması da pazarın ABD Doları ölçeğinde büyümesini etkileyen unsurlardandır(TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Türkiye'nin dünya ilaç pazarındaki yeri 13 üncü sırada olup, 2007 toplam dünya pazarı (713.3 milyar ABD Doları) içindeki payı %1.33 olarak gerçekleşmiştir. Bu pay 2004'te %1.04 idi. On yıl içinde Türkiye'nin 10'uncu sırada yer alması beklenmektedir(TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Bu hedeflere ulaşılacak için öncelikle ülkemizde devlet ilaç politikasının oluşturulmasına ihtiyaç vardır. Dünya Ticaret Örgütü'nün, "Devlet, ilaç sektörü için belirlediği uzun vadeli hedefleri önceliklerine göre yönlendirme ve kesinlik sağlama yetkisine sahiptir. Bu hedeflere ulaşmak için belirleyeceği gerekli ana stratejiler hem kamu hem de özel sektörü kapsayan ve ilaç alanındaki temel oyuncularını içerir" şeklindeki görüşü dikkate alınmalıdır(TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Çok değişken politik ve ekonomik ortamda hem kamu hem de ilaç sektörü bugüne kadar, ancak kısa vadeli hedeflerle hareket edebilmiş ve sonuçta rekabet gücü potansiyelinin altında kalmıştır. Günümüzde gerekli olan; ilaç sektörüne bu gücü kazandıracak uzun vadeli politikaların uygulamaya girmesidir(TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

Sektörün temel yapı taşlarından olan ruhsatlandırma, fiyatlandırma ve geri ödeme gibi alanlarında yaşanmakta olan sorunların ivedilikle çözümüne ve istikrara kavuşturulmasına ihtiyaç vardır. Teknolojisi hızla değişen ilaç sektöründe süreklilik göstermesi gereken yatırımların artırılması, doğrudan yabancı yatırımların ülkemize çekilmesi, Türkiye ilaç sanayisinin varlığının korunması, gelişmesi, rekabet gücünün yükselmesi ve ülkenin sağlık hizmetlerine, ekonomiye, istihdama ve bilimsel ve teknolojik gelişmesine katkılarının ileri ülkeler düzeyine ulaşması ancak kamu ve özel

sektördeki yetkililerin ve fikir üreticilerinin ortak çaba ve gayretleriyle olacaktır (TOBB, Türkiye İlaç Sanayisi Sektör Raporu, 2008).

1.3. Türk İlaç Sanayisinde Araştırma-Geliştirme Çalışmaları

Türk ilaç sanayisi büyük ölçüde dışa bağımlı, sanayide en çok yüksek eğitilmiş personele sahip olmasına karşın bir koordinasyon sağlamaktan uzak olması nedeniyle AR-GE yok denecek kadar azdır. Türkiye’de (Kanzık, 2002);

- İlaç Endüstri’nde araştırma faaliyetlerinin çok yüksek harcamalar gerektirmesi,
- Endüstri’de kar oranlarının çok düşük olması sebebiyle araştırmaya kaynak ayırlamaması,
- Endüstri’nin araştırma için gerekli, meslek ihtisas gruplarına ve teknolojik donanıma sahip olmayışı,

nedenleriyle temel araştırma yapılamamakta, ancak formül geliştirme ve adaptasyon çalışmalarına kaynak ayrılabilir.

Üniversite-sanayi işbirliği sağlanamamıştır. Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışması için bile büyük ölçüde dışa bağımlıdır (Kanzık, 2002).

Ülkemizde AR-GE faaliyetleri için yapılan harcamaların Gayrisafi Milli Hasıla (GSMH)’ya oranı %0.4, özel sektörün bu faaliyetler içindeki payı %25 gibi son derece düşük düzeydedir. Yenilik ve icatlara dayalı, uluslararası pazarlarda rekabet gücü olan mal ve hizmet üretimi ancak kar amaçlı AR-GE faaliyetleri ile mümkündür. Üniversitelerimizde oluşmuş olan bilimsel potansiyelin özel kuruluşlar ile karşılıklı etkileşim ve işbirliği içinde bu yöne kanallandırılması ve AR-GE’ye ayrılan kamu ve özel kaynakların artırılması artık bir zorunluluktur(Kanzık, 2002).

1.4. İlaç Sanayisinde Kalite Geliştirme Yeri ve Önemi

"Kalite" kelimesi kullanıldığı yer, zaman ve şartlara göre anlam kazanan ve daima pozitif anlamda "iyi, daha iyi" fikriyle bağlantılı bir kavramdır. Kalite yalnız ilaçta değil, günlük hayatta her yerde ve her zaman aranan bir husustur. Özellikle Türkiye'nin bütün dünyaya açılmak ve ürünlerini tanıtmak istediği bu dönemde, üzerinde durulması gereken en önemli konuların başında kalite gelmektedir(Barkın, 1981).

1.4.1. İlaç ve kalite

İlaç, canlıda hastalıktan korunma, hastalığı hafifletme ve iyileştirme ve teşhiste kullanılan veya insan vücudunun herhangi bir görevini, yapısını etkileyebilen madde veya bileşiktir. Bir ilacın kalitesi her şeyden önce biyolojik etkinliği ile değerlendirilir. Buna kullanılış şeklinin basit, emin ve hoş gider olması da eklenir. Hiç kuşkusuz doğrudan doğruya insan hayatı ile ilgili olan ilaçta, kalite kavramı çok daha önem kazanmaktadır. İlaçta ikinci kalite olmaz. Bir madde ilaç ise kalitelidir. (Barkın, 1981).

TKY, Toplam Kalite Yönetimi'nin kısaltmasıdır. Toplam, müşteriye sunulan hizmet veya son üründe organizasyondaki herkesin katkısının olmasıdır. Kalite, sadece lüks veya mükemmelliğin derecesi değildir. Ticari veya endüstriyel anlamda kalite, gerekliliklere gösterilen uyum veya hedef ile uyumdur. Bu tanımlara göre kalitenin ölçülebilir olduğu söylenebilir. Organizasyondaki herkesin ortak bir kalite kavramı olmalıdır. Bu kavram oluşturulduktan sonra onu ölçmek ve yönetmek çok daha kolay olacaktır. TKY, tesadüfler sonucu oluşabilecek bir yönetim şekli değildir. TKY, insanları, sistem ve destekleyici araçları ve toplam kaliteye ulaşmayı sağlayacak teknikleri içeren süreçtir. Toplam kalite, hali hazırda veya gelecekteki iç veya dış tüm müşterilerin tüm ihtiyaçlarını karşılayabilmeyi amaçlayan değişim sürecidir. (Rowley, Sneyd, 1996)

Kalite sistemi, tasarım, üretim, ambalajlama, markalaşma ve dağıtım vb. alanların tümünü altına alan bir çatıdır. Kalite sistemlerinde önem verilen noktalar,

kalite sistemlerinin uygulanmasının sebepleri ve yapılacak olan bu uygulamaların yararları tablo 1-3’de görülmektedir.

Tablo 1-3. İlaç sektöründe önem verilen noktalar, uygulanma sebepleri ve uygulamaların yararları (Edwards, 2007 ve (Schmidt, 1999)’den adapte edilmiştir).

Önem verilen noktalar	Uygulanmasının sebepleri	Uygulamaların yararları
<ul style="list-style-type: none"> • Kalite tasarlanır ve ürünlere uygulanır. • Uygun ve dökümante edilmiş süreçlere güven sağlanır. • Üretim ve tasarım süresince yapılan şeyler dökümante edilmiş ve objektif kanıtlar sağlanır. • Kontrollü ve dökümante edilen bir süreçtir. • Yönetimin sorumluluğu ve kalite sisteminin kontrolü sağlanır. • Tasarım ve süreçlerin doğruluğu kanıtlanır. • Düzeltici ve önleyici faaliyetler için eksiklik ve yanlışların geri bildirimini sağlanır. 	<ul style="list-style-type: none"> • Müşterilerin kalite standartlarını artırmaları ve tedarikçilerini bu standartlar içinde seçmeleri • Müşterilerin akredite laboratuarlarda elde edilen verileri kabul etmeleri • Müşterilerin akredite laboratuarlara duyduğu güven 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilimselliğin, etkinliğin ve güvenilirliğin sağlanması • Tecrübe ile sorunların önlenmesi • Proses kontrol ve veriminin artması • Daha az kayıp ve tekrar • Ana sebepleri daha iyi tanımlama

Tüm bunlarla beraber kalite sistemlerinin dezavantajlı olduğu durumlar da vardır. Kompleks bir üretim ve kontrol sürecine sahip organizasyonlarda süreçleri standardize etme kolay değildir. Organizasyonların kalite sistemini kurmalarının önündeki en önemli engel organizasyonun kompleks yapısıdır. Ortaçağda yaşamış olan eczacı Paracelsus’un teoremi şudur: “Dosis sola facit venenum”. Anlamı ise, “bir şeyi zehirli yapan alınan dozudur”. Kalite sistemi bu çerçevede değerlendirilirse kabul edilebilir doz organizasyonu güçlendirirken fazlası gelişime engel olur. Bu dozu yeterli seviyede tutmak için ve tamamen veya en azından kısmen akreditasyon veya sertifikasyonun kabul edilebilmesi için çeşitli standart ve uygulamalar çok iyi harmanlanmalıdır (Schmidt, 1999).

Organizasyonun gerçekleştirilmesi planlanan işlevleri kalite yönetim sisteminin temelini oluşturur. Organizasyon, teknik cihazların yanı sıra müşteri istekleri ve uyulması gereken kanunların tümü sisteme dahil edilmelidir (Schmidt, 1999).

Kalite sisteminin kurulmasında temel noktalar bu sistemin yeni gereksinimleri karşılması ve müşterilerin kalite sistemi ile uyum sağlamaktır. Temel prensiplerden bir tanesi tüm alt birimlerin de kalite yönetim sistemine dahil edilmesidir. Çeşitli isimlendirmeler altında (EN 45001(European Norms 45001), ISO (International Standardization Organization), İLU, İÜU vb.) kalite yönetim sistemleri vardır. Bunların bazıları diğerlerine göre daha katıdır. Bunlar diğer sistemleri de kapsar fakat herhangi bir değişikliğe kapalıdır. Diğerleri ise kurallar ve farklı prosedürler uygulanması açısından daha esnektir (Schmidt, 1999).

Her mamulde olduğu gibi ilaçta da kalitenin ilk önce kullanılacak hammaddeden başladığını unutmamak gerekir. Hammaddenin kalitesine güvenebilmek için, hammadde imalatçı ve satıcıları arasında bir değerlendirme yapılmalıdır. Ancak bu değerlendirmeden sonra satın alınan hammaddenin de kontrolünü yapmak gerekir. İlaç söz konusu olduğunda kalite güvencesi çok karmaşık bir iştir (Barkın, 1981).

Kaliteyi belirleyebilmek için, ilaç sanayisinde imal edilen bir Bölümünün tümünü kontrole tabi tuttuğunuz an, o Bölümiden satışa bir şey kalmayacağı açıktır. Bunun için ilaç imalatçısı analiz numunesi almaya mecburdur ve sadece bu numuneyi inceleyebilmektedir. Örnek alınan Bölümünün homojen bir bütün olması gerekir. Başka bir deyimle, numune ana kitleyi temsil etmelidir (Barkın, 1981).

Diğer sanayi dallarında olduğu gibi bir ilacın imalatı bir modelin yani, "prototip" in tekrarıdır. İlacın etkenliği ve yararlılığını garanti etmek için, imal edilen bütün Bölümlerin sabit toleranslar içinde, prototipe eşit kalitede olmasına dikkat etmek lazımdır. İlaç imalatının tümüyle istenen kalite seviyesinde olabilmesi için alınacak önlemler İÜU altında toplanır. Bu önlemlerin imalat öncesinde, imalat sürecinde ve imalattan sonra alınması gerekir (Barkın, 1981).

Deneylerin sürekli tekrar edilmesi, verilen kararların tutarlılığının zayıflığı, ardışık sonuçların uyumsuzluğu ve zaman kaybı, çevreye de zarar veren kalitesi düşük hammaddelerden kaynaklanan sorunlar araştırmanın ve dolayısıyla ürünlerin kalitesini etkilemektedir. Düşük kalitenin maliyeti gerçekten çok yüksektir. İlaç sanayisinde,

araştırmanın başlarında elde edilen düşük standartlar, etik sorunların ortaya çıkışını hızlandırır, patentleri zayıf kılar, denetleyici ve birlikte çalışılan kurumlar ile ilişkileri zayıflatır ve ürünün pazara sunulmasını geciktirir. Düşük kalitenin maliyeti, yüksek kalitenin maliyetinden daha fazladır (Kent, Masson, Lilly, Volsen, 2004).

Kalite güvence, bir ürünün kalitesini etkileyen geniş kapsamlı bir husustur. Tıbbi ürünlerden istenilen etkinin elde edilmesini sağlayan uygulamaların tümüdür. Kalite Güvence, ürün tasarımı ve geliştirilmesi gibi bu kılavuzların kapsamının dışında kalan hususlar dahil olmak üzere tüm faktörleri bir araya getirir (WHO, 2007).

Farmasötik ürünlerin kalitesi kuruluşundan bu yana Dünya Sağlık Örgütü'nün ilgilendiği bir konudur. Kalite standartları, ilaçlarda güvenlik ve etkinlik konularında uzmanlaşma sağlamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, hastaların kaliteli ilaçlar kullanması için önemli idari ve teknik destek sağlanmaktadır. Her ülkede kontrolün tam sağlandığı, güvenilir bir sisteminin gerekliliği ortadadır (WHO, 2007).

Önceden yayınlanmış olan ve zamanla ortaya çıkan değişikliklerden dolayı revize edilen bu kılavuzlar Kalite Güvence ve Kalite Kontrol alanlarında üreticilere pek çok tavsiyelerde bulunmaktadır. Yıllar önce yapılan bu tavsiyelerin çoğu hala geçerlidir.

Üretici, ürettiği ürünün kalitesi, kullanım amacını karşılaması, pazarlama ruhsatının gerekliliklerine uyması, yetersiz güvenlik, kalite ve etkinliğe bağlı olarak hastaları riske atmayacağına dair sorumluluğu kabul etmelidir. Kaliteye ulaşma yönetimin ve firmada farklı bölümlerdeki tüm çalışanların, tedarikçilerden nakliyeyi yapanlara kadar herkesin sorumluluğundadır (WHO, 2007).

1.4.2. İlaç sanayisinde uygulanan kalite sistemleri

Kalite Güvence değişim demektir. Pek çok Avrupa ülkesi ve sağlık hizmetleri enstitülerinde kalite güvence henüz yeni bir şeydir. Yeni bir şeyi de pazarlamak, düzgün bir strateji ile sağlanır. Stratejinin temelini öncelikle değişimi tanımlamak oluşturur. Değişim stratejisini planlarken literatürlerden organizasyon gelişimi, sistem analizi,

organizasyonel sosyoloji ve psikoloji vb. konularda faydalı bilgiler bulunabilir(Vuori, 2007).

Sağlık otoriteleri, kalite güvencenin gerçekten gerekli olmadığını düşünebilirler. Bunun Amerikan icadı olduğunu Avrupa için uygun olmadığını düşünebilirler. Hatta sağlık otoriteleri kalite çalışmalarının çok fazla çeşitliliğe neden olduğunu düşündüklerinde, kalite kusurlarını tespit edebilecek etkili yöntemlerin varlığından haberdar bile değildirler. Son olarak, kalite güvencenin sağlık hizmetlerine gerçekten yarar sağladığına dair şüpheleri olabilir. Bu düşüncede olan sistemler kalite güvence sistemlerini profesyonel lüks olarak görme eğilimindedirler. Bununla beraber bu yönde yapılan çalışmaların pahalıya patlayacağını düşünürler (Vuori, 2007).

İlaç sanayisi aşağıda belirtilen düzenleyici standartlar ile çalışmaktadır(Rowley, Sneyd, 1996):

- İyi klinik uygulamaları (Good Clinical Practice, GCP, İKU)
- İyi üretim uygulamaları (Good Manufacturing Ptactice, GMP, İÜÜ)
- İyi laboratuvar uygulamaları (Good Laboratory Practice, GLP, İLU)
- ISO9000, ulusal veya uluslararası standartlar

İKU, ilaç üretiminin klinik ayağıdır, ilaçlar insanlar üzerinde denenir. İLU, ürünlerin kalite standartları ile kontrol edildiği ve kullanım amacına ve ruhsata uygun olduğunun gösteren bölümüdür. Güvenilir kaliteye ulaşabilmek için kalite kontrol ve üretimi birleştirip doğru bir şekilde tasarlayan ve uygulayan kalite güvence sistemi sağlanmalıdır. Bu süreçlerin tümü dökümanite edilmeli ve etkinliği gösterilmelidir. Kalite güvence sisteminin tümü, yeterli eğitimi almış çalışanlardan oluşmalıdır ve uygun ve yeterli bina, ekipman ve tesislerden oluşmalıdır(WHO, 2007).

Kalite sistemini şekillendirirken hiç kimse sıfırdan başlamaz. Her organizasyonun kendi kuralları ve uygulamaları vardır. Mevcut uygulamalar kalite sisteminin temelini oluşturur (Schmidt, 1999).

Günümüzde ilaç endüstrisi pek çok sebepten kaynaklanan zorluklarla mücadele

etmek zorundadır. Bu zorluklara hızla artan maliyetler, sert rekabet ortamı, bilgi ve belge fazlalığının yanı sıra entellektüel birikimin erezyona uğraması, yaşlanan nüfusla beraber uygulanan vergiler örnek gösterilebilir. Bununla beraber, anlayış, bilim ve teknolojiye ileri adımlar yeni terapötik (tedavi edici) maddelerin keşfine olanak sağlamaktadır. Sistem bu şekilde kendi dengesine kurmaktadır. (Kent, Masson, Lilly, Volsen, 2004). Fakat tüm bunlarla beraber unutulmaması gereken nokta şudur: ilaçta ikinci kaliteye yer yoktur (Rowley, Sneyd, 1996).

Kalite ve günümüzdeki iş realiteleri(kâr ve maliyet) arasında bir ilişki vardır. Yönetimin davranışını etkileyen iki unsur düzenlemelere uyum ve maliyet- kâr oranıdır. Yönetim bunların her ikisini de göz önünde bulundurmalıdır. Düzenlemelere uyum göstermeme sonucunda maliyetlerdeki artış dikkate alınmalıdır. Çünkü sadece uyumsuzluk yönetimin görüş ve kararlarını değiştirmeyi sağlamaz. Organizasyonun kendi realiteleri de dikkate alınmalıdır. Bu realitelerin kalite ile ne derecede ilişkili olduğu ve kalite sisteminin geliştirilmesinde nasıl kullanılabilceği tam anlamıyla anlaşılmalıdır. İlaç sanayisinde hedeflenen sonuca ulaşamamak sadece üretim maliyetlerinde yılda ortalama 50 milyar dolara mal olmaktadır. Bu değer araştırma ve geliştirmenin düşük veya yüksek maliyetli oluşuna göre değişebilir (Edwards, 2007).

İxU kalite sistemlerinde ve kılavuzlarda kullanılan bir kısaltmadır. “x” uygulanan kalite sistemine göre değişiklik göstermektedir. Pek çok İxU uygulaması vardır. Bu konuyla ilgili olarak İKU, İÜU ve İLU ilkelerine değinilecektir. İlaç sanayisinde uygulanan kalite sistemleri genel olarak şunlardır:

- a) İKU: İKU, ilaç üretiminin klinik ayağıdır. Tıbbi farmasötik ürünler veya ilaç olarak geliştirilmekte olan etkin maddeler kullanılarak insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, gönüllülerin haklarının, onurlarının ve mahremiyetlerinin korunması ve araştırmanın verimli, güvenilir, doğru ve uluslararası standartlara uygun nitelikte olmasının sağlanması için yürütülen uygulamalardır (Stevens, 2003).

İnsanlara ilaç uygulanarak yapılan araştırmalar, İlaç Araştırmaları Hakkında

Yönetmelik ve diğer ilgili mevzuata ve Helsinki Bildirgesinin güncel şeklinde belirtilen esaslara uygun olmak ve üç temel etik ilkeyi (adalet, insana saygı, zarar vermemek) dikkate almak zorundadır. (<http://www.ikev.org/docs/tr/gcp/gcp.htm>, 21.05.2011'de erişildi.)

b) İÜU: İlaç üreticileri, tıbbi cihaz üreticileri ve gıda üreticileri, üretim ve ürünlerinin test edilmesinde sonrasında üretilip satılabilmesi için kabul edilebilir minimum kriterleri belirleyebilmek için İÜU'nu kullanmaktadırlar. İÜU, tıbbi ürünlerin uygun şekilde üretildiği ve belirlenen kalite standartları ile ürünlerin kullanım amacına uygun olduğunu kanıtlayan düzenlemelerdir. Ayrıca tıbbi ürünlerin karıştırılmamasını ve sahtekarlığın önüne geçilmesini sağlamaktadır. En genel anlamıyla İÜU, üreticilerin ürünlerine uyguladıkları kalite sistemleri olarak da adlandırılabilir. Özel olarak ise, kullanılan yöntemlerde minimum gereklilikleri tanımlamak, ürünün üretilmesinden, işlenmesinden, ambalajlanmasından nakliyesine kadar tüm süreçlerinin nasıl kontrol edileceğini belirtmektedir. İÜU en iyi sanayi uygulamalarını temel almaktadır. Bu uygulamalar sürekli geliştiğinden ve yeni teknolojiler sanayiye entegre edildiğinden organizasyonda uygulanacak İÜU, eski uygulamalarla veya eski İÜU ile sürekli karşılaştırılmalıdır (McGraw, Hill, 1997).

Tıbbi ilaçları kapsayan İÜU ilk olarak 1893 yılında ortaya çıkmıştır. Bu kurallar, ABD Federal Düzenlemeler İlkeleri'nde yer almaktadır. 21 Code of Federal Regulations (Federal Talimatlar Kodu, CFR) Bölüm 210'da genel olarak, 21 CFR Bölüm 211'de ise bitmiş farmasotik ürünler için kurallar belirtilmiştir. Bu kanunların ışığında ABD'de farmasotik bir ürünün satılabilmesi için öncelikle İÜU kuralları çerçevesinde üretilip FDA onayından geçmelidir. İlaç İÜU sadece beşeri ilaçları değil veteriner ilaçlarını da kapsamaktadır (McGraw, Hill, 1997).

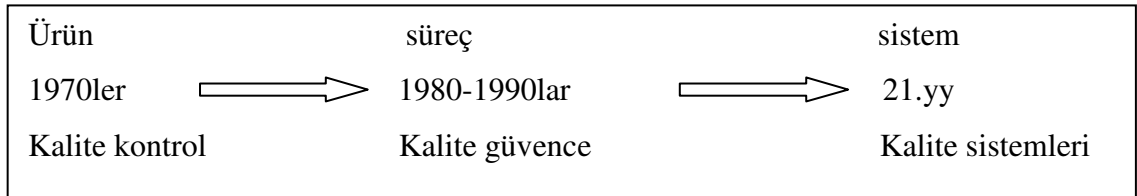
İlaç üretimi İÜU'nu 21 CFR Bölüm 820'de belirtilen tıbbi cihazlar için ve ardından 21 CFR Bölüm 110'da yiyecekler için koyulan kanunlar izledi. Bu düzenlemeler altında ABD'de ticaret yapan yerli ve yabancı ürün ve cihaz üreticilerinin ortak bir kalite güvence programına uyum göstermeleri istendi. Bu anlamda, çeşitli

spesifikasyonlar ve kontroller ile ürün veya cihazın amaçlanan kullanımını etkin ve güvenilir bir şekilde karşıladığını kanıtlaması sağlandı (McGraw, Hill, 1997).

Pek çok ülke kendi İÜU kurallarında sahiptir. Fakat bunlar FDA tarafından yayınlanan İÜU kuralları ile çok benzerdir. İÜU kurallarının çoğu cihazların ve tesislerin uygun kurulması, kabul edilmiş ve dökümanete edilmiş standart operasyon prosedürleri, bağımsız bir kalite güvence birimi ve eğitimli personel gerektirmektedir (McGraw, Hill, 1997).

İster ilaç ister cihaz olsun, FDA, üretici firmanın süreçlerini ve kayıtlarını izler, kanunlarla belirtilen kalite güvence şartları ile ters düşen durumları tespit etmeye çalışır (McGraw, Hill, 1997).

İÜU düzenlemelerinin değişen dünyasında kalitenin kapsamı da değişmektedir. İlk İÜU düzenlemeleri ürün ve kalite kontrol odaklı idi. Bir sonraki aşama süreç ve kalite güvence odaklı oldu. Şu an ise ilaç ve biyolojik ürün üreticileri kalite sistemleri modelleri ile karşı karşıyadır (Edwards, 2007).



Şekil 1-2. İÜU'nın değişim süreci (Edwards, 2007)

İÜU gerekliliklerini yerine getirmek ve yeni teknolojilere uyum sağlamakla FDA, üreticilerin yüksek kaliteli ürünler üretmesini ve üretim etkinliğini artırmalarını ummaktadır. FDA bu şekilde maliyetlerin azalacağını ve ürünlerin geri çekilmesine neden olabilecek hataların önüne geçmeye çalışmaktadır. Kalite sistemi yaklaşımı, tüm sistemde planlanan, kabul edilen, uygulanan ve gösterilen faaliyetlerin tümünün bir araya getirilmesinden sorumlu olan kalite birimini tanımlar (Edwards, 2007).

c) İLUVİOLU: FDA tarafından teklif edilen programlara ek olarak ABD'de

Çevreyi Koruma Birliği genel olarak analitik sanayi, özel olarak analitik laboratuvarlar için bir takım düzenlemeler önermiştir. Bunlardan en önemlisi İLU'dır(McGraw, Hill, 1997).

İLU yönetimi idare eden ve Çevreyi Koruma Birliği Zehirli Maddeler Bölümü'ne sunulan çoğu klinik olmayan laboratuvar çalışmaları standartlarını belirler. Bu kanunlar, 17 Ağustos 1989'da yayınlanmıştır ve Federal Kanunlar'da 40. madde, 160. bölüm, Federal kayıtlar, 54. cilt, 158. sayfada yer almaktadır. İLU diğer kanunlarla etkileşim halindedir. İLU diğer kanunları etkilerken diğer kanunlar da İLU'ndan etkilenmektedir (McGraw, Hill, 1997).

Otomasyona geçmiş laboratuvarlarda verilerin ve uygulamaların güvenilirliğini sağlamakta kullanılan sistem Good Automated Laboratory Practices (GALP, İOLU)'dir. İOLU, İLU ile aynı doğrultudadır ve İLU düzenlemelerinin pek çoğunu içerir. İLU, laboratuvar yönetimi, personel, kalite güvence, ham veri, yazılım güvenliği, donanım, test, kayıt ve tesislere hitap eder. İOLU, donanım, yazılım ve elektronik veri yönetimi üzerinde de durur. Tüm bu sistemler aynı sonucu elde etmeye yöneliktir: Süreçlerin ve ürünün uygunluğunu kanıtlamak (McGraw, Hill, 1997).

BÖLÜM II

2. İLAÇ GELİŞTİRME SÜRECİ VE BU SÜREÇTE LABORATUAR KULLANIMI

2.1. İlaç Geliştirme Sürecinde Laboratuvarın Yeri ve Önemi

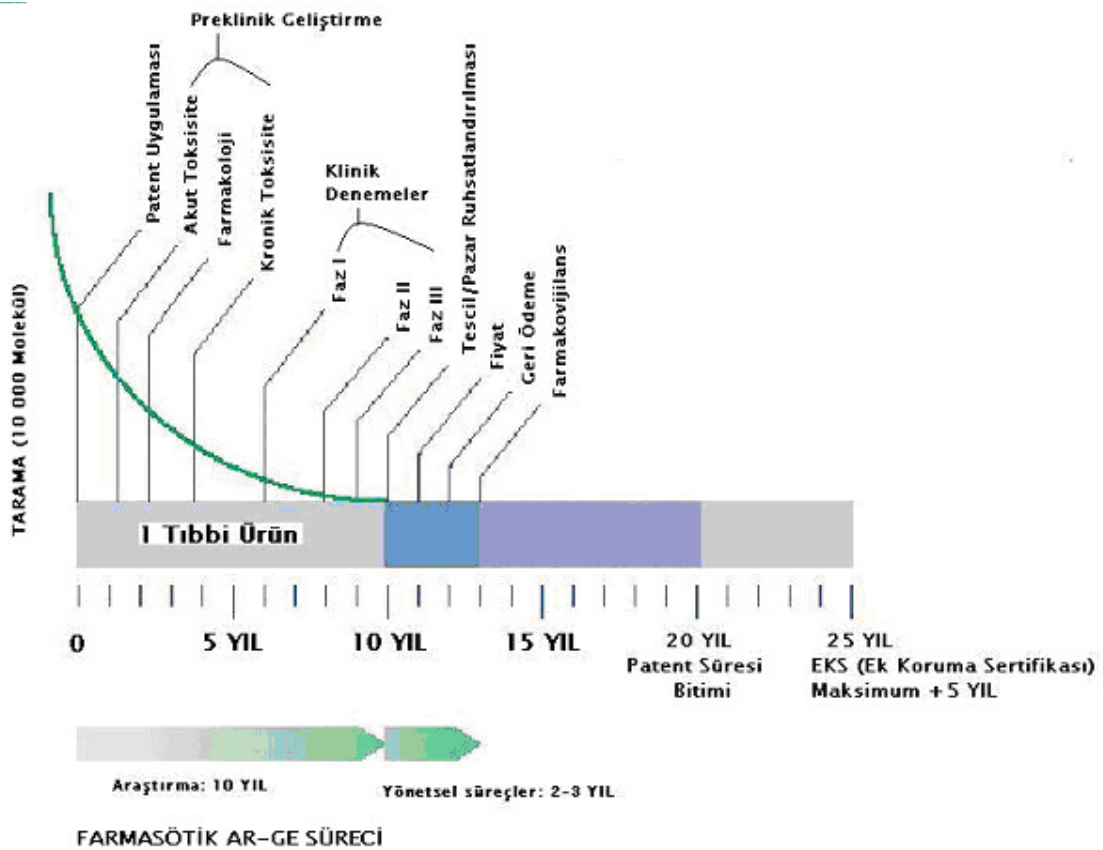
İlaç sanayisinde laboratuvarın önemini anlayabilmek için önce bir ilacın molekül aşamasından pazarlanma aşamasına kadar geçen uzun süreç incelenmelidir. Şekil 2-1’de bu süreç farklı safhalar ve bu safhaların gerçekleşme süresi açısından gösterilmektedir. Zamanın ilaç sanayisindeki önemi açısından önemle üzerinde durulmalıdır.

Tedavi edici etkiyi gösterip toksik özellik göstermemesi beklenen kimyasal moleküllerin büyük çoğunluğu ve aday ilaçlar, insanlar üzerinde rahatlıkla denenebileceklerine dair ümit verici bilgiyi hiçbir zaman vermezler. Fakat klinik öncesi çalışmalarda elde edilen veriler bileşiğin insanlarda başlangıç testleri için oldukça güvenli olduğuna işaret ederse, ümit verici farmakolojik etki gösterirse ve ticari beklentileri yüksekse sponsor Yeni ilaç araştırma başvurusunu FDA’ye sunar ve FDA’in gözetimi başlar(Baciu, Stratton, 2007).

Sponsoru şirketler, araştırma enstitüleri veya bireysel araştırmacılar olabilir. FDA sayfalarca doküman isteyerek bu süreci yönlendirir. Bu dokümanlar hazırlanır ve sürekli güncellenir. Bu dokümanlar her biri yaklaşık 500 sayfadan oluşan 28 ciltten oluşur, bu da yaklaşık 14000 sayfa demektir. Bu dokümanlar, üretim, ilaç hakkında kimyasal bilgi ve hayvanlarda uygulanan testlerin sonuçları, toksikoloji çalışmaları ve diğer klinik öncesi çalışmalar hakkında bilgi içerir. Ayrıca faz 1 çalışmaları için insanlar üzerinde yapılan ilacın metabolizması ve vücut dışına atılması vb. hakkında bilgiler

içeren protokoller de içerir (Baciu, Stratton, 2007).

İlkelere göre; FDA, yeni ilaç başvurusu kendisine ulaştıktan sonra 30 gün içinde gerekli incelemeyi yapmalıdır. Bu incelemeyi yapan takım, proje yöneticisi ve birkaç bilim adamından oluşur. Genellikle ciddi bir sorunla karşılaşmazsa FDA insanlar üzerinde yapılacak deneylere izin verir (Baciu, Stratton, 2007).



Şekil 2-1. Farmasötik AR-GE süreci

(<http://www.universitetoplum.org/text.php3?id=247>, 22.05.2011'de erişildi).

Görüldüğü üzere yeni bir ilacın ortaya çıkması için uzun süreli ve yüksek maliyetli çalışmalar gerekmektedir. Tüm bunların yanında yapılan çalışmaların boşa gitmesi riski de vardır. Ayrıca, söz konusu olan insan sağlığı olduğundan yapılan tüm çalışmalarda insan hayatını tehlikeye atabilecek her türlü uygulamanın önüne geçilmelidir. Laboratuvar çalışmaları, gereksiz yere yapılacak çalışmaların ve ortaya çıkabilecek istenmeyen durumların önceden bilinebilmesi adına tüm çalışmalara ışık tutar. Bu aşamada yapılabilecek bir hata veya gözden kaçırılan bir durum çok kötü sonuçlar doğurabilir. Bu sebepten dolayı, laboratuvar çalışmaları ilaç endüstrisinin

vazgeçilemeyecek bir ayağı, araştırmalar sırasında üzerinde önemle durulması gereken bir basamaktır.

2.2. İyi Laboratuvar Uygulamaları ve Tarihçesi

İLU, laboratuvarlarda kalite anlamına gelen çok bilinen bir kısaltmadır. İLU 1978 yılında FDA tarafından düzenlenen ve özellikle farmasotik sanayide etkili olan kurallardır. İnsan sağlığı ve çevreye zarar vermemek adına kimyasalların güvenilirliği konusunda veri elde etmek amacıyla in vitro test sistemleri uzun süredir kullanılmaktadır. Ulusal mevzuatlar bu çalışmaların İLU ile uyum içinde olmasını gerektirir (OECD, 2004).

İLU sadece kromatografik uygulamaların gerçekleştirildiği analitik laboratuvarlarda uygulanmaz. İLU sonradan insanlarda denenecek olan yeni moleküllerin güvenilirliğini kanıtlamak adına klinik ve klinik olmayan laboratuvarlarda uygulanmaktadır (McDowall, 2008). 21 CFR Bölüm 58'de; "tüm klinik olmayan laboratuvar çalışmalarını destekleyen veya desteklemeyi amaçlayan uygulamalarda ürünlerin araştırma veya pazarlama izinleri FDA tarafından düzenlenmektedir." ifadesi yer almaktadır (Danan, 2003).

Güvenlik testlerinde hayvanların kullanımının azaltılması çalışmasından dolayı, in-vivo(canlı içi) güvenlik testlerine göre in-vitro(canlı dışı) güvenlik testleri daha fazla önem kazanmaya başlamıştır. Bu gelişmeyi dikkate alan Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) İLU çalışma grubu, in-vitro çalışmaların nasıl yürütüleceğine dair kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuz, in-vitro çalışmalarda yönetim ve organizasyon için İLU prensiplerini doğru yorumlama ve uygulamayı sağlamak ve hem tesislerin hem de İLU'na ulusal olarak uyum göstermeyi kolaylaştırmaktadır (OECD, 2004).

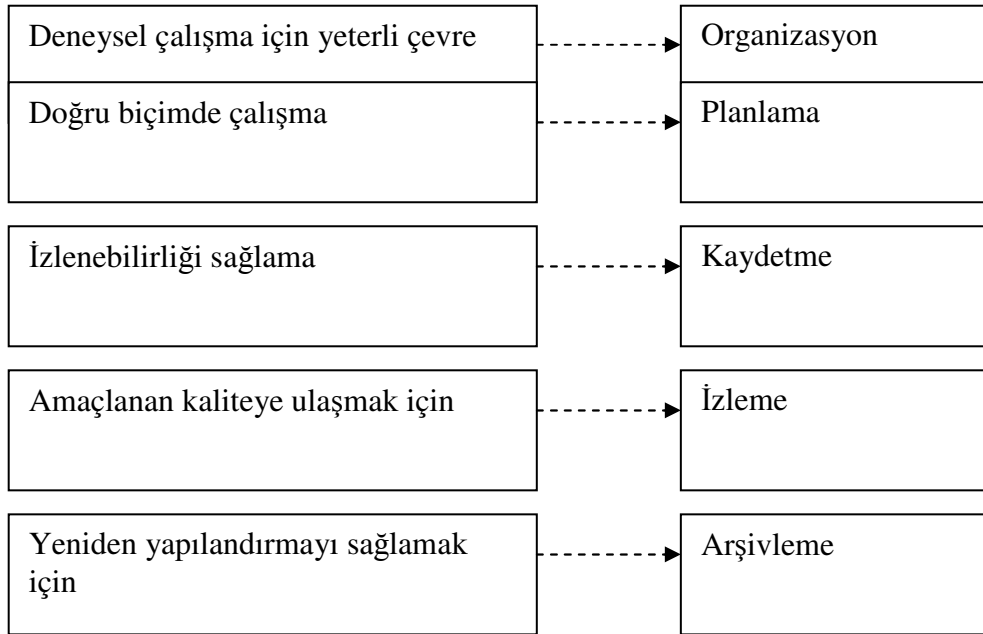
OECD, İLU ile diğer uygulamalar arasında güvenlik çalışmalarını planlama, yürütme, kayıt etme, raporlama ve arşivleme açısından pek bir fark göstermez. Bu

nedenle, İLU, in vitro çalışmaları içeren tüm klinik olmayan sağlık ve çevre güvenlik çalışmalarında uyumu sağlamak üzere izlenecek yolu tanımlayan bir kılavuzdur (OECD, 2004).

OECD'in 1997'de yayınladığı İLU İlkeleri'nde İLU şu şekilde tanımlanmaktadır: İLU, klinik dışı sağlık ve çevre güvenliği çalışmalarının planlandığı, yürütüldüğü, izlendiği, kaydedildiği, arşivlendiği ve raporlandığı organizasyon süreci ve koşulları ile ilgili bir kalite sistemidir (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001).

Farmasötik ürünlerin, pestisitlerin, gıda ve yem katkı maddelerinin, kozmetik ürünlerin, veterinerlik ilaçlarının ve endüstriyel kimyasalların ruhsatlandırılması amacıyla düzenlemelerde şart koşulan çalışmalar İLU'nun uzmanlık alanlarıdır (Handbook Good Laboratory Practice, 2009). Bu öğeleri test etmenin amacı insan sağlığı ve/veya çevreyi korumak adına bu maddelerin güvenilirliğine dair veri elde etmek ve güvenilirliği kanıtlamaktır. (OECD, 2004)

İLU'nun 5 ana ögesi vardır. Bu öğeler şunlardır (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001):



Şekil 2-2. İLU'nun 5 ana ögesi

Genel olarak İLU'nun uygulanma amaçları şunlardır (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001):

- Test Verilerinin Kalitesinin ve Güvenilirliğinin İyileştirilmesi
- İnsan Sağlığının ve Çevrenin Korunmasının Geliştirilmesi
- Çifte testlerin Önlenmesi
 - Zaman tasarrufu
 - Maliyet tasarrufu
 - Kaynak tasarrufu
 - Hayvanların korunması
- Verilerin Karşılıklı Kabulü

Kalite yönetim programları, çalışma sırasında ortaya çıkabilecek problemleri tek başına engelleyemez fakat dikkatli ve düzgün planlanmış bir çalışmayla pek çok problemin ortaya çıkmasını engeller. Araştırma maliyetlerinde ve araştırmanın tamamlanma zamanında elde edilen kazanç çalışmaların tekrar edilmesini önlemekle gerçekleşir (Briggs, Dickson, Jederberg, Still, 1999).

“İyi Laboratuvar Uygulamaları” terimi ilk olarak, hükümetlerin laboratuvarları kontrol etmeye yönelik İLU uygulamasını başlatmasından önce özel ve devlet laboratuvarlarında kullanılması ile ortaya çıkmıştır (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001).

Uluslararası kimyasal güvenlik organizasyonları arasında işbirliğini ve koordinasyonu sağlamak için OECD, FDA in kurallarını kabul etti ve üye ülkelerine GLP kurallarını tavsiye etti. 1977 ve 1978’de OECD üyeleri İLU prensiplerini gözden geçirdi ve kimyasalların test edilmesi güvenilirliğine odaklanarak İLU prensipleri ve uyumu sağlama adına bir kılavuz yayınladı ve İLU prensiplerini güncelledi (Danan, 2003).

İnsan sağlığını ve çevreyi korumak ve farklı ülkeler arasında ortak veri uyumunu sağlamak için 1986’da Avrupa Birliği, OECD’in yayınlanmış olduğu İLU uygulamalarını kabul etti ve kimyasal maddelerin test edilmesinde İLU uygulamalarını

kabul ettiğine dair yönerge yayınladı. Bu yönerge, ABD’de başka kurullar tarafından takip edilen farmasotik, kozmetik ve zirai ilaç ve endüstriyel kimyasalları içeren kimyasalları kapsamaktadır. Bu kanun her bir Avrupa Birliği ülkesinde konuyla ilgili politika ve düzenlemeler için referans noktası haline gelmiştir(Danan, 2003).

Uluslararası Uyum Konferansı (International Conference of Harmonization, ICH), Avrupa, ABD ve Japonya’daki farmasotik endüstri ile birlikte düzenleyicileri içeren başka bir büyük oluşumdur. ICH yeni ilaçlar dahil tıbbi ürünlerin güvenilirliği, etkinliği ve kalitesi hakkında teknik gereksinimlere odaklanır ve bu üç başlığın altında ilaç tescilindeki gereken konularda yol gösterir(Danan, 2003).

İLU kronolojisi aşağıda belirtilen şekilde özetlenebilir (Bulling, 2004):

- 1972 Yeni Zelanda; “Laboratuvarların Testi” Kayıt Yasası
- 1973 Danimarka; “Devlet Teknik Deneme Kurulu” hakkında yasa
- 1975 ABD; FDA uyum programı
- 1976 ABD; FDA tarafından önerilen İLU düzenlemeleri
- 1978 ABD; FDA Klinik dışı Laboratuvar Çalışmaları, İyi Laboratuvar Uygulamaları, Son Düzenlemeler
- 1978 OECD; Uzman bir İLU grubu oluşturulması
- 1979 ABD; İyi laboratuvar Uygulamaları, Sağlık Etkileri için Önerilen Standartlar
- 1981 OECD; Kimyasalların Değerlendirilmesinde Verilerin Karşılıklı Kabulüyle ilişkili OECD Konsey Kararı,
- 1981 OECD; İLU İlkeleri
- 1987 87/18/EEC sayılı AB Konseyi Direktifi (İlkeler, Üye Devletlerde uygulama, Ek gözden geçirme)
- 1988 88/320/EEC sayılı AB Konseyi Direktifi (İzleme Prosedürü, Bilgi alışverişi, Ek, gözden geçirme)
- 1989 OECD; İzleme Prosedürlerine Uygunluk için Rehber; Denetimlerin ve Çalışma Teftişlerinin Yürütülmesi için Rehber
- 1992-1997 OECD; Fikir Birliği ve Tavsiye Kararı belgeleri
- 2000 Bir Başka Ülkede Denetim ve Çalışma Teftişi Yürütme İstemi ve Yürütülmesi

2002 Çok Yanlı Çalışmaların Organizasyonu ve Yönetiminde OECD İLU İlkelerinin Uygulanması

Organizasyonda İLU uygulamalarının yürütülmesi ile elbette maliyetlerde artışa sebep olacaktır. Fakat bu maliyet ve uygulamalarda ortaya çıkabilecek zorluklardan dolayı İLU, kaçınılmaz masraflı, zorunlu ve bir yük olarak düşünülmemelidir. Herhangi bir şey ilk bakışta yararsız ya da tuhaf gözükebilir bile, bunun arkasında ne olduğunu ve bunu sistemin bir parçası haline getirenin ne olduğunu görmeye çalışmak gerekir (Bulling, 2004).

İLU uygulamasının ek maliyetleri şunlara bağlıdır (Bulling, 2004):

- Test kuruluşunun büyüklüğü ve mevcut olanakları
- Test kuruluşunun personeli
- İLU kapasitesi ve uzmanlık alanı

İLU uygulamalarının organizasyona %10-25 arasında ek maliyet getirmesinin yanında bir yandan da şu hususlardan dolayı tasarruf sağlar (Bulling, 2004):

- İletişimin iyileştirilmesi
- Çalışmaların planlanması ve organizasyonunun iyileştirilmesi
- Çalışmaların kabulü ve çifte testlerin olmaması

Her kuruluş kendi bünyesinde İLU uygulanma yollarını çizebilir çünkü İLU esnekliklidir. İLU, yüksek bir kalite düzeyine erişmek, kaliteyi korumak ve garantilemek ve kaliteyi sağlamanın ve kaliteli veri konusunda güven oluşturmanın bir aracı olarak düşünülmelidir (Bulling, 2004).

2.3. İyi Laboratuvar Uygulamaları ve Önemi

1970'lerin başlarında toksikoloji test endüstrisinin bazı üyelerinin sergilediği yasadışı davranışların sonucu olarak, FDA düzenlemeye dahil ürünlerde güvenlik testlerinin yapılmasını kapsayan düzenlemeler yayınladı (21 CFR Bölüm 58). Bu ihlaller, kayıtların tutulmaması, ham verilerin depolanmaması, nitelikli personelin

eğitim eksikliği, taşıma ve test işlemlerindeki dzensizlikler ve yapılan yolsuzluklardır. Sonuç olarak, kaliteyi ve FDA'e sunulan verilerin gvenilirliğini sağlamak için araştırma çalışmalarının kurallar bütünü halinde yürütülmesi ve bu kuralların belirlenmesi zorunluluğu ortaya ıktı(Danan, 2003).

Devlet gözlemleri sonucunda organizasyonlarda yapılan denetimlerde şu bulgulara rastlanmıştır (Bulling, 2004):

- Yeterli niteliği ya da geçmişi olmayan personel
- Laboratuvar gözlemlerinin kayıtlarında tarihler ve onaylarda eksiklikler
- Ham verilerle son raporlar arasında uyumsuzluklar
- Tedavi ve kontrol hayvanlarının uygun biçimde belirlenmemesi
- Hayvanların tartımları doğru olarak kaydedilmemesi
- Hayvanlara verilen dozajların saptanmasının zorluğu
- Bir laboratuvarında, hayvanlar içerideyken pestisit püskürtülmesi
- Aslında ölü olan hayvanlar canlı olarak kaydedilmesi
- Orijinal otopsi kayıtlarının olmaması ya da yeni kayıtlar olarak kopyalanması
- Verilen patoloji raporları ile orijinal otopsi kayıtları arasındaki elişi
- Farklı mikroskopik incelemelerden sadece ilaç lehine olan sonuçların verilmesi

Bu bulgulardan şu sonuçlara varılmıştır (Bulling, 2004):

- Deneyler kötü tasarlanmış, dikkatsizce yürütölmüş ya da doğru olmayan biçimde analiz edilmiş ve raporlanmıştır.
- Teknik personel protokole bağlılığın, doğru kayıtlar tutmanın ve kayıtların kopyalanmasının öneminin farkında değildir.
- Yönetim, verilerin kritik bir gözle incelenmesini ya da personelin uygun biçimde gözetimini sağlamamıştır.
- Araştırma çalışmalarındaki personelin bilimsel nitelikleri ve yeterince eğitimi sağlanmamıştır.
- Uygun laboratuvar, hayvan bakımı ve veri yönetimi prosedürlerinin gerekliliği göz ardı edilmektedir.

- Sponsorlar, sözleşmeli tahlil laboratuvarlarının yürüttüğü çalışmaları yeterince izlememişler.
- Firmalar, raporlardaki bilimsel verilerin doğruluğunu ve eksiksiz olmasını sistematik olarak araştırmamıştır.

Bu sonuçlara göre cevaplanması gereken sorular ise şunlardır (Bulling, 2004):

- Bu verilerin gerçek test sonuçları olduğundan, doğru ve eksiksiz olduklarından, çalışmanın gözlemlerini tam olarak yansıttıklarından nasıl emin olabilir?
- Bu test sonuçlarının birkaç yıl önce yapılmış bile olsalar doğru, gerçek ve güvenilir olduğundan nasıl emin olabilir?
- Laboratuvarın tüm etkinlikleri ve özellikleri gerçek olgularla doğru izlenebiliyor mu?

Bu düzenlemelerin amacı, hükümetin sağlıklı düzenleyici kararlar almakta kullandığı verilerin kalitesini ve bütünlüğünü sağlamaktır. Bu düzenlemeler, süreç yöneliktir ve organizasyon ve personel, olanaklar, ekipman, kuruluş işlemleri, test ve kontrol maddeleri, çalışma protokolü ve yürütme gibi konulara eğilir. Düzenlemeler, toplam olarak, toksikoloji laboratuvarlarındaki prosedür ve işleyişi kontrol eden 144 şart içerir (Bulling, 2004).

2.4. İyi Laboratuvar Uygulamaları'nın Araştırma-Geliştirme Çalışmalarındaki Yeri

“Yoğun”, “yenilikçi” ve “esnek” gibi terimler ile ifade edilen bilişim ve bilgi ekonomilerinin hızlı yükselişi ile birlikte, firmaların performansının, bilginin etkin kullanımı ile artacağı ileri sürülmüştür. Sürekli tekrar etmekten ziyade bilgiye dayalı hareket etmek giderek daha kritik bir önem taşımaktadır (Jayawarna, Holt, 2009).

AR-GE, tekrarlanan çalışmaların yürütüldüğü değil yenilikçi çalışmaların yürütüldüğü yerdir. Farklı AR-GE kuruluşlarında farklı yürütülen kalite sistemleri olabilir. Kalite sistemleri AR-GE kuruluşlarına müşterilerin beklentilerinin daha iyi

anlaşılması imkanını verir. İletişimin artmasını sağlar. Bu şekilde kompleks yapıda olan süreçler hakkında bilgi paylaşımı sağlanır (Jayawarna, Holt, 2009).

AR-GE yönetimi ve gelişimi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalarda elde edilen ortak sonuç, AR-GE kuruluşlarının değişikliklerle çok fazla karşılaştığı ve bu değişikliklere uyum sağlayabilmek için sınırlarını oldukça genişletmek zorunda olduğudur. AR-GE gibi üretim yapılmayan organizasyonlar ile üretim yapılan organizasyonlarda kalite sistemleri farklıdır (Hooper, 1990). Üretim ve AR-GE arasındaki bazı farkları belirtmiştir: hızlı ve kısa süreli, yavaş ve uzun süreli, şeffaf veya şeffaf olmayan süreçler, sorumluluklar, vb. Ayrıca, AR-GE çalışmalarının risk taşıyan, yoğun ve ilerleyiş sırası belli olmayan çalışmalardan oluştuğu da unutulmamalıdır. Tüm bu ve benzeri farklılıklardan dolayı AR-GE kuruluşlarında diğer üretim yapan organizasyonlarda yürütülen kalite sistemlerinden farklı bir kalite sisteminin yürütülmesi gerekmektedir (Jayawarna, Holt, 2009).

2.5. İyi Laboratuvar Uygulamaları'nın Temel Bileşenleri

İLU laboratuvarında kalite anlamına gelen çok bilinen bir kısaltmadır. İLU 1978 yılında FDA tarafından düzenlenen ve özellikle farmasotik sanayide etkili olan kurallardır. İLU sadece kromatografik uygulamaların gerçekleştirildiği analitik laboratuvarlarda değil, sonradan insanlarda denenecek olan yeni moleküllerin güvenilirliğini kanıtlamak adına klinik ve klinik olmayan laboratuvarlarda uygulanmaktadır (McDowall, 2008).

21 CFR Bölüm 58'de; "tüm klinik olmayan laboratuvar çalışmalarını destekleyen veya desteklemeyi amaçlayan uygulamalarda ürünlerin araştırma veya pazarlama izinleri FDA tarafından düzenlenmektedir." ifadesi yer almaktadır. Bu kanunlarda belirtilen hususlar, tesis planlama, yürütme ve raporlama safhalarını içeren tüm operasyonları ve çalışmaları içerir. Temelde 21 CFR Bölüm 58 şu noktaları içerir (Danan, 2003):

1. Test Kuruluşunun Organizasyonu ve Personel

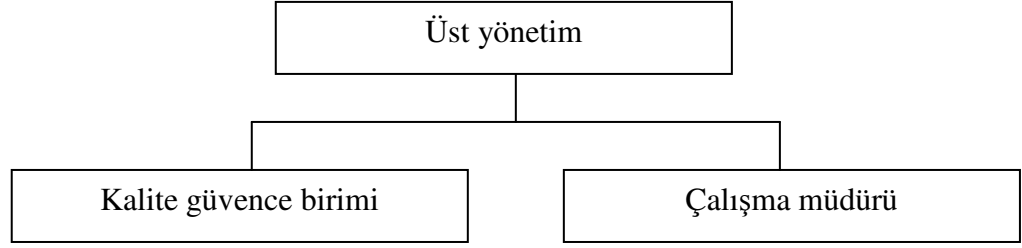
2. Kalite Güvence Programı
3. Tesisler ve Kuruluşlar
4. Cihazlar, Materyal ve Reaktifler
5. Test Sistemleri
6. Test ve Referans maddeleri
7. Protokol ve Standart Operasyon Prosedürleri
8. Çalışmanın planlanması ve yürütülmesi
9. Çalışma Sonuçlarının Raporlanması
10. Kayıt ve Materyallerin Depolanması ve Saklanması

İLU tesisinde üzerinde durulması gereken tüm bu hususlar ilerleyen sayfalarda incelenmiştir.

2.5.1. Test kuruluşunun organizasyonu ve personel

Test kuruluşunun organizasyonu ve personel, uyum çalışmalarının yürütülmesi için gereken kişi, işyeri ve işlem birimleri anlamına gelir. FDA denetlemesi sırasında ilk istenen doküman organizasyon şemasıdır. Denetleyiciler organizasyonda yürütülen çalışmaların ne şekilde ilerlediğini ve birbirleri ile ilişkilerini görmek ister. Bu sebeple organizasyon şeması çok önemli bir dökümandır (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

FDA organizasyon yapısı hakkında şartlar belirtmemektedir. Bununla beraber sorumluluklar açıkça tanımlanmalı ve personele aktarılmalıdır. FDA, hem yönetimin hem de personelin görevlerini anlamalarını ve bu görevi başarıyla yerine getirebilecekleri eğitimi almış olmalarını istemektedir. Bu nedenle, organizasyondaki yeri ne olursa olsun tüm görevlerin tanımlanmış olması önemlidir ve personelin iş tanımlarını bilmeleri ve bu işin gereklerini yerine getirmeleri ve bu işin yapıldığını kanıtlamak yönetimin sorumluluğudur. Kısacası, personelin yeterliliğini kanıtlayabilmek için çalışma kayıtlarının tutulması ve bunların periyodik olarak güncellenmesi çok önemlidir. Çok daha yeterli personel, daha iyi iş daha az hata demektir (Danan, 2003).



Şekil 2-3. Basit organizasyon şeması
(Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009)

En temel anlamda bu kişi/bölmelerin sorumlulukları şunlardır (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- Üst Yönetim : İLU'na uygunluk için toplam sorumluluk
- Çalışma yöneticisi : Bir çalışmanın yürütülmesinde İLU'na uygunluk için sorumluluk
- Kalite güvence : İLU'na uygunluğun izlenmesi

Test kuruluşunun yönetimi, bu kuruluşun İLU uygulamaları doğrultusunda organizasyonu ve işleyişi konusunda resmi sorumluluğu ve yetkisi olan kişi(ler) anlamına gelir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

Üst Yönetim şu konulardan sorumludur (Danan, 2003), (Edwards, 2008), (McDowell, 2008), (OECD, 2004), (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- Organizasyonda İLU ilkelerinin uygulanması,
- Organizasyonda yer alan kişileri sorumlulukları ile belirten organizasyon şemasının bulunması,
- Görev tanımlarının oluşturulması,
- Yeterli sayıda kalifiye elaman bulunması,
- Her bir çalışan için özgeçmiş bulunması,
- Uygun ve teknik olarak geçerli Standart Operasyon Prosedürlerinin saptanması, uygulanmasının sağlanması ve onaylanması,
- Bu konuda atanmış personel ile birlikte Kalite Güvence programının

oluşturulması ve Kalite Güvence biriminin sorumluluklarını yerine getirmesinin sağlanması,

- Her bir çalışma için en uygun nitelikte personelin seçilmesinin sağlanması,
- Çalışma planının Çalışma yöneticisi tarafından onaylanmasının sağlanması,
- Çalışma yöneticisi tarafından onaylanmış çalışma planının Kalite güvence personeline ulaştırılmasının sağlanması,
- Bütün Standart operasyon prosedürlerinin arşiv dosyalarının geçmişe yönelik olanlar da dahil olmak üzere muhafazasının sağlanması,
- Arşiv(ler)in yönetiminden sorumlu bir personel atanmasının sağlanması,
- Ana Çalışma Programının devamının sağlanması,
- Test birimi malzemelerinin çalışma gereksinimlerine uygunluğunun sağlanması,
- Çok merkezli çalışmalarda, Çalışma Yöneticisi, Baş Uzman(lar), Kalite Güvenlik Program(lar)ı ve çalışma personeli arasındaki haberleşme sisteminin oluşturulması,
- Test ve referans maddelerinin uygun şekilde tanımlanmasının sağlanması,
- Bilgisayarlı sistemlerin amaca uygunluğunun sağlanması için prosedürler oluşturularak bunların İLU İlkelerine uygun olarak geçerli, işletilir ve sürdürülebilir hale getirilmesinin sağlanması.

Çalışma Yöneticisi, klinik dışı sağlık ve çevre çalışmasının genel yürüyüşünden sorumlu bireydir. Çalışmaların İLU'na uyumu konusunda birincil derecede sorumlu olan kişidir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009). Çalışma yöneticisi, planlama, dökümantasyon, protokol ve raporların kabul edilmesi dahil yapılan çalışmaların teknik konularından sorumludur. GLP'e katılımı sağlayabilmek için kalite güvence birimi ile uyum içinde çalışmalıdır. GLP prensipleri ve uygulamaları hakkında organizasyonu çalışılan konularda başarıya götürecek yeterli deneyime ve bilgiye sahip olmalıdır. Çalışma yöneticisinin tüm kararları dökümante edilmelidir (Danan, 2003).

Çalışma Yöneticisi çalışmaların kontrolünün tek noktasıdır ve çalışmanın yürütülmesinin tamamından ve sonuç raporundan sorumludur. Bu sorumluluklar aşağıdaki faaliyetleri kapsamalıdır, fakat sadece bu faaliyetlerle sınırlı değildir. Çalışma

Yöneticisi şu konulardan sorumludur (Danan, 2003), (Edwards, 2008), (McDowell, 2008), (OECD, 2004), (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001):

- Çalışma planının ve bu planda yapılan değişikliklerin tarihli olarak onaylanması,
- Çalışma planının bir nüshasının ve herhangi bir düzeltmenin zamanında Kalite Güvence personeline olmasından ve çalışmanın yürütülmesi esnasında gerektiğinde Kalite Güvence personeliyle iletişim kurulmasının sağlanması,
- Çalışma planları ve düzeltmeler ile Standart Operasyon Prosedürlerinin çalışma personeli için hazır edilmesinin sağlanması,
- Çok Merkezli bir çalışma için çalışma planı ve nihai raporda Baş Uzman(lar)ın görevinin ve herhangi bir test birimi ve test yerinin içinde bulunduğu çalışma prosedürünün belirlenmesinden ve tanımlanmasının sağlanması,
- Çalışma planında belirtilen prosedürlerin takip edilmesinden ve çalışmanın kalitesi ve bütünlüğü hakkındaki çalışma planından herhangi bir sapmanın etkisinin değerlendirilmesinden ve belgelenmesinin sağlanmasından ve gerektiğinde düzeltici faaliyetleri uygulanmasından; çalışmanın yürütülmesi esnasında Standart Operasyon Prosedürlerinden sapmaların onaylanması,
- Elde edilen ham verilerin tamamının belgelendirilmesinden ve kayıt edilmesini sağlanması,
- Çalışmalarda kullanılan bilgisayarlı sistemlerin geçerliliğinin sağlanması,
- Verilerin geçerliliği için sorumluluk kabulünü işaret eden nihai raporu tarihli olarak imzalanmasından ve çalışmanın İLU İlkeleri'ne uygunluk kapsamını belirtilmesi,
- Çalışmanın tamamlanmasının (bitimi dahil) ardından, çalışma planı, nihai rapor, ham verileri ve destekleyici malzemelerin arşivlenmesinin sağlanması.

Personel yeterli uygulama yapmalıdır ve bu uygulamalar birbirleriyle örtüşebilir olmalıdır. Ayrıca personel çalışmanın doğruluğunu sağlamalıdır. Personel test sistemlerinin tehlikeli maddelerden izole edildiğinden emin olmalıdır. Tehlikeli maddelerin kullanımında riski minimuma indirmek için gereken önlemleri almalıdır (OECD, 2004).

Çalışma personeli, (Danan, 2003), (Edwards, 2008), (McDowell, 2008), (OECD, 2004), (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001):

- Çalışmanın yürütülmesinde yer alan tüm personel, çalışmanın kendileriyle ilgili olan kısmına ilişkin İLU ilkeleri hakkında bilgi sahibi olmak zorundadır.
- Çalışmada yer aldıkları alanlara uyumlu olarak çalışma planına ve uygun Standart Operasyon Prosedürlerine erişebilmelidir. Bu dokümanlarda belirtilen talimatlara uyumlu hareket etmek kendilerinin sorumluluğudur. Bu talimatlardan herhangi bir sapma belgelendirilmeli doğrudan Çalışma Yöneticisi'ne ve-veya mümkünse Baş Uzman(lar)a bildirilmelidir.
- Tüm çalışma personeli, ham verilerin doğru olarak ve zamanında İLU ilkelerine uygun şekilde kaydedilmesi ve bu verilerin kalitesinden sorumludur.
- Kendileri için riski azaltmak amacıyla sağlık önlemlerini uygulamalı ve çalışmanın bütünlüğünü temin etmelidir. Çalışmayı etkileyebilecek derecede çalışmalardan ayrılmalarına neden olabilecek bilinen ilgili sağlık durumları hakkında uygun kişi ile iletişim kurmalıdır.
- Ham verileri derhal, doğru olarak ve İLU uyarınca kaydetmelidir. Verilerin kalitesinden sorumludur

2.5.2. Kalite güvence programı

Çalışmanın yürütülüşünden bağımsız olan ve test kuruluşunun yönetiminin ve personelinin İLU ilkelerine uymasını sağlamak üzere tasarlanmış, tanımlı bir sistemdir (Handbook Good Laboratory Practice(GLP), 2009). Klinik olmayan laboratuarlarda kalite güvence birimi, tesislerin, ekipmanların, personelin, yöntemlerin, uygulamaların, kayıtların ve kontrollerin İLU ilkeleri çerçevesinde uygulandığını göstermekten sorumludur. Bunun için periyodik denetlemeler yapabilir ve düzeltici\önleyici faaliyetler yürütebilir. Eğer bir sapma varsa sebeplerinin araştırılmasından ve kayıtlarının yapılmış olmasından sorumludur. Kalite güvence birimi üretimden bağımsız bir birimdir. Hammaddenin, ara ürünün veya bitmiş ürünün kabul edilmesinden veya geri çekilmesinden sorumludur. Tüm prosedürler, raporlar ve yöntemler kalite güvence tarafından İLU'na uygunluğu açısından onaylanmış olmalıdır. Güvenilir bir değişiklik kontrol sistemi oluşturulmalıdır ve protokol, prosedür, yöntem ve süreçlerdeki tüm

değişiklikler İLU'na uygunluğu açısından kalite güvence tarafından incelenip onaylanmalıdır (Chow, Lum, Ocampo, 2009).

Bir organizasyonda (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009), (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001):

- Kalite Güvence Programı belgelenmelidir.
- İLU'na uygunluğu sağlamak üzere tasarlanmış olmalıdır.
- Yetersizlikleri ve eksiklikleri saptamalı ve düzeltmelisini sağlamalıdır.
- Değişiklikleri uygulayabilecek ve ürün kalitesine etki edecek bir sistem olmalıdır.
- Tıbbi ürünlerin kalitesini değerlendirmek adına yapılan düzenli denetlemeler objektif olmalı, süreçlerin tutarlılığını doğrulamalı ve sürekli gelişime açık olmalıdır.
- Üretim ve kontrol süreçleri yazılı halde bulunmalı
- Üreticinin saklaması, nakliye, dağıtım ve raf ömrü boyunca ürünün kalitesinin bozulmayacağına dair yeterli düzenleme yapılmalıdır.
- Kalite güvence sisteminin uygunluğu ve etkinliğini değerlendirmek adına düzenli olarak iç denetim ve\veya kalite denetleme prosedürleri uygulanmalıdır.

Kalite güvence personeli çalışmanın yürütülmesinden bağımsız, kalifiye, doğrudan yönetime karşı sorumlu, test prosedürlerine aşina olmalıdır. Kalite güvence personelinin sorumlulukları sınırlı olmamakla birlikte aşağıdaki faaliyetleri içerir. Kalite güvence personeli (OECD, 2004), (OECD İLU el kitabı, 1995):

- a) Test biriminde kullanılan onaylanmış çalışma planları ve Standart Operasyon Prosedürlerinin örnek nüshalarını muhafaza etmeli ve Ana Çalışma Programının güncellenmiş nüshalarına erişebilmelidir.
- b) Çalışma planının İLU ilkeleri ile uyumlu bilgiler içerdiğini doğrulamalıdır. Bu doğrulama belgelendirilmelidir.
- c) Bütün çalışmaların İLU ilkeleri uygun olarak yürütüldüğünü belirlemek için denetimleri yerine getirmelidir. Denetimler ayrıca çalışma planları ve Standart Operasyon Prosedürlerinin çalışma personeline iletilip iletilmediği

ve izlenip izlenmediğini belirtmelidir.

- d) Metotlar, Prosedürler ve gözlemlerin doğru ve tam olarak tanımlandığını teyit eden nihai raporları ve raporlanan sonuçların doğru ve tam olarak çalışmalarda elde edilen ham bilgileri içerdiğini denetlemelidir;
- e) Denetleme raporlarını yazılı olarak zamanında yönetime, Çalışma Yöneticisine, eğer varsa Baş Uzmana ve diğer yöneticilere iletmelidir;
- f) Nihai raporda yer almak üzere denetimin şekli ve tarihlerini denetlenen çalışmanın aşaması da dahil, yönetime, Çalışma Yöneticisine ve varsa Başuzman(lar)a rapor edilmiş denetim sonuçlarının tarihleriyle birlikte içerdiği beyanları hazırlamalı ve imzalamalıdır. Bu beyanat aynı zamanda nihai raporun ham verileri yansıttığının doğrulanmasına yardımcı olacaktır.

Kalite güvence birimi tesislerde İLU'na uygunluğu sağlamak için atılan ilk adımdır. Bu birimin fonksiyonu, düzenlemelerin takip edilmesini sağlamak ve gösterilen katılımı çalışma yöneticisine ve üst yönetime bildirmektir. Bu birimin fonksiyonundan dolayı kalite güvence birimi İLU çalışmalarını yürüten diğer birimlerde bağımsız olmalıdır fakat katılımı sağlamak için kalite güvence biriminin organizasyon şemasında birinci sırada olmalıdır. FDA denetlemeleri sırasında kalite güvence birimi bilgi alma noktasında referans noktasındadır (Danan, 2003).

İLU ilkeleri kalite güvence biriminin kritik çalışmalarda denetimlerini gerekli görmesinden dolayı, kalite güvence birimi çalışmanın önemli aşamalarının farkında olmalıdır. Kalite güvence denetimleri için kılavuza bakıldığında, yapılan çalışmalar ilgili bölümdeki çalışma personeli, denetleyiciler ve çalışma yöneticisinin işbirliği ile yürütülmelidir. Tüm bu nedenlerden dolayı kalite güvence personeli ortaya çıkması olası problemleri anlayabilmesi için gerekli eğitim ve donanımına sahip olmalıdır (OECD, 2004).

Denetleme, ilgili kişilerin birlikte çalışması ile uygulanan metodolojik bir değerlendirmedir. İç denetleme soruşturma ve cezalandırma amaçlı bir değerlendirme değildir. Kalite güvence birimi denetlemeyi 3 farklı şekilde yapar (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- a) Çalışma temelli denetleme
- b) Tesis\sisitem temelli denetleme
- c) Süreç temelli denetleme

a) Çalışma temelli denetleme: Çalışma temelli denetleme çalışmanın kritik aşamalarını denetlemeyi hedefler. Denetlemeler önceden planlandığı gibi veya birbirini takip eden denetlemeler şeklinde yürütülebilir. Genel olarak (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- Denetlemeler için yazılacak SOPlar çalışma personeli ile birlikte oluşturulmalıdır.
- Denetlemeyi yapacak kişi önceden hazırlanmalıdır. Denetleme öncesinde SOP, protokol vb.ni gözden geçirmelidir.
- Denetleyici erişim, güvenlik ve hijyen gibi kurallara uymalı, çalışmaya engel olmamalıdır.
- Denetleyici denetleme için yeterli zamanı vermelidir.
- Denetleme listesi kullanılabilir.
- Denetleyici, tüm bulguları denetlediği kişi\kurum ile paylaşmalıdır. Tüm yorumlar açık ve bilimsel olmalıdır.
- Yorumlar yapıcı olmalıdır. Denetlemenin amacı problemlere çözüm bulmak olmalıdır.
- Genel bir kural olarak, iç denetimler kişileri değil olayları ve organizasyonu hedef alır.

b) Sistem veya tesis temelli denetlemeler: Bu denetlemeler çalışmalardan bağımsız olarak yürütülür. Bu denetlemenin sonucu çalışma yöneticisine değil uygun bir yöneticiye bildirilir. Bu denetlemede şu noktalar incelenir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- Personel kayıtları
- Arşivler
- Temizlik
- Bilgisayar uygulamaları ve güvenlik
- Erişebilirlik ve güvenlik

- Standart Operasyon Prosedürleri yönetimi
- Hizmet sağlayıcılar(elektrik, su, vb.)
- Ölçümler

c) Süreç temelli denetimler: Süreç temelli denetimler çalışmalardan bağımsız olarak yürütülür. Tekrarlanan süreç ve prosedürleri göstermek amaçlıdır. Sürekli tekrarlanan ve etkin veya uygun olmayan süreçlerin tespiti için uygulanır (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

2.5.3. Protokol ve standart operasyon prosedürleri

Herhangi bir İLU tesisinde Kalite güvence biriminin oluşturulmasından sonra atılacak olan adım tesiste yürütülecek olan operasyonları tanımlayan ve dökümanente eden Standart Operasyon Prosedürlerinin oluşturulmasıdır(Danan, 2003). Standart Operasyon Prosedürleri, test ya da etkinliklere ilişkin, normalde çalışma planlarında ya da test kılavuz ilkelerinde belirtilmeyen ayrıntıları anlatan belgelenmiş prosedürler anlamına gelir. Çalışma planı ve Standart Operasyon Prosedürleri, çalışmanın senaryosunu anlatır. Çalışma planlarında, gereksiz tekrarlardan kaçınmak amacıyla, bir dizi çalışmada ortak olan rutin etkinlikler Standart Operasyon Prosedürlerinde tanımlanabilir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

Bir çalışma başlamadan önce protokol yayınlanmalıdır. Protokoller çalışmanın teknik ve bilimsel yeterliliği açısından çalışma yöneticisi, GLP'e uygunluğu açısından Kalite Güvence tarafından kontrol edilmelidir. Bu protokol şu noktalara değinmelidir (Danan, 2003):

- 1- Çalışmanın hedeflerini belirtmelidir.
- 2- Sponsoru tanımlamalıdır.
- 3- Test sistemini tanımlamalıdır
- 4- Bu hedeflere nasıl ulaşılacağını planlamalıdır.
- 5- Çalışmadan sorumlu kişiler belirtilmelidir.
- 6- Çalışma yöneticisi tarafından onaylanmalıdır
- 7- Kalite güvence birimi tarafından gözden geçirilmiş olmalıdır

8- Çalışmanın ne zaman başladığı ve ne zaman onaylandığına dair tarih atılmalıdır.

Protokolün onaylanmasından önce çalışmaların başlaması sorunlara yol açabilir. Bunun için önce protokol oluşturulmalı, ilgili personel ile çalışma tartışılmalı, kalite güvencenin görüşü alınmalı, onaylanmalı ve onaylanmış protokol çalışmada yer alan tüm personele ilan edilmelidir. Tüm bu süreçler tamamlandıktan sonra çalışmalar başlatılmalıdır. (Handbook Good Laboratory Practice(GLP), 2009)

Standart Operasyon Prosedürlerinin etkin bir araç olabilmeleri için, ilgili tüm kişiler, etkinliklerden sorumlu olanlar ve etkinlikleri yürütenler tarafından kabul edilebilir ve anlaşılabilir olmaları gerekmektedir. Bu sebeple Standart Operasyon Prosedürleri (Danan, 2003), (Edwards, 2008), (McDowell, 2008), (OECD, 2004), (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001);

- Tanımlanan etkinliklere aşına olan biri tarafından yazılmalıdır
- Test kuruluşundaki prosedürlerin evrimini yansıtmalıdır. Yapılan değişiklikleri, revizeleri ve yeniden tasarlama prosedürlerini içermelidir.
- Verilerin nasıl ve hangi şartlarda elde edildiğinin belirlenmesine olanak tanınmalıdır.
- Eğitim aracıdır.
- Tüm Standart Operasyon Prosedürleri ve bunların tarihçesini içeren dosyalar saklanmalıdır
- Eleştirel açıdan değerlendirilmelidir.
- Test kuruluşu yönetimi tarafından onaylanmış ve yazılı olmalıdır
- Üretilen verilerin kalitesinin ve bütünlüğünün sağlanması hedeflenmelidir.
- Kolayca erişilebilir olmalıdır.
- Yayınlanmış metinler, el kitapları, yöntemler tamamlayıcı olarak kullanılabilir.
- Çalışmaya ilişkin olarak Standart Operasyon Prosedürlerinden sapmalar belgelenmeli ve çalışma müdürünün bilgisine sunulmalıdır

İLU laboratuvarında şu konulara ilişkin Standart Operasyon Prosedürleri olmalıdır (Danan, 2003), (Edwards, 2008), (McDowell, 2008), (OECD, 2004),

(Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- Test ve Referans Maddeleri
- Cihazlar
- Bilgisayar sistemleri
- Malzemeler, Reaktifler ve Çözeltiler
- Kayıt tutma, Raporlama, Saklama ve Hatırlama
- Test Sistemleri

Standart Operasyon Prosedürleri çalışmanın başarılı bir şekilde yürütülebilmesini sağlamak için istenmektedir. Bunun yanında yararlı bir çalışma aracıdır. İzlenecek olan yöntemin tasvir edilmesi, cihazın kullanma talimatı veya tesisdeki operasyonların doğru bir şekilde tanımlanabilmesi için Standart Operasyon Prosedürleri şu noktaları aydınlatmalıdır (Danan, 2003):

- 1- Hedef: Standart Operasyon Prosedürü neden yazıldı?
- 2- Kapsam: Standart Operasyon Prosedürü nerede uygulanacak?
- 3- Sorumluluk: Standart Operasyon Prosedürünü kim uygulayacak? Bunun doğru olarak uygulandığını sağlamaktan kim sorumlu olacak?
- 4- Özel koruyucu giysiler giymek, özel örtüler kullanmak ve prosedürlerde belirtilen çalışmaları yaptıktan sonra ortaya çıkan kimyasal ve biyolojik atıkların ne şekilde yok edileceğini vs. anlatan güvenlik önlemleri nedir?
- 5- Başarılı sonuçlar elde edildikten sonra izlenecek olan prosedürler nedir?
- 6- Dokümantasyon: Çalışmanın uygun bir şekilde yürütülmesi için el kitabı ve araştırma makaleleri gibi Standart Operasyon Prosedürlerine ek olarak kullanılan diğer dökümanlar nelerdir?

Standart Operasyon Prosedürlerinin ne şekilde yazılabileceğine dair pek çok kaynak vardır. Yazılı prosedürlerden farklı olarak yapılan her şey ispatlanmalı, kabul edilmeli ve dökümanite edilmelidir (Danan, 2003). Pek çok düzenlemede Standart Operasyon Prosedürleri bir gerekliliktir ve üretim ve laboratuvar süreçlerinde tüm aktivitelerin istenilen şekilde yürütüldüğüne dair köşe taşlarını oluşturur (Chow, Lum, Ocampo, 2009).

2.5.4. Tesisler ve kuruluşlar

İLU ilkeleri, tesislerin yapılan çalışmaya uygun nitelikte olmasını ve farklı çalışmaların birbirini etkilemeyecek şekilde tasarlanmasını şart koşturmaktadır. İn vitro çalışmalarda genellikle küçük çalışma alanları yeterlidir ve diğer çalışmaların ve ölçümlerin doğru bir şekilde yapılmasının sağlanması dışında özel alanların tahsisi gerekmemektedir (OECD, 2004).

İLU tesisinde test ve referans maddeleri için farklı koşullarda muhafaza edilebilmesi için özel alanlar, uçucu maddeler için özel alanlar, tartım odaları, farklı formulasyon ve çalışmaların yürütülmesi için özel alanlar, ofis, soyunma odaları, dinlenme alanları, analiz edilecek ürünler ve analizi bitmiş ürünler için uygun saklama koşullarının sağlandığı özel alanlar bulunmalıdır (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

İLU tesisi ve kuruluşu genel olarak şu özellikleri taşımaktadır (Danan, 2003), (Edwards, 2008), (McDowell, 2008), (OECD, 2004), (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- Uygun büyüklük, inşaat ve yer
- Farklı etkinliklerin yeterince ayrı tutulması
- Test ve referans malzemeleri için güvenli depo ve alanlar
- Güvenli saklama için arşiv olanakları
- Atık bertarafının yeterli olması
- Uygun havalandırma sistemi

2.5.5. Ekipmanlar, malzeme ve reaktifler

Ölçüm veya verilerin değerlendirilmesinde kullanılan veya tesisin kontrolünde kullanılan ekipmanlar istenilen amaçlara uygun olmalıdır. Kullanım, temizlik, bakım vb. için uygun şekilde yerleştirilmelidirler. Cihazların kurulumları, operasyonel ve performans validasyonları periyodik olarak yapılmalıdır (Chow, Lum, Ocampo, 2009).

Biyo-analitik laboratuarda ekipmanlarının istenilen performansı gösterdiğine dair bakımlarının ve kalibrasyonlarının yapılması için kalibrasyon\önleyici bakım programı olmalıdır. Kalibrasyonu yapılmamış cihazlardan alınan veriler güvenilir değildir ve raporlanamaz (Chow, Lum, Ocampo, 2009).

Bir İLU tesisinde(Danan, 2003), (Edwards, 2008), (McDowell, 2008), (OECD, 2004), (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- Kullanılan ekipmanlar uygun biçimde yerleştirilmiş, doğru tasarlanmış ve yeterli kapasiteye sahip olmalıdır.
- Düzenli olarak temizlenmeli, bakımı yapılmalı ve kalibre edilmelidir ve bu etkinliklerin kayıtları tutulmalıdır.
- Kalibrasyonlar ulusal ve uluslararası standartlarla izlenebilmelidir.
- Kimyasallar, reaktifler ve çözeltiler ne oldukları, son kullanım tarihleri, özel depolama talimatları, kaynakları, hazırlanma tarihleri ve kararlılıklarını belirtecek şekilde işaretlenmelidir.
- Bir çalışmada kullanılan aletler test sistemlerine olumsuz etki etmemelidir.

İn vitro çalışmalarda İLU ilkeleri, reaktifler için sınıflandırma ve son kullanma tarihine dikkat eder(OECD, 2004). Laboratuarlarda standart sağlayabilmek için reaktif ve çözeltilerin nasıl hazırlandığına dair yazılı belge bulundurmalıdır. Tüm bunlar için kayıt defterleri tutulabilir (Chow, Lum, Ocampo, 2009).

2.5.6. Test sistemleri

Test sistemi, bir çalışmada kullanılan biyolojik, kimyasal ya da fiziksel sistem veya bunların birleşimi, hayvan veya bitki anlamına gelir. Test birimleri, çalışmanın gereksinimlerini karşılayacak ve çalışmanın geçerliliğine etkileyecek sorunları en aza indireyecek uygun büyüklüğe, yapıya ve yerleşime sahip olmalıdır. Test birimlerinin dizaynı, her bir çalışmanın uygun olarak yürütülmesini temin etmek amacıyla farklı faaliyetlerin birbirinden yeterli derecede ayrı olmasını temin etmelidir (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001).

Test sistemlerinin koşulları: Test sistemlerinin çalışma ve saklama süresi

boyunca, kalite ve test sisteminin güvenilirliğini sağlayabilmek için bakım ve onarımı yapılmalıdır ve uygun koşulları tanımlanmalıdır (OECD, 2004).

Yeni test sistemleri: İn-vitro test sistemlerinde kaynak vb. gibi test sistemini tanımlamaya yardım edecek karakteristikler veya spesifikasyonlar tedarikçi firmadan istenir ve dokümente edilir. Önceden belirlenmiş kriterler çerçevesinde test sistemlerinin uygulanan çalışmaya ne kadar cevap verebileceği araştırılır. Sonuçlar mutlaka dokümente edilmelidir. Test sisteminde olabilecek herhangi bir problem kaliteyi, doğruluğu ve çalışmanın güvenilirliğini etkiler. Ortaya çıkan problemler dokümente edilmeli ve sebepleri araştırılmalıdır (OECD, 2004).

Test sistemi kayıtları: Test sistemlerinin kullanımı ve saklanması süresince sınıflandırmanın uzun ömürlülüğünü sağlayabilmek için uygun etiketlemenin yapılmasında dikkat edilmelidir. Özellikle, her seferinde test sistemlerini doğru tanımlamayı sağlayabilmek için saklama kaplarının boyutu ve saklama koşulları sınıflandırma için önemli olabilir. İn vitro çalışmalarda İLU prensipleri, reaktifler için sınıflandırma ve son kullanma tarihine dikkat eder. Son kullanma tarihinden sonra kullanabilme ancak gereken çalışmaların yapılması ve uygun bir şekilde dökümente edilmesi halinde olabilmektedir (OECD, 2004).

2.5.7. Test ve referans maddeleri

Test maddesi, çalışmanın konusu olan maddedir. İLU prensiplerine göre, in-vitro çalışmalarda test ve referans maddelerinin işlenmesi sırasında kontaminasyonun önlenmesini sağlayacak oda, alan ve ekipmanlar tedarik edilmelidir (OECD, 2004).

Referans maddesi (kontrol maddesi) ise test nesnesi ile kıyaslama temeli oluşturmak üzere kullanılan madde anlamına gelir. Referans maddeler için son kullanma tarihleri çok önemlidir. Bazı referans maddelerinin son kullanma tarihleri uygun analizlerle ve dokümantasyonla uzatılabilir (OECD, 2004).

Test veya referans maddeleri, saflık, dayanıklılık ve içerik gibi karakteristiğini

belirtecek şekilde her bir parti için tanımlanmalı ve dokümente edilmelidir. Tanımlama onaylanmış prosedürler, dokümanlar ve gerekli eğitimi almış çalışanlar tarafından gözden geçirilmelidir. Kalite kontrol laboratuvarlarında test maddeleri belirli bir sırada teste tabi tutulmalıdır (Chow, Lum, Ocampo, 2009).

Test maddesi üreticiden teslim alınıp test edilinceye dek uygun koşullarda saklanmalıdır. Test maddesi aynı organizasyondaki farklı bir bölümden veya başka bir organizasyondan olabilir. Saklama koşulları test maddesini veren birim\organizasyon tarafından belirtilmelidir. Bu konuda Standart Operasyon Prosedürleri bulunmalıdır. Test maddesi uygun kaplarda alınmalı ve saklanmalıdır. Ambalajlanması çok önemlidir. Test maddesinin başka bir organizasyona nakliyesi için bir form oluşturulmalıdır. Bu formada üretici veya sponsorun adı, irsaliye tarihi, kutu sayısı, içindeki miktar, test maddesinin ne olduğu, parti numarası, sorumlu kişinin kimliği, taşıyıcı kişinin kimliği yer almalıdır. Tüm kutular içinde ne olduğuna dair etiketlenmelidir. Bu etikette, test maddesinin ne olduğu, parti numarası, son kullanma tarihi, saklama koşulları, kutu numarası, darası ve toplam ağırlığı vb. bilgiler yer almalıdır (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

2.5.8. Çalışmanın planlanması ve yürütülmesi

Çalışma planı, çalışmanın yürütülmesine yönelik amaçları ve deneysel tasarımı tanımlayan ve yapılmış değişiklikleri içeren bir belge anlamına gelir. Çalışma planının değiştirilmesi, çalışmanın başlamasından sonra çalışma planında yapılan değişikliktir. Çalışma planından sapma, çalışmanın başlamasından sonra plandan hedeflenmemiş bir uzaklaşma anlamına gelir (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001).

Çalışma planı, neyin planlandığı ve nasıl, ne zaman ve kim tarafından yapılacağı bilgilerinin herkes tarafından bilinmesini sağlamak üzere bilgi verir. Bunun yanında çalışma planı (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001):

- Personel, kuruluş ve materyal kaynaklarının etkin yönetimini sağlar.
- Çalışmanın bilimsel ve teknik yürütülüşünden sorumlu çalışma yöneticisi tarafından planlanır.

- İLU'na uygunluğun ve izleme çalışmalarının planlanması için kalite güvence tarafından denetlenir.
- Etkinlikleri fiili olarak yürüten teknik personel için bir araçtır.

Çalışma planının etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için ilgili çalışmaya uygun nitelikte personel seçilmelidir. Görev tanımları ve sorumluluklar net olmalıdır. Bu sorumluluk şu şekilde ifade edilebilir: “sonuçlarını, içeriğini ve sebeplerinin ne olduğunun bilinmediği hiçbir şeyi yapmamak” ve “herkesin yaptığı çalışmanın altına imzasını atması ve o çalışmanın doğru bir şekilde tamamlandığından sorumlu olması” (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001).

2.5.9. Çalışmanın sonlanması ve raporlanması

Ham veri, test kuruluşunda bir çalışmanın orijinal gözlemlerinin ve etkinliklerinin sonucu olan tüm orijinal kayıtlar ve belgeler ya da bunların onaylı kopyaları anlamına gelir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009). İLU'nın temel ilkesi şudur: “kaydedilmeyen=yapılmamıştır”. Bu konuda da “5N1K kuralı” geçerlidir: “**Kim, Neyi, Ne zaman, Nerede, Neyle ve Neden yaptı?**” Tutulan kayıtlar bu noktalara ışık tutmalıdır (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

Veri ve kayıtlarda zaman zaman yanlışlıklar ve hatalar olabilir. Bu durumlarda değişiklik yapılabilir. Bu değişiklikler (Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee, 2001):

- Önceki girdileri bozmamalıdır.
- Değişiklik nedeni belirtilmelidir.
- İmzalanmalı/paraflanmalı ve tarih atılmalıdır.

Verilerin düzgün bir şekilde kaydı çalışmanın yürütüldüğü zamanda ne yapıldığını gösteren bununla beraber doğru zamanda doğru çalışmaların yapıldığını kanıtlayan tek şeydir. Verilerde eksiklik olması çalışmanın doğruluğunu tehlikeye düşürür. Verilerin kaydı; doğrudan, derhal, doğru ve anlaşılabilir olarak, kurşun kalem kullanmadan, imzalı/paraflı ve tarihli olmalıdır (Training Manuel Good Laboratory

Practice Trainee, 2001).

2.5.10. Kayıt ve materyallerin depolanması ve saklanması

İlaç sanayisinin uzun yıllar ve yoğun çalışmalar gerektiren bir alan olmasından ve yürütülen çalışmaların yıllar sonra yeniden yapılandırılması gerekebilmesinden dolayı veri ve raporların uzun süreli saklanabilmesi gerekmektedir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009). İLU prensipleri in-vitro çalışmalarda da alıkonmalar hakkında çeşitli gereklilikleri ortaya koyar(OECD, 2004). Klinik olmayan bir laboratuvar çalışmasında ham veri, çalışma raporunun oluşturulması için gereken tüm bulguları içermelidir. (Çalışma tablosu, notlar, cihaz çıktıları, elektronik kayıtlar ve fotoğraflar vb.) (Danan, 2003).

FDA, denetlemelerde özellikle dökümantasyon üzerinde durur. Denetlemede ham veri, protokol ve raporlarla uygunluğu, doğruluk ve tutarlılığı yönünden karşılaştırılır. Bilimsel bulgular mutlaka açık olarak yazılmalı, tarihi belirtilmeli, hatalar gizlenmemeli, yazılı bulgular ile ham veri örtüşmeli, tahrif olmamalı ve tüm veriler arşivlenmiş olmalıdır(Danan, 2003).

Güvenilir kayıt saklama işlemleri yasal riskleri en aza indirirken kayıtların niteliğini artırır. Bunun için (Chow, Lum, Ocampo, 2009):

- Önceden numaralandırılmış kayıt defterleri kullanılmalıdır.
- Sayfalarda proje başlığı, defter numarası, yazar ve defterin kapağında kullanım tarihleri belirtilmelidir.
- Kurşun kalem yerine mürekkepli kalem kullanılmalıdır.
- Bilgisayarlı sistemler tarafından elde edilen veriler dışında tartım, ölçüm vb. gibi tüm veriler işlem sırasında tükenmez kalem ile kayıt defterlerine yazılmalıdır. Post-it, müsvedde kağıtlar vb. resmi kayıt olmadığından kabul edilemez.
- Kayıt defterleri denetlemeye tabi tutulmalıdır.
- Kayıtlar işlem öncesinde veya sonrasında değil eşzamanlı olarak tutulmalıdır. Boş ve kullanılmayan yerlere “geçerli değil” yazılmalıdır.

- Gelişmekte olan çalışmalar, ilerlemenin net olarak görülebilmesi için sayfa numaralarıyla belirtilmelidir.
- Kalite güvence denetlemesi olmadan orijinal kopyalar veya tamamlanmış formlar çoğaltılmamalıdır.
- Hatalı yazımlar karalanmamalı ve silinmemelidir. Eski yazılan kolaylıkla okunabilecek şekilde üzerinden tek bir çizgi çekilmelidir ve yanına tarih ve imza atılmalıdır.
- Kayıp kayıtlar için, bilgisine sahip olunan belge referans olarak gösterilir ve bununla ilgili yeni bilgilerin giriş tarihleri yazılır. Uyumsuzluğun sebebi açıklanır. Bir üst seviyedeki yetkili kişinin onayı alınır. Her hangi bir kayıt düzeltme açıklamasının yapılmaması durumunda, eğer ilk kayıt mevcutsa gerekli açıklama yapıp düzeltme yapılır. İlk kayıt yoksa belgeden sorumlu olan kişi durumu anlatan bir açıklamada bulunur.
- Bitmiş bir rapora ekleme yapılması kalite güvencenin düzeltme onayı ile yapılabilir.
- Dokümanların yeniden yazılması, orijinal dokümanın okunamaz durumda olması veya yanlış form kullanılması durumları dışında sınırlandırılmıştır. Yeniden yazılmış dokümanlar kalite güvence tarafından onaylanmalıdır.
- Geçersiz dokümanlar için, bu doküman geçersiz olarak tanımlanır ve neden geçersiz olduğu ve tarih belirtilir. Kalite güvence tarafından onaylanmalıdır.
- Çelişen dokümanlar için bu dokümanlar incelenmeli ve durum açıklığa kavuşturulmalıdır.
- Bitmiş kayıt defterlerini toplayıp yenisini oluşturan ve eskileri düzgün bir şekilde arşivleyen merkezi bir birim oluşturulmalıdır.
- Çalışmalarda kullanılan kimyasalların kaynağı dahil olmak üzere, protokoller, şemalar, veriler ve sonuçların tümü belirtilmelidir. Standart yöntemler ve sık sık kullanılan çözeltilerin bir kez yazılması yeterlidir.
- Tekrar kontrol edebilmek için verilerin nasıl hesaplandığı gösterilmelidir.
- Her zaman imzalanmalı ve veri giriş tarihi belirtilmelidir.
- Çalışma düzenli aralıklarla onaylanmalıdır. İmzalanmalı ve onay tarihi belirtilmelidir.

Bilgisayarlar, araştırma ve biyo-teknoloji laboratuvarları için vazgeçilemezdir. 21 CFR Bölüm 11’de “FDA in kamu sağlığı sorumluluğu ile uyumlu olması için, elektronik kayıt ve imzaların güvenilir olması sağlanmalıdır.” ifadesi yer almaktadır. FDA’in isteklerini karşılamak üzere bölüm 11 şu iki noktayı tanımlamaktadır(Danan, 2003):

- 1- Kullanıcının ihtiyaçları ve kullanım amacı saptanmalıdır.
- 2- Sistemin kullanıcının ihtiyaçlarını karşıladığına dair kanıt olarak bilgisayarlı sistemlerin validasyonu yapılmalıdır.

Ölçüm, değer biçme ve yeni buluş vb.nde kullanılan tüm bilgisayarlı sistemler bilgisayar validasyonu başlığı altında incelenmektedir(Danan, 2003).

Çalışmanın sonunda sponsorun bilgilerini taşıyan, çalışma yöneticisinin onayı ve araştırmacıların imzasını taşıyan, protokollere benzeyen ve bulguları içeren son bir rapor hazırlanır. Rapor, incelemelerin yapıldığı ve çalışma yöneticisi ve yönetime bildirildiğine dair kalite güvence biriminin denetiminden geçirilmelidir. Son rapor, ham veri ve çalışma sırasında elde edilen gözlemlere dayanır. Son rapor çalışma süresince elde edilen geçici raporları da içermelidir (Danan, 2003):

İLU düzenlemelerinde, klinik olmayan laboratuvarlarda çalışmaların sonuçlarının, saklanması ve kayıtların düzeltilmesi ve veri ve kayıtların nasıl alınabileceği açık bir şekilde belirtilmiştir. Son rapor şunları içermelidir (Chow, Lum, Ocampo, 2009):

- Çalışmayı yürüten firmanın adı ve adresi, çalışmanın başlangıç ve bitiş tarihi
- Değişiklik yapıldıysa yapılan değişikliklerle beraber izlenen prosedür ve protokoller
- Verilerin analiz edilmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler
- Test ve kontrol maddeleri
- Test ve kontrol maddelerinin stabilitesi
- Kullanılan yöntemlerin tanımı
- Kullanılan test sistemlerinin tanımı
- Kaliteyi veya verilerin doğruluğunu etkileyebilecek durumların belirtilmesi
- Çalışmada yer alan çalışma yöneticisinin, şefin, uzman veya analistlerin adı

- Verilerin nasıl hesaplandığı ve değerlendirildiği, verilerin analizi, özeti ve sonucu
- Çalışmaya katılan herkesin imzası
- Tüm numunelerin, verilerin ve raporların nerede saklandığı

Son olarak çalışma yöneticisi raporu inceler, gerekli düzeltmeleri yapar. Saklanan tüm veriler ilgili üretimin son kullanma tarihinden bir sene sonrasına kadar saklanmalıdır. Reçetesiz ilaçlarda ise bu süre üretimin son kullanma tarihinden üç yıl sonrasına kadardır. Tüm kayıtlar denetleme sırasında kolaylıkla okunabilir olmalıdır veya arşivlenmiş ise kolaylıkla bulunabilmelidir. Analitik laboratuarda kontrollü belge, doküman, protokol vb.ini arşivlemekten ve ihtiyaç duyulduğunda bunları tekrar bulmaktan sorumlu çalışanlar olmalıdır. Genellikle bu çalışan kalite güvence birimindedir (Chow, Lum, Ocampo, 2009):

Çalışma, protokol ile uygunluk göstermelidir. Yayınlanan prosedürlerin aksi durumda beklenmeyen herhangi bir bulgu veya durum yazılı olarak belirtilmeli ve olduğu anda kabul edilmelidir (Danan, 2003).

İn-vitro çalışmalarda son raporda olduğu gibi çalışma planında da belirtilen pek çok önemli nokta vardır. Genelde bilimsel ve teknik olan bu noktalar, sapmaları kontrol etmek ve test sisteminin performansını değerlendirmek için kullanılır (OECD, 2004).

İLU sisteminin genel felsefesi, geriye dönük doğruluk araştırmalarına olanak sağlamaktır. Bunun için arşiv doğru tasarlanmalı ve uygun biçimde yönetilmelidir. Bunun yanında arşiv (Danan, 2003), (Edwards, 2008), (McDowell, 2008), (OECD, 2004), (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- Uygun büyüklükte olmalı ve ihtiyaçları karşılamalı
- Arşivci (yardımcı) çalışmanın yürütülmesine katılmamalı
- Sınırlı erişim sağlanmalı
- Materyallerin çıkartılması ya da eklenmesi engellenmeli, fakat gerekliyse uygun biçimde kaydedilmeli
- Materyaller için izin yapılmalı

- Arşivi olan test kuruluşu çalışmasını durdurursa, arşivler çalışmanın sponsoruna (sponsorlarına) aktarılmalıdır

Saklanma süresi ilgili makam tarafından belirlenir. Arşivlerde şu bilgi ve belgeler saklanmalıdır (Danan, 2003), (Edwards, 2008), (McDowell, 2008), (OECD, 2004), (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

- Çalışma planı, ham veriler, test numuneleri ve referans maddeleri, örnekler ve her çalışmanın son raporu,
- Tüm kalite güvence denetimlerinin kayıtları, ana zaman çizelgeleri
- Personel nitelikleri, eğitimi, deneyimleri ve iş tanımları
- Cihazların bakım ve kalibrasyon kayıtları
- Bilgisayar sistemlerinin validasyon dökümanları
- Standart operasyon prosedürlerinin geçmişine ilişkin dosyalar
- Çevre izleme kayıtları

Bu belgeler, belgenin ne olduğuna bağlı olarak arşivde saklanmalıdır. Saklanma süresi dolduktan sonra da imha edilmelidir.

2.6. İyi Laboratuvar Uygulamaları Süreci

Yapılan laboratuvar çalışmalarının her ülkede kabul görülmesini sağlayan İLU sertifikası çeşitli aşamalardan ve denetlemelerden geçtikten sonra alınabilmektedir. Sertifika alındıktan sonra da belirli aralıklarla bu denetimler devam etmektedir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

2.6.1. İyi Laboratuvar Uygulamaları'na başvuru

İLU tesisi olabilmek için başvuru dilekçesi ile beraber tesisleri ve yönetimi tanımlayan bir başvuru yapılmalıdır. Bu başvuruda tesis ve üst yönetim de detayları ile tanımlanmalıdır (Chung, Lee Y., Lee J., Yu I., Maeng, 2000).

Tesis detayları şu noktaları aydınlatmalıdır (Chung, Lee Y., Lee J., Yu I., Maeng, 2000):

- Tesis tasarımı, yapısı ve boyutu
- Test sistemi bakım ve onarım çalışmaları
- Test sistemi tedarik çalışmaları
- Test ve referans maddelerinin nakliye çalışmaları
- Laboratuvar uygulama alanları
- Arşiv çalışmaları
- Yönetim ve personel çalışmaları
- Cihazların düzenlenmesi ve fonksiyonları

Yönetim detayları şu noktaları aydınlatmalıdır (Chung, Lee Y., Lee J., Yu I., Maeng, 2000)

- Personel ve organizasyon
- Tesis yönetimi ve çalışma yöneticisinin sorumlulukları
- Kalite güvence biriminin çalışmaları, operasyon ve yapı
- Test sistemi bakım ve yönetimi
- Arşiv ve numune saklanması ve yönetim
- Diğer tesis ve yönetim planları

Tüm bu noktaları aydınlatacak bilgi ve belgelere toplandıktan sonra başvuru dilekçesi hazırlanır ve bu belgeler eklenerek başvuru gerçekleştirilir.

2.6.2. Denetleme süreci

Denetleme, ilgili kişilerin birlikte çalışması ile uygulanan metodolojik bir değerlendirmedir. (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009) İLU denetleme süreci organizasyondaki tüm doküman, çalışma ve uygulamaların ayrıntılı olarak incelenir (OECD İLU el kitabı, 1995).

Denetim öncesi: Amaç, denetçinin, denetlenecek birimi, yönetim yapısı,

binaların fiziki yerleşimi ve çalışmaların kapsamına aşinalık kazanmasıdır. Test Birimi Denetimi ve Çalışmaların kontrolünün yürütülmesinden önce, Denetçiler, ziyaret edecekleri birimi tanımalıdırlar. Testle ilgili olan, mevcut her bilgi gözden geçirilmelidir. Bunlara, daha önce yapılmış denetimlerin raporları, organizasyon şeması, çalışma raporları, protokoller, personelin özgeçmişleri dahildir. Bu gibi belgeler (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Birimin türü, büyüklüğü ve yerleşimiyle;
- Denetim sırasında karşılaşılması muhtemel olan çalışmaların kapsamıyla;
- Birimin yönetim yapısıyla ilgili bilgileri içermelidir.

Denetçiler daha önceki Test birimi Denetiminde bulunan her eksikliği özellikle gözlemlemelidir. Daha önce bir Test Birimi Denetiminin yapılmamış olması durumunda, benzer bir bilgi edinmek üzere denetim öncesi ziyaret yapılabilir(OECD İLU el kitabı, 1995). Tesis denetlenmeden önce, değerlendirme kurumu başvuru sahibinin yönetim sistemini, bina tasarımını, denetlemeyle ilgili tesisleri, organizasyon, personel, raporlar ve bireysel raporları gözden geçirir. Denetlemeden önce yönetim ve çalışanlar ile geliş sebebi ve denetlemenin ne şekilde ilerleyeceğine dair ön görüşme yapılır (Chung, Lee Y., Lee J., Yu I., Maeng, 2000).

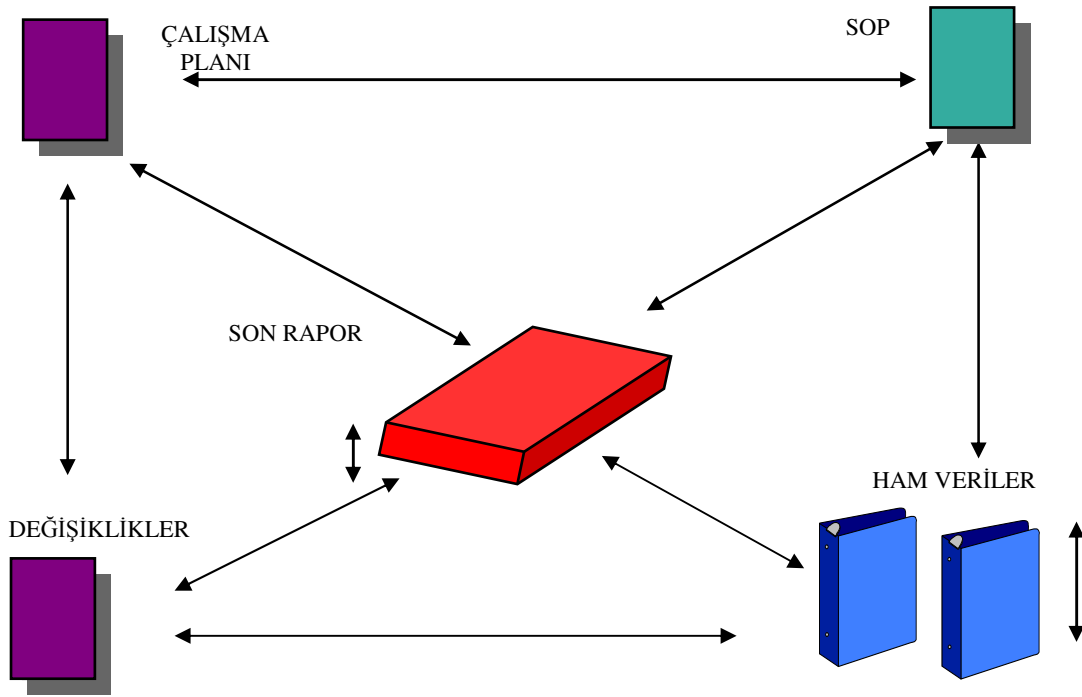
Test Birimi, Denetçinin gelme tarihi ve zamanı, ziyaretin amacı ve orada bulunacak süre konusunda bilgilendirilebilir. Bu işlem, test biriminin uygun personel ve belgeleri temin etmesine izin verebilir. Belirli belge ve kayıtların inceleneceği durumlarda, ziyaretin yapılmasından önce test birimine bu belgelerin bildirilmesi yararlı olacaktır. Böylece Test Birimi denetimi sırasında bunlar hemen hazır edilebilecektir (OECD İLU el kitabı, 1995).

Denetleyiciler ilgili dökümanları beraber inceleyebilecekleri gibi gruplara ayrılarak da çalışabilirler. Tüm denetlemeler, denetleme kontrol listesine göre yürütülür. Denetlemelerden ve son görüşmelerden sonra denetleyiciler, İLU tesisi olabilmek için yapılması gereken düzeltici faaliyetleri bildirirler. 30 gün içinde yapılması gereken düzeltici faaliyetleri sıralarlar (Chung, Lee Y., Lee J., Yu I., Maeng, 2000).

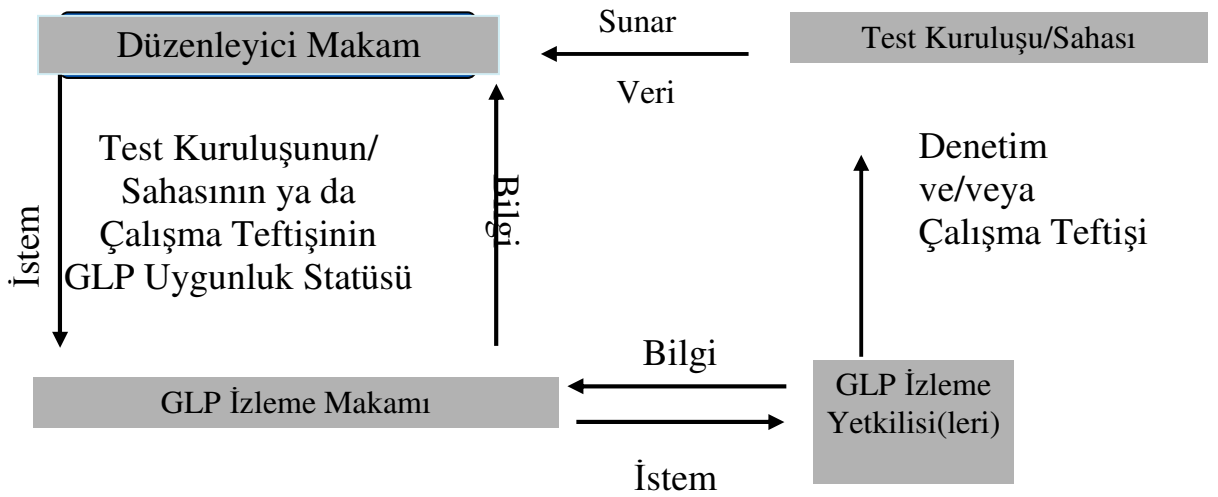
Denetlemenin başlaması: Amaç, birim yönetimi ve çalışanlarını, yapılacak Test Birimi Denetimi ve Çalışmaların kontrolünden haberdar etmek ve faaliyet alanları, denetlenmek üzere seçilmiş çalışmalar, dahil olması muhtemel belge ve personelin belirlenmesidir. Test Birimi Denetimi ve Çalışmaların kontrolünün idari ve pratik ayrıntıları, ziyaretin başında birim yönetimi ile tartışılmalıdır. Görüşmelerin başında, Denetçi (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Ziyaretin amaç ve kapsamını genel çizgileriyle anlatmalıdır.
- Test Birimi Denetimi için talep edilecek, devam eden ve tamamlanmış çalışmalara ilişkin, listeleri, çalışma planlarını, standart çalışma planlarını vb, belgeleri tanımlayacaktır. İlgili belgelere erişim ve gerekirse bunların kopyalanması konusunda bu aşamada anlaşmaya varmalıdır.
- Birimin yönetim (örgüt) yapısı ve personeline ilişkin bilgileri talep etmeli ve netleştirmelidir.
- İLU çalışmalarının yürütüldüğü alanlarda, İLU İlkelerine konu olmayan çalışmaların yürütülmesine ilişkin bilgileri talep etmelidir.
- Test Birimi Denetiminin kapsayacağı birim bölümlerinin ilk tespitini yapmalıdır.
- Çalışmaların kontrolü için seçilmiş devam eden veya tamamlanmış çalışmalar için gerekli olan belge ve numuneleri tanımlamalıdır.
- Denetimin sonunda bir kapanış toplantısı yapılacağını belirtmelidir.

Test Birimi Denetiminde daha fazla ilerleme gerçekleştirilmeden, Denetçi(ler)in birimin Kalite Güvence Birimi ile iletişim kurması önerilir. Genel bir kural olarak, bir birimin denetlenmesine, Denetçilere Kalite Güvence Biriminin bir üyesinin eşlik etmesi kolaylık sağlayacaktır. Denetçiler belgelerin incelenmesi ve diğer eylemler için kendilerine ayrı bir oda ayrılmasını talep edebilirler (OECD İLU el kitabı, 1995).



Şekil 2-4. İncelenen belgeler ve ilişkileri (Bulling, 2004)



Şekil 2-5. Kurumlar/kişiler arasındaki iletişim (Bulling, 2004)

Veri gözden geçirme süreci ile İLU'na uygunluk izleme makamları arasında bağlantı kurulması önemlidir. Denetleme sırasında makamlar arasında bilgi alışverişi sürekli devam eder. Bu bilgi alış verişi şu hususları kapsar (Bulling, 2004):

İzleme Makamından Düzenleyici Makama:

- İLU konusunda bilgi
- Test kuruluşlarının/sahalarının İLU statüsü
- İLU'na uygun olmayan çalışmalar hakkında bilgi

Düzenleyici Makamdan İzleme Makamına (Bulling, 2004):

- Belirli alanlarda ya da çalışmalarda İLU'na uygunluk (örneğin, virüs uzaklaştırmanın teyidi, biyolojik eşdeğerlilik denemelerinin biyo-analitik kısmı)
- Değerlendirme sırasındaki teknik/bilimsel problemler (örneğin, kötü son raporlar, kontaminasyon)
- Özel çalışma teftişleri için istem
- İzleyici Makama bir denetim/çalışma teftişi raporu hazırlamada yararlı olabilecek bilgiler

Test tesisi denetleme süreci: İLU'na uygunluk denetimleri düzenleyici amaçlarla sağlık ve çevre güvenliği verileri elde eden herhangi bir test biriminde yapılabilir. Denetçilerden bir maddenin veya tıpta kullanılan bir maddenin fiziksel, kimyasal, toksik veya ekotoksik özelliklerine ilişkin verilerin denetlenmesi istenebilir. Bazı durumlarda, denetçiler belli alanlardan uzmanların yardımına ihtiyaç duyabilir. Birimlerin çok çeşitli olması (hem fiziksel yerleşim bakımından hem de yönetim yapısı bakımından) ve çalışmaların çeşitliliği nedeniyle Denetçilerin karşılaştıkları sorunlarla birlikte ele alındığında, Denetçilerin İLU İlkelerine Uygunluğun derecesini ve kapsamını değerlendirirken kendi muhakemelerine dayanmaları gerektiği ortaya çıkar. Bununla beraber denetçilerin, belli bir test biriminde veya çalışmada, her bir İLU ilkesine uygunluğun yeterli seviyeye ulaşıp ulaşmadığının değerlendirmesini yaparken tutarlı bir yaklaşım sergilemek için gayret göstermesi gerekir (OECD İLU el kitabı, 1995).

Denetçiler, çalışmanın bilimsel tasarımıyla veya çalışma sonucunda bulunanların, insan sağlığı ve çevre bakımından risklerini dikkate alarak yorumlamayla ilgilenmemelidirler. Bu konular, veriler kendisine düzenlemeye dönük amaçlarla sunulan Yetkili Kurumun sorumluluğu altındadır (OECD İLU el kitabı, 1995).

Test Birimi Denetimleri ve Çalışma Denetimleri kaçınılmaz olarak birimdeki normal çalışmayı engelleyecektir. Bu nedenle, denetçiler, işlerini çok dikkatlice planlanmış bir şekilde gerçekleştirmelidirler ve mümkün olduğunca, birimin belirli bölümlerine yapılacak ziyaretlerin zamanı gibi konularda, yönetimin isteklerini dikkate almalıdır (OECD İLU el kitabı, 1995).

Denetçiler, Test Birimi Denetimi ve Çalışmaların kontrolünün yürütülmesi sırasında, gizli ve ticari anlamda değerli olan bilgilere ulaşacaktır. Bu tür bilgilerin yalnızca yetkili personel tarafından görülmesinin sağlanması zorunludur (OECD İLU el kitabı, 1995).

Organizasyon ve Personel: Amaç, Test biriminin üstlendiği çalışmaların çeşitliliği ve sayısı bakımından, personelinin niteliklerinin yeterli miktarda nitelikli personele, eleman kaynaklarına ve destek hizmetlerine sahip olup olmadığını; örgütsel yapının uygun olup olmadığını; yönetimin, birimin üstlendiği çalışmalara uygun olarak eğitim ve çalışanların sağlığının gözetilmesine ilişkin kurallar oluşturup oluşturmadığını tespit etmektir (OECD İLU el kitabı, 1995).

Yönetimden, aşağıdaki dokümanları sağlaması istenmelidir (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Kat planları,
- Birim yönetimi ve bilimsel organizasyon şemaları,
- Çalışmaların kontrolü için seçilmiş olan çalışma türlerine dâhil olan personelin özgeçmişleri,
- Devam eden ve tamamlanmış çalışma(lar)ın türü, başlama ve bitiş tarihi, test sistemi, test maddelerinin uygulanma metodu ve Çalışma Yöneticisinin adına ilişkin bilgilerin de yer aldığı listeler,
- Çalışanların sağlığının gözetilmesine ilişkin kurallar,
- Çalışanların iş tanımları ve çalışanların eğitim programları ve kayıtları,
- Birimin Standart Çalışma Prosedürü İndeksi,
- Teftiş edilen ya da denetlenen çalışma veya Prosedürlerle ilgili spesifik Standart Operasyon Prosedürleri,

- Denetlenmekte olan çalışmalarla ilgisi bulunan Çalışma Müdürleri ve sponsorların listesi(leri) gibi belgeleri hazırlaması istenir.

Denetçiler, özellikle (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Test birimi tarafından üstlenilmiş olan işin seviyesini tespit etmek için devam eden ve tamamlanmış olan çalışmaların listelerini;
- Çalışma Müdürlerinin, Kalite Güvence biriminin başında bulunanların ve diğer personelin kimlik ve niteliklerini;
- Test alanlarıyla ilgili Standart Operasyon Prosedürlerinin var olup olmadığını kontrol etmelidir.

Kalite Güvence Programı: Amaç, Çalışmaların İLU İlkelerine uygun olarak yürütüldüğüne dair yönetimi ikna etmek üzere kullanılan mekanizmaların uygun olup olmadığını tespit etmektir. Baş Kalite Güvence Biriminden, sistemleri, Kalite Güvence denetim metodlarını, Çalışma İzlemesi ve Kalite güvence izlemesi süresince yapılan gözlemlerin kaydedilmesi için kullanılan sistemi açıklaması istenmelidir. Denetçiler (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Kalite güvencenin başında bulunan kişinin ve burada çalışan herkesin niteliklerini;
- Çalışmalara katılan çalışanlardan bağımsız olarak Kalite güvence biriminin görev yapıp yapmadığını;
- Kalite güvence biriminin denetimleri nasıl planladığını ve yürüttüğünü, bir çalışmada tanımlanmış olan kritik aşamaları nasıl izlediğini ve Kalite güvence biriminin denetim ve izleme aktiviteleri için hangi kaynakların ayrıldığını;
- Çalışmaların kısa olması nedeniyle her çalışmanın tek tek izlenmesinin pratik olmaması durumunda, numune alarak izleme yapılmasına yönelik düzenleme olup olmadığını;
- Çalışmaların pratik aşamaları süresince Kalite güvence birimi izlemesinin kapsam ve derinliğini;
- Rutin test birimi çalışmasında Kalite güvence birimi izlemesinin kapsam ve derinliğini;
- İşlenmemiş verilerle anlaşmayı temin etmek üzere sonuç raporlarının kontrol

edilmesi için Kalite güvence prosedürlerini;

- Yönetimin, çalışmanın kalitesini veya bütünlüğünü etkileyebilecek sorunlarla ilgili olarak Kalite güvence biriminden rapor alıp almadığını;
- Sapmalar tespit edildiğinde Kalite güvence birimi tarafından alınan önlemleri;
- Sözleşme ile başka laboratuarlarda yaptırılan çalışmalar ya da çalışmaların parçaları ile ilgili olarak Kalite güvence biriminin rolünü;
- SOP lerin gözden geçirilmesi, revizyonu ve güncellenmesinde, eğer varsa, Kalite güvence biriminin yaptığı kısımları kontrol eder.

Birimler: Amaç, birimlerin gerek içeride gerekse dışarıda, üstlendiği çalışmaların gereklerini karşılayabilecek uygun büyüklük ve tasarıma sahip ve uygun mahalde yerleşik olup olmadığını tespit etmek. Denetçi (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Tasarımın, bir çalışmadaki test maddesi, hayvan, besin, patolojik numuneler vs.nin başka bir çalışmadakilerle karışmasını engelleyecek şekilde uygun ayrımı mümkün kılıp kılmadığını,
- Çevresel kontrol ve İzleme Prosedürlerinin varlığını ve hayvan veya diğer biyolojik test sistemi odaları, test maddesi depolama alanları, laboratuvar alanları gibi kritik yerlerde düzgün şekilde çalışmakta olup olmadığını,
- Genel temizlik işlerinin farklı birimler için uygun olup olmadığını ve eğer gerekliyse zararlı maddelerin kontrolüne ilişkin usullerin bulunup bulunmadığını kontrol eder.

Cihazlar, Reaktif ve Çözeltiler: Amaç, test biriminin uygun bir şekilde yerleşik bulunan, uygun miktarda operasyonel cihazlara sahip bulunup bulunmadığını ve test biriminde yürütülmekte olan testlerin gereklerini karşılayabilecek kapasiteye sahip olup olmadığını ve reaktif ve çözeltilerin düzgün şekilde etiketlenip etiketlenmediğini, kullanılıp kullanılmadığını ve saklanıp saklanmadığını tespit etmektir. Denetçi (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Cihazların temiz ve doğru çalışır durumda olup olmadığını;
- Ölçüm cihazlarının (bilgisayarlı sistemler dâhil) çalışma, bakım, onay, ölçümleme ve geçerliliklerine ilişkin kayıtların tutulmakta olup olmadığını;
- Malzemeler ve kimyasal ayraçların düzgün şekilde etiketlenip

etiketlenmediğini ve bunların doğru sıcaklıkta depolanıp depolanmadığını ve son kullanma tarihlerinin göz ardı edilip edilmediğini

- Numunelerin test sistemi, çalışma, doğa ve alınma tarihi bilgilerini açıkça ifade edecek şekilde belirlenip belirlenmediği;
- Kullanılan cihaz ve malzemelerin takdir edilebilir kapsamda test sistemlerini değiştirip değiştirmediğini kontrol etmelidirler.

Test Sistemleri: Amaç, Birimin üstlendiği çalışmalarda gerek duyulan kimyasal ve fiziksel sistemler gibi çeşitli test sistemlerinin yürütülmesi ve kontrolüne ilişkin uygun Prosedürlerin bulunup bulunmadığını tespit etmektir. Denetçi (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Çalışma planlarında gerekli olduğu takdirde, test ve referans maddelerinin değişmezliğinin tespit edilip edilmediğini ve test planında belirlenmiş olan referans maddelerinin kullanılıp kullanılmadığı;
- Otomasyon uygulanan sistemlerde, elde edilen verilerin, grafiklerin, kayıt izlerinin veya bilgisayar çıktılarının ham veri olarak belgelenerek arşivlenip arşivlenmediğini kontrol etmelidirler.

Test ve Referans Maddeleri: Amaç, Test biriminde, test ve referans maddelerinin özelliklerine uygun olarak, etki, miktar ve bileşimini teşhis etmeyi sağlamak üzere tasarlanmış prosedürlere sahip olup olmadığını ve test ve referans maddelerinin düzgün şekilde alınıp alınmadığını ve yine düzgün şekilde depolanıp depolanmadığını tespit etmektir. Denetçi (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Kabullerin üzerinde test ve referans maddelerinin işlenmesi, kullanılması, depolanması ve bunlardan numune alınmasına ilişkin (sorumlu kişinin kim olduğunu da gösteren bilgileri de içeren) kayıtların bulunup bulunmadığı;
- Test ve referans maddelerinin içinde bulunduğu kutuların düzgün şekilde etiketlenip etiketlenmediğini;
- Depolama koşullarının test ve referans maddelerinin yoğunluk, saflık ve değişmezliğini korumaya uygun olup olmadığını;
- Test ve referans maddelerinin özdeşliği, saflığı, bileşimi ve değişmezliğinin tespitine ve mümkün olan yerlerde, bunların kirlenmeye yol açmalarının

engellenmesine ilişkin yazılı kayıtların olup olmadığını;

- Test ve referans maddesi içeren karışımların, eğer söz konusuysa, homojenlik ve değişmezliğinin tespitine ilişkin Prosedürler mevcut olup olmadığını;
- İçinde test ve referans maddelerinin karışımları (veya çözeltileri) bulunan kutuların etiketlenip etiketlenmediği ve bunların içeriğinin homojenlik ve değişmezliğinin tespitine ilişkin kayıtların tutulup tutulmadığını;
- Testlerin dört haftalık süreden daha uzun olması halinde, test ve referans maddelerinin her yığımından analitik amaçlarla numuneler alınıp alınmadığı ve bunların uygun bir zaman zarfında tutulup tutulmadığı;
- Maddelerin karıştırılmasına ilişkin Prosedürlerin, tanımlamada hatalar oluşmasını veya bunların birbirlerini bozmalarını engellemeye yönelik olarak tasarlanıp tasarlanmadığını kontrol eder.

Standart Operasyon Prosedürleri: Amaç, test biriminin, birim işlemlerinin kontrolü için en önemli yönetim tekniğinin Standart Operasyon Prosedürlerini kullanmak olduğunu dikkate alarak, işlemlerinin tüm önemli noktalarıyla ilgili yazılı Standart Operasyon Prosedürlerine sahip olup olmadığını tespit etmek. Bunlar doğrudan test birimi tarafından yürütülen testlerin rutin elemanlarıyla ilgilidir. Denetçi (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Her test birimi alanında, ilgili onaylanmış Standart Operasyon Prosedürleri nüshalarının hemen ulaşılabilir bir şekilde bulunup bulunmadığını;
- Standart Operasyon Prosedürlerinin revize edilmesi ve güncellenmesi için Prosedürler bulunup bulunmadığını;
- Standart Operasyon Prosedürlerinde yapılan her düzeltme ve değişikliğin onaylanmış ve tarihi belirtilmiş olup olmadığını;
- Standart Operasyon Prosedürlerinin eski dosyalarının muhafaza edilip edilmediğini;
- Standart Operasyon Prosedürleri aşağıdaki aktiviteler için uygun olup olmadığını denetler. (Ancak uygun durumlar bunlarla sınırlı değildir):

Çalışma Performansı: Amaç, yazılı çalışma planlarının varlığını ve çalışmanın planlarının yürütülmesinin İLU İlkelerine uygun olduğunu onaylamaktır.

Denetçi (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Çalışma planının Çalışma Yöneticisi tarafından imzalanmış olup olmadığını;
- Planda yapılan herhangi bir değişikliğin Çalışma Yöneticisi tarafından imzalanıp imzalanmadığını;
- Çalışma planını ile ilgili olarak sponsor (eğer varsa) ile yapılan anlaşmanın tarihi;
- Ölçüm, gözlem ve incelemelerin çalışma planı ve ilgili Standart Operasyon Prosedürleri ile uygunluk içinde olup olmadıklarını;
- Bu Ölçüm, gözlem ve incelemelerin sonuçlarının doğrudan, hemen, ayrıntılı şekilde ve açıkça kaydedilip kaydedilmediklerini ve bunların imzalanmış (ya da parafe edilmiş) ve tarihlendirilmiş olup olmadıklarını;
- Bilgisayarlarda saklanan veriler dahil olmak üzere ham verilerdeki değişiklikleri, bu değişikliklerin önceki girdileri karartıp karartmadığını ve değişikliklerden sorumlu kişinin kimliğinin ve değişiklik tarihinin belli olup olmadığını; Bilgisayarda elde edilen ve saklanan bilgilerin tanımlanıp tanımlanmadığını ve bunlarda yetkisiz değişiklik yapılmasına ya da bilgilerin kaybedilmesine karşı korunmalarına ilişkin Prosedürlerin yeterliliğini;
- Çalışmalarda kullanılan bilgisayarlı sistemlerin güvenilir, kesin ve geçerli olup olmadıklarını;
- İşlenmemiş verilere kaydedilmiş olan tüm beklenmedik olayların soruşturulduğunu ve değerlendirildiğini;
- Tüm çalışma raporlarında(geçici veya nihai) sunulmuş olan sonuçların tutarlı ve eksiksiz olup olmadığını ve ham verileri doğru şekilde yansıtıp yansıtmadıklarını kontrol eder.

Çalışma sonuçlarının rapor edilmesi: Amaç, sonuç raporlarının İLU İlkelerine uygun olarak hazırlanıp hazırlanmadığını tespit etmektir. Bir raporu incelerken, Denetçi (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Çalışmanın geçerliliğinden doğan sorumluluğu kabul ettiğini ve çalışmanın İLU İlkelerine uygun olarak yürütüldüğünü teyit ettiğini belirtmek üzere, raporun Çalışma Yöneticisi tarafından imzalanıp tarihlendirilmiş olup olmadığını;

- İşbirliği içindeki raporlar yer alıyorsa, başka yönetici bilim adamları tarafından imzalanıp tarihlendirilmiş olup olmadığını;
- Raporda bir Kalite Güvence biriminin yer alıp almadığını ve bunun da imzalanıp tarihlendirilmiş olup olmadığını;
- Sorumlu personel tarafından herhangi gerekli bir değişiklik yapıp yapılmadığı;
- Tüm numunelerin, örneklerin ve ham verilerin arşiv yerlerinin listesinin yer alıp almadığını kontrol eder.

Kayıtların saklanması ve tutulması: Amaç, birimin uygun kayıt ve raporları elde edip etmediği ve kayıt ve malzemelerin güvenli şekilde depolanması ve tutulması için uygun hükümlerin getirilip getirilmediği belirtmektir. Denetçi (OECD İLU el kitabı, 1995):

- Arşivden sorumlu olarak tanımlanan birinin bulunmadığını;
- Çalışma planlarının, ham verilerin (durdurulmuş İLU Çalışmaları dahil), sonuç raporlarının, numunelerin ve örneklerin, personel eğitimi kayıtlarının depolanmasına ilişkin arşiv araçlarını;
- Arşivlenmiş malzemelerin geri çağırılma prosedürlerini;
- Yalnızca yetkili personelin arşive ulaşmasına izin veren prosedürleri ve ham veriye ulaşabilen personelin kaydının tutulup tutulmadığını;
- Arşive giren ve arşivden çıkan malzemelere ilişkin bir envanter tutulup tutulmadığını;
- Kayıt ve malzemelerin talep edilen veya uygun olan zaman dilimi boyunca elde tutulup tutulmadığını ve yangın ya da başka uygun olmayan çevre koşulları karşısında kaybolmaya ve hasar görmeye karşı korunup korunmadığını kontrol eder.

Çalışma denetimleri: Test Birimi denetimleri, genellikle, diğer şeylerin yanında, devam eden veya tamamlanmış çalışmalar hakkında genel bir değerlendirme yapan, Çalışma Denetimleri içerirler. Özel Çalışma Denetimleri genellikle Yasama Kurumu tarafından da talep edilir ve Birim Denetimlerinde bağımsız olarak yürütülebilir. Denetlenebilecek çalışmaların türlerinin çok geniş bir çeşitliliğe sahip olması nedeniyle,

yalnızca genel bir rehberlik uygun olabilmektedir ve Denetçiler ve Çalışmaların kontrolünde yer alabilecek başka kişiler değerlendirmelerini çalışmanın doğasına ve uygulanma genişliğine yönelik yapmalıdırlar. Amaç, sonuç raporlarının çalışma planı, ilgili Standart Operasyon Prosedürleri, ham veriler ve diğer arşivlenmiş malzemelerle karşılaştırarak çalışmayı yeniden inşa etmektir. Bazı durumlarda, Denetçiler Çalışmaların kontrolünün etkin bir biçimde yürütülebilmesi için başka uzmanların yardımına ihtiyaç duyabilir, örn. mikroskop altında doku parçalarının incelenmesi sırasında. Bir çalışmaların kontrolünün yürütülmesinde, Denetçiler (OECD İLU el kitabı, 1995);

- Çalışma yöneticisi çalışma(lar)da yer alan seçilmiş personelin isimlerini, iş tanımlarını ve eğitim ve tecrübelerine ilişkin özetleri içeren bilgileri elde eder;
- Üstlenilen çalışmayla ilgili alanda eğitim almış yeterli çalışanın olup olmadığını kontrol eder;
- Çalışmada kullanılan cihazları veya özel ekipmanları parça parça belirler ve ekipmanların ölçümleme, bakım ve hizmet kayıtlarını inceler;
- Test maddelerinin değişmezliği ile ilgili kayıtları, test maddelerinin ve formülasyonların analizlerini gözden geçirir;
- Çalışmada yer alan kişilerin yapmakla görevli oldukları işleri, eğer mümkünse görüşerek, bunların çalışma planı ya da raporda belirtilen görevleri yerine getirmek için zamanları olup olmayacağını kesinleştirmek için, tespit etmeye çalışır;

Kısaca denetçi, Çalışma planını; çalışmanın yapıldığı anda kullanılmakta olan Standart Operasyon Prosedürlerini; kayıt defterlerini, laboratuvar defterlerini, dosyalarını, çalışma sayfalarını, bilgisayarda saklanan verilerin çıktılarını vs, eğer mümkünse hesaplamaları kontrol ederek; sonuç raporlarını içerecek şekilde çalışmanın tamamlayıcı parçalarını oluşturacak tüm belgelerin kopyalarını elde eder.

2.6.3. Denetleme sonuçları ve düzeltici planların sunulması

Test Birimi Denetimi ve Çalışmaların kontrolü tamamlandığında, Denetçi bulduklarını test biriminin temsilcileriyle kapanış görüşmesinde tartışmaya hazır

olmalıdır ve bir yazılı rapor, örn. denetim raporu, hazırlamalıdır. Büyük bir birimde yapılan Test Birimi Denetiminin İLU'dan bazı ufak sapmalar göstermesi muhtemeldir, fakat normal olarak bunlar o test biriminde yapılan çalışmaların geçerliliğini etkileyecek kadar ciddi olmayacaktır. Böyle durumlarda, Denetçinin, birimin, (Ulusal) İLU İzleme Kurumları tarafından oluşturulan İLU İlkelerine uygun şekilde çalışmakta olduğunu rapor etmesi makul olacaktır. Yine de, tespit edilen aykırılık veya hataların test birimine sunulması ve üst düzey yönetimin bunları düzeltmek için önlem almak konusunda güvence vermesi aranmaktadır (OECD İLU el kitabı, 1995).

Denetçinin belli bir süre geçtikten sonra gerektiği biçimde harekete geçildiğini tespit etmek üzere birime yeniden gelmesi gerekebilir. Eğer, Test Birimi Denetimi ve Çalışmaların kontrolü sırasında, Denetçinin düşüncesine göre, söz konusu çalışmanın veya birimde gerçekleştirilen başka çalışmaların geçerliliğini etkileyecek kadar ciddi boyutta, İLU İlkelerinde sapmalar tespit edilmişse, Denetçi durumu (Ulusal) İLU İzleme Kurumuna rapor etmelidir. Bu Kurumun ve/veya yasama kurumunun alacağı önlem aykırılığın doğasına ve kapsamına ve İLU'na Uygunluk Programı kapsamındaki hukuki ve/veya idari hükümlere dayanacaktır (OECD İLU el kitabı, 1995).

Yasama kurumunun talebine bağlı olarak yürütülen bir Çalışmaların kontrolü söz konu olduğunda, bulunanların eksiksiz bir raporu hazırlanmalı ve (Ulusal) İLU İzleme Kurumu aracılığıyla Yasama kurumuna gönderilmelidir (OECD İLU el kitabı, 1995).

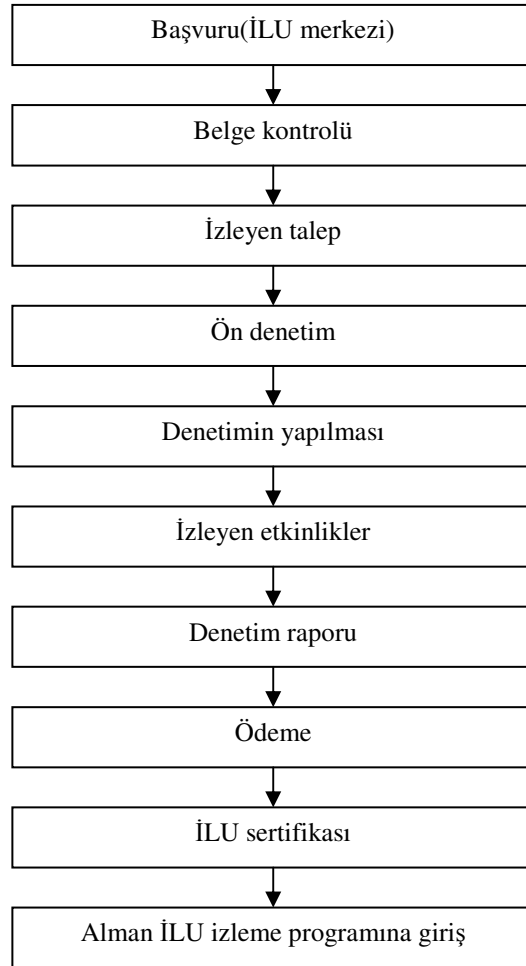
Denetleyici kurul denetleme sonuçlarını ve yapılması gereken düzeltici faaliyetleri resmi bir mektupla ilgili tesise gönderir. Denetleme sonuçları 3 seviyede sınıflandırılır (Chung, Lee Y., Lee J., Yu I., Maeng, 2000):

- 1- Uygun: Düzeltici faaliyet gerekli değil veya düzeltici faaliyet bir ay içinde tamamlanabilir.
- 2- Beklemede: Düzeltici faaliyet gerekmektedir ve 3 aydan kısa sürede düzeltici faaliyetler tamamlanmalıdır. Bu nedenle, 3-6 ay sonra tekrar denetim yapılacaktır.
- 3- Uygun değil: İLU prensiplerine uyum sağlanması imkansızdır. Çünkü veriler

güvenilir değildir.

İzleme Makamı bir denetleme ekibi atar. Bu denetleme ekibi genelde 2-3 denetçiden oluşur. Bu ekip denetimi ve/veya çalışma teftişlerini yapar. Almanya’da yaklaşık 70 İLU denetçisi vardır. Denetçiler yeterince kalifiyedir, denetlenen test kuruluşlarının testlerine ilişkin bilimsel alanda üniversite dereceleri vardır. İLU ve bilimsel konularda periyodik olarak eğitim alırlar (Bulling, 2004).

Almanya’da izleme prosedürü Şekil 2-6’da gösterilmektedir (Bulling, 2004).



Şekil 2-6. Örnek inceleme: Almanya’da izleme prosedürü (Bulling, 2004)

İLU merkezine yapılan başvuru sonrasında, belgeler kontrol edilir ve ön denetim yapılır. Bu denetleme/çalışma teftişleri bir tartışmayla sonlandırılmalı ve yazılı ve/veya

sözlü tavsiyeler verilerek denetim raporu oluşturulur. Test kuruluşu denetimin ya da çalışma teftişinin masraflarını ödemek zorundadır (Bulling, 2004).

Bu raporda (Bulling, 2004);

- Denetçiler İLU'na uygunluk kararı verirlerse, test kuruluşu, ilgili İzleme Makamı tarafından imzalanmış bir İLU Sertifikası alır.
- Denetçiler sadece ufak sapmalar tespit ederse, düzeltmeler için ve yazılı bir yanıt için uygun bir süre verir. Ekip, test kuruluşuna sertifika verilip verilmeyeceğine ya da bir izleme denetimi gerekip gerekmediğine karar verir.
- Ciddi sapmalar görüldüğü takdirde, alınacak önlemler içinde bulunulan koşullara bağlıdır. Tüm sapmalar denetim raporunda ayrıntılı olarak yazılmalıdır.

Bir çalışma teftişi sırasında ciddi eksikler ya da hatalar görüldüğü takdirde, ilgili düzenleyici makama bu çalışmanın uygun olmamasından dolayı reddedilmesi yolunda tavsiye verilir. Denetim ekibi bir test kuruluşunu “uygun değil” olarak sınıflandırması halinde, ilgili İzleme Makamı İLU Sertifikasını geri çekmek zorundadır. Tüm ciddi eksiklik vakalarında, OECD Üye Ülkelerinin İLU İzleme Makamları haberdar edilir (Bulling, 2004).

İlk denetimden sonra, test kuruluşları düzenli ve rutin olarak denetlenir. Test kuruluşları, en son denetimini takiben en geç dört yıl sonra bir sonraki rutin İLU denetimi için başvurmalıdır. Bunu yapmadıkları takdirde, Ulusal İLU Programından uzaklaştırılırlar. Şu anda İLU izleme programında yaklaşık 160 test kuruluşu vardır (Bulling, 2004).

2.7. İyi Laboratuar Uygulamaları'nda Karşılaşılabilecek Güçlükler ve İzlenebilecek Yol Haritası

Her organizasyonun şirket çapında veya birimlerin kendine özgü bir kültürü vardır. Etkili bir sinerji yaratabilmek için İLU'na girişte ortak kültürel bariyerleri veya

başka büyük değişiklikleri görmek ve anlamak gerekir (Roberge, 2004).

“Biz bunu her zaman böyle yaparız.” düşüncesi değişime duyulan korkudan kaynaklanmaktadır. İnsanları değişime zorlamak mümkün değildir. Otorite bu yönde kullanılabilir fakat bu istenen bir durum değildir (Roberge, 2004).

“İLU, İÜU’ndan daha az katıdır dolayısıyla İÜU gerekliliklerini yerine getiren bir organizasyon İLU gerekliliklerini de yerine getirmiştir.” düşüncesi gelişim sürecinde ürünün ilerlediği fikrinden dolayı ortaya çıkan bir yanlış bir düşüncedir. Çünkü genellikle ilaç gelişim sürecinde İLU çalışmaları önce uygulanmasına rağmen değişik durumlarda İLU, İÜU veya İKU eş zamanlı olarak uygulanabilmektedir. Bunların yanında, İLU uygulamalarının tüm laboratuvar çalışmalarına uygulandığı, İÜU’nın ise ürün gelişimi ve üretimine uygulandığı, bu yüzden de İÜU kalite kontrol laboratuvarında çalışanların İLU’nı takip ettiği veya ürün geliştirmede çalışanların da İÜU’nı takip ettiği düşünülebilir. Bunun üstesinden gelebilmek için bazı laboratuvarların İLU’nı, kalite kontrol laboratuvarlarının ise İÜU’nı takip etmesi daha doğrudur (Roberge, 2004).

Çalışanlar yapılan sürekli kontrollerden şikayetçi olabilir. Performansın sürekli yönetime rapor edildiği düşünülebilir. Bu da motivasyonun azalmasına sebep olur. Bu durumda çalışanlar bu kontrollerin neden yapıldığına ve amacın çalışanların kontrolü olmadığına dair ikna edilmelidir (Roberge, 2004).

Farklı düzenleyici uygulamalarda benzer anlamlar taşıyan, aralarında ufak farklar bulunan terimler vardır. Örneğin, İLU’nda “arşiv” olarak kullanılan terimin İÜU’ndaki karşılığı “belge kütüphanesi”dir. Bu iki kelime benzer anlamlar taşır fakat arşivlemenin zamanı gibi noktalarda farklılıklar taşır. Sorunların çözülmesi ve yanlış anlamaların ortaya çıkmaması için tüm ifadeler açık bir şekilde tanımlanmış olmalıdır (Roberge, 2004).

Kalite kontrol ile ilişki içinde olmak İLU’na uyum gösterme konusunda fırsatlar yaratabilir. Bu sayede analistler önceden İÜU’nı gerçekleştirmekte olan kalite kontrol çalışanları tarafından eğitim almış olurlar. Böylelikle uyum süreci temelden başlamış

olur. Çalışanları İLU konusunda eğitmek, süreçleri modifiye etmek ve İLU katılım seviyesini artırmanın yanı sıra zaman kazandırır (Roberge, 2004).

İLU'nun uygulanması pek çok organizasyonda problemlere sebep olmaktadır. Bunun sebebi finansal sorunlar değil İLU'nun organizasyondaki herkesin işbirliği ile ulaşılabilmesi gereken bir amaç olmasıdır (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

İLU'nı uygulamak için pek çok yol olmakla birlikte bu çalışmada İLU'nı organizasyonlarında uygulamış bilim adamlarının deneyimleri temel alınmıştır. Bir organizasyonda İLU, üst yönetimin tam desteği ile araştırma, kalite güvence, bakım ve onarım, insan kaynakları, dokümantasyon, arşivleme vb. konularda tam bir işbirliği ve disiplin ile sağlanabilir. Tüm kararlarda olduğu gibi kalite yönetim sistemlerinin oluşturulması kararlarında da üst yönetimin desteği olmazsa olmazlardandır. Üst yönetimin desteği esastır. Bu destek sadece sözlerde kalmamalı, faaliyetlerde de kendini göstermelidir. (Gillespie, 1997) Üst yönetim tüm süreçlere doğrudan katılmayabilir bunun yerine üst yönetimden tam yetki alan proje lideri süreçleri kontrol eder (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

Bu süreçte yapılması gereken ilk şey yapılması gerekenlerin listesini çıkarmak ve bunların gerçekleştirilebilmesi için süre belirlemektir. Bu süreyi belirlerken fazla hırslı olmak doğru değildir. Yapılan çalışmalar sonunda 24 ay makul bir süre olarak görülmüştür. Bu süre hem personele eski çalışmalarını tamamlama hem de İLU'nı uygulayabilme imkanını sağlar. İlk önce ana süreçler sonrasında bunların alt süreçleri belirlenmelidir. Bu süreçlerin her birinde proje sorumlusu ve bu projenin bitiş tarihi olmalıdır. Proje sorumluları olağan aylık toplantılarda birleşmeli ve kendi projesi hakkında diğer proje sorumlularını bilgilendirmelidir. Bu grupta da bir kişi seçilmeli ve bu kişi mevcut durum hakkında rapor tutmalı ve üst yönetimi bilgilendirmelidir. Bu kişi çalışılan konularda bilimsel bilgiye sahip, iletişim yönü kuvvetli, yöneticilik ve liderlik vasıflarına sahip olmalıdır. Organizasyonda böyle bir kişi yoksa danışmanlık hizmetlerinden yararlanılabilir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

Kalite sistemlerinin oluşturulması sırasında kılavuz ve standartlar ilk okunduğunda ne istenildiği anlaşılabilir. Bu sebeple kalite sistemini uygulayan firmalar ile kıyaslama yapılabilir veya tecrübelerinden yararlanılabilir. Her organizasyonun kalite sistemleri uygulamaları farklı olabilir fakat izlenmesi gereken yol hakkında bilgi sahibi olunması açısından yararlı olacaktır (Gillespie, 1997).

“Yazdığını yap, yaptığını yaz” düşüncesi tam olarak doğru değildir. Üzerinde durulması gereken konu kayıpları asgari seviyeye indirmektir. Bu sebeple pek çok firma bu ifade yerini “ilk seferde doğru yap” ifadesine bırakmıştır. Aşağıda organizasyonda kalite sistemi oluşturulabilmesi için izlenmesi gereken aşamalar belirtilmiştir (Gillespie, 1997):

Kalite güvence tarafından nitelikleri belirlenmiş danışmanların yardımı alınabilir. Bu danışmanlar, konu hakkında yeterli donanım ve tecrübeye sahip olmalıdır ve bu kişi ya da firmanın çalışmaları FDA tarafından onaylanabilir olmalıdır (Chow, Lum, Ocampo, 2009).

Aşağıda İLU’nı uygulama süreci ve her bir aşamada yapılması gerekenler belirtilmiştir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009):

Süreç-1: İLU’nı uygulamak için proje takımlarının atanması

Yönetimi temsil edecek bir yöneticinin atanması yapılması gereken ilk şeydir. Bu kişi yetki sahibi olmalıdır. Kalite sisteminin gelişmesi sürecinde üst yönetime rapor vermekten sorumludur. Genellikle Kalite Güvence veya Kalite Kontrol Müdürü proje lideri olarak atanabilirken başka birisi de bu göreve atanabilir (Gillespie, 1997).

Bu kurul farklı departmanların müdür veya şeflerinden oluşturulabilir. Bu kişiler departmanlar arasında iletişimi sağlarlar ve kendi departmanlarında kendi takımlarını oluşturabilirler. Ani değişiklikler yapılabileceği ve bu değişikliklere karşı dirençle karşılaşılabileceği unutulmamalıdır. Bu kurul kalite sisteminin geliştirilmesi konusunda aylık toplantılar yapabilir. Kurul üyeleri de kendi takımları ile haftalık toplantılar

yapabilirler. Bir başka seçenek de danışman firmalardan yararlanmaktır. Mark Ransom'a göre -Waters Kromatografi Kamu Kurumları ile İlişkiler Müdürü- Kalite sisteminin organizasyonda oluşturulabilmesi için 5 telem öge gerekmektedir: dokümanite edilmiş prosedürler, gerekli eğitime sahip çalışanlar, kaliteli malzeme, üretim ve ölçüm cihazları için kaliteli ekipman ve ulaşılmak istenen hedefe uygun tesis. Tüm çalışanların yapacağı iş denetleneceğinden, herkes bu sürece katılmalıdır. Bu sebeple, yapılacak olan değişiklikler konusunda tüm çalışanlar bilgilendirilmelidir (Gillespie, 1997).

Will Cowan-Hewlett-Packard ISO Program Müdürü- ISO akreditasyonu sürecini beşe böldüklerini ifade etmektedir: keşif, değerlendirme, biçimlendirme, işlemler ve kayıt. Proje yöneticisinin ve Kalite Kurulu'nun belirlenmesi, maliyetlerin öngörülmesi ve kalite kapsamının belirlenmesi vb. keşif aşamasında yer almaktadır. Değerlendirme aşaması çok önemlidir. Çünkü bu aşamada ne yapıldığı ve ne yapılmak istendiğinin belirlendiği aşamadır. Yapılanların yazılması işlemi süreçleri geliştirme olarak görülmektedir. Bu nedenle biçimlendirme aşamasında yer alır. Süreçlerin gereklilikleri, işlemler aşamasında yerine getirilir ve kayıt aşamasında denetlemeler yapılır(Gillespie, 1997).

Görüldüğü gibi farklı organizasyonlar farklı uygulamalar ile kalite sistemlerini oluşturabilirler. Özet olarak ilk olarak yapılması gerekenler şunlardır (Gillespie, 1997), (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009);

- Üst yönetim proje takım liderini tayin eder.
- Proje takım lideri çalışanların görevlerinin ve hedeflerinin ne olduğuna dair resmi bir bildiri yazar.
- Üst yönetim bu bildiriye tüm çalışanlara duyurur ve önemini belirtir.
- Proje hedeflerinin gerçekleştirilmesi gereken süre belirlenir.
- Proje lideri takımını oluşturur.
- Proje takımının olağan toplantı tarihleri belirlenir.

Süreç-2: Proje süresince başarılması gereken görevlerin belirlenmesi

Kalite Kurul'u oluşturulmasından ve sorumlulukların belirlenmesinden sonraki aşama mevcut kalite sisteminin değerlendirilmesidir. Organizasyon bu aşamada kalite yolunda hangi aşamada olduğuna dair ön denetleme yapabilir. Bu ön denetleme asıl denetleme ile benzer olmalı ve aynı noktaları denetlemelidir. Bu denetleme ile "Nerededir? eksik olan nedir? ne istenmektedir?" soruları cevap bulur ve sonrasında eksiklikler giderilir (Gillespie, 1997), (Handbook Good Laboratory Practice(GLP), 2009).

- Organizasyon içinden veya dışarıdan bir uzman 4-5 gün sürecek bir denetleme sonucunda organizasyondaki eksiklikleri belirler.
- (İLU'nı uygulamak için temel süreçleri Tablo-2'de belirtilmiştir.)
- Proje takımı İLU'na uyum sağlama hedefinde öncelikli konular üzerinde karar birliğine varır. Bu öncelikler proje görevleri kısmında bir araya getirilir. Bu öncelikleri sağlayabilmek için olağan toplantılar başlangıç aşamasında daha sık yapılır.
- Tablo 3 buna örnek gösterilebilir.

Süreç-3: Proje gözden geçirme toplantıları

Gerçekçi bir zaman aralığı belirlenmelidir. Bu zaman aralığı gerçekçi olmalıdır. Bu çok önemlidir çünkü hedefler için zaman verilecektir. Kayıp zamanlar hedeflerden sapmalara sebep olacaktır. Engellerle ve hesapta olmayan sorunlarla karşılaşılacağı unutulmamalıdır. Örneğin, 24 aylık bir program yapılabilir ve her ay için hedefler belirlenebilir. Bir diğer yöntem de, hedefi küçük parçalara bölmektir. Unutulmamalıdır ki, her bir hata diğerini etkileyecektir (Gillespie, 1997), (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

- Takım projenin ilerlemesini aylık olarak gözden geçirir.
- Proje hedef tablosu her bir toplantıda güncellenir.
- Takım zamanında tamamlanmayan görevleri araştırır ve bunlara çözüm arar.

Süreç-4: Projenin ilerleyişi

- Belirli aralıklarla projenin ilerleyişi hakkında personel ile iletişim kurulmalıdır.
- Bu iletişim kısa toplantılar şeklinde sağlanabildiği gibi çok daha dikkat çekici farklı toplantılar ile de sağlanabilir.
- Protokol, son raporlar, değişiklik kontrol Standart Operasyon Prosedürleri, onaylanan arşivler, bilgisayar sistemlerinin validasyonu gibi projenin önemli aşamalarında başarıya ulaşıldığında üst yönetim ile birlikte bir toplantı düzenlenmeli ve çalışanlar bilgilendirilmelidir.

Süreç-5: Görevlerin gerçekleştirilmesi

- Belirlenen hedeflere ulaşıldığında bu hedefler artık rutin olarak uygulanan süreçlerdir.
- Rutin haline gelen bu süreçlerin düzgün ilerlemesi kalite güvence biriminin kontrolü ile sağlanır.

Süreç-6: Projenin tamamlanması

- Önceden yapılmış olan denetim sonrasında belirlenen eksiklikler neticesinde oluşturulan proje görev tablosundaki tüm hedeflere ulaşıldığında tekrar denetim yapılır.
- Bu denetim sonrasında İLU'na uyum derecelendirilir.
- Bu hedeflerin dışında göze çarpan faaliyetler de uyum çerçevesinde ele alınır.

Bu çalışmaların sonrasında laboratuvarın İLU'na uyum sağladığı kabul edilip çalışma yöneticisine rapor halinde bildirilir (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

Adım adım İLU gerekliliklerine uyum: Tablo-2 24 aylık bir periyotta İLU ilkelerine uyum sağlamak için bir plan içermektedir. Bu planda mevcut organizasyonda

İLU'nun hiçbir ilkesinin uygulanmadığı varsayılmıştır. Çalışanlar ile ilgili belgeler ve dökümantasyon gibi basit konularda erken sağlanan uyum ve başarı personelin motivasyonunu artıracak ve çok daha fazla detay gerektiren konularda daha istekli olmalarına sebep olacaktır. Tablo-2'de ana hatları ile proje takımlarının görevleri belirtilirken Tablo-3 de bu görevler detaylandırılacaktır (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

Tablo 2-1. Bölüm-1 (3 ay) (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009)

Aşama	İçerik	Yorumlar
1.1.	Tüm çalışanlara genel İLU uygulamaları anlatılır.	1-2 günlük çalışma ile İLU'nun temel noktaları ve bunların organizasyon için önemi anlatılır. Hangi verilerin arşivlendiğine vurgu yapılmalıdır. Organizasyon şeması üst yönetim tarafından tarihli ve onaylı olmalıdır.
1.2.	Organizasyon şeması çizilir.	Çalışmalardan sorumlu personelin ve kalite güvence personelinin birbirinden bağımsız olmasına dikkat edilmelidir.
1.3.	Yönetim atamaları: <ul style="list-style-type: none"> • İLU'na uyum için proje yöneticisi • Çalışma yöneticisi • Kalite güvence personeli • Arşivci 	Üst yönetim her bir grubun İLU'na uyum çerçevesinde oynadığı rolü ve önemi belirten resmi bir doküman yayınlamalıdır.
1.4.	Personel dökümanları için standart bir form oluşturulmalıdır. <ul style="list-style-type: none"> • Öz geçmiş • Görev tanımları • Çalışma kayıtları 	Bu format üst yönetimin onayını almalıdır.
1.5.	1.4.'te belirtilen formatta tüm personel ile ilgili dökümanlar toplanmalıdır.	Tüm çalışanlar özgeçmiş ve çalışma kayıtlarını, ilgili kişi ve şefler de görev tanımlarını imzalamalıdır.
1.6.	Organizasyon şemasının ve personel dökümanlarının ilk yazım, gözden geçirme ve revizyonu ile ilgili bir Standart Operasyon Prosedürü yapılır.	
1.7.	Organizasyondaki Standart Operasyon prosedürleri sisteminden sorumlu kişi atanır. Sistem bir Standart Operasyon Prosedürleri ile tanımlanır. Tüm yeni Standart Operasyon Prosedürleri bu sistem doğrultusunda yönetilir.	Küçük organizasyonlarda Standart Operasyon Prosedürlerinden Kalite Güvence birimi sorumlu olabilir. İlgili sistemde hangi Standart Operasyon Prosedürlerinin yazılacağı, onaylanacağı, tanımlanacağı, gözden geçirileceği, revize edileceği, arşivleneceği, yayınlanacağı ve iptal edileceği belirtilmelidir.
1.8.	Arşivler kurulur. Arşiv Standart Operasyon Prosedürleri yazılır.	Arşivlere sınırlı sayıda kişi erişebilmelidir. Personelin arşive girişi kayıt altında olmalıdır. Arşivden kayıt dışı veri alınması engellenmelidir. Arşiv için çevresel koşulların uygun olmasına dikkat edilmelidir. Olması muhtemel problemler için güvenlik önlemleri alınmalıdır.

Tablo 2-2. Bölüm-2 (3 ay) (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009)

Aşama	İçerik	Yorumlar
2.1.	İçerik, düzen, format ile ilgili Standart Operasyon prosedürleri yazılır veya organizasyonun yürüttüğü çalışmalar ile ilgili şablon protokol oluşturulur.	Bu şablonlar gelecekte karşılaşılabilecek İLU'na uyum problemlerinde çalışma yöneticisi için kılavuz görevi görür. OECD konseyinin önerdiği şablonlar organizasyona yol gösterici ve yardım edici olabilir.
2.2.	Çalışma yöneticilerini İLU'na uyum konusundaki sorumlulukları açısından eğitim alması sağlanır. İş akışı ile ilgili Standart Operasyon Prosedürleri yayınlanmalıdır. (yazım, gözden geçirme, onay, düzeltme, dağıtım, arşivleme)	Bu eğitim danışmanlık firmasından alınabileceği gibi eğer bu eğitimi alması gereken personel sayısı fazla ise 2-3 günlük iç eğitimler de yapılabilir.
2.3.	Operasyon Prosedürleri yayınlanmalıdır. (yazım, gözden geçirme, onay, düzeltme, dağıtım, arşivleme)	Protokollerin kabul edilmesi devrinde Kalite Güvence birimi de sürece dahil edilmelidir.
2.4.	Şablon protokoller uygulamaya koyulur.	Uygulama sırasında ortaya çıkan problemler incelenir. Bu protokolleri destekleyecek başka dökümanlara ihtiyaç duyulup duyulmadığına karar verilir.

Tablo 2-3. Bölüm-3 (6 ay) (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009)

Aşama	İçerik	Yorumlar
3.1.	Birbiri ile ilgili çalışmaların hangi alet veya cihazda yapılacağına karar verilmelidir. • Ekipman veya cihazların hangi amaçla kullanılacağına dair Standart Operasyon Prosedürleri yazılmalıdır.	Burada önemli nokta her bir alet veya cihazın hangi amaçla kullanıldığının belirlenmesidir. Bu işlem yapılan çalışmaların izlenebilmesini, cihazlarda çıkabilecek problemleri önceden görmeyi ve verileri karşılaştırma olanağı sağlar. HPLC(High Pressure Liquid Chromatography), GC(Gas Chromatography), pH metre gibi ölçüm cihazları bu listede yer almalıdır. Cam eşyaların, basit laboratuvar eşyalarının listelenmesine gerek yoktur.
3.2.	Tüm cihazların listesi yapılmalıdır. (Her bir birim için bu liste yapılmalıdır.)	
3.3.	Listelenen tüm cihazlar fiziksel olarak tanımlanmalıdır.	
3.4.	İlgili cihazın kayıt defterine cihazın kullanımı ve önemi ile ilgili Standart Operasyon Prosedürleri yazılmalıdır.	
3.5.	Her bir cihaz için kayıt defteri açılmalıdır.	Kayıt defterleri cihazın kullanım ömrü boyunca ne amaçla kullanıldığı, onarımları, karşılaşılan anormal durumlar, düzeltici faaliyetler vb.ni içermelidir. Kayıt defterleri kullanılmaya başlandıktan sonra yönetim defterlerin kullanılmasını sağlamalıdır.

3.6.	Her cihaz için bakım ve ölçüm yöntemi belirlenmeli ve bununla ilgili Standart Operasyon Prosedürleri yazılmalıdır.	Cihazların bakım ve onarımı organizasyonun GLP faaliyetlerin miktarı ve büyüklüğü ile ilişkilidir. Bunun için ayrı bir birim oluşturulabilir veya sorumlu bir kişi de atanabilir.
3.7.	Büyük ölçekli cihazların veya kurulumlarının validasyon ve test dokümanları arşivlenmelidir.	Cihazların kullanım amacını karşıladığı kanıtlanabilmelidir.
3.8.	Sistemlerin yeterlilikleri ölçülmelidir.	Sistemlerin yeterliliğini ölçmek için firmalarla anlaşma yapılabilir. Küçük ölçekli organizasyonlarda bu işlem organizasyon içinde yapılabilir. Bu işlem resmi bir protokol gerektirmektedir ve tamamlandığında raporlanmalıdır.
3.9.	Hangi cihazların onarımlarının veya validasyonlarının başka firmalar tarafından yapılacağına karar verilmelidir. Bununla ilgili anlaşma yapıp sözleşme imzalanmalıdır. Bu sözleşme organizasyona izlenebilirlik sağlar.	

Tablo 2-4. Bölüm-4 (2 ay) (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009)

Aşama	İçerik	Yorumlar
4.1.	Kalite güvence birimi oluşturulur.	Küçük organizasyonlarda bu birim tek bir kişiden oluşabilir. Üst yönetim kalite güvence biriminin sorumluluklarını ve rolünü anlatan resmi bir doküman yayınlamalıdır.
4.2.	Kalite güvence personeli denetleme teknikleri konusunda eğitilmiş olmalıdır.	Bu konularda danışmanlık firmaları eğitim vermektedir. Özellikle İLU'na yönelik 2-3 günlük eğitimler alınabilir.
4.3.	Üç denetim yaklaşımına göre Kalite güvence programı yazılır.	
	Kalite güvence denetimleri başlar ve yönetim ile çalışma yöneticisine rapor verilir.	

Tablo 2-5. Bölüm-5 (2 ay) (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009)

Aşama	İçerik	Yorumlar
		Tüm test sistemlerinin özel olarak tanımlanması ve karakterize edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.
5.1.	Test sistemlerinin, reaktiflerin ve referans maddelerin teslim alınması, tanımlanması, nakliyesi ve saklanması ile ilgili kurallar belirlenir.	Test sistemlerinin ve kimyasal maddelerin nakliyesinde güvenlik önlemleri ve bu maddelerin stabilitesi ile ilgili önlemler dikkate alınmalıdır.
	Referans maddelerin ve reaktiflerin son kullanma tarihlerinin nasıl belirleneceği yayınlanmalıdır.	Birlikte nakliye edilen test sistemleri arasında kontaminasyon oluşmamasına dikkat edilmelidir.
5.2.	Test ve referans maddelerinin, reaktiflerin ve çözeltilerin nasıl etiketleneceğine dair Standart Operasyon Prosedürleri yazılmalıdır.	Bu tarih çoğu laboratuarda reaktif şişelerinin üzerinde yazan tarihlere bakılarak belirlenir. Şişenin açılış tarihi baz alınarak tarih verilebilir.
5.3.	Çözeltilerin hazırlanışları ile ilgili Standart Operasyon Prosedürleri yazılır.	Her bir çözeltinin hazırlanışı farklı olmakla birlikte Standart Operasyon Prosedürlerinde çözeltilerin hazırlanış sürecinin nasıl dökümente edileceği açık bir şekilde belirtilmelidir.

Tablo 2-6. Bölüm-6 (2 ay) (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009)

Aşama	İçerik	Yorumlar
6.1.	Tüm operasyonel birimlerde ham veri tanımlanır ve nasıl kaydedileceği belirlenir. Ham verilerin nasıl elde edileceği, düzenleneceği ve onaylanacağı belirlenir.	Bazı ham veriler el ile yazılabilir. Bu verilerin nasıl kaydedileceği belirlenmelidir.(kayıt defterleri vb.) Bazı veriler cihaz çıktısı, bazı veriler ise bilgisayarlı sistemler tarafından doğrudan elde edilir. Bu sistemlerin validasyonu gerekmektedir. Verilerin nasıl imzalanıp arşivleneceği belirlenmelidir.
6.2.	Tüm operasyonel birimlerde ham verilerin doğrulanması süreci tanımlanmalıdır. Kalite güvence denetiminde istenmesi üzerine rapor ve verilere ulaşmak için kalite kontrol aşaması belirlenmelidir. Verilerin doğruluğu ve kalite kontrol işlemleri hakkında Standart Operasyon Prosedürleri yazılmalıdır.	Organizasyonda verilerin hangi durumlarda düzeltilebileceği, bunların nasıl ispatlanabileceği ve onaylanabileceğine dair basit bir yöntem olmalıdır. Seçilen yöntemde yapılan değişiklikler işlem geçmiş raporu ile kolaylıkla görülebilmelidir. Verilerin operasyonel birimlerde herhangi bir kişi tarafından doğrulanabilir olması esastır. Verilerin kontrol edilmesinde tanımlanmış bir kalite kontrol aşaması olmalıdır. Kalite güvence tüm verileri incelemek zorunda değildir. Bu kalite kontrol aşamaları Standart Operasyon Prosedürleri ile belirtilmeli ve operasyonel birimlerde çalışan personel tarafından takip edilmelidir.

Tablo 2-7. Bölüm-7(3 ay) (Handbook Good Laboratory Practice(GLP), 2009)

Aşama	İçerik	Yorumlar
7.1.	Organizasyonda yer alan tüm bilgisayarlı sistemler listelenmelidir.	
7.2.	Hangi sistemlerin resmi validasyon gerektirdiği belirlenmelidir.	Çalışmaların kalitesini ve doğruluğunu etkileyen sistemler validasyon gerektirmektedir.
7.3.	Validasyon süreci ve ilgili dokümanlar ile ilgili Standart Operasyon Prosedürleri yazılmalıdır. Validasyon gerektiren sistemler için resmi validasyon protokolü yazılmalıdır.	Yapısı karmaşık olan organizasyonlarda validasyon gerektiren sistemler için başka firmalarla anlaşma yapılabilir veya sorumlu kişiler seçilebilir. Bu sistemler için validasyon protokolü yazılmalıdır. Kalite güvence personeli Standart operasyon Prosedürlerinin yazılmasına katkı ve yardımda bulunmalıdır fakat sorumluluk bu sistemlerin kullanıcılarına düşmektedir. Validasyonu gerektiren sistemlerin satın alındığı firmadan şablon bir protokol temin edilebilir. Validasyon testlerinde ancak şifre vb. ile erişim sağlanabilecek yedekleme işleminin yapılmasına dikkat edilmelidir.
7.4.	Validasyon testlerinin protokollere uygun yürütülmesi sağlanmalıdır.	Sorumluluğun, sistemin validasyonunun yapılmasını sağlamak zorunda olan kullanıcıda olduğu unutulmamalıdır.
7.5.	Valide sistemler için resmi bir rapor oluşturulmalıdır.	Bu rapor sistemin validasyonunu yapan kişi tarafından imzalanmalı ve kalite güvence bu belgeleri incelemelidir.
7.6.	Bilgisayarlı sistemlerin kullanımı konusunda tüm çalışanlara eğitim verilmelidir.	Eğitim raporları saklanmalıdır. Eğitime katılan personelin tümünün kendi dosyasına aldığı eğitimler kaydedilmelidir.
7.7.	Sistemin kullanılması ve onarımı ile ilgili tüm Standart Operasyon Prosedürleri yazılmalı ve listelenmelidir.	
7.8.	Sistemin kullanılabilirliği resmi olarak belirtilmelidir.	Sistem kullanım dışı ise resmi bir yazı ile belirtilmelidir. Sistemde yürütülmekte olan çalışma veya validasyonların bitmesi durumunda sistemin kullanılabilceği belirtilmelidir.
7.9.	Organizasyonda erişim hakları ve şifreler ile ilgili kurallar belirlenmeli ve bu süreç ile ilgili Standart operasyon Prosedürleri yazılmalıdır.	Genellikle organizasyonlarda erişim hakları ve şifreler ile ilgili ayrı bir birim vardır. Şifreler belirli uzunlukta olmalı ve belirli sıklıkta değiştirilmelidir.

Tablo 2-8. Bölüm-8 (3 ay) (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009)

Aşama	İçerik	Yorumlar
8.1.	Tüm Standart Operasyon prosedürleri gözden geçirilir ve yazılması gereken önemli Standart Operasyon Prosedürleri listelenir.	Kalite güvence birimi yazılması gereken Standart Operasyon Prosedürlerinin yazılmasına katkıda bulunmalıdır.
8.2.	Yazılması ve imzalanması gereken Standart Operasyon Prosedürleri için makul bir zaman taslağı çıkartılmalıdır. Bunları yazan kişiler belli olmalıdır.	
8.3.	Organizasyonda devam eden çalışmalarla ilgili program yapılmalıdır. Bu programda çalışmaların tamamlanmasından kimin sorumlu olacağına karar verilmelidir.	
8.4.	Tam bir denetleme yapılmalı ve İLU'na uyumda eksik olan noktalar belirlenmelidir.	Bu denetlemenin İLU'na uyum sağlamak için oluşturulan proje takımı dışından biri tarafından yapılması daha doğrudur.
	Belirlenen eksiklikler giderilmelidir.	Belirlenen eksikliklerin giderilmesinden sonra çalışma raporlarında İLU'na uygunluktan bahsedilebilir.

Tablo 2-9. İLU'nı uygulamak için proje görev tablosu
(Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009)

Görev	Sorumlu kişi	Takip eden kişi	Hedef tarih	Durum
Tüm cihazların listesi	A	F	3	T
Yapılması gerekenler listesi	B	G	2	T
Kalibrasyon kayıtları/kayıt defterlerinin oluşturulması	C	H	3	D
Reaktifler ile ilgili Standart Operasyon Prosedürlerinin yazılması	D	I	5	D
Arşiv vb.	E vb.	J vb.	6 vb.	D vb.

Hedef tarih : belirlenen ayın son günü (Örneğin 3: 31 Mart)

Durum : T=Tamamlandı, D=Devam ediyor

Tablo 2-9 İLU süreci boyunca değişebilir. Olağan toplantılarda eksik görülen,

eklenmesi veya değiştirilmesi gereken noktalar gözden geçirilip tabloya eklenir veya tablodan çıkartılır (Handbook Good Laboratory Practice (GLP), 2009).

BÖLÜM III

3. İLAÇ SEKTÖRÜNDE İYİ LABORATUAR UYGLAMALARI KONUSUNDA BİR VAK'A ANALİZİ

3.1. Analiz Edilen Firmanın Özellikleri

Araştırmada beraber çalışılan firma bir holding bünyesinde olan bir ilaç araştırma geliştirme şirkettir. Bu holding, Türkiye'de ve yurt dışında ilaç üretim tesisleri (hammadde, etken madde, mikropellet, bitmiş ürün), satış ve pazarlama organizasyonları, ruhsatlandırma organizasyonu ve dünya çapında ortaklıkları olan bir holdingdir. Firma gizlilik prensibi doğrultusunda isminin kullanılmasını istememiştir.

Firma holding bünyesinde, 18.02.2002 yılında Farmasötik alanda AR-GE yapmak amacı ile kurulmuştur. Bu özelliği ile Türkiye'nin ilk şirketlerindendir. Uzman kadrosu ile Türk ilaç sanayisinde AR-GE alanında var olan boşluğu doldurmak ve bu alanda dünya çapındaki firmalardan biri olmayı hedeflemektedir. Firma, holding bünyesinde klinik çalışma, bitmiş ürün ve sentez, farmakoloji, farmakokinetik, analitik araştırma, kalite güvence, dokümantasyon gibi, ilaç ve sektörünün gerektirdiği alanlarda araştırma-geliştirme hizmeti sunan birimdir. 2002 yılında kurulan merkez, AR-GE'de, toplam 100'ün üzerinde araştırma geliştirme personeli istihdam etmekte ve hızlı bir büyüme süreci içerisinde bulunmaktadır. Gerek Türkiye'de gerekse dünya çapında hizmet vermeyi hedef edinen firma, AR-GE alanında kariyer amaçlayan genç ve azimli uzman ve bilim insanına kapısını her zaman açık tutmaktadır.

Misyonu;

- İnsanların tüm ihtiyaçlarınıza cevap verecek ve yaşam kalitesini artıracak

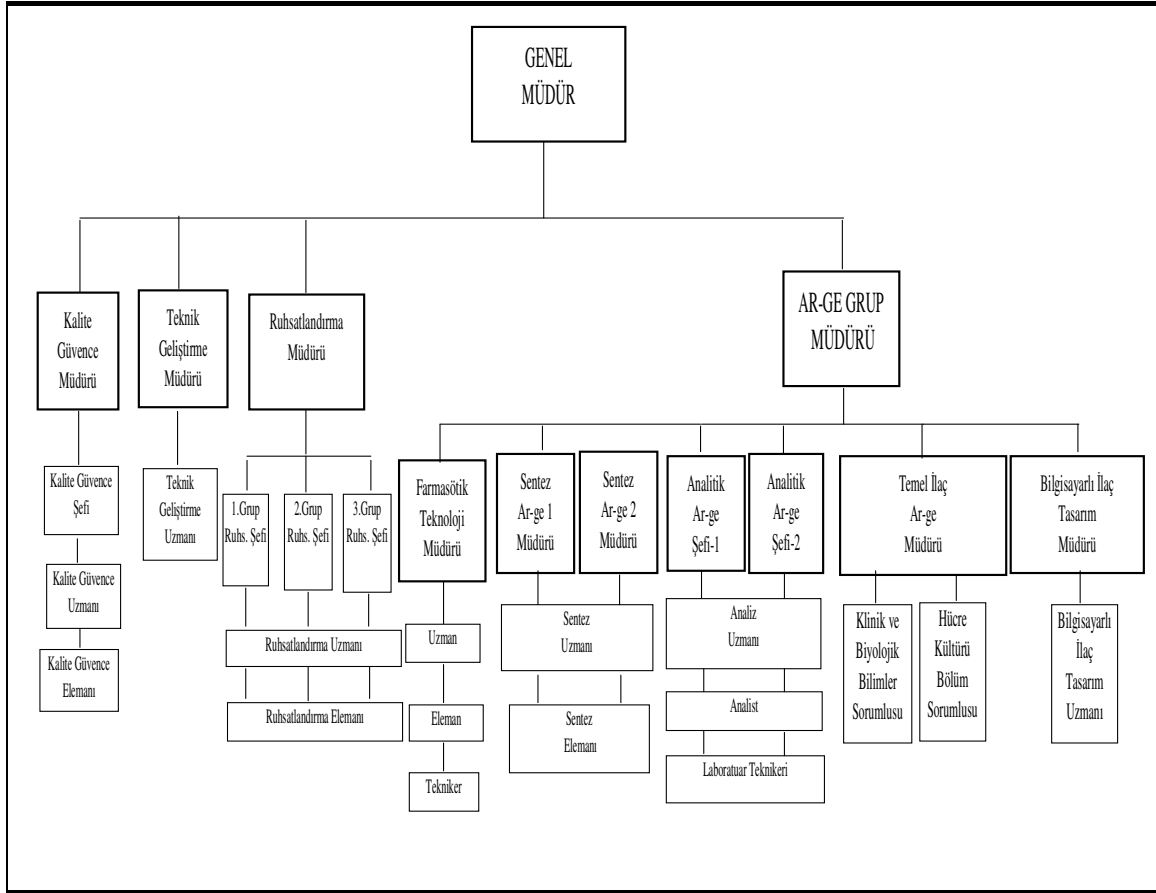
yüksek kaliteli bilimsel ürünlerin keşfi ve geliştirilmesi.

- Üretim problemleri için etkili ve düşük maliyetli çözümlerin oluşturulması.
- Yüksek kaliteli teknik kadronun oluşturulması.

Vizyonu;

- Lider Farmasötik AR-GE merkezlerinden biri olmak.
- Multidisipliner araştırmalar sayesinde biyo-teknolojik ve biyo-farmasötik ilaç adaylarının keşfi ve geliştirilmesi.
- Yeni ilaç adaylarının preklinik araştırmalarının yapılması.
- Yeni ilaç uygulama sistemlerinin ve yeni formülasyon teknolojilerinin geliştirilmesi.
- İş olanaklarının geliştirilmesi ve sürekli büyümenin sağlanması.
- Akademik çevrelerle işbirliğinin geliştirilmesi.

Bugün yaklaşık olarak yetmiş beş yüksek eğitimli uzmandan oluşan şirket çeşitli farmasötik alanlarda araştırma ve geliştirme çalışmalarını devam ettirmektedir. Firma, çeşitli farmasötik projelerde beraber çalışan alt birimlerden oluşmaktadır. Bu bölümler Şekil 3-1’de gösterilmektedir.



Şekil 3-1. Uygulamanın yapıldığı firmanın organizasyon şeması

Piyasada yaygın şekilde kullanılan pek çok ilacı bulunan holding AR-GE çalışmalarını firma üzerinden yürütmektedir. Yıllık cironun yüzde 5'i araştırma ve geliştirme faaliyetlerine ayrılmaktadır. Firmada son 3 yılda toplam 120 eşdeğer ilaç geliştirilmiştir. Firma, her sene 40-45 yeni ruhsat almaktadır. Ülke çapında başka AR-GE kuruluşları da bulunmakla birlikte, bilimsel projelerin hazırlanması ve uygulanması noktasında önde gelen firmalardandır(Bkz. Tablo 3-1). Bu çalışmalar arasında TÜBİTAK ile yürütülmüş olan ve hali hazırda yürütülmekte olan pek çok proje vardır.

Tablo 3-1. Ciro büyüklüğüne göre Türkiye’de ilk 20 ilaç firması (IMS)

Sıra	Şirket	Kasım 2010 itibarı ile son 12 aylık satış (TL)
1	Abdi İbrahim	1.118.773.622
2	Novartis	959.112.320
3	Bilim	756.327.022
4	Pfizer	722.952.232
5	Glaxosmithkline	634.561.193
6	Eastpharma	588.968.796
7	Sanofi-Aventis(*)	587.063.224
8	Bayer	503.970.156
9	Astrazeneca	488.635.736
10	Sanovel	462.570.767
11	MSD	444.192.330
12	Roche	429.616.767
13	Menarini	392.639.531
14	Zentiva(*)	299.065.887
15	Santa farma	279.434.208
16	Ali Raif	277.357.818
17	Abbott	267.950.933
18	Boehringer Ing	263.660.064
19	Nobel	259.653.528
20	Mustafa Nevzat	247.042.111

*Sanofi-Aventis2010 itiraiyle Zentiva’yı bünyesine almıştır. Bu satınalma neticesinde ciro itibariyle Sanofi-Aventis, Türkiye’de üçüncü büyük firma konumuna yükselmiştir.

Firmanın %60 hissesi, AR-GE harcamaları için durağan varlığı 1.406.000 TL ve devam eden AR-GE’ye ayrılan yatırımı 1.370.000 TL olan Türkiye’nin önde gelen holdinglerinden birine bağlıdır. Finans kaynakları arasında kamu kurumları için katma bütçe ve döner sermaye gelirleri, holdinge bağlı kurumların iç ve dış kaynaklı AR-GE yatırımları, bunların yanında AR-GE kaynaklı döner sermaye gelirleri, çeşitli üniversiteler, TÜBİTAK vb. gibi ortak projelerin yürütülmesinden sağlanan kaynaklar yer almaktadır.

Firma proje bazlı çalışmakta olup, bu projelerin başında proje yöneticileri bulunmaktadır. Proje yöneticilerine bağlı olarak proje sorumluları ve proje çalışanları bulunmaktadır. Yapılan haftalık mutad değerlendirmelerle projenin gidişatı ve personelin performansı değerlendirmekte, herhangi bir limit dışı durum olduğunda düzeltici-önleyici faaliyete gidilmektedir. Bu faaliyetlerle iş akışını, çalışma ortamı ve çalışma şartlarını etkileyen ve etkileyecek olan mevcut ve olası uygunsuzlukların sebeplerinin ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır.

Ayrıca firma içinde belli aralıklarla iç denetimler yapılmakta eksiklikler tespit

edilmektedir. Saptanan uygunsuzlukların ve eksiklerin sebebini gidermek ve tekrar meydana gelmesini önlemek için düzeltici faaliyetler, potansiyel bir uygunsuzluğun nedenini gidermek için de önleyici faaliyetler yapılabilmektedir.

3.2. Analize Yönelik Araştırma Yöntemi

Araştırmada veri toplama yöntemi olarak, firmanın İLU konusunda nerede olduğunun belirlemek, firma kültürünü anlayabilmek, firmanın ve firma çalışanlarının İLU'na bakışını net olarak ortaya koyabilmek için anket yöntemi kullanılmıştır. Ankette kişisel bilgilerin yer aldığı bölüm hariç 69 soru yer almaktadır. Kişisel bilgiler hariç tüm sorular (1) Hiç katılmıyorum ve (5) Kesinlikle katılıyorum arasında değişen beşli likert ölçeği kullanılarak hazırlanmıştır.

Anketler, laboratuvar ve kalite güvence bölümlerinde çalışan 36 kişiye uygulanmıştır. Yapılan anketlerde çalışanların isim ve soy-ad bilgileri istenmemiştir. Böylece katılımcılar objektif yanıtlar vermesi desteklenmiştir. Gönüllülük esasına göre cevaplandırılan anketler dağıtıldıktan bir hafta sonra toplanmıştır.

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi

Anket yoluyla toplanmış olan veriler SPSS 16.0 for Windows istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Ankette kullanılan Likert ölçeğinde (1) Hiç katılmıyorum, (2) Katılmıyorum, (3) Kararsızım, (4) Katılıyorum, (5) Kesinlikle katılıyorum, ifadelerini yansıtmaktadır.

3.3.1. Örneklemin demografik özellikleri

Araştırmaya katılanların cinsiyetlerinin bölümlere göre karşılaştırması Tablo 3-

2’de gösterilmektedir. Görüldüğü üzere hem bölüm içi hem de toplam katılımcılar arasında anketi cevaplayanların çoğu kadındır.

Tablo 3-2. Bölüm-cinsiyet karşılaştırması

Bölüm		Cinsiyet		Toplam
		erkek	kadın	
Kalite Güvence	Adet	2	7	9
	Bölüm içi %	%22.2	%77.8	%100.0
	Cinsiyet içi %	%16.7	%29.2	%25.0
Laboratuar	Adet	10	17	27
	Bölüm içi %	%37.0	%63.0	%100.0
	Cinsiyet içi %	%83.3	%70.8	%75.0
Toplam	Adet	12	24	36
	Bölüm içi %	%33.3	%66.7	%100.0
	Cinsiyet içi %	%100.0	%100.0	%100.0

Araştırmaya katılanların eğitim düzeyleri Tablo 3-3’de gösterilmektedir. İlaç sektörünün yüksek eğitime sahip, kalifiye elemana ihtiyaç duyması bu araştırmada da görülmektedir. Katılımcıların eğitim düzeyi %88.9 oranında üniversite ve üzeri seviyededir.

Tablo 3-3. Bölüm-eğitim karşılaştırması

Bölüm		Eğitim					Toplam
		Lise	Yüksek okul	Üniversite	Y.Lisans	Doktora\üstü	
Kalite Güvence	Adet	1	1	3	3	1	9
	Bölüm içi %	%11.1	%11.1	%33.3	%33.3	%11.1	%100.0
	Eğitim içi %	%25.0	%20.0	%21.4	%27.3	%50.0	%25.0
Laboratuar	Adet	3	4	11	8	1	27
	Bölüm içi %	%11.1	%14.8	%40.7	%29.6	%3.7	%100.0
	Eğitim içi %	%75.0	%80.0	%78.6	%72.7	%50.0	%75.0
Toplam	Adet	4	5	14	11	2	36
	Bölüm içi %	%11.1	%13.9	%38.9	3%0.6	%5.6	%100.0
	Eğitim içi %	%100.0	%100.0	%100.0	%100.0	%100.0	%100.0

Araştırmaya katılanların firmadaki pozisyonlarının dağılımı Tablo 3-4’te gösterilmektedir. Katılımcıları, %13.9’u yönetici, %5.6’sı uzman, %55.6’sı sorumlu, %16.7’si tekniker ve %8.3’ü diğer (temizlik elemanı vs.) personelden oluşturmaktadır.

Tablo 3-4. Bölüm-pozisyon karşılaştırması

Bölüm		Pozisyon					Toplam
		Yönetici	Uzman	Sorumlu	Tekniker	Diğer	
KaliteGüvence	Adet	2	1	4	1	1	9
	Bölüm içi %	%22.2	%11.1	%44.4	%11.1	%11.1	%100.0
	Pozisyon içi %	%40.0	%50.0	%20.0	%16.7	%33.3	%25.0
Laboratuvar	Adet	3	1	16	5	2	27
	Bölüm içi %	%11.1	%3.7	%59.3	%18.5	7%.4	%100.0
	Pozisyon içi %	%60.0	%50.0	%80.0	%83.3	%66.7	%75.0
Toplam	Adet	5	2	20	6	3	36
	Bölüm içi %	%13.9	%5.6	%55.6	%16.7	%8.3	100.0%
	Pozisyon içi %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Araştırmaya katılanların yaş/pozisyon-kıdem/pozisyon dağılımı Tablo 3-5'te gösterilmektedir. Buna göre yöneticilerin ortalama yaşı 38.4, uzmanların 30.5, sorumluların 27.1, teknikerlerin 29.0 ve diğerlerinin 28.3 iken katılımcıların ortalama yaşı 29.3'tür. Bu da göstermektedir ki katılımcı profili oldukça gençtir.

Tablo 3-5. Yaş/pozisyon – Kıdem/pozisyon ilişkisi karşılaştırması

Pozisyon		Yaş	kıdem
Yönetici	Ortalama	38.4000	4.4000
	N	5	5
	Std. Sapma	8.17313	0.89443
Uzman	Ortalama	30.5000	5.0000
	N	2	2
	Std. Sapma	4.94975	0.00000
Sorumlu	Ortalama	27.1500	2.2500
	N	20	20
	Std. Sapma	2.88873	1.58529
Tekniker	Ortalama	29.0000	4.3333
	N	6	6
	Std. Sapma	5.62139	1.63299
Diğer	Ortalama	28.3333	3.3333
	N	3	3
	Std. Sapma	2.08167	2.08167
Toplam	Ortalama	29.3056	3.1389
	N	36	36
	Std. Sapma	5.68114	1.79129

Araştırmaya katılanların yaş/bölüm-kıdem/bölüm dağılımı Tablo 3-6'da gösterilmektedir. Buna göre kalite güvence bölümünün ortalama yaşı 30.6 ve firmadaki çalışma yılı 5 yıl ve üstü iken, laboratuvar çalışanlarının ortalama yaşı 28.9 ve firmadaki çalışma yılı 2-3 yıl arasında değişmektedir. Görüldüğü üzere kalite güvence bölümü

daha tecrübeli çalışanlardan oluşmaktadır.

Tablo 3-6. Yaş/bölüm – Kıdem/bölüm ilişkisi karşılaştırması

Bölüm		Yaş	Kıdem
KaliteGüvence	Ortalama	30.5556	4.3333
	N	9	9
	Std. Sapma	3.84419	1.32288
Laboratuar	Ortalama	28.8889	2.7407
	N	27	27
	Std. Sapma	6.17896	1.76706
Toplam	Ortalama	29.3056	3.1389
	N	36	36
	Std. Sapma	5.68114	1.79129

Araştırmaya katılanların yaş/cinsiyet-kıdem/cinsiyet dağılımı Tablo 3-7’de gösterilmektedir. Buna göre firmada çalışan erkeklerin ortalama yaşı 33.5 ve firmadaki çalışma yılı 2-3 yıl arasında iken, kadınların ortalama yaşı 27.2 ve firmadaki çalışma yılı 3-4 yıl arasında değişmektedir. Görüldüğü üzere firmada çalışan kadınlar daha tecrübelidir.

Tablo 3-7. Yaş/cinsiyet – Kıdem/cinsiyet ilişkisi karşılaştırması

Cinsiyet		Yaş	Kıdem
erkek	Ortalama	33.5000	2.4167
	N	12	12
	Std. Sapma	7.10314	1.83196
kadın	Ortalama	27.2083	3.5000
	N	24	24
	Std. Sapma	3.34897	1.69398
Toplam	Ortalama	29.3056	3.1389
	N	36	36
	Std. Sapma	5.68114	1.79129

Araştırmaya katılanların yaş/eğitim-kıdem/eğitim dağılımı Tablo 3-8’de gösterilmektedir. Buna göre firmada çalışan lise mezunu çalışanların ortalama yaşı 29 ve çalışma yılı 3-4 yıl arasında değişmekte iken, yüksek okul mezunlarının ortalama yaşı 28.4, çalışma yılı 3-4 yıl, üniversite mezunlarının ortalama yaşı 27.8, çalışma yılı 1-2 yıl, yüksek lisans mezunlarının ortalama yaşı 29.4, çalışma yılı 2-3 yıl, doktora/üstü mezunlarının yaşı 42 ve çalışma yılı ise 5 yıl ve üstüdür.

Tablo 3-8. Yaş/egitim – Kıdem/egitim ilişkisi karşılaştırması

Eğitim		Yaş	Kıdem
Lise	Ortalama	29.0000	3.7500
	N	4	4
	Std. Sapma	2.16025	1.89297
Yüksek okul	Ortalama	28.4000	4.0000
	N	5	5
	Std. Sapma	6.22896	1.73205
Üniversite	Ortalama	27.8571	2.0714
	N	14	14
	Std. Sapma	5.00549	1.63915
Y.Lisans	Ortalama	29.3636	3.6364
	N	11	11
	Std. Sapma	2.80260	1.62928
Doktoraüstü	Ortalama	42.0000	4.5000
	N	2	2
	Std. Sapma	1.41421E1	0.70711
Toplam	Ortalama	29.3056	3.1389
	N	36	36
	Std. Sapma	5.68114	1.79129

3.3.2. Güvenilirlik analizi

Anket analiz edilirken her bir ölçeğin ifadeleri arasındaki iç güvenilirliği test etmek amacı ile Cronbach's Alpha yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde ölçeğin içerisindeki ifadelerin iç tutarlılığı ölçülmekte ve Alpha katsayısı 0-1 arasında bir değer almaktadır. Cronbach Alpha katsayısının 0.60 ve üzerinde olması ölçeğin güvenilirliğinin kabul edilebilir düzeyde olduğunu ifade etmektedir(Malthora, 1999).

Tablo 3-9'da anketi oluşturan ölçeklerin kaç sorudan oluştuğu, faktör analizi sonucunda kaç ifadenin dışarıda bırakıldığı ve Cronbach's Alpha güvenilirlik katsayıları gösterilmektedir.

Tablo 3-9. Değişkenlere ilişkin soru adetleri ve Alpha katsayıları

Değişken adı	Soru adedi	Dışarıda bırakılan ifade adedi	Çıkarılan soru no.	Cronbach's Alpha
Genel	9	2	1 68	0.637
Üst yönetim	12	-	-	0.840
Kalite güvence	11	-	-	0.846
Çalışma yöneticisi	12	-	-	0.917
Kalite güvence- çalışma yöneticisi	5	-	-	0.665
Personel	6	-	-	0.755
SOP	8	-	-	0.869
Arşiv	6	-	-	0.814

Güvenilirlik analizi sonucunda, en düşük Cronbach's Alpha katsayısının 0.637 olduğu görülmektedir. Bu durumda üst yönetim 0.840, kalite güvence 0.846, çalışma yöneticisi 0.917, kalite güvence-çalışma yöneticisi 0.665, personel 0.755, SOP 0.869 ve arşiv 0.814 Cronbach's Alpha katsayısına sahip olmuştur. Araştırmadaki tüm değişkenlere genel olarak bakıldığında verilerin güvenilir olduğu görülmektedir.

3.3.3. Değişkenlerin ortalamaları ile bölüm, pozisyon, cinsiyet, eğitim karşılaştırması

Tablo 3-10, 3-11, 3-12 ve 3-13'de değişkenlerin ortalamalarının bölüm, pozisyon, cinsiyet ve eğitime göre karşılaştırmaları yer almaktadır. Tablo 3-10'da değişkenlerin ortalamaları ile cinsiyet karşılaştırılmıştır. Ve $p < 0.1$, $p < 0.05$ ve $p < 0.01$ olduğu durumlarda gruplar arasında fark olduğu değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre, çalışma yöneticisi ve Standart operasyon prosedürleri ortalamalarında gruplar arasında fark olduğu görülmektedir. Tablo 3-10'da Genel ve arşiv ortalamalarının gruplar arasında %0.1 düzeyinde, çalışma yöneticisi ve Standart operasyon prosedürleri ortalamalarının ise %0.05 düzeyinde farklı olduğu görülmektedir.

Tablo 3-10. Değişkenlerin ortalamaları-cinsiyet karşılaştırması

		Sum of Squares	df	Ortalama Square	F	Sig.
Genel	Gruplar arası	0.524	1	0.524	3.131	0.086
	Grup içi	5.691	34	0.167		
	Toplam	6.215	35			
Üst yönetim	Gruplar arası	0.633	1	0.633	2.185	0.149
	Grup içi	9.846	34	0.290		
	Toplam	10.479	35			
Kalite güvence	Gruplar arası	0.531	1	0.531	2.234	0.144
	Grup içi	8.078	34	0.238		
	Toplam	8.609	35			
Çalışma yöneticisi	Gruplar arası	2.056	1	2.056	7.206	0.012
	Grup içi	9.700	34	0.285		
	Toplam	11.756	35			
Kalite güvence- çalışma yöneticisi	Gruplar arası	0.125	1	0.125	0.579	0.452
	Grup içi	7.345	34	0.216		
	Toplam	7.470	35			
Personel	Gruplar arası	1.125	1	1.125	4.071	0.050
	Grup içi	9.396	34	0.276		
	Toplam	10.521	35			
Standart operasyon prosedürleri	Gruplar arası	1.253	1	1.253	4.456	0.042
	Grup içi	9.564	34	0.281		
	Toplam	10.817	35			
Arşiv	Gruplar arası	1.436	1	1.436	3.824	0.059
	Grup içi	12.765	34	0.375		
	Toplam	14.201	35			

Tablo 3-11’de değişkenlerin ortalamaları ile eğitim karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre, tüm ortalamalarda gruplar arasında fark olmadığı görülmektedir.

Tablo 3-11. Değişkenlerin ortalamaları-eğitim karşılaştırması

		Sum of Squares	df	Ortalama Square	F	Sig.
Genel	Gruplar arası	0.743	4	0.186	1.053	0.396
	Grup içi	5.472	31	0.177		
	Toplam	6.215	35			
Üst yönetim	Gruplar arası	1.310	4	0.327	1.107	0.371
	Grup içi	9.169	31	0.296		
	Toplam	10.479	35			
Kalite güvence	Gruplar arası	0.416	4	0.104	0.394	0.811
	Grup içi	8.192	31	0.264		
	Toplam	8.609	35			
Çalışma yöneticisi	Gruplar arası	1.043	4	0.261	0.755	0.563
	Grup içi	10.713	31	0.346		
	Toplam	11.756	35			
Kalite güvence- çalışma yöneticisi	Gruplar arası	0.436	4	0.109	0.480	0.750
	Grup içi	7.034	31	0.227		
	Toplam	7.470	35			

Personel	Gruplar arası	0.918	4	0.229	0.741	0.572
	Grup içi	9.603	31	0.310		
	Toplam	10.521	35			
Standart operasyon prosedürleri	Gruplar arası	1.748	4	0.437	1.494	0.228
	Grup içi	9.069	31	0.293		
	Toplam	10.817	35			
Arşiv	Gruplar arası	1.321	4	0.330	0.795	0.538
	Grup içi	12.880	31	0.415		
	Toplam	14.201	35			

Tablo 3-12’de değişkenlerin ortalamaları ile bölüm karşılaştırılmıştır. Buna göre, Standart operasyon prosedürleri ortalamalarında %0.1 düzeyinde, arşiv ortalamalarında ise %0.01 düzeyinde fark olduğu görülmektedir.

Tablo 3-12. Değişkenlerin ortalamaları-bölüm karşılaştırması

		Sum of Squares	df	Ortalama Square	F	Sig.
Genel	Gruplar arası	0.007	1	0.007	0.037	0.848
	Grup içi	6.209	34	0.183		
	Toplam	6.215	35			
Üst yönetim	Gruplar arası	0.722	1	0.722	2.518	0.122
	Grup içi	9.757	34	0.287		
	Toplam	10.479	35			
Kalite güvence	Gruplar arası	0.169	1	0.169	0.681	0.415
	Grup içi	8.440	34	0.248		
	Toplam	8.609	35			
Çalışma yöneticisi	Gruplar arası	0.297	1	0.297	0.882	0.354
	Grup içi	11.459	34	0.337		
	Toplam	11.756	35			
Kalite güvence-çalışma yöneticisi	Gruplar arası	0.134	1	0.134	0.620	0.437
	Grup içi	7.336	34	0.216		
	Toplam	7.470	35			
Personel	Gruplar arası	0.000	1	0.000	0.001	0.977
	Grup içi	10.521	34	0.309		
	Toplam	10.521	35			
Standart operasyon prosedürleri	Gruplar arası	0.858	1	0.858	2.928	0.096
	Grup içi	9.959	34	0.293		
	Toplam	10.817	35			
Arşiv	Gruplar arası	2.890	1	2.890	8.687	0.006
	Grup içi	11.311	34	0.333		
	Toplam	14.201	35			

Tablo 3-13’de değişkenlerin ortalamaları ile pozisyon karşılaştırılmıştır. Buna göre, tüm ortalamalarda gruplar arasında fark olmadığı görülmektedir.

Tablo 3-13. Değişkenlerin ortalamaları-pozisyon karşılaştırması

		Sum of Squares	df	Ortalama Square	F	Sig.
Genel	Gruplar arası	0.674	4	0.168	0.943	0.453
	Grup içi	5.541	31	0.179		
	Toplam	6.215	35			
Üst yönetim	Gruplar arası	1.151	4	0.288	0.956	0.445
	Grup içi	9.328	31	0.301		
	Toplam	10.479	35			
Kalite güvence	Gruplar arası	0.114	4	0.028	0.104	0.980
	Grup içi	8.495	31	0.274		
	Toplam	8.609	35			
Çalışma yöneticisi	Gruplar arası	0.869	4	0.217	0.619	0.653
	Grup içi	10.887	31	0.351		
	Toplam	11.756	35			
Kalite güvence- çalışma yöneticisi	Gruplar arası	0.473	4	0.118	0.524	0.719
	Grup içi	6.997	31	0.226		
	Toplam	7.470	35			
Personel	Gruplar arası	0.469	4	0.117	0.362	0.834
	Grup içi	10.051	31	0.324		
	Toplam	10.521	35			
Standart operasyon prosedürleri	Gruplar arası	1.427	4	0.357	1.178	0.340
	Grup içi	9.390	31	0.303		
	Toplam	10.817	35			
Arşiv	Gruplar arası	1.837	4	0.459	1.152	0.351
	Grup içi	12.363	31	0.399		
	Toplam	14.201	35			

3.3.4. Değişkenler arası korelasyon

Araştırma kapsamındaki değişkenlerin aralarındaki ilişkilerin düzeyinin ve yönünün belirlenmesi amacıyla Korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon analizi, iki değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve düzeyini belirlemek için uygulanan istatistiksel bir analiz yöntemidir (Faul, F. ve Erdfelder, E. ve Lang, Albert G. ve Buchner, A, 2007).

Değişkenlere uygulanan faktör analizi sonucunda ortaya çıkan faktör gruplarının tümüne korelasyon analizi uygulanmış ve böylece aralarındaki ilişkiler ve düzeyleri tespit edilmiştir. Tablo 3-14, değişkenler arasındaki ilişkilerin düzeylerini göstermektedir.

Korelasyon katsayısı %1 düzeyinde anlamlıdır. Örneğin, yaş faktörünün

değişkenler ile ilişkisi incelendiğinde ($r=0.431^{**}$, $p<0.01$) olduğu ve en yüksek ilişkiye sahip olduğu görülmektedir.

Tablo 3-14. Değişkenlere ilişkin korelasyon değerleri

		Yaş N=36	kıdem	Genel ortalama	Üst yönetim ortalama	Kalite güvence ortalama	Çalışma yöneticisi ortalama	Kalite güvence- Çalışma yöneticisi ortalama	Personel ortalama	SOP ortalama	Arşiv ortalama
Yaş	Pearson Correlation	CR ^a	-								
kıdem	Pearson Correlation	0,431**	1								
Genel ortalama	Pearson Correlation	0,172	-0,097	1							
Üst yönetim ortalama	Pearson Correlation	0,412*	0,059	0,691**	1						
Kalite güvence ortalama	Pearson Correlation	0,357*	0,086	0,712**	0,608**	1					
Çalışma yöneticisi ortalama	Pearson Correlation	0,328	-0,163	0,773**	0,813**	0,631**	1				
Kalite güvence-çalışma yöneticisi ortalama	Pearson Correlation	0,188	0,005	0,660**	0,602**	0,603**	0,699**	1			
Personel ortalama	Pearson Correlation	0,256	-0,166	0,773**	0,749**	0,729**	0,789**	0,653**	1		
Stanart operasyon prosedürleri ortalama	Pearson Correlation	0,432**	0,032	0,671**	0,703**	0,623**	0,804**	0,579**	0,674**	1	
Arşiv ortalama	Pearson Correlation	0,444**	0,027	0,514**	0,736**	0,623**	0,691**	0,662**	0,558**	0,698**	1

*. Korelasyon katsayısı %0.5 düzeyinde anlamlıdır.

** . Korelasyon katsayısı %1 düzeyinde anlamlıdır.

a değişkenin içsel tutarlılık katsayısı (Cronbach's alpha)

BÖLÜM IV

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1. Araştırma Bulguları

Bu çalışma İLU ve İLU'nun laboratuvarlarda nasıl uygulanabileceğini araştırmaktadır. Araştırma İLU'nun tüm bileşenleri üzerinden yürütülmüş ve tüm bileşenler tek tek açıklanmış ve incelenmiştir. Araştırmanın uygulama bölümü ilaç sektöründe faaliyet gösteren bir AR-GE firmasında yapılmıştır. Bu uygulamada laboratuvar ve kalite güvence çalışanları ve yöneticilerine iş süreçlerinde İLU'nun temel bileşenlerinin uygulanıp uygulanmadığı, uygulanıyor ise ne derecede uygulandığını tespit etmeye yönelik bir anket uygulanmıştır. Anket soruları OECD'nin yayınlamış olduğu kılavuzdan yararlanılarak hazırlanmıştır.

Anket sonucunda faktörlerin güvenilirlik katsayılarının 0.637 ile 0.917 aralığında değiştiği görülmüştür. Korelasyon analizi sonucunda da ele alınan tüm değişkenlerin birbirleri ile anlamlı ilişkiler içerisinde olduğu görülmüştür.

4.2. Araştırma ile İlgili Sınırlamalar

Bu araştırma teorik ve metodolojik açıdan bazı sınırlamalara sahiptir. Anketin cevaplanması sırasında çalışanların isimleri alınmamıştır. Üst Yönetim ve Çalışma Yöneticisi ile ilgili sorularda çalışanların objektif değerlendirip değerlendirmediklerinin belirsiz olması çalışmadaki metodolojik sınırlamalardandır. Bunun yanında laboratuvar çalışanlarının kalite güvence çalışanlarına göre daha tecrübesiz oluşu, çalışanların %75

oranında kadından oluşması, kalite güvence ve laboratuvar çalışanlarının 36 kişiden oluşması, bunun da örneklem sayısı açısından düşük bir değer olması başka sınırlamalardandır.

4.3. Öneriler

Araştırma sonucunda hem araştırma yapılan firmanın İLU'na tam uyumunun sağlanmasına hem de gelecekte bu konuda yapılacak olan çalışmalara ışık tutması açısından çeşitli önerilerde bulunulabilir. Bölüm 4.3.1'de araştırma yapılan firmaya, Bölüm 4.3.2'de ise gelecek çalışmalar için öneriler sıralanmıştır.

4.3.1. Araştırma yapılan firmaya öneriler

Anket sonucunda firmada İLU'nın uygulanması yönünde somut çalışmalar olduğu fakat uygulamada aksaklıklar olduğu görülmüştür. Bu aksaklıkların giderilebilmesi için öncelikli olarak Bölüm 2.7.'de anlatıldığı üzere İLU konusunda eksiklerin belirlendiği bir yol haritası izlenmeye başlanmalıdır.

- Üst yönetim kalite güvence ve laboratuvar biriminin bu süreçte ihtiyacı olacak her türlü eksikliği gidermeli, her iki birimin üzerine düşeni yapması sağlamalıdır.
- İLU'na ulaşabilmek ancak doğru stratejilerin uygulanması ve süreçlerin iyi yönetilmesi ile sağlanabilir. Bunun için iş süreçleri net olarak ortaya koyulmalı, yöneticiler bu süreçte kendilerinin ve çalışanlarının nerede durduklarını, sorumluluk ve yetkilerinin ne olduğu konusunda net bilgiye sahip olmalıdır.
- Belirlenen süreç doğrultusunda kalite güvence birimi denetimlerde bulunmalı, uygulamalardaki eksiklere ve yanlışlıklara yerinde ve zamanında müdahale ederek bunların önüne geçilmesini sağlamalıdır.
- Gerek kalite güvence birimi gerekse laboratuvar birimi, sürekli gelişen ve kendini yenileyen bu sektöre ayak uydurmalı, regülasyonlarda yapılan değişiklik ve düzenlemelerin farkında olmalı, çalışmalarını bu değişiklikleri göz önünde bulundurarak yönlendirmelidir.
- Kalite güvence biriminin öncülüğünde tüm çalışanların gönüllü katılımı

sağlanmalıdır. Bunun için öncelikli olarak çalışanlara İLU konusunda eğitim verilmeli ve İLU'nun önemini kavramaları sağlanmalıdır. Ancak çalışanların gönüllü katılımı ile İLU'nun hayata geçirilebileceği unutulmamalıdır.

4.3.2. Gelecek çalışmalara öneriler

Bu çalışma teorik ve metodolojik sınırlamalarına rağmen literatüre önemli katkılar sağlamaktadır. İLU gereklilikleri konusunda yeterli bilgi olmasına rağmen bunun nasıl sağlanacağı hakkında öneriler, İLU'nun önemi, tarihçesi, kapsamı, izlenecek yol vb. gibi İLU ile ilgili tüm bilgilerin tek bir çalışmada toplanması bu katkılardan bazılarıdır. Tüm bunlarla beraber gelecek çalışmalara yol göstermek adına bazı önerilerde bulunulabilir:

- Araştırma ilaç sektörü açısından ele alınmıştır. Oysa ki İLU'nun kapsamı pek çok farklı sektördeki laboratuvarı da kapsamaktadır. Bu sektörlerde de bu çalışma uygulanarak kapsamının genişletilmesi sağlanabilir.
- Araştırmada örneklem sayısı artırılarak, farklı şehirlerde, farklı firmalarda çalışılarak standartlaşma sağlanabilir.

KAYNAKÇA

Amerika Birleşik Devletleri Federal Talimatlar Kodu

Avrupa Komisyonu Rekabet Genel Müdürlüğü, İlaç sektörü soruşturması ön raporu, (2008). <http://www.ieis.org.tr/YAYINLAR/ISSORONRAPOR.pdf>, 16.08.2011'de erişildi)

Baciu A. (2007). Committee on the assessment of the US drug safety system. Stratton K.R (ed.). Future of Drug Safety: Promoting and protecting the health of the public,. Natural history of a drug, (ss.31-35), Washington, DC. :National Academies Press

Barkın, V. (1981). İlaç sanayi temsilcilerinin konuşmaları, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 2(11), 26-36.

Briggs G.B., Dickson G., Jederberg W.W., Still K.R. (1999). The establishment of good laboratory practises at the naval medical research institute toxicology detachment. *Quality Assurance*, 6: 3-12

Bulling W.B. (2004). İyi Laboratuar Uygulamaları, Türkiye ile Almanya arasında EU Twinning Projesi, twinning.vet.gov.tr/announcements/Meetings/linked/GLP%20TR.ppt, 21.05.2011 tarihinde erişildi.

Chow F., Lum S., Ocampo A. (2009). Current challenges for FDA-regulated bioanalytical laboratories for human BA\BE studies. Bölüm I:Defining the appropriate compliance standards-application of the principles of FDA GLP and FDA GMP to bioanalytical laboratories, *Quality Assurance J*, 2007;11,3-15.

- Chung H.K., Lee Y.M., Lee J.Y., Yu I.J., Maeng S.H. (2000). Designation of a GLP facility by the Korean ministry of environment GLP authority: the case of the center for occupational toxicology. *Quality Assurance*, 8: 11-17
- Danan H. (2003). Applying GLP regulations. *Pharmaceutical Technology Europe*, 39-43
- Dünya’da ve Türkiye’de İlaç Sektörü. (2011). http://www.vergidegundem.com/documents/10156/78907/xLAX_SEKTxRx_SUNUM_NxHAX.pdf, 26.08.2011’de erişildi.
- Edwards A. (2008). Quality systems for drugs and biologics: How do we get there from here?. *Pharmaceutical Technology*, (ss.60-74)
- Gillespie H. (1997). ISO 9000 for the chemical process industry. (ss.13-24, 91-98). Blacklick: McGraw-Hill Professional Book Group
- Handbook Good Laboratory Practice(GLP). (2009). Quality practices for regulated non-clinical research and development, UNICEF/UNDP/World Bank/WHO
- Holt R., Jayawarna D. (2009). Knowledge and quality management: a R&D perspective, *Technovation*, (ss.775-785)
- İzmirlioğlu A. (2001). İlaç Sanayi Özel İhtisas Komisyon Raporu: Sekizinci beş yıllık kalkınma planı, www.dpt.gov.tr/DocObjects/Download/3442/oik556.pdf, 16.08.2011’de erişildi)
- Kanzık İ. (2002). *Sağlık ve İlaç Paneli Son Raporu*. TÜBİTAK Vizyon2023 paneli, İstanbul
- Kent J.M., Lilly E., Masson M., Volsen S.G. (2004). Quality: an old solution to new discovery dilemmas? *Drug Discovey Today*. Vol. 9, No. 21

- Faul, F. ve Erdfelder, E. ve Lang, Albert G. ve Buchner, A., G Power: A Flexible Statistical Power Analysis Program for the Social, Behavioral, and Biomedical Sciences, Behavior Research Methods, Vol: 2, No: 39, 2007.
- Maden, M. O. (2009). Toplam kalite yönetiminde mükemmellik modelinin incelenmesi: sağlık sektöründe bir araştırma. Yüksek lisans tezi, Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Malthora, N.K, Marketing Research: An Applied Orientation, 3rd Edition, Upper Saddle River New Jersey: Prentice Hall, 1999.
- McAdam R., Murray E.. (2007). A comparative analysis of quality management standards for contract research organisations in clinical trials. International Journal of Health Care Quality Assurance. Vol. 20 No.1 (ss.16-33)
- McDowall R.D. (2008). What does GLP mean?. LC GC Europe, 339-344
- OECD İLU el kitabı (1995), Ek III, Laboratuvar denetimleri ve çalışma denetimlerinin yürütülmesine ilişkin revize edilmiş kılavuz
- Organization for Economic Co-operation and Development. (2004). OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, Number 14
- Roberge K. (2004). Conducting portions of GLP studies in GMP laboratories, Qual Asur J, 2004; 8, (ss. 253-257)
- Rowley J., Sneyd K. (1996). Total quality research in the pharmaceutical industry. Managing Service Quality, Vol6, No.1, (ss.31-35)
- Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, <http://www.ikev.org/docs/tr/gcp/gcp.htm>, 21.05.2011'de erişildi

- Schmidt P. (1999). Integrating accreditation, good laboratory practice and good manufacturing practice in an industrial analytical laboratory. *Accred Qual Assur*, (1999)4:Springer-Verlag(ss 129-132)
- Stevens W. (2003). Good clinical laboratory practice(GCLP): The need for a hybrid of good laboratory practice and good clinical practise guidelines\standards for medical testing laboratories conducting clinical trials in developing countries, *Quality Assurance*, 10:83-89
- Superko C. (1996). Keeping good laboratory records is crucial to safeguarding patent rights, *R&D Magazine*, (ss.639)
- Tarcan M., Top M. (2004). Türkiye ilaç ekonomisi ve ilaç harcamaları: 1998-2003 dönemi değerlendirmesi, *Liberal Düşünce*, Cilt9, Sayı35, (ss.177-200). <http://www.universite-toplum.org/text.php3?id=247>, 22.05.2011 de erişildi.
- Training Manuel Good Laboratory Practice Trainee. (2001). UNICEF/UNDP/World Bank/WHO
- Türkiye’de Sağlık Ekonomisi ve İlaç Sanayi. (2011). http://www.deloitte.com/assets/Dcom-Turkey/Local%20Assets/Documents/turkey-tr_lshc_turkiyedeilacsanayi_260110.pdf, 26.08.2011’de erişildi.
- Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Türkiye İlaç Sanayi Meclisi. Türkiye ilaç sanayi sektör raporu. (2008). <http://www.tobb.org.tr/Documents/yayinlar/ilac%20rapor.pdf>, 26.08.2011’de erişildi)
- World Health Organization. (2007). Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials. Volume 2: Good manufacturing practices and inspection (2nd edition). (ss.1-18). Geneva, CHE: World Health Organization

Varma S. (2001). Targeting R&D quality and compliance training for technology transfer into the GMP environment of production. *Qual Asur J*, 2001: 5. (ss: 85-92)

Vuori H. (2003). Introducing quality assurance: an exercise in audacity. *International Journal of Health Care Quality Assurance*, Vol. 20 No.1 (ss.10-15)

EK-1**ANKET FORMU****ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
İŞLETME ANABİLİM DALI**

Bu anket Abant İzzet Baysal Üniversitesi'nde yürütülmekte olan akademik bir çalışmaya yönelik olarak hazırlanmıştır. Araştırmanın temel konusu "İyi Laboratuvar Uygulamaları (Good Laboratory Practices, GLP, İLU) ve bu uygulamaların bir araştırma geliştirme laboratuvarında nasıl uygulanır hale getirilebileceğidir. Vereceğiniz yanıtlar ve kurumunuz ile ilgili bilgiler akademik etik çerçevesinde kesinlikle gizli tutulacaktır. İlginiz için teşekkür eder, çalışmalarınızda başarılar dileriz.

Prof. Dr. Nigar DEMİRCAN ÇAKAR

Fatma DEMİRCAN

Aşağıdaki ifadelere ne ölçüde katıldığınızı işaretleyiniz.

- 1- Hiç katılmıyorum
- 2- Katılmıyorum
- 3- Kararsızım
- 4- Katılıyorum
- 5- Kesinlikle katılıyorum

	Soru	1	2	3	4	5
1	İyi Laboratuar Uygulamaları(İLU) süreçte ortaya çıkabilecek problemleri engeller.					
2	Firmamızda yeterli sayıda nitelikli personel vardır.					
3	Güncel organizasyon şeması mevcuttur.					
4	Firmamızda uygun olanaklar, ekipman ve malzeme bulunmaktadır.					
5	İLU'na uygun kalite güvence programı mevcuttur.					
6	Kalite güvence personeli, yönetim tarafından doğrudan atanan, yönetime karşı sorumlu olan ve prosedürler tanıyan kişilerden oluşmaktadır.					
7	Kalite güvence personeli iç denetim yapabilmek için eğitilmiştir.					
8	Firmamızda sıklıkla iç denetim yapılmaktadır.					
9	Kendimi FARGEM A.Ş. nin değerli bir üyesi olarak görüyorum.					
10	Uygun ve geçerli Standart Operasyon Prosedürleri mevcuttur.					
11	Standart Operasyon Prosedürleri gerekli görüldüğü durumlarda güncellenmektedir.					
12	Çalışma personeli bu güncellemelerden haberdardır.					
13	Görev tanımları açık bir şekilde belirtilmiştir.					
14	Çalışanlar görev tanımının ne olduğunu bilmektedir.					
15	Firmada her bir çalışanın özgeçmişi bulunmaktadır.					
16	Firmamızda arşiv mevcuttur.					
17	Arşive erişim yetkili kişiler ile sınırlandırılmıştır.					
18	Gerekli görülen belge ve dökümanlar arşivde kolaylıkla bulunmaktadır.					
19	Arşivde yapılan tüm işlemler kayıt edilmektedir.					
20	Arşivde çevresel koşullar uygundur, gereken önlemler alınmıştır.					
21	Ham veri ve sonuçların nasıl arşivleneceği belirlenmiştir.					
22	Çalışmadan bağımsız üst yönetime doğrudan bağlı kalite güvence birimi vardır.					
23	Kalite güvence, İLU'na uygunluğu zaman zaman yaptığı denetimlerle kontrol ve takip eder.					
24	Kalite güvence, İLU'ndan sapma durumunda bunların dökümante edilmesini sağlar.					
25	Kalite güvence, çalışmalardan sapmaların sebeplerini araştırılmasını sağlar.					
26	Kalite güvence, düzeltici/önleyici faaliyetlerde bulunmasını sağlar.					
27	Tüm prosedür, rapor ve yöntemler kalite güvence tarafından onaylanmıştır.					
28	Kalite güvence programı teknolojik gelişmelere ve değişimlere açıktır.					
29	Kalite güvence ile laboratuar işbirliği içindedir.					
30	Standart operasyon prosedürleri, ekipmanlar, çalışma planları, kalibrasyon ve validasyon dosyaları kontrol edilir.					
31	Tüm cihazların kayıt defterleri vardır.					
32	Yapılan tüm işlemler ve çalışmalar kayıt altındadır.					
33	Kayıt defterlerinde yapılan yazım hataları İLU'na uygun biçimde düzeltilmektedir.					

34	Sonuçtan yola çıkarak çalışmanın tüm ayrıntılarına ulaşmak mümkündür.					
35	Son raporlar ile ham verilerin, Standart operasyon prosedürlerinin, uygulamaların uyumu kontrol edilir.					
36	Kayıt defterleri düzenli tutulmaktadır.					
37	Kalite güvence personeli laboratuarda yapılan çalışmalara aşinadır.					
38	Uygulamadan kaldırılmış Standart operasyon prosedürleri arşivlenmektedir.					
39	Çalışma planları ve planlarda yapılan değişiklikler onaylanmaktadır.					
40	Laboratuvar ile kalite güvence arasında etkin bir iletişim vardır.					
41	Çalışmalar ile Standart operasyon prosedürleri uyum halindedir.					
42	Tüm ham veriler belgelenir, kaydedilir ve arşivlenir.					
43	Çalışmalarda kullanılan cihazların ve bilgisayarlı sistemlerin geçerliliği sağlanmaktadır.					
44	İLU'nun gereklilikleri bilinmektedir.					
45	İLU gereklilikleri çalışmalarda uygulanmaktadır.					
46	Standart operasyon prosedürlerine uyulmaktadır.					
47	Değişiklikler konusunda çalışma yöneticisi bilgilendirilmektedir.					
48	Değişikliklerde çalışma yöneticisinin onayı ve imzası alınmaktadır.					
49	Ham veriler, derhal ve doğru olarak kaydedilmektedir.					
50	Çalışanlar, laboratuvar güvenliği hakkında bilgi sahibidir.					
51	Çalışma sırasında karşılaşılabilecek olası laboratuvar kazaları için gereken önlemler alınmaktadır.					
52	İşimi isteyerek yapıyorum.					
53	Standart operasyon prosedürleri açık ve nettir. İlgili çalışmaya ışık tutar.					
54	Standart operasyon prosedürleri neden revize edildiğine dair tarihçesi ile arşivlenir.					
55	Standart operasyon prosedürleri üst yönetim tarafından onaylıdır.					
56	Standart operasyon prosedürlerine rahatlıkla ulaşılmaktadır.					
57	Standart operasyon prosedürleri ilgili çalışmalara aşina kişiler tarafından yazılmaktadır.					
58	Tesisimiz yeterli büyüklüktedir.					
59	Farklı çalışmalar birbirini etkilememektedir.					
60	Test ve referans maddeleri için uygun depo ve arşiv mevcuttur.					
61	Atıkların bertaraf edilmesi uygundur.					
62	Cihazlar uygun şekilde yerleştirilmiştir.					
63	Cihazların, temizlik, kalibrasyon ve validasyonları zamanında yapılmaktadır.					
64	Kimyasallar ve reaktifler, son kullanma tarihleri, hazırlanışları, özel depolama yöntemleri vb açısından tanımlanmaktadır.					
65	Reaktif ve çözeltilerin nasıl hazırlanacağı belirlenmiştir.					
66	Kullandığımız cihazlardan elde ettiğimiz verilere güveniyorum.					
67	Verilerde yapılan değişiklikler uygun olarak yapılmaktadır.					
68	İLU firmaya ek maliyet, çalışanlara da teferruat demektir.					
69	FARGEM A.Ş. de çalışıyor olmaktan memnunum.					

ÖZGEÇMİŞ

- Adı – Soyadı** : Fatma DEMİRCAN
- Sürekli Adres** : Uzun Mustafa Mh. 821. sokak Demircan Apt. No: 10\5
Merkez/DÜZCE
- Doğum Yeri ve Yılı** : DÜZCE/ 1984
- Yabancı Dili** : İngilizce
- Ortaöğretim** : Düzce Anadolu Öğretmen Lisesi/ DÜZCE (1998\2001)
- Lisans** : İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya
Mühendisliği Bölümü/ İSTANBUL (2001\2006)
- Çalışma Hayatı** : 2006 yılında üniversiteden mezun olan Fatma
DEMİRCAN, mezuniyetin hemen akabinde FARGEM
Farmasotik Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nde Analiz
Sorumlusu olarak işe başlamıştır. 2009 yılında Analiz
Uzmanlığı, 2012 yılında Analitik AR-GE Laboratuar Şefi
görevine terfi etmiştir. Halen bu görevi yürütmektedir.