

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANKAFERD® BloodStopper® (ABS)'NİN
SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE TOPIKAL KULLANIMININ
FAZ I KLİNİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa KÖROĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2010

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANKAFERD® BloodStopper® (ABS)'NİN
SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE TOPİKAL KULLANIMI
FAZ I KLİNİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa KÖROĞLU

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Osman KAFTAN**

ANKARA 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren başta, F.Ü.Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Cansel TÜRKEY olmak üzere tüm hocalarıma Őükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında değerli yardım ve katkıları nedeniyle, başta tez danışmanı hocalarım Prof. Dr. Osman KAFTAN, Prof. Dr. Ali KOŞAR, Prof. Dr. İbrahim HAZNEDAROĞLU ile Uz. Dr. Handan ÇİPİL ve Uz. Dr. Burak Uz'a,

Uzmanlık eğitimimde katkıları nedeni ile Prof. Dr. Dinçer FIRAT ve Yrd. Doç. Dr. Feridun KARAKURT'a,

Mesai ve nöbetlerimi paylaőtığım tüm çalışma arkadaşlarıma, sonsuz desteği için eŐim Dr. Reyhan KÖROĞLU ve aileme içtenlikle teşekkür ederim.

ArŐ. Gör. Dr. Mustafa KÖROĞLU

2010 - Ankara

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ ve ÇALIŞMA GEREKÇESİ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Çalışma İlacının Tanımı.....	7
1.3. Çalışma İlacının İn Vitro Mekanizması	9
1.4. Çalışma İlacına Ait İnsanlardaki İlk Güvenlik gözlemleri.....	12
1.5. Çalışma Protokolün Gerekçesi	14
2. ÇALIŞMANIN AMACI	15
3. ÇALIŞMANIN SÜRESİ	16
4. ETİK KONULAR.....	17
4.1. Etik Yaklaşım.....	17
4.2. Bilgilendirilmiş Olur	17
5. ÇALIŞMA POPULASYONU	19
5.1. Denek Sayıları ve Karakterisitkleri.....	19
5.2. Çalışmaya Alma Kriterleri	19
5.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	19
6. ÇALIŞMADA KULLANILAN TEDAVİLER	21
6.1. Randomizasyon ve çalışmada Yerleştirme/Atama.....	21
6.2. Ankaferd BloodStopper'ın içeriği.....	21
6.3. İlaçların Takibi.....	23
6.4. İlacın Saklanması.....	23
7. METHODOLOJİ.....	24

7.1. Genel Tasarım.....	24
7.2. Gönüllü Vizitleri	24
7.3. Değerlendirme Vizitleri	25
7.4. Çalışmayla İlgili Değerlendirmeler	27
7.5. Dermatolojik Toksikite Değerlendirilmesi.....	29
8. EMNİYET BİLDİRİMİ.....	32
9. ANORMAL FİZİK MUAYENE BULGULARI	33
10. NORMAL-DIŞI LABORATUAR BULGULARI	34
11. ÇALIŞMANIN KESİLMESİ/ ÇALIŞMA DIŞI KALMA.....	35
12. İSTATİSTİK METHODOLOJİSİ.....	36
12.1. Randomizasyon.....	36
12.2. Körlemenin kırılması.....	36
12.3. Verilerin Analizi.....	36
13. ÇALIŞMA YÖNETİMİ	38
13.1. Verilerin Kaydedilmesi	38
13.2. İzleme ve Yoklama	38
13.3. Çalışma Verilerinin Saklanması	39
13.4. İletişim ve Sonuçların Yayımlanması	39
13.5. Bireylerin Mahremiyeti	39
14. BULGULAR	41
15. TARTIŞMA.....	46
16. KAYNAKLAR	54
EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	
EK 2. VERİ TOPLAMA FORMALARI	
EK 3. ADVERS OLAY FORMU	
EK 4. LABORATUAR TESTLERİ – NORMAL DEĞER ARALIKLARI	
EK 5. SİGORTA POLİÇESİ	

KISALTMALAR

ABS	: Ankaferd® BloodStopper®
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkale fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
dL	: Desilitre
F I	: Pıhtılaşma faktörü I (Fibrinojen)
F II	: Pıhtılaşma faktörü II (Protrombin)
F III	: Pıhtılaşma faktörü III (Doku faktörü, TF)
F IV	: Pıhtılaşma faktörü IV (Kalsiyum)
F V	: Pıhtılaşma faktörü V (Proakselerin, labil faktör)
F VII	: Pıhtılaşma faktörü VII (Stabil faktör)
F VIII	: Pıhtılaşma faktörü VIII
F IX	: Pıhtılaşma faktörü IX (Christmas faktör)
F X	: Pıhtılaşma faktörü X (Stuart-Prower faktör)
F XI	: Pıhtılaşma faktörü XI
F XII	: Pıhtılaşma faktörü XII (Hageman faktör)
F XIII	: Pıhtılaşma faktörü XIII (Fibrin stabilizatör faktör)
g	: Gram
IC50	: Maksimal inhibitör konsantrasyonun %50'si
INR	: Uluslararası normalizasyon oranı
LPS	: Lipopolisakkarid
mL	: Mililitre
MNH	: Mononükleer Hücre
NO	: Nitrik oksid

PAI-1	: Plasminojen aktivatör inhibitörü
PT	: Protrombin zamanı
RPMI-1640	: Roswell Park Memorial Institute 1640 tipi hücre kültür Vasatı
TFPI	: Doku faktör yolağı inhibitörü
TT	: Trombin zamanı
μ L	: Mikrolitre
MTT	: 3-(4,5-dimetil-tiazolil)-2,5-difenil-SH-tetrazolium bromid içeren hücre kültürü
T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
vWF	: Von-Willebrand faktör
vb.	: Ve benzeri

ÖZET

Ankaferd® BloodStopper® (ABS) içerik olarak *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpina officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin standart bir karışımından oluşmaktadır. Bu herbal elemanların her birinin endotel, kan hücreleri, anjioneogenezis, hücre proliferasyonu, vasküler dinamikler ve mediatörler üzerine etkileri vardır. ABS tarihi önemi olan ve geleneksel Türk tıbbında hemostatik ajan olarak kullanılan bir bitki ekstraktıdır.

Ankaferd® BloodStopper®'ın içerdiği herbal elemanları hakkındaki hemostatik etkinin güvenilirliği literatürdeki hayvan deneylerinden, *in vitro* çalışmalardan elde edilen bilgilerden anlaşılmış ve güvenilirliği hayvanlarda gösterilmiştir.

ABS'nin etkisinin temel mekanizması bir protein ağı oluşturarak eritrosit agregasyonunun teminidir. ABS indüklediği protein ağ formasyonu kanın şekilli elemanları ile özellikle eritrositlerle birlikte her bir pıhtılaşma faktörüne etkimeden primer ve sekonder hemostatik sistemi kapsamaktadır. Bu benzersiz mekanizma ABS'ye diğer hemostatik ajanlara göre avantajlar kazandırmaktadır.

Ankaferd® BloodStopper® eksternal kanamaları, dental ve periodontal kanamaları, cilt kanamalarını ve/veya yüzeysel mukozal kanamaları kontrol altına almada için klinik uygulamada başarılı sonuçlar veren hemostatik bir ajandır. Kanamayı durdurmak amacıyla kullanılan ABS'nin ampul, emdirilmiş ped ve sprey formları bulunmaktadır. Hemostatik etkileri *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. ABS'nin insanda hemostatik etkisi ile ara ürün olarak kullanımı ile alakalı ilk ipuçları dental tedavilerde güvenle kullanılabilirdiği yönündeki ön çalışmalardaki verilerden anlaşılmıştır.

Vücut dışı yaralanmalar, travmatik kesikler, diş operasyonları, spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minör ve majör kanamaların durdurulmasında kullanılan tıbbi bir üründür. ABS stabilite, toksisite, sterilite ve irritabilite testlerinden başarı ile geçmiş ve T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsatlı ilk Türk ürün olarak 2007 yılında dental kanamalarda, 112 ilk yardım ambulanslarında ve acil sevislerde kullanılmasına izin verilmiştir.

Bu çalışma, sağlıklı gönüllüler üzerinde, ABS'nin topikal olarak kullanımının güvenilirliği göstermek üzere planlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Ankaferd BloodStoppyer, Pıhtılaşma, kogülopati, hemostaz, kanama diyatezi

SUMMARY

Ankaferd® Blood Stoper® (ABS), a standardized mixture of five plants, has been used historically as a haemostatic agent in traditional Turkish medicine but its mechanism of action remains unknown. ABS comprises of *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* and *Urtica dioica*. Each one of these herbs have effects over endothelial cells, blood cells, vessel formation (angiogenesis), vascular dynamics, and mediators, which can contribute to haemostatic effect.

As supported by the information in the literature about the herbs it contains, the effect mechanism of ABS, for which the haemostatic effects are observed in animals, is being investigated by in vitro studies. Its efficacy is demonstrated in animals.

Basic effect mechanism of ABS is the formation of an encapsulated protein web which represents the focus points for the vital erythrocyte masses. Exposure to ABS in a certain area provides physiological primer and seconder haemostatic processes together with tissue oxygenisation, without calling out any individual coagulation factor. This unique mechanism provides advantage to ABS, compared with each other herbal essences that have haemostatic effect.

ABS which is being used to stop bleeding is provided in ampoule, pad and spray forms. The usage of ABS as a hemostatic agent in external hemorrhagies and in dental treatment in humans constituted the first hints on ABS's safety and efficacy in humans. Following the clarification of the effect mechanisms, ABS products have successfully passed through stability, toxicity,

sterility, irritability tests and have been authorized by Turkish Ministry of Health, Directorate of Drugs and Farmacy, to be used in humans in the conditions below to control bleeding during dental interventions and to control bleeding in the Emergency Services and 112 first aid ambulances. This study investigated to depict topical safety of ABS in a phase I randomized, double-blinded, cross-over, placebo controlled clinical study in healthy volunteers.

KEYWORDS: Ankaferd BloodStopper, Coagulation, Coagulopathy, Haemostasis, Bleeding Diathesis

1. GİRİŞ VE ÇALIŞMA GEREKÇESİ

1.1. Giriş

Kan vücudun en önemli sıvı kompartmanıdır. Normal kan akımı koagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistemler arasındaki dengenin korunması ile sağlanabilmektedir. Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Fizyolojik mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damar duvarındaki pıhtının uzaklaştırıldığı ve bu fonksiyonu da hemostaz aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir (1, 2). Bu hemostatik denge hem kanama hem de uygunsuz pıhtı formasyonu oluşumunu önlemekte hem de kanama halinde uygun cevabın verilmesini de sağlamaktadır.

Normal hemostazis, damar duvarı hasarı sonrasında oluşan pıhtı formasyonu prosesleri ile sonrasında oluşan doku tamirini birleştirir. Damar endotel hücreleri, von Willebrand faktör (vWF), trombositler, doku faktörü, serin-proteaz formundaki koagülasyon proteinleri, fibrinolitik sistem ve antikoagülan proteinler hemostatik sistemin temel elemanlarıdır.

Sağlıklı bir hemostazın oluşması için, normal laminar kan akımı şarttır. Bir damar yaralanması oluştuğunda kan kaybının önlenmesi çözünür olmayan trombosit ve fibrin tıkaçın oluşması ile meydana gelir. Daha sonra tekrar kan akımının başlaması, damar bütünlüğünün düzeltilmesi ile tekrar sağlanır.

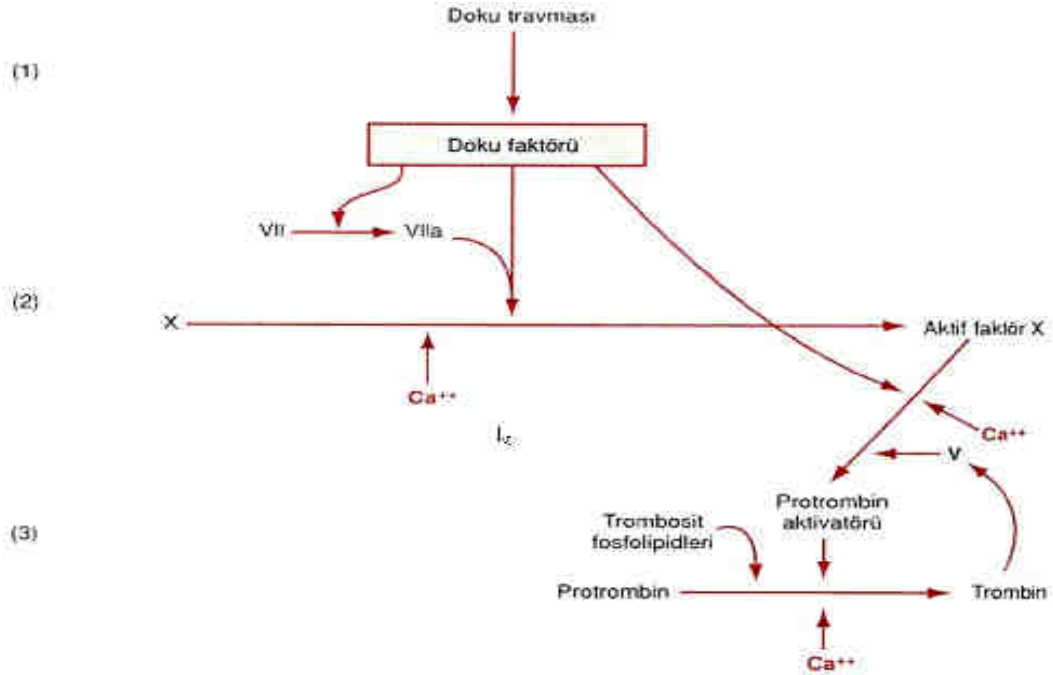
Yaralanan damar duvarındaki trombositlerin oluşturduğu tıkaçı “primer hemostaz”, ardından koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile oluşan fibrin pıhtı oluşumuna ise “sekonder hemostaz” denir.

Primer hemostazın temel elemanları vasküler endotel hücreleri ile trombositlerdir. Endotel; prostasiklin (trombosit adezyon ve agregasyonuna engel olarak), trombomodulin (Trombin Trombomodulin ile birleşerek Protein C'nin aktivasyonu ve aktive Protein C; FV ve FVIII'in inaktivasyonuna neden olarak) ve Doku Plasminojen Aktivatörü (t-PA) sentez ederek antikoagülan özelliğe sahip iken, diğer taraftan Von-Willebrand faktör (vWF) sentezi ile trombosit adezyonunu arttırdığı gibi, doku faktörü sentezi ile koagülasyon mekanizmasının aktivasyonuna ve PAI-1 (plasminojen aktivatör inhibitör) sentezi ile fibrinoliz inhibisyonuna neden olabilecektir (1, 3). Buradan endotelin primer hemostazın sağlanmasında kilit bir öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır.

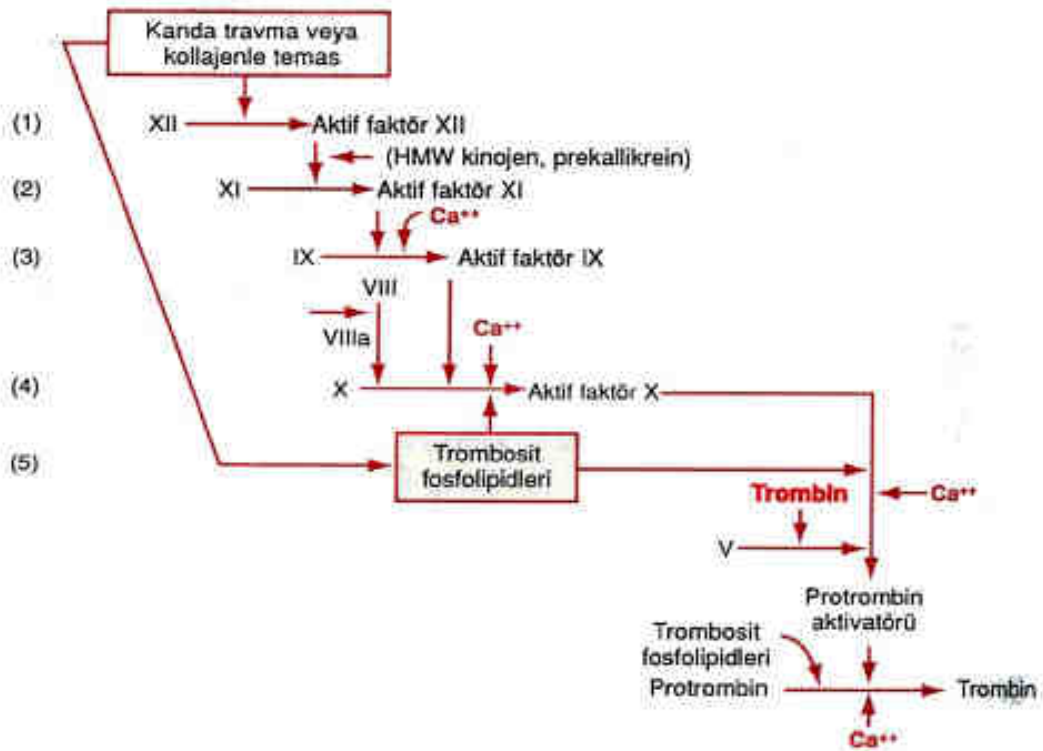
Travmadan sonraki 1-2 saniye içinde refleks olarak zedelenen damarda oluşan vazokonstriksiyon o damarda akımın yavaşlamasına neden olur. Sirkülasyondaki trombositler endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığı ile fark eder ve zedelenen endotele yapışırlar (3). Primer hemostazın bu iki elemanın (endotel ve trombosit) aktivasyonu ile oluşan bu yapışma olayına adezyon denir. Ortamda biriken (agregasyon) trombositler, aracı maddeler salgırlar (sekresyon). Trombositlerin tutunabileceği alanlar, hasarlanma sonrası ortaya çıkan vasküler subendotelyal alandaki kollajen glikoprotein Ia/IIa reseptörleri ya da endoteldeki vWF'deki glikoprotein Ib-IX/V reseptörleridir. Ardından trombositler, granüllerinin içerdiği maddeleri sekrete ederek başka trombositlerin de aktive olmasını sağlarlar. Aktive trombositler, glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojenin aracılığı ile agregate olabilirler ve netice olarak primer hemostatik tıkaç gerçekleşir. Endotel hasarı küçük ise bu trombosit tıkaçı kanamanın durdurulmasında yeterlidir. Ancak büyük hasarlarda koagülasyon

proteinleri aktive olmalı ve sekonder hemostazı başlatmalıdırlar. **Damar hasarının onarımı ancak koagülasyon sisteminin dengeli ve yeterli çalışması neticesinde başarılabilir.**

Sekonder hemostaz koagülasyon ve fibrinolitik sistem olmak üzere başlıca iki komponentten oluşur. Önceden koagülasyonun Faktör XII'den başlayan bir intrinsik yol, bir de Faktör VII'den başlayan bir ekstrinsik yol ile aktive olabildiği düşünülmekte idi. Eski yıllarda koagülasyonun Faktör XII'den başlayarak intrinsik yoldan veya Faktör VII'den başlayarak ekstrinsik yoldan aktive olduğu kabul ediliyordu. Ancak günümüzde pıhtılaşma sisteminin *in vivo* şartlarda, sadece doku faktörü üzerinden aktive olduğu anlaşılmıştır. Damar yaralanması sonrasında, açığa çıkan doku faktörü (Tissue factor; TF), dolaşımda az miktarda bulunan Faktör VIIa'ya bağlanarak fibrin pıhtısı oluşturmak üzere reaksiyon kaskadını başlatır (Şekil 1.1). Faktör XII'den başlayan intrinsek yolağın Faktör XI, IX, X üzerinden Trombin oluşturması ise (Şekil 1.2)'de özetlenmiştir.



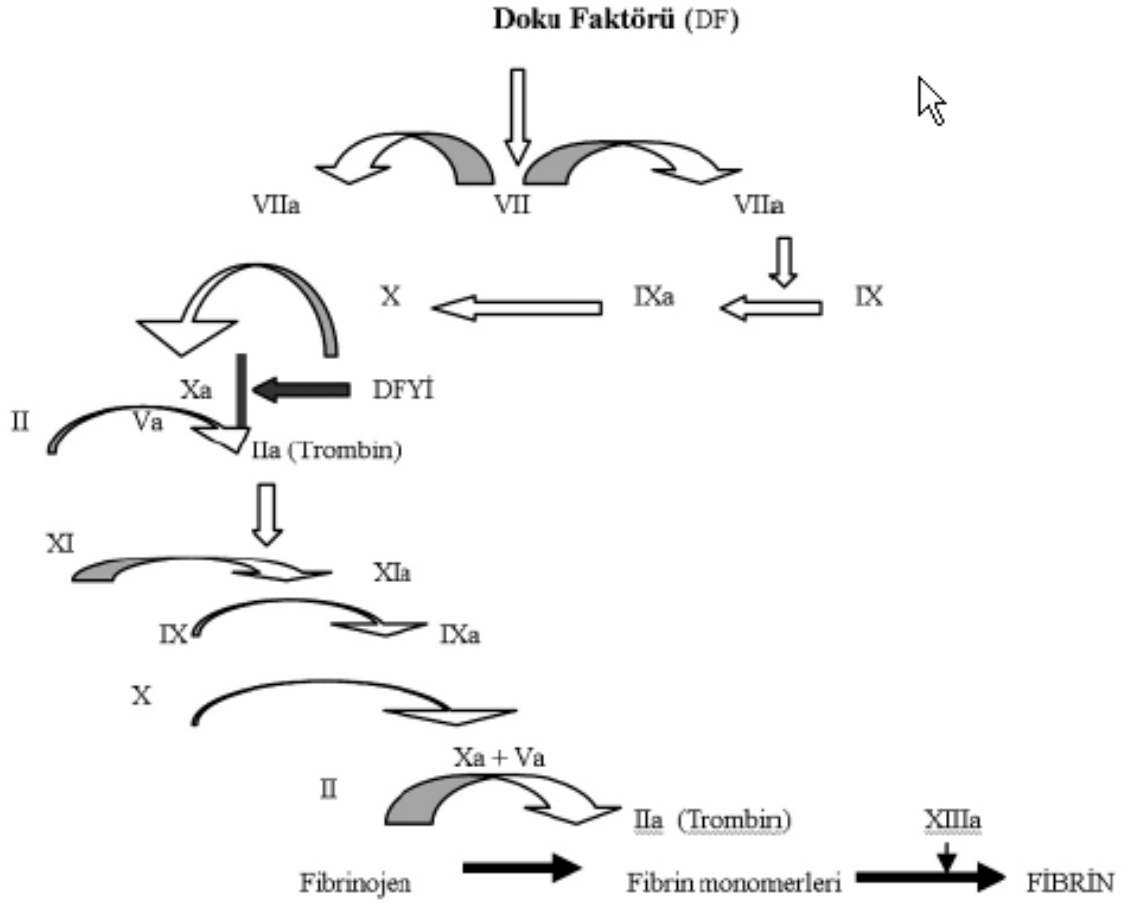
Şekil 1. Doku Faktörü ve Faktör VII üzerinden Protrombinden Trombin oluşumu



Şekil 2. Faktör XII'den başlayan intrinsek yolağın Faktör XI, IX, X üzerinden Trombin oluşturması

Hemostazın sağlanmasında trombosit aktivasyonu ile koagülasyonun birbirinden ayrılmaz bir bütün olduğu tartışılmazdır. Trombositler çok çeşitli koagülasyon faktörleri ile etkileşime girerken trombin de güçlü bir trombosit uyarıcı olarak dikkati çeker (1, 4). Bu nedenle trombin, pıhtılaşma sisteminin en önemli enzimi olup plateletlerin aktivasyonunun yanı sıra, fibrinojenin fibrine çevrilmesi, Faktör VIII, Faktör V, Faktör XI, ve Faktör XIII'ün aktivasyonu gibi birçok görevi vardır. Faktör X'un, TF-Faktör VIIa kompleksi tarafından aktivasyonu, pıhtılaşmayı başlatan ilk basamak olmasına rağmen, bu kompleks endotelden salınan spesifik bir inhibitör (*Tissue factor pathway inhibitor-TFPI*) tarafından inhibe edilir. Diğer taraftan aktive olan Faktör IX, Faktör VIIIa, fosfolipid ve kalsiyum varlığında "tenaz" kompleksini meydana getirerek Faktör X'u aktive ederler.

Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra Faktör XIIIa tarafından çözünür olmayan fibrin pıhtısını oluşturur. (Şekil 1.3)



Şekil 3. Doku faktörü ve Faktör VII ile başlayan hemostaz kaskadının fibrin monomerli oluşumu ile sonuçlanması ve pıhtının oluşması için Faktör XIII'ün iştirak ettiği reaksiyonlar sonucu çözünür olmayan fibrin polimerizasyonun sağlanması

Koagülasyon kaskadı, aktivatör ve inhibitörlerle çok sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur. Bu reaksiyonlar devam ederken, doğal koagülasyon inhibitörlerinin devreye girmesi ile pıhtılaşmanın sadece gerekli bölgeyle sınırlı kalması sağlanır.

Protein C, protein S ve antitrombin değişik koagülasyon faktörlerinin fizyolojik inhibitörleridir. Fibrinolitik sistem tüm hemostaz sürecinde en az

pıhtılaşma sistemi kadar önemli diğerk bir sistemdir. Pıhtının sınırlanması plazmin tarafından, fibrinojen ve fibrin pıhtısını eriterek sağlanır (5).

Sonuçta hemostatik sistem, şu beş önemli sistemde bağlantılı olarak stimüle edici ya da inhibe edici yolların mozaikliğinden oluşan bir bütündür: kan damarları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinoliz. Bundan başka hemostaz ile bedenin diğerk savunma mekanizmaları olan immün sistem ve inflamatuvar sistemler arasında (kompleman ve kinin sistemleri ve fagositoz) ilişkiler vardır.

1.2. Çalışma İlacının Tanımı

Ankaferd® BloodStopper® (ABS folklorik olarak geleneksel Türk hekimliğinde hemostatik ajan olarak kullanılmış bir bitkisel ekstrakttır (6,7). ABS, *Thymus vulgaris* (kekik), *Glycyrrhiza glabra* (meyan), *Vitis vinifera* (asma), *Alpinia officinarum* (havlıcan) ve *Urtica dioica* (ısırgan) bitkilerinin standardize karışımından oluşmaktadır (Tablo 1). Vücut dışı yaralanmalar, travmatik kesikler, diş operasyonları, spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minör ve majör kanamaların durdurulmasında kullanılan tıbbi bir üründür. T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsatlı ilk Türk ürünüdür.

Tablo 1. Ankaferd® BloodStopper® ürünün lokal olarak kullanılan tampon ürününün içeriği

Ebat (cm)	Miktar	<i>Urtica dioica</i> (Isırgan)	<i>Vitis vinifera</i> (Asma)	<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Meyan)	<i>Alpinia officinarum</i> (Havlıcan)	<i>Thymus vulgaris</i> (Kekik)
2.5 x 7	3 ml	0,18 mg	0,24 mg	0,27 mg	0,21 mg	0,15 mg
5 x 7,5	10 ml	0,6 mg	0,8 mg	0,9 mg	0,7 mg	0,5 mg
20 x 20	100 ml	6 mg	8 mg	9 mg	7 mg	5 mg

Bu bitkilerin tümünün tek başına (endotel, kanın şekilli elemanları ve yeni damar oluşumu üzerinde) etkileri olduğu gibi, birlikte kullanıldıklarında da vasküler dinamikler ve mediatörler üzerinde hemostaza katkıda bulunabilecek etkileri vardır (8, 9). *Thymus vulgaris* yapraklarının, bilinen antioksidanlar olan alfa-tokoferol ve bütile hidroksitoluenle kıyaslanabilir düzeyde antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (10, 11). *Glycyrrhiza glabra* yani meyan kökünün antianjiyojenik aktivite gösterdiği ve VEGF oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (12). Bu bitkinin antiinflamatuvar, antitrombotik, antioksidan ve antiaterosklerotik etkileri çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (13-20). Öte yandan meyan kökünün, olasılıkla mineralokortikoid etki nedeniyle kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir (21-23). *Thymus vulgaris* aterosklerozla ilişkili lipid peroksidasyonu gibi canlıdaki oksidatif hasarı azaltacak anti-oksidan etki gösterir. Ancak bu etkisini kaybetmemesi için bünyesindeki uçucu yağın ısı işlemler vb. gibi etmenlere maruz kalmaması gerekmektedir. *Vitis vinifera* yaprakları üzerindeki aşılama deneyleri büyüyen patojenlere karşı direnç geliştirmiştir. Bu bitki de antiaterosklerotik ve antitümöral etkilerine sahiptir (24). *Botrytis cinerea'nın*

neden olduğu *Vitis vinifera* transplantlarının hastalık direnci ve bitki büyüme uyarıcısı potansiyeli ileri sürülmüştür (25).

Alpinia officinarum lipopolisakkaridleri (LPS) aktive fare peritonundan izole edilen makrofajda nitrik oksit (NO) üretimini inhibe eder (26). *Urtica dioica* endotelial hipotansif tepkiler üretebilir. Bunu NO'nun serbest bırakılması, potasyum kanallarının açılması ve negatif inotropik hareketin sağlanmasıyla meydana gelen damar vasodilatör bir etki aracılığı ile yapar.

ABS'nin içeriğindeki bu bitkilerin birleşimi hiçbir tekil pıhtılaştırma faktörünün etkisini bozmadan doku oksijenasyonunu ve fizyolojik hemostatik süreci sağladığı anlaşılmıştır (8, 9).

Bunun yanında, ABS'nin etkileri endotel, kan hücreleri, damar oluşumu, hücre oluşumu, vasküler dinamikler ve mediatörler gibi birçok konuda test edilmeli ve neoplastik bozukluklar, infeksiyonlar, prematür yaşlanma, ateroskleroz ve diyabet gibi patolojik durumlardaki rolü araştırılmalıdır.

1.3. Çalışma İlacının *In Vitro* Etki Mekanizması

ABS'nin hemostatik etkisini oluşturan temel mekanizma yapılan bir laboratuvar çalışmasıyla ortaya konulmuştur. Bu çalışmada ABS'nin temel hemostatik laboratuvar testlerindeki etkileri ABS'nin bu amaçla deney tüpünde işletilmesinden sonra primer ve sekonder hemostatik sistem elementlerinin (koagülasyon proteinleri, plateletler, kan hücreleri) durumunu belirlemek için incelenmiştir. Test örneği Ankaferd® BloodStopper® ile yapılan çalışmada ABS plazma ve serum içinde çok hızlı (1 saniyeden kısa; saliseler düzeyinde) protein ağı (network) oluşumuna sebep olmuştur. Bireysel koagülasyon faktörlerinin

(koagülasyon faktör II, koagülasyon faktör V, koagülasyon faktör VII, koagülasyon faktör VIII, koagülasyon faktör IX, koagülasyon faktör X, koagülasyon faktör XI, koagülasyon faktör XIII), aPTT'nin, fibrinojenin, TT'nin, D-Dimer'in, total proteinin, albüminin ve globülinin ABS eklenmesinden sonraki değişimleri izlenmiştir (9).

Plazma ve serumdaki ağ oluşumları, ABS'nin fibrinojen ve diğer proteinleri ağ oluşturmak için çöktürdüğüne işaret etmektedir. Trombin zamanının (TT) uzamasıyla plazma fibrinojen aktivitesi 302 mg/dL'den 10 mg/dL'ye, ve fibrinojen antijeni 299 mg/dL'den 30 mg/dL'ye düşmüştür. Aynı zamanda, toplam protein, albümin ve globülin seviyelerinin ABS'nin etkileşimleri sonucu önemli ölçüde düştüğünü göstermiştir. ABS'nin varlığında kırmızı kan hücreleri eritrosit blokları oluşturmak için bir araya gelmişlerdir. Bu andan sonra normal hemostatik elemanlar ağ oluşumu süresince ayrılmışlar, muhtemel kanama durma süreci özellikle protein aglütinasyonuna bağlı olarak yürütülmüştür (9).

Bu çalışmada ABS'nin normal plazma ve seruma katılmasının çok hızlı bir şekilde protein ağı oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir. ABS'nin etkilerine bağlı olarak oluşan her iki ağın da koagülasyon ve hemostaz adına muhtemel reaksiyonları durdurma özelliğine sahip olduğu gözlenmiştir. Tromboelastografik incelemenin amacı ABS ağı oluşumu nedeniyle ilerleyemeyen deney tüpündeki birincil ve ikincil hemostatik elemanları araştırmaktır. Genel hemostaz ve biyokimyasal testlere göre ABS'ye bağlı ağ oluşumu maddenin kan proteinleriyle, özellikle fibrinojenle etkileşime girerek ağ oluşturması esasına dayanmaktaydı. faktör V, faktör VII, faktör VIII, faktör IX,

faktör X, faktör XIII'ün ağ oluşumdan etkilenmediği için muhtemel kanamayı durdurma sürecinin protein aglütinasyonu yoluyla olduğu düşünülmüştür. Eritrositler ve plateletler bir araya gelerek ağ oluşumuna katılmışlardır. Bu gözlemlere dayanarak ABS ağının herhangi bir pıhtılaştırıcı faktörü eşit olmadan etkileyerek tüm fizyolojik hemostaz sürecini kapsadığı hipotezi geliştirilebilir (8, 9, 27, 28). Bundan dolayı ABS hem normal hemostaz parametlerine sahip bireylerde hem de primer hemostazı bozuk hastalarda ve/veya yaygın damar içi koagülasyonu olan hastalarda etkili olabilir. ABS'nin temel etki mekanizması yaşamsal eritrosit yığınları için odak noktaları temsil eden kapsülleşmiş bir protein ağının oluşumu gibi görünmektedir. Belli bölgede ABS'ye maruz kalınması doku oksijenasyonu ile birlikte herhangi bir pıhtılaştırıcı faktörünü devreye sokmadan fizyolojik süreci sağlamaktadır. Bu benzersiz mekanizma ABS'ye diğer hemostatik etkili aktif bitki özlerine göre avantaj sağlamaktadır (9).

Kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu damar direncini ve mikrovasküler akış dinamiklerini etkiler. Bazı bitkiler eritrositlerin anormal reolojik özelliğini ve lipid- protein modifikasyonunu uyarmak yolu ile eritrosit membranını etkilerler. Protein konsantrasyonu, polimer türü ve eritrosit kümesi oluşumu arasında yakın bağlantılar vardır. "Kırmızı kan hücresi kümelenmesi (aggregability)" ayrıca fazla pıhtılaşmaya yol açan patolojik durumlarda da gözlenmiştir. Lokal olarak kılcal damarda üretilen yoğunlaşmış eritrosit toplanması doğrudan lümendeki normal kan akışı yapısını ve kılcal damarlardaki kan akışının reolojik özelliğini bozar. Kırmızı kan hücreleri aynı zamanda pıhtı hücresi agregasyonunu etkiler. Eritrosit kümelenmesi fibrinojen ve immünoglobülinler

gibi yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin yoğunlaşmasıyla belirlenir. Fibrinojenin varlığıyla eritrosit toplanması artar. Eritrosit agregasyon artışının trombozla giden disfibrinojenemi hastalığında damarda pıhtı oluşumunda büyük olasılıkla rol aldığı gösterilmiştir. Trombotik disfibrinojenemi hastalığında fibrinojen molekülünün kötü fonksiyon görmesi kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu normal fibrinojenden daha üst düzeyde etkiler. Bununla birlikte, işlevsiz fibrinojen molekülünün agregasyon sürecinde plazma viskozitesinden daha güçlü bir etkisi olduğu görülmektedir (9).

ABS'nin ultrastrüktürel ve morfolojik analizleri yüksek rezolüsyonlu elektron mikroskopunun kullanıldığı bir başka çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada, ABS'nin topikal kullanımının çok hızlı bir biçimde (<1 saniye) protein ağı formasyonunun eş zamanlı vital eritroid agregasyonu ve klasik koagülasyon kaskadını kapsadığı görülmüştür. ABS klinik çalışmaları halen süren ancak cerrahi kanamalar ve aciliyet arz eden eksternal kanamaların durdurulmasında gelecek vaat eden bir üründür.

1.4. Çalışma İlacına Ait İnsanlardaki İlk Güvenlilik Gözlemleri

ABS, etki mekanizmasının ortaya çıkarılmasını takiben Herbal PDR literatürü ve folklorik kullanımı yanı sıra stabilite, toksisite, sterilite, iritabilite testlerinden başarıyla geçmesi sonrası, T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından eksternal kanamaların kontrolünde kullanılmak üzere ara ürün olarak ruhsatlandırılmıştır. Bu bağlamda halen insanlarda dental girişimlerde kanamaların kontrolü amacıyla kullanılmaktadır. Acil Servis ve 112 ilk yardım ambulanslarında da rutin kullanımı başlamıştır.

Ara ürün olarak ruhsatlandırıldıktan sonraki dönemde, diş tedavisi sırasında ABS kullanımı yapılan bir klinikte oral-topikal kullanılan ABS'nin rutin uygulamada yutulması istenmemekle birlikte yine de ağız mukozasından emilim ve/veya gastrointestinal sistem yoluyla vücuda alınmasına bağlı olası gastrointestinal, hematolojik, renal ve hepatik yan etkiler klinik ve laboratuvar testler ile araştırılmıştır. Bu çalışmaya 25 hasta alınmıştır. Hastalardan ikisinde hem klinik, hem de laboratuvar değerlendirme tamamlanamamıştır. Kalan 23 hastanın 6'sında klinik değerlendirme yapılmış, 3'ünde laboratuvar değerlendirme yapılmış, 14 hastada ise hem klinik, hem de laboratuvar değerlendirme yapılmıştır. Bu raporda klinik değerlendirme sonuçları 20 hastanın, laboratuvar değerlendirme ise 17 hastanın verilerine dayanmaktadır. Diş çekimi, periodontit ve diğer diş sorunları nedeniyle kanamalı diş tedavisi uygulanan hastalarda 1-5 mL ABS uygulanmıştır. Gastrointestinal yan etkilerin değerlendirildiği 20 hastanın 18'inde 3-5 dakika süreli ağızda ekşi tad dışında herhangi bir gastrointestinal yakınma oluşmamıştır. Bir hastada ABS kullanımını takiben kısa süreli ağızda gerilme hissi ve uyuşukluk olmuştur. Bir hastada ise ABS'den 24 saat sonra bir kez sulu dışkılama ve 24 saat süreyle devam eden dil ve boğazda yanma ve metalik tad hissi gözlenmiştir. Renal laboratuvar testlerden ne BUN, kreatinin ve sistatin-C serum düzeylerinde, ne de normal değerlerin dışına çıkan hastaların sayısında değişme gözlenmemiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT, alkalen fosfataz, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein ve albüminin ne serum düzeyinde, ne de normal değerlerin dışına çıkan hastaların sayısında değişme gözlenmemiştir. Diğer biyokimyasal laboratuvar testlerinden ürik asit, kreatin kinaz, sodyum ve potasyum

düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. PT, aPTT, fibrinojen ve tam kan sayımında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Tedavi öncesinde 1752±374 mg/dL olan beta-2-mikroglobülin düzeyi tedavi sonrasında 1952±379 mg/dL düzeyine yükselmiştir. Klinik olarak anlamlı olmayan bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.034).

1.5. Çalışma Protokolün Gerekçesi

Ankaferd® BloodStopper®'in etki mekanizması in vitro çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Hayvanlarda kullanımının etkinliği gösterilmiştir. İnsanlarda dış tedavisinde ara ürün kategorisinde kullanımı olan ABS, insanlardaki güvenliliğine ait ilk ipuçlarını oluşturmaktadır. Ancak ABS'nin insanlarda topikal kullanımının güvenliliğini ortaya koymak için önceden tasarlanmış, kontrollü ve iyi dizayn edilmiş bir protokolün uygulanması gereklidir. Bu protokol etik kurulların gerekli izninin alındığı, sağlıklı gönüllülerde topikal yolla kullanımının güvenliliğinin, plasebo ile karşılaştırmalı, randomize, çift-kör ve çapraz-geçişli bir çalışma tasarımı altında araştırılacağı bir faz I klinik çalışmadır. Bu çalışmaya Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.'nda Prof. Dr. Osman KAFTAN ve Prof. Dr. Ali KOŞAR'ın direktifleri ile 2008 yılı Haziran ayında başlanmış ve tamamlanmıştır.

2. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmanın amacı, sağlıklı gönüllülerde Ankaferd® BloodStopper® (ABS)'nin topikal güvenliliğinin plasebo ile eşdeğer/karşılaştırılabilir olduğunu göstermektir.

3. ÇALIŞMANIN SÜRESİ

Çalışmaya alınan her bireyin toplam 10 gün boyunca izlenmesi planlandı. Tarama vizitinde (Vizit 1), çalışmaya alma ve almama kriterlerine uygunlukları kontrol edilen ve bazal laboratuvar testleri yapılan gönüllüler, bir gün sonraki birinci çapraz geçiş döneminin başında (Vizit 2) iki tedavi grubundan birine (topikal Ankaferd® BloodStopper® veya eşdeğer plasebo) randomize edildi. Birinci çapraz geçiş döneminde çalışma ilacı gönüllüye klinikte çalışma hekimi tarafından uygulandı. Topikal iki saatlik uygulamanın başlangıç anından itibaren 30, 120, 150 ve 180. dakikalarda cilt muayenesi ve advers olay sorgulaması ardından 48. saatte cilt muayenesi, advers olay sorgulamasının ardından 48. saatte cilt muayenesi, advers olay sorgulaması ve laboratuvar testleri yapılmış, daha sonra 5 gün ara verilmiştir. İkinci çapraz geçiş döneminde 5 günlük arayı takiben gönüllüler diğer tedavi grubuna çapraz geçmişlerdir. İkinci çapraz geçiş döneminde de çalışma ilacı gönüllüye çalışma hekimi tarafından aynı şekilde uygulandı.

4. ETİK KONULAR

4.1. Etik Yaklaşım

Bu çalışma, revize edilmiş Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak ve Türkiye'de klinik çalışmaların yürütülmesi konusundaki yasalar, kılavuzlar ve yönetmeliklere uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışma başlamadan önce çalışma merkezinin Yerel Etik Kurulu (Fatih Üniversitesi Etik Kurulu onay tarihi / sayısı: 26.05.2008 / B.30.2.F.T.H.0.01.00.00/854) ve Sağlık Bakanlığı Etik Kurulu (Merkezi Etik Kurul Onay Tarihi / Sayısı: 01.07.2008 / B.10.0.İEG.0.11.00.01) tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır.

Çalışmaya alınacak gönüllülerin sağlanması ile ilgili olarak öncelikle hastane personeli ve yakınları gönüllü kaynağı olarak kullanılmıştır. Aday gönüllülerin davet edilmesi için basılı yazılı materyal kullanılmamıştır. Çalışmaya alma ve almama kriterlerine uygunluk açısından ön sözlü değerlendirme yapılan kişiler çalışmaya davet edilmiş ve çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra bilgilendirilmiş olur formu imzalatılarak çalışma işlemleri başlatılmıştır.

4.2. Bilgilendirilmiş Olur

Çalışmaya alınmadan önce her gönüllüden, revize edilmiş Helsinki Bildirgesindeki tavsiyeler doğrultusunda yazılı bilgilendirilmiş olur alınmış, belgenin bir kopyası gönüllüye verilmiştir. Araştırmacı, çalışmanın doğasını, amacını ve risklerini gönüllüye açıklamış ve katılıp katılmaması konusunda

karar vermeden önce çalışmanın ne anlama geldiğini düşünmesi için yeterli süre vermiştir.

5. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

5.1. Denek Sayıları ve Karakteristikleri

Çalışmaya protokolda planlanan sayıya uygun olarak 24 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Çalışmaya toplam yaş ortalaması \pm SD 30,9 \pm 4,7 olan yaşları 22 ile 44 arasında değişen 24 gönüllü alınmıştır. Gönüllülerin 11'i erkek 13'ü kadındır. Gönüllülerin ortalama vücut kitle indeksi 24,3 \pm 3,0 kg/m² olarak hesaplanmıştır.

5.2. Çalışmaya Alma Kriterleri

Çalışmaya alınacak gönüllülerde aşağıdaki kriterlerin mevcudiyeti aranmıştır:

- Yaş: 18-60 yaş arasında
- Cinsiyet: Kadın veya erkek
- Sağlıklı
- Çalışma katılmaya gönüllü (taramaya alınmadan önce yazılı bilgilendirilmiş olur formunu doldurmuş)

5.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Halen herhangi bir cilt hastalığı olan veya bu tür hastalık öyküsü olanlar
- Gebe veya süt vermekte olan kadınlar
- Ciddi sistemik hastalığı olan veya bu tür hastalık öyküsü olanlar (kardiyak, hepatik, renal vb.)

- Ankaferd® BloodStopper®'in bileşimindeki bitkisel kökenli maddelere aşırı duyarlılık öyküsü
- Ciddi ruhsal bozukluğu olan veya bu tür hastalık öyküsü olanlar
- Alkol bağımlılığı veya düzenli alkol kullanımı (sosyal ölçülerde kullananlar hariç)
- Sigara kullanımı
- Son 4 hafta içinde herhangi bir ilaç kullanmış olanlar (Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, aspirin, beta laktam grubu antibiyotikler, trimetoprim-sulfometaksazol dahil)
- Çalışma boyunca başka bir çalışmaya katılacak olanlar
- Çalışma boyunca herhangi bir ilaç kullanacağı önceden belli olanlar

Bilinen bir medikal ya da psikolojik tablo ya da sosyal koşulları nedeniyle çalışmaya katılımı engellenebilecek gönüllüler ya da çalışmaya katılarak kendileri ya da başkaları açısından risk oluşturabilecek gönüllüler çalışma popülasyonundan dışlanmıştır.

6. ÇALIŞMADA KULLANILAN TEDAVİLER

6.1. Randomizasyon ve Çalışmada Yerleştirme/Atama

Çalışmaya girerken (tarama viziti - Vizit 1) her gönüllüye bir tarama numarası verilmiştir. Protokoldeki bütün kriterlere uyan ve çift kör tedavi uygulanması uygun olan gönüllülerde çalışma ilacının kutusundaki etikette bulunan çalışma numarası Vizit 2'de bireye verilmiştir. Araştırmacı bu numarayı gönüllünün olgu rapor formunda bütün sayfalara ve çalışmayla ilişkili diğer belgelerin tümüne kaydedilmiştir. Bütün tarama numaraları ve çalışma numaraları ardışık olarak, artan sırayla, mevcut olan en düşük numaradan başlayarak verilmiştir.

6.2. Ankaferd® BloodStopper®'in İçeriği

Çalışma ilacı olan Ankaferd® BloodStopper® 3 mL'lik ürün içerisinde; *Urtica dioica* (kurutulmuş kök ekstresi) 0,18 mg, *Vitis vinifera* (kurutulmuş yaprak ekstresi) 0,24 mg, *Glycyrrhiza glabra* (kurutulmuş yaprak ekstresi) 0,27 mg, *Alpinia officinarum* (kurutulmuş yaprak ekstresi) 0,21 mg, *Thymus vulgaris* (kurutulmuş ot ekstresi) 0,15 mg. bulunmaktadır.

Çapraz geçişli tedavi dönemlerine giren 12 gönüllüye yetecek miktarda çalışma ilacı hazırlanmıştır. Çalışma merkezine, ilaçların gönüllülere gerektiği şekilde uygulanabilmesine yetecek miktarda çalışma ilacı verilmiştir.

Her gönüllünün bir ana ilaç paketi oluşturulmuştur. Bu paketin üzerinde gönüllünün çalışma numarası yer almakta ve içeriğindeki ilaçların klinik çalışma ilacı olduğunu belirten ifadeler bulunmaktadır. Her paketin içindeki iki küçük paketten biri birinci çalışma dönemi, diğeri de ikinci çalışma dönemi

tamponlarını içermektedir. Her bir paketin içinde 3 asıl + 3 yedek tampon yer almaktadır. Bu tamponların içeriği aşağıdaki şekildedir:

- Tek kullanımlık steril 2,5 X 7 cm'lik (3 mL) Ankaferd® BloodStopper® emdirilmiş tampon
- Tek kullanımlık steril 2,5 X 7 cm'lik (3 mL) plasebo emdirilmiş tampon

Özetle etiketler aşağıda tanımlandığı şekilde olacaktır:

Örneğin 4 numaralı gönüllü için, ana paketin üzerinde "4 NO'LU ÇALIŞMA İLACI" içindeki paketlerin üzerinde ise;

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 1. DÖNEM İLAÇLARI

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 2. DÖNEM İLAÇLARI

Birinci pakette

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 1. DÖNEM / 0. DAKİKA

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 1. DÖNEM / 30. DAKİKA

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 1. DÖNEM / 120. DAKİKA

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 1. DÖNEM / YEDEK

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 1. DÖNEM / YEDEK

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 1. DÖNEM / YEDEK

İkinci pakette

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 2. DÖNEM / 0. DAKİKA

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 2. DÖNEM / 30. DAKİKA

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 2. DÖNEM / 120. DAKİKA

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 2. DÖNEM / YEDEK

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 2. DÖNEM / YEDEK

GÖNÜLLÜ NO: 04 / 2. DÖNEM / YEDEK

yazacaktır.

6.3. İlaçların Takibi

Araştırmacı protokol gereği, bütün ilaçların saklanması, uygulanması, idaresi, kaydının tutulması ve sponsora geri verilmesinden sorumlu tutulmuştur. Çalışma ilacı merkeze ulaştırıldığında tam bir envanter çıkarılmıştır. Çalışmanın sonunda kullanılmayan bütün çalışma ilaçları ve boş paketler destekleyici firmaya geri verilmiştir. Kullanılmamış çalışma ilaçları destekleyici firma tarafından atanan personel tarafından çalışmadan sonra kontrol edilerek toplanmıştır.

6.4. İlacın Saklanması

Çalışma ilacı kilitli bir dolapta ve/veya odada, ortam sıcaklığının 30°C'yi geçmediği ve 15°C'nin altında olmadığı koşullarda saklanmıştır.

7. METODOLOJİ

7.1. Genel Tasarım

Bu alt çalışma çapraz geçiş dönemleri arasında 5 günlük bir ara dönemi bulunan çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmadır.

7.2. Gönüllü Vizitleri

Vizit 1 - Tarama Viziti

Başlangıçtaki tarama değerlendirmesi tedavinin başlamasından 1 gün önce (-1. gün) yapılmıştır. Gönüllüler tarama aktivitesine alınmadan önce yazılı bilgilendirilmiş olur vermişlerdir.

Bu vizitte yapılacak aktiviteler/prosedürlerin listesi:

- Yazılı bilgilendirilmiş olur alınmıştır.
- Çalışmaya alma/almama kriterleri incelenmiştir.
- Demografik bilgiler elde edilmiştir.
- Boy, vücut ağırlığı ölçümü dahil tam fizik muayene yapılmıştır.
- Otururken kan basıncı ve kalp atım hızı kaydedilmiştir.
- Bazal laboratuvar testleri yapılmıştır.
 - Tam kan sayımı
 - BUN
 - Kreatinin
 - ALT
 - AST

- AP
- Total bilirubin
- INR
- aPTT
- Fibrinojen
- Kadınlarda gebelik testi

Bütün çalışmaya alma/almama kriterlerine uymayan bireyler çalışmadan aşağıda belirtildiği gibi çıkartılmıştır:

- Bireye çalışmaya devam etmeye uygun olmadığı bildirilmiştir.

7.3. Değerlendirme Vizitleri

Birinci çapraz geçiş döneminin başlangıç viziti (Vizit 2); arama vizitinden bir gün sonra (0. gün) yapılmış olup, bu vizitte gönüllünün uygun olup olmadığı tespit edilmiş ve uygunsa, gönüllü Ankaferd® BloodStopper® ya da plasebo grubuna randomize edilmiştir.

Aşağıdaki bölümlerde gönüllünün kliniğe yapacağı her vizitte araştırmacının yürüteceği aktiviteler/prosedürler (mutlaka belirtilen sırayla olması gerekmez) belirtilmektedir.

Laboratuvar test sonuçlarına göre gönüllü çalışmaya alınma kriterleri açısından çalışmaya dahil etmeye uygun bulunan gönüllüye çalışma numarası verilmiş ve çalışma işlemleri uygulanmıştır. Randomize olarak seçmek kaydıyla ve çift-kör olarak 12 gönüllünün 6'sına önce Ankaferd® BloodStopper®, sonra plasebo, diğer 6 gönüllüye ise önce plasebo, sonra Ankaferd® BloodStopper® uygulanmıştır.

0. dakika: Öncelikle gönüllüden ciltle ilgili semptom sorgulaması yapılacaktır. Bu sorgulamada özellikle tampon uygulanacak olan bölgede yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanacaktır. Takiben 2,5 X 7 cm'lik Ankaferd® BloodStopper® veya plasebo emdirilmiş tampon dominant olmayan kolda önkol iç yüzünde (sabunla yıkanmış ve kurutulmuş olan) kılsız bir alana yerleştirilmiştir. Dolaşımı engellemeyecek kadar gevşek, ama tamponun yer değiştirmesini engelleyecek kadar sıkı olmak üzere sargı bezi ile fikse edilmiştir. Flaster, bant vb. materyal kullanılmamıştır. Gönüllü 30 dakika poliklinikte bekletilmiştir.

30. dakika: Tampon çıkarılmadan önce gönüllüden ciltle ilgili advers olay sorgulaması yapılmıştır. Bu sorgulamada özellikle tampon uygulama bölgesinde yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanılmıştır. Sonra sargı bezi çözülüp tampon çıkarılıp cilt muayene edilmiştir. Sonra yeniden 2,5 X 7 cm'lik Ankaferd® BloodStopper® veya plasebo emdirilmiş tampon aynı bölgeye yerleştirilmiştir. Dolaşımı engellemeyecek kadar gevşek, ama tamponun yer değiştirmesini engelleyecek kadar sıkı olmak üzere sargı bezi ile fikse edilmiştir. Flaster, bant vb. materyal kullanılmamıştır. Gönüllü 90 dakika daha poliklinikte bekletilmiştir.

120. dakika: Tampon çıkarılmadan önce gönüllüden ciltle ilgili advers olay sorgulaması yapılmış. Bu sorgulamada özellikle tampon uygulama bölgesinde yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanılmıştır. Sonra sargı bezi çözülüp tampon çıkarılıp cilt muayene edilmiştir. Gönüllü 30 dakika daha poliklinikte bekletilmiştir.

150. dakika: Ciltle ilgili advers olay sorgulaması yapılmış ve cilt muayene edilmiştir. Gönüllü 30 dakika daha poliklinikte bekletilmiştir.

180. dakika: Ciltle ilgili advers olay sorgulaması yapılmış ve cilt muayene edilmiştir. Gönüllü 48 saat sonra gelmek üzere gönderilecektir.

48. saat: Gönüllüye ciltle ilgili advers olay sorgulaması yapılmıştır. Bu sorgulamada özellikle tampon uygulama bölgesinde yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanılmıştır. Sonra cilt muayene edilmiş ve laboratuvar testleri tekrarlanılmıştır. (Tam kan sayımı, BUN, kreatinin, ALT, AST, AP, total bilirubin, beta-2-mikroglobülin, INR, aPTT, fibrinojen).

7.4. Çalışmayla İlgili Değerlendirmeler

Çalışmanın tarama periyodunu oluşturan Vizit 1'de hastaların çalışmaya alma kriterleri sorgulanmış, tıbbi öyküleri alınmış, tam fizik muayeneleri yapılmış, vital bulguları (manuel olarak aksillar bölgeden arteriyel sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümü, 1 dakikalık nabız sayısı ölçümü ve aksillar bölgeden civalı termometre ile vücut sıcaklığı ölçümü), boy, kilo ölçümü yapılmış, demografik bilgileri kaydedilmiş, uygun görülenlerden çalışma şartlarını kabul edenlerin, gönüllü olduklarına dair bilgilendirilmiş olur formu alınarak, çalışmaya dahil edilmek üzere bazal laboratuvar testleri yapılmıştır.

- Tam kan sayımı, BUN, kreatinin, ALT, AST, ALP, total bilirubin, INR, aPTT, fibrinojen, kadınlarda gebelik testi

Vizit 2'de laboratuvar sonuçlarına göre çalışmaya katılma/dışlanma kriterlerinin onaylanması ile çalışmaya dahil edilen gönüllüler birinci çapraz geçiş periyodunda ABS yada eşdeğer plesaboya randomize edilmiştir. Bu periyotta 120 dakika süre ile ciltlerine patch ile ABS yada plesabo tatbik edilmiş olan gönüllüler 0., 30., 120., 150., 180. dakikalarda cilt muayenesi ve şikayet sorgulaması yapılmış 48. saatte cilt muayenesi ve şikayet sorgulaması tekrarlanmış ve yine 48. saatte laboratuvar tetkikleri de tekrarlanmıştır. 5 günlük temizlenme (wash out) periyotundan sonra ikinci çapraz geçiş periyoduna geçilmiş ve değerlendirmeler birinci çapraz geçiş periyodunda olduğu gibi aynen tekrarlanmıştır. (Tablo 2)

Tablo 2. Çalışmayla ilgili değerlendirmeler

	Tarama	Birinci çapraz geçiş periyodu						Wash out periyodu	İkinci çapraz geçiş periyodu					
Vizit no	1	2							3					
Visit tarihi (gün)	-1	0					+2	+3 - +7	+8					+10
Visit zamanı (dakika)		0	30	120	150	180			0	30	120	150	180	
Bilgilendirilmiş olur formu	X													
Çalışmaya katılma /dışlanma kriterleri açısından değerlendirme	X	X												
Tıbbi Öykü	X													
Fizik muayene	X													
Vital bulgular	X	X							X					
Laboratuvar paneli	X						X		X					X
Laboratuvar sonuçlarına göre çalışmaya katılma/dışlanma kriterlerinin onaylanması		X												
Randomizasyon ve ve çalışma sayısının tamamlanması		X												
Çalışma ilacının uygulanması		X → X → X							X → X → X					
Cilt muayenesi		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Yan etki değerlendirilmesi		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X

7.5. Dermatolojik Toksikite Değerlendirmesi

Bölüm 7.4'te tanımlanan ve Tablo 2'de şematize edilen değerlendirme vizitlerinde cilt bulguları değerlendirilmiştir. Aşağıdaki listelenen cilt bulguları

tanımlanan çalışma vizitlerine uygun zamanlarda gönüllülere tek tek sorulmuş ve sıklık, süre ve şiddet değerlendirmesi yapılmıştır. Sorgulanmış cilt bulguları şunlardır:

- Ciltte kızarıklık, kızarma
- Ciltte morarma
- Ciltte diğer türde renk değişikliği
- Ciltte ağrı hissi
- Ciltte yanma hissi
- Ciltte kaşıntı
- Ciltte karıncalanma
- Ciltte şişme (ödem)
- Papüler lezyonlar
- Veziküler lezyonlar
- Püstüler lezyonlar
- Ciltte sıcaklık artışı
- Ciltte kuruluk
- Ciltte pullanma
- Ciltte kepeklenme
- Ciltte diğer tür döküntü
- Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)

Şiddet değerlendirmesi için aşağıdaki açıklamalar dikkate alınarak tanımlanan skala kullanılacaktır:

- **Yok**
- **Hafif:** Sorgulanan bulgunun varlığının ancak sorgulandığında veya özellikle var olup olmadığına dikkat edildiğinde fark edilecek kadar nemsiz Şiddette olması (sorgulanmadığı takdirde spontan olarak bildirmeye değer bulunmayacak kadar hafif).
- **Orta:** Sorgulanan bulgunun varlığının kendiliğinden fark edilecek Şiddette, ama günlük aktivitelerin yapılmasını hiçbir Şekilde engellemeyecek kadar düşük Şiddette olması (zellikle sorgulanmasa bile varlığını bildirmeye değer bulacak, ama günlük hayatı hiçbir Şekilde etkileyemeyecek Şiddette).
- **Şiddetli:** Sorgulanan bulgunun varlığının kendiliğinden kolayca fark edilecek ve günlük aktivitelerin yapılmasını az da olsa engelleyecek Şiddette olması.
- **Çok Şiddetli:** Sorgulanan bulgunun varlığının kendiliğinden kolayca fark edilecek ve günlük aktivitelerin yapılmasını tamamen engelleyecek Şiddette olması.

8. EMNİYET BİLDİRİMİ

Çalışma kapsamında sistematik olarak izlenen advers olaylar dışında herhangi bir advers olay ya da ciddi advers olay görülmemiştir.

9. ANORMAL FİZİK MUAYENE BULGULARI

Çalışma dahilinde herhangi bir anormal fizik muayene bulgusuna rastlanmamıştır.

10. NORMAL-DIŞI LABORATUAR BULGULARI

Çalışma dahilinde gözlenen normal-dışı laboratuar bulguları sonuçlar bölümünde verilmiştir (Bölüm 14).

11. TEDAVİNİN KESİLMESİ / ÇALIŞMA DIŞI KALMA

Çalışmaya alınan tüm gönüllüler çalıŐmayı tamamlamıŐtır.

12. İSTATİSTİK METHODOLOJİSİ

12.1. Randomizasyon

Randomizasyona uygun gönüllüler, bilgisayar kaynaklı bir randomizasyon programıyla ya önce Ankaferd BloodStopper sonra plaseboya yada önce plasebo sonra Ankaferd BloodStopper sekans grubuna randomize edilmiştir. Randomizasyon programı yalancı-rastgele numara üretici kullanılarak bir bilgisayar algoritması ile rastgele permutasyonlu bloklar yöntemi ile oluşturulmuştur.

12.2. Körlemenin Kırılması

Çalışmaya devam ederken körlemenin kırılmasını gerektirecek herhangi bir durum ile karşılaşılmamıştır.

12.3. Verilerin Analizi

Analizde asıl olarak Ankaferd BloodStopper = plasebo olmak üzere eşdeğerlik/farksızlık gösterilmiştir. Analiz asıl olarak per-protokol (PP) grupta yapılmıştır. Analizde 30 dakika - 120 dakika – 150 dakika – 180 dakika – 48 saat değerlendirilmesi içinde en şiddetli olan asıl olarak analize alınmıştır.

Laboratuar testleri hem ortalama, ortanca vb. değerleri karşılaştırılmış, hem de normal değer dışına çıkanların oranları vb. gibi türetilen kategorik değişkenler de karşılaştırılmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise sıralama etkisi olmadığı ve temizlenme döneminin (wash out) yeterli olduğu gösterildikten sonra Ankaferd® BloodStopper® dönemleri ve plesabo dönemleri birleştirilerek McNemar testi ile analiz edilmiştir.

13. ÇALIŞMA YÖNETİMİ

13.1. Verilerin Kaydedilmesi

Araştırmacı, gönüllü vizitlerinden alınan bütün verilerin hemen, siyah tükenmez kalem ile, olgu rapor formuna, verilen spesifik talimat doğrultusunda kaydetmiştir. Gerekli herhangi bir verinin eksikliğine ilişkin açıklama uygun sayfaya yazılmıştır.

Çalışma başlamadan önce yerel laboratuvarda yapılacak olan bütün testlerin referans aralıkları ile kalite kontrolü için kullanılacak yöntemin ayrıntıları verilmiştir. Bunlar araştırmacı tarafından saklanmış ve bir kopyası izlemciye gönderilmiştir.

13.2. İzleme ve Yoklama

Belirlenmiş izleyiciler 4 haftayı aşmayan aralıklarla çalışmaya ilk gönüllünün girmesinden sonraki 2 hafta içinde klinik çalışmanın gidişini ele almak üzere çalışma merkezini ziyaret etmiştir. Bu görüşmede olgu rapor formları, verilerin doğruluğunu kontrol etmek için orijinal kaynak belgelerle karşılaştırmış, araştırma ürünü takip formları incelenmiş ve çalışmada kullanılan materyal ve methodlar (örn. laboratuvar) periyodik olarak incelenmiştir.

Çalışma, destekleyici veya destekleyici adına bir dış denetçi tarafından çalışma kalitesinin güvencesi açısından derinlemesine yoklama yapabilecek ve/veya merkez Ruhsat Otoriteleri tarafından teftiş edebilecek şekilde yürütülmüş, böyle bir yoklama yapılması halinde bütün kaynak belgeleri, ilaç kayıtları, orijinal klinik olgu notları, çalışmada kullanılan materyaller incelenebilecek şekilde saklanmıştır. Gönüllünün mahremiyeti her koşulda

korunmuş ve gönüllü klinik çalışmaya alınmadan önce bu konuda oluru alınmıştır.

13.3 Çalışma Verilerinin Saklanması

Bütün ruhsat/çalışma belgeleri, imzalı bilgilendirilmiş olur formları, olgu rapor formları ve kaynak belgeler çalışma tamamlandıktan sonra onbeş yıl süre ile saklanmak üzere arşivlenmiştir.

Ürünün yaşamı boyunca çalışmaya ilişkin bütün diğer belgeleri verilerin sahibi olarak destekleyici tarafından saklanacaktır. Bu belgeler ve prosedürler şunlardır: protokol, standart işlem prosedürleri, protokol ve prosedürlere ilişkin bütün yazılı görüşler, çalışmadaki bütün gönüllüler için olgu rapor formlarının orijinaleri, araştırmacının sağladığı bütün ham/kaynak veriler, nihai rapor, yoklama sertifikası/sertifikaları, vb.

13.4. İletişim ve Sonuçlarının Yayımlanması

Bu çalışmanın sonuçları ve özetleri, son halini almadan önce araştırmacılar ve destekleyicinin içeriğe ve sonuçlara ilişkin karşılıklı görüş birliğine varmış olmaları koşulu ile bilimsel toplantılarda yada yayınlarda duyurulabileceği kabul edilmiştir.

13.5. Bireylerin Mahremiyeti

Bu çalışmanın amaçları doğrultusunda toplanan ve işlenen tüm birey verileri, araştırmacı ve personel tarafından bu verilerin gizliliğini garanti altına almayı

sağlayacak önlemlerle ve kişisel veri toplama konusunda uygulanmakta olan ulusal ve/veya yerel yasalar ve yönetmeliklere uygun olarak kullanılacaktır.

14. BULGULAR

Gönüllülerin nabız sayısı $82,9 \pm 22,1$ atım/dakika olup çalışma periyodu boyunca 79-81 arasında seyretmiştir. Sistolik kan basıncı (SBP) ve diyastolik kan basıncı (DBP) ise sırası ile 118 ± 10 mmHg ve 74 ± 7 mmHg olarak bulunmuştur. Ortalama SBP çalışma süresince 115-118 mmHg arasında, ortalama DBP ise 73–76 mmHg arasında seyretmiştir.

Ped uygulaması öncesi ve sonrasındaki tüm biyokimyasal, hematolojik ve hemostatik parametrelerdeki değişimler ve değişim miktarlarının yüzdeleri ABS ve plasebo arasında istatistiki olarak anlamlı fark içermemektedir. (Tablo 3). Tablolarda görüldüğü üzere böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, beta-2 mikroglobulin, tam kan sayımında beyaz ve kırmızı küre sayıları ile trombosit sayıları, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri,

Tablo 3. Çalışmada değerlendirilen biyokimyasal parametrelerin sonuçları

	ABS			Plasebo			p değeri
	Ortalama	±	St.sapma	Ortalama	±	St.Sapma	
BUN, mg/dL							
Önce	12,75	±	3,37	12.71	±	3,18	
Sonra	13,08	±	3,72	13.92	±	3,81	
Fark	0,33	±	1,81	1.21	±	3,04	0.20
Fark, %	3,03	±	12,73	12.03	±	24,33	0.11
Kreatinin, mg/dL							
Önce	0,77	±	0,18	0.75	±	0,18	
Sonra	0,73	±	0,21	0.75	±	0,20	
Fark	-0,04	±	0,07	-0.01	±	0,09	0.23
Fark, %	-5,60	±	10,73	-1.21	±	13,44	0.21
ALT, IU/L							
Önce	20,46	±	12,01	19.50	±	7,91	
Sonra	20,25	±	9,60	21.08	±	11,67	
Fark	-0,21	±	4,85	1.58	±	4,53	0.29
Fark, %	3,69	±	29,85	5.46	±	13,97	0.80
AST, IU/L							
Önce	18,38	±	6,35	17.50	±	4,66	
Sonra	16,92	±	4,28	17.75	±	5,49	
Fark	-1,46	±	3,95	0.25	±	2,97	0,13
Fark, %	-4,73	±	17,33	2.10	±	18,42	0,21
Alkalem fosfataz, IU/L							
Önce	71,75	±	20,37	71.79	±	22,16	
Sonra	67,29	±	20,22	69.75	±	19,77	
Fark	-4,46	±	12,91	-2.04	±	5,55	0,36
Fark, %	-5,15	±	14,31	-2.07	±	7,32	0,33
Total bilirubin, mg/dL							
Önce	0,63	±	0,19	0.63	±	0,19	
Sonra	0,62	±	0,20	0.62	±	0,19	
Fark	0,00	±	0,14	-0.01	±	0,14	0,82
Fark, %	1,92	±	23,66	0.77	±	22,09	0,87
Beta-2-MG, mg/dL							
Önce	0,80	±	0,52	0.63	±	0,54	
Sonra	0,68	±	0,64	0.75	±	0,47	
Fark	-0,12	±	0,43	0.13	±	0,39	0,07
Fark, %	-26,18	±	52,36	5.05	±	44,56	0,64

Tablo 4. Çalışmada değerlendirilen hematolojik parametrelerin sonuçları

	ABS			Placebo			p değeri
	Ortamala	±	St.Sapma	Ortalama	±	St.Sapma	
Hemoglobin, g/dL							
Önce	13,48	±	1,66	13,50	±	1,87	
Sonra	13,33	±	1,67	13,38	±	1,87	
Fark	-0,5	±	0,47	-0,13	±	0,37	0,83
Fark, %	-1,13	±	3,50	-0,89	±	2,81	0,81
Hematokrit, %							
Önce	40,08	±	4,40	40,10	±	5,25	
Sonra	39,90	±	4,66	39,76	±	5,05	
Fark	-0,17	±	1,50	-0,33	±	1,28	0,73
Fark, %	-0,44	±	3,73	-0,71	±	3,25	0,82
Lökosit, 1000/mm³							
Önce	6,90	±	1,57	6,96	±	1,87	
Sonra	6,45	±	1,24	6,75	±	1,88	
Fark	-0,45	±	1,11	-0,21	±	1,05	0,40
Fark, %	-5,09	±	12,74	-1,84	±	15,25	0,37
Eritrosit, milyon/mm³							
Önce	5,07	±	0,48	5,06	±	0,52	
Sonra	5,02	±	0,47	5,01	±	0,53	
Fark	-0,05	±	0,18	-0,05	±	0,14	0,95
Fark, %	-0,87	±	3,47	-0,96	±	2,87	0,93
Trombosit, 1000/mm³							
Önce	293,25	±	45,72	290,33	±	47,42	
Sonra	296,33	±	49,11	296,17	±	53,22	
Fark	3,08	±	19,65	5,83	±	22,82	0,56
Fark, %	1,04	±	6,20	2,05	±	7,93	0,46

Tablo 5. Çalışmada değerlendirilen hemostaz parametreleri karşılaştırma sonuçları

	ABS			Plasebo			p değeri
	Ortalama	±	St.sapma	Ortalama	±	St.sapma	
Protrombin zaman, sn							
Önce	11,37	±	1,12	11,10	±	0,70	
Sonra	11,23	±	0,65	11,25	±	0,61	
Fark	-0,14	±	1,27	0,15	±	0,55	0,31
Fark, %	-0,57	±	8,64	1,56	±	4,93	0,32
INR, %							
Önce	0,92	±	0,04	0,92	±	0,06	
Sonra	0,93	±	0,06	0,92	±	0,05	
Fark	0,01	±	0,05	0,00	±	0,05	0,85
Fark, %	0,75	±	592	0,51	±	5,05	0,89
aPTT, sn							
Önce	32,54	±	2,70	32,17	±	2,89	
Sonra	30,09	±	3,00	29,69	±	2,07	
Fark	-2,45	±	2,02	-2,48	±	2,77	0,96
Fark, %	-7,48	±	5,81	-7,27	±	7,40	0,91
Fibrinojen, mg/dL							
Önce	285,28	±	48,05	275,88	±	44,06	
Sonra	230,17	±	28,46	235,07	±	37,31	
Fark	-55,11	±	33,32	-40,81	±	30,26	0,11
Fark, %	-18,21	±	10,00	-14,25	±	10,39	0,21

ABS uygulaması süresince gönüllülerin 5'inde cilt bulguları rapor edilmiştir (20,8%). 3 gönüllüde ciltte yanma, 1 gönüllüde kaşıntı, 1 gönüllüde ise yanma ve kaşıntı hissi ortaya çıkmıştır. Bu şikayetler hastaya ped uygulamasından 5-40 dakika sonra ortaya çıkmıştır ve ortaya çıktıktan sonra 5-80 dakika sürmüştür. Bu 5 gönüllünün tamamı şikayetlerinin şiddetini derecelendirirken hafif olarak belirtmiştir (Tablo 5).

Plasebo uygulaması süresince gönüllülerin 4'ünde cilt bulguları rapor edilmiştir (16,7%). 1 gönüllüde kaşıntı, 3 gönüllüde ise yanma ve kaşıntı hissi

ortaya çıkmıştır. Bu şikayetler hastaya ped uygulamasından 5-35 dakika sonra ortaya çıkmıştır ve ortaya çıktıktan sonra 10-70 dakika sürmüştür. Bu 4 gönüllünün 3'ü şikayetlerini hafif, 1'i orta şiddette derecelendirmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya ait cilt bulguları sonuçları

	ABS		Plasebo	
	N	%	n	%
Herhangi bir cilt bulgusu	5	20,9	4	16,7
Ciltte kaşıntı	1	4,2	1	4,2
Ciltte yanma hissi	3	12,5	-	-
Ciltte yanma ve kaşıntı hissi	1	4,2	3	12,5
Cilt bulgusu yok	19	79,2	20	83,3
Ciltte lezyon	P= 0,71			
Ciltte kaşıntı	P= 0,38			
Ciltte yanma hissi	P= 0,68			
Başlangıç zamanı (dakika)	N	%	n	%
5	1	4,2	2	8,3
10	3	12,5	-	-
15	-	-	1	4,2
35	-	-	1	4,2
40	1	4,2	-	-
Şikayetin süresi (dakika)	N	%	n	%
5	1	4,2	-	-
10	2	8,3	1	4,2
25	-	-	1	4,2
40	1	4,2	-	-
50	-	-	1	4,2
70	-	-	1	4,2
80	1	4,2	-	-
Şikayetin düzeyi	N	%	n	%
Hafif	5	20,8	3	12,5
Orta	-	-	1	4,2

15. TARTIŞMA

Bu protokol ABS'nin sağlıklı gönüllülerde topikal kullanımının güvenilirliğinin plasebo ile karşılaştırmalı olarak ve randomize, çift-kör, çapraz-geçişli, geçişler arasında 5 günlük bir periyod bulunan bir faz I klinik çalışmadır. ABS'ye ait topikal hemostatik etkinlik daha önce normal (30, 31) ve bozuk hemostatik duruma sahip hayvan deneylerinde gösterilmişti (32, 33). Topikal ABS uygulamasına ait çok sayıda normal hemostazlı (30, 34-37) ve bozuk hemostazlı (32, 33) hayvan çalışmaları ile hemostatik etkileri araştırılmış ve söz edilen çalışmalar, bu hemostatik ürünün klinik kullanıma girme öncesi evrelerini oluşturmuştur. Ankaferd ürününün kısa dönem hematolojik ve biyokimyasal güvenilirliği oral yoldan sistemik uygulama ile tavşanlarda gösterilmiştir (38). Akut mukozal toksisite, hematotoksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite, ve biyokimyasal toksisite hayvanlarda kısa dönem takiplerde izlenmemiştir (38). Bu prelinik sonuçlar topikal olarak ABS'nin cilt yüzeyine uygulanmasının herhangi bir sistemik etkisinin olup olmayacağını göstermek için başlangıç noktasını teşkil etmektedir.

ABS'nin insanda hemostatik etkisi ile ara ürün olarak kullanımı ile alakalı ilk ipuçları dental tedavilerde ve eksternal hemorajilerde güvenle kullanılabilirdiği yönündeki verilerden anlaşılmıştır (39). Fizyolojik hücre bazlı koagülasyon topikal ABS uygulanarak çeşitli klinikopatolojik durumlarda kanamayı önleyebilir veya tedavi edebilir (34, 31, 40, 41). Bu faz 1 çalışması ABS'nin değişik klinik durumlarda güvenilir olarak kullanılabileceğini araştırmayı hedefleyen daha ileri kontrollü klinik çalışmalar yapılması gerektiğini önermektedir.

ABS'nin *in vitro* antibakteriyel aktivitesi Akkoç ve ark. tarafından değerlendirilmiştir. (42, 43). Bu çalışmalarda, ABS'nin antagonistik aktivitesi agar difüzyon methodu ile insan ve gıdalar için patojen Gram pozitif ve Gram negatif 26 bakteri için değerlendirilmiş, tüm patojenler için efektif bir antibakteriyel etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bir gıda koruyucusu olarak kullanılan Nisin isimli bakteriosin gram negatif bakterilerin bir çoğunda inaktif olduğu görülmüştür. Buna karşın hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakteriler için hem de enzimlerin varlığında bile ABS çok değişken sıcaklık koşullarında bile stabil kalmış ve Nisin ile karşılaştırıldığında ve yüksek derecede inhibitör etki göstermiştir. (43) ABS'nin çok sayıda patojen için antimikrobiyal aktivitesi test edilmiştir (44). Bu patojenlere *A.baumannii*, *E.coli*, *K.pneumonia*, *P.aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, MRSA, methicillin resistant coagulase negative *Staphylococcus*, vancomycin susceptible *Enterococcus* ve vancomycin resistance *Enterococcus* dahildir. Çalışma ABS'nin tüm bu sayılan izolatlarla karşı 10-18 mm. çaplı inhibisyon zonu oluşturacak kadar aktif antibakteriyel etkisi olduğunu göstermiştir. Hemostatik etkisinin yanında ABS'nin çok çeşitli patojenlere karşı potansiyel antimikrobiyal özelliğinin ileri çalışmalar ile araştırılması yararlı olacaktır.

Aşırı kanama, özellikle herediter yada akkiz kanama diyatezisi olan hastalarda klinikte sık karşılaşılan bir problemdir. Antitrombotik, prokoagulan ve antifibrinolitik ilaçlar kanamanın kontrolünde sıklıkla kullanılmaktadır. ABS ile sağlanan protein ağı formasyonu fizyolojik hemostatik prosesleri içerirken herhangi bir pıhtılaşma faktörüne eşit olarak etki (7-9, 27, 30-34, 36, 38, 40-57). ABS hem normal hemostazlı hem de primer ve/veya sekonder hemostaz

bozukluğu olan hastalarda kanamanın kontrolünde efektif olabilecek bir üründür. ABS T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan dental kanamalarda kullanımına ilişkin onay aldıktan daha sonra bakanlığın öngördüğü gereklilikleri yerine getirerek dental prosedürlerle ilişkili aşırı kanamaların önlenmesi ve tedavisinde kullanılabileceğine dair bir protokol yapılmıştır.

Ankaferd® BloodStopper®'in topikal kullanımında *in vivo* toksisitesi teze konu olan çalışmadan ve Sağlık Bakanlığı'nın sözü geçen izinleri alınmadan önce deney hayvanlarında iritasyon testi, duyarlılık testi ve sitotoksisite testi ile denenmiştir. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından EN ISO 10993-1 "Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirilmesi" ve ISO 10993-10; 2002 "İritasyon ve Gecikmiş Tipte Hipersensitivite Testleri" kılavuzuna uygun şekilde 2006 yılında iritasyon testi yapılmıştır. Bu testte Ankaferd® BloodStopper® numunesi kullanılarak, sağlıklı yetişkin bir albino tavşanda (erkek, 2300g) cilt üzerinde iritasyon etkisi bulunup bulunmadığı gözlenmiştir. Bunun için, deney gününden 24 saat önce deney hayvanı sırt kısmındaki tüyler özenle tıraş edilmiştir.

Omurganın her iki tarafında testlerin uygulanabileceği ve gözlemlenebileceği yeterli mesafe bırakılmıştır. 25 mm x 25 mm boyutlu 4 katlı gazlı bez test materyalinin içine batırılmış ve bir negatif kontrol örneği tavşanın iki taraflı olarak derisine doğrudan uygulanmıştır. Uygulama yapılan alan 60 mm x 60 mm gazlı bez ile örtülmüş ve yarı-oklüzif bandajla 4 saat süreyle sarılmıştır. Temas süresinin gazlı bez ve bandaj çıkartılmış ve söz konusu bölge işaretlenmiştir. Akut test (tek sefer maruziyet) sonrası gazlı bezlerin uzaklaştırılmasını takip eden 1., 24., 48. ve 72. saatlerde uygulama yapılan alan

eritem ve ödem açısından gözlemlenmiştir. Deneyde 1., 24., 48. ve 72. saatlerin sonunda negatif kontrol ve test örneğinin herhangi bir lezyona neden olmadığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle gerek negatif kontrol, gerekse de test materyali için “Cilt Reaksiyonu İçin Skorlama Sistemi” başlıklı Tablo’da (EN ISO 10993-10) iritasyon skoru 0 (sıfır), “Tavşanlarda İritasyon Cevabı Kategorileri” başlıklı Tablo’da cevap kategorisi “ihmal edilebilir” olarak belirlenmiştir. İritasyon reaksiyonu gözlenmemiştir.

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalı tarafından, EN ISO 10993-1 “Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirmesi” ve ISO 10993-10; 2002 “İritasyon ve Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık testleri” kılavuzlarına uygun şekilde 2006 yılında duyarlılık testi yapılmıştır. Bu testte Ankaferd® BloodStopper®’in örneği kullanılmış, bu örneğin tavşanda cilt üzerine uzun süreli uygulanmasının herhangi bir cilt reaksiyonu oluşturup oluşturmadığı gözlenmiştir. Deneylerde, tek türden 300-500 g ağırlıklarında her iki cinsiyetten sağlıklı yetişkin albino kobaylar kullanılmıştır. On kobay test materyali için, beş kobay da kontrol grubu için kullanılmıştır. Test prosedürünün her aşamasından önce deney hayvanlarının sırtındaki tüyler tıraş edilmiştir. Test materyali ve negatif kontrol örneklerine batırılmış 25 mm x 25 mm dört kat gazlı bez direkt olarak klipslenmiş bölgeye oklüzyon şeklinde 6 saat boyunca uygulanmış ve kaldırılmıştır. %0,9 (a/h) NaCl kontrol hayvanlarında negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Bu prosedür haftada arka arkaya 3 gün olarak üç hafta boyunca tekrarlanmıştır. Son indüksiyon uygulanmasından 14 gün sonra tüm test ve kontrol hayvanları aynı prosedür kullanılarak test materyalinin ekstresi içine batırılmış patch ile muamele edilmiştir. İlk muameleden 24 saat sonra

hayvanların muamele edilen bölgeleri tıraş edilmiştir. En az 2 saat geçtikten sonra test bölgeleri değerlendirilmiş ve derecelendirilmiştir. Derecelendirme muamele patch'lerinin kaldırılmasından 48 saat sonra tekrarlanmıştır. Test ve kontrol her ikisinden de 24. ve 48. saatlerde lezyon gözlenmemiştir. Bu nedenle, test ve kontrol gruplarının her ikisi içinde dereceleme 0 (sıfır) olmuştur (58).

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından, EN ISO 10993-1 "Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirmesi" ve ISO 10993-10; 2002 "Sitotoksosite Testleri, *in Vitro* Methodlar" kılavuzlarına uygun şekilde 2006 yılında sitotoksosite testi yapılmıştır. Bu testte *Vero* hücre kültüründe (Afrika Maymunu böbrek hücre kültürü), ABS'nin raporda belirtilen parti no'lu örneği kullanılmış, bu örneğin sitotoksik etkiye sahip olup olmadığı incelenmiştir. Bu deneyde kullanılan örnek Ankaferd® BloodStopper®'in standart ürünüdür. Herhangi bir deriştirme ve seyreltme yapılmamıştır. İndirekt kontakt testi (Agar Difüzyon Testi) uygulanmış; bunun için tek tabakalı hücreler (tamama yakın bir kısmı yayılmış olan) 1 mL test örneği ile doyurulmuş disk ile 48 saat süreyle temas halinde bırakılmıştır. 48 saatin sonunda hücreler yayılım, granülasyon, vakuolizasyon, perakut toksisite ve piknotik hücre varlığı yönünden incelenmiştir. Sonuçta test örneğinin sitotoksik olmadığı belirlenmiştir (58).

Ankaferd'in *in vitro* etkin doz ve toksisite analizi çalışması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Hücre Kültür aşamalarında sağlıklı 3 ayrı bireyden Ficol dansite gradient yöntemine göre mononükleer hücre (MNH) izolasyonu yapılmıştır. Çalışmada 10 adet plate (960 kuyucuk) kullanılmıştır ve her bir kuyucuğa 5×10^4 MNH konulmuştur. Yeterli

hücre sayısını elde edebilmek için 60 ml periferik kandan MNH izolasyonu talimatına uyularak 48×10^6 hücre elde edilmiştir. Her bir kuyucuğa 50 μ L (5×10^4 MNH içeren hücre süspansiyonu konulmuştur ve hücrelerin dilüsyonu için 38 mL RPMI-1640 (%1 penisilin + streptomisin içeren), 6 mL FBS katılmıştır. Toplamda $960 \times 50 \mu\text{L} = 48000 \mu\text{L}$ hücre süspansiyonu kullanılmıştır. 0,5-1-2 \rightarrow 72 μ L arasında değişen oranlarda Ankaferd her bir kuyucuğa en yüksek doz 182 μ L Ankaferd konulmuştur. Birinci sıra kontrol grubu olduğundan, bu sıraya Ankaferd konulmamıştır. Platelere 48 saat inkübatöre kaldırılmıştır. Etkinlik toksite analizi 48 saat sonunda hücre toksisitesi MTT metodu kullanılarak Elisa'da okunmuş ve değerler elde edilmiştir. IC50 konsantrasyon hesaplanması: maksimum etkinliğin %50 inhibe olduğu değer yüzde konsantrasyon karşılığı alınmıştır. Bu çalışmada üç ayrı çalışmanın sonucunda elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Ölçülen her bir doz için 8 kuyucuk kullanılmıştır ve her doz için 8 değer elde edilmiştir. Bu 8 değer ortalaması alınıp kontrol grubuna göre yüzde artış oranları da hesaplanmıştır. Bunun yanında her bir doz için elde edilen sekiz değer arasında standart sapma oranları da hesaplanmıştır. Elde edilen yüzde artış değerleri ile konsantrasyon değerleri arasında Regresyon analizi yapılmıştır. Analizler SPSS paket programı yardımı ile gerçekleştirilmiştir. Analizlerde lineer, logaritmik, ters, kuadratik kübik, üssel S, büyüme, eksponansiyel ve polinomik (4, 5 ve 6. dereceden) olmak üzere 10 fonksiyon kullanılmıştır. Sonuç olarak en büyük regresyon katsayısını ($R^2=0,88386$) veren fonksiyon 5.dereceden polinomik fonksiyon olarak belirlenmiştir. IC50 değeri, proliferasyonun maksimum olduğu %51 iken (proliferasyon değeri %392,6) bu proliferasyon oranını yarıya

indiren konsantrasyon %77 (proliferasyon değeri %196,3) olarak polinomik fonksiyon grafiğine göre hesaplanmıştır. Yapılan final çalışmada ABS'nin %0,5 konsantrasyonda %117 oranında lenfosit proliferasyonu sağladığı, bu etkinin maksimuma ulaştığı %51 konsantrasyonda lenfosit proliferasyonu %392,6 olarak gözlenmiştir. Bu etkinin %95 konsantrasyonda tamamen kaybolduğu ancak çalışılan konsantrasyon aralıklarında toksisite olmadığı gözlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında maksimum güvenli etkin konsantrasyon aralığı %25 ile %60 arasında olduğu saptanmıştır.

Bilgili ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada in vivo hayvan modelinde Ankaferd'in yüksek doz sistemik uygulamasının mukozal toksisite, hematotoksisite hepatotoksisite, nefrotoksisite ve biyokimyasal toksisitesinin olmadığı gözlenmiştir (2). Bu çalışmaya alınan hayvanların median ağırlığı 3325 mg (2300-4500) olarak bildirilmiştir. Deneklerde uygulanan median ABS dozu sistemik oral 1,39 ml/kg (0,26-0,61)'dir. Tavşanlar bu median ABS dozu (düşük doz grubu < 1,39 ml/kg; yüksek doz grubu \geq 1,39 mL/kg) esas alınarak iki deneysel gruba ayrılmışlardır. Bu grupların içinde ve birbirleri arasında maksimal oral ABS uygulamaları öncesi ve tüm diğer klinik, laboratuvar-klinikopatolojik veriler açısından hiçbir toksisite deviasyonu yada normalden sapandavranış biçimi saptanmamıştır (38).

Topikal ABS hemostatik ajan ile yapılan klinik çalışma ve gözlemler literatürde dental (58, 29), bronşial sistem (47), topikal cerrahi (59,34), gastrointestinal sistem (40, 41, 49, 57, 58, 60-63), kardiyovasküler sistem (64), ürogenital sistem (37, 59) kanamalarında yayınlanmıştır. Yayınlanmış klinik literatür verilerinde değinilen tüm sistemlerde lokal topikal uygulamada

Ankaferd'in 1 mL ile 50 mL arasında etkin ve güvenli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Literatürde bu geniş doz aralığında uygulanan tüm lokal topikal dozlarda hiçbir advers etki bildirilmemiştir.

Retrospektif az sayıda çalışmada normal ve bozuk hemostazlı hastalarda klinik olarak önemli kanamalarda ABS'nin kanamayı kontrol ettiği gösterilmiştir (65). Yine yapılan çalışmalarda, klinikte kontrol altına alınması gereken kritik kanama ile gelen ancak standart antihemorajik methodların başarısız kaldığı kanama diyatezili olgularda topikal ABS uygulanması başarılı sonuçlar vermiştir (66). ABS'nin zor klinik durumlarda, özellikle kanama diyatezili olgularda, kanamanın kontrolünü sağlamada etkinliğinin iyi bir biçimde aydınlatılabilmesi için gelecekte iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

16. KAYNAKLAR

1. Hemostaz Mekanizması, Prof. Dr. Burhan FERHANOĞLU İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp eğitim Etkinlikleri, Kanama ve Tromboza Eğilim, Sempozyum Dizisi No: 36, Kasım 2003; s.9-16.
2. Björn Dahlback. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355:1627-1632.
3. Peter N Walsh. Roles of platelets and FXI in the initiation of blood coagulation by thrombin. *Thromb Haemost*2001; 86:75-82.
4. JP Jackson, WS Nesbitt and S Kulkarni. Signaling events underlying thrombus formation. *Journal of Thrombosisand Haemostasis* 2003; 1:1602-1612.
5. S Butenas, KM Cawthern, CV Veer, ME Di Lorenzo, JF Lock, and KG Mann. Antiplatelet agents in tissue factor induced blood coagulation. *Blood* 2001; 97:2314-2322.
6. Haznedaroglu IC. Time to take a healthier view of history. *Nature* 1998;396:108.
7. Haznedaroglu IC, Goker H. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper (Response). *J Int Med Res* 2008;36:1448-1449.
8. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract, Ankaferd Blood Stopper. *Blood* 2007;110:53b-53b.
9. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract ankaferd blood Stopper (R). *J Int Med Res* 2008;36:163-170.
10. Rana P, Soni G. Antioxidant potential of thyme extract: alleviation of N-nitrosodiethylamine-induced oxidative stres *Hum Exp Toxicol.* 2008 Mar;27(3):215-21.

11. Lee SJ, Umamo K, Shibamoto T, Lee KG. Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. *Food Chemistry*. 2007;91:131-37.
12. Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP. Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra*. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:494-98.
13. Francischetti IM, Monteiro RQ, Guimarães JA. Biochem Biophys Res Commun Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor.. 1997 Jun 9;235(1):259-63. Erratum in: *Biochem Biophys Res Commun* 1997 Aug 8;237(1):203.
14. Belinky PA, Aviram M, Fuhrman B, Rosenblat M, Vaya J. Laboratory of Natural Compounds for Medical Use, Migal, Galilee Technological Center, Kiryat Shmona, Israel The antioxidative effects of the isoflavan glabridin on endogenous constituents of LDL during its oxidation Atherosclerosis. 1998 Mar;137(1):49-61.
15. Kimura Y, Okuda H & Okuda T. Effects of flavonoids isolated from licorice roots (*glycyrrhiza inflata* bat) on arachidonic acid metabolism and aggregation in human platelets. *Phytother Res*; 7: 341-347. 1993.
16. Kimura Y, Okuda T & Okuda H. Effects of flavonoids isolated from licorice roots (*glycyrrhiza inflata* bat) on degranulation in human polymorphonuclear neutrophils. *Phytother Res*; 7: 335-340. 1993.
17. Nagumo S; Fakuju A; Takayama M et al. Inhibition of lysoPAF acetyltransferase activity by components of licorice root. *Biol Pharm Bull* Oct;22(10): 1144-6. 1999.
18. Shibata S. Antitumor-promoting and anti-inflammatory activities of licorice principles and their modified compounds, in *Food Phytochemicals II: Teas, Spices, and Herbs*. American Chemical Society; 1994a.

19. Vaya J, Belinky PA & Aviram M. Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. *Free Rad Biol Med*; 23 302-313. 1997.
20. Yokota T; Nishio H; Kubota Y; Mizoguchi M. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res* 1998 Dec; 11(6): 335-61.
21. Van Rossum TG, de Jong FH, Hop WC et al. "Pseudo-chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol*; 16(7): 789-795. 2001.
22. Van Rossum TGJ, Vulto AG, De Man RA et al. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*; 12(3):199-205. 1998.
23. Van Rossum TGJ, Vulto AG, Hop WCJ et al. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a Double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. *J Gastroenterol Hepatol*; 14(11): 1093-1099. 1999.
24. Barka EA, Belarbi A, Hachet C, Nowak J, Audran JC. Enhancement of in vitro growth and resistance to gray mould of *Vitis vinifera* co-cultured with plant growth-promoting rhizobacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;186:91-95.
25. Barka E, Gognies S, Nowak J, Audran JC, Belarbi A. Inhibitory effect of endophyte bacteria on *Botrytis cinerea* and its influence to promote the grapevine growth. *Biological Control*. 2002;24:135-42.
26. Matsuda H, Ando S, Morikawa T, Yoshikawa M. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006;14:138-42.
27. Akar N, Demiralp DO, Haznedaroglu IC, et al. Functional Proteomics of Ankaferd Blood Stopper. *Blood* 2008;112:4103.

28. Aydin S. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper (R). *J Int Med Res* 2009;37:279-279.
29. Haznedaroglu BZ, Haznedaroglu IC, Walker SL, Bilgili H, Goker H, Kosar A, Aktas A, Captug O, Kurt M, Ozdemir O, Kirazli S, Firat HC Ultrastructural and Morphological Analyses of the In Vitro and In Vivo Hemostatic Effects of Ankaferd BloodStopper *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Oct 14.
30. Bilgili H, Kosar A, Kurt M, et al. Hemostatic Efficacy of Ankaferd Blood Stopper (R) in a Swine Bleeding Model. *Med Principl Practice* 2009;18:165-169.
31. Karakaya K, Ucan HB, Tascilar O, et al. Evaluation of a new hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper in experimental liver laceration. *J Invest Surg* 2009;22:201-6.
32. Cipil H, Kosar A, Kaya A, et al. In Vivo Hemostatic Effect of the Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper in Rats Pretreated With Warfarin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:270-276.
33. Kosar A, Cipil HS, Kaya A, et al. The efficacy of Ankaferd Blood Stopper in antithrombotic drug-induced primary and secondary hemostatic abnormalities of a rat-bleeding model. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:185-190.
34. Koray M, Ergun S, Saruhanoglu A, et al. Use of a new local haemostatic agent Ankaferd blood stopper after surgical excision of eruption cyst: a case report. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 2009;38:558-558.
35. Akgül T, Huri E, Ayyıldız A, et al. The histopathological effects of Ankaferd BloodStopper®, a local medical plant extract, in mice penile fracture model: An experimental study. *UHOD Int J Hematol Oncol* 2009;in press.
36. Huri E, Akgul T, Ayyildiz A, et al. Hemostatic Role of a Folkloric Medicinal Plant Extract in a Rat Partial Nephrectomy Model: Controlled Experimental Trial. *J Urol* 2009;181:2349-2354.

37. Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, et al. The evaluation of the blood stopping effect of Ankaferd Bloodstopper® in major renal trauma: An animal experimentation. UHOD Int J Hematol Oncol 2009;in press.
38. Bilgili H, Captug O, Kosar A, et al. Oral Systemic Administration of Ankaferd Blood Stopper Has No Short-Term Toxicity In An “In Vivo” Rabbit Experimental Model. Clin Appl Thromb Hemost 2009;in press.
39. Erçetin S, Haznedaroğlu IC, Kurt M, et al. Safety and efficacy of Ankaferd BloodStopper® in dental surgery and bleeding. UHOD Int J Hematol Oncol 2009;in press.
40. Kurt M, Disibeyaz S, Akdogan M, et al. Endoscopic application of Ankaferd blood stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. Am J Gastroenterol 2008;103:2156-2158.
41. Kurt M, Oztas E, Kuran S, et al. Tandem oral, rectal, and nasal administrations of Ankaferd Blood Stopper to control profuse bleeding leading to hemodynamic instability. Am J Emerg Med 2009;27:631 e1-631 e2.
42. Akkoc N, Akcelik M, Haznedaroglu I, et al. In vitro anti-bacterial activities of ankaferd blood stopper. Int J Lab Hematol 2008;30:95-95.
43. Akkoc N, Akcelik M, Haznedaroglu IC, et al. In Vitro Anti-Bacterial Activities of Ankaferd Medicinal Plant Extract. Turkiye Klinikleri Tip Bilimleri Dergisi 2009;29:410-415.
44. Fisgin NT, Cayci YT, Coban AY, et al. Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper (R). Fitoterapia 2009;80:48-50.
45. Haznedaroglu IC. Molecular basis of the pleiotropic effects of Ankaferd Blood Stopper. IUBMB Life 2009;61:290.
46. Yılmaz E, Gulec S, Haznedaroglu IC, et al. Effects of Ankaferd on HUVEC transcription factors and erythrocyte protein profile. In: Haznedaroglu IC, Goker H, Ozdemir O, et al., editors. Ankaferd:

Scientific Perspectives and Basic-Clinical Data. Istanbul: Naviga Publications; 2008. p. 60.

47. Arslan S, Haznedaroglu IC, Oz B, et al. Endobronchial application of Ankaferd blood stopper to control profuse lung bleeding leading to hypoxemia and hemodynamic instability. *Resp Med* 2009;2:144-146.
48. Erçetin S, Haznedaroğlu IC, Kurt M, et al. Safety and efficacy of Ankaferd BloodStopper® in dental surgery and bleeding. *UHOD Int J Hematol Oncol* 2009;in press.
49. Kurt M, Kacar S, Onal IK, et al. Ankaferd Blood Stopper as an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. *Endoscopy* 2008;40 Suppl 2:E262.
50. Akgül T, Huri E, Ayyıldız A, et al. The histopathological effects of Ankaferd BloodStopper®, a local medical plant extract, in mice penile fracture model: An experimental study. *UHOD Int J Hematol Oncol* 2009;in press.
51. Aktas A. Evaluation of the effects of Ankaferd haemostatic plant extract on isolated rat vessel. *UHOD Int J Hematol Oncol* 2009;in press.
52. Albayrak CU, Caliskan U. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 2008;36:1447-1448.
53. Dogan OF, Ozyurda U, Uymaz OK, et al. New anticoagulant agent for CABG surgery. *Eur J Clin Invest* 2008;38:341-341.
54. Goker H, Cetinkaya D, Kilic E, et al. Anti-cancer activity of ankaferd blood stopper on osteosarcom (SAOS-2) cell lines in vitro. In: Haznedaroglu I.C. GH,
55. Ozdemir O, Kosar A, Firat H, editor. Ankaferd: Scientific perspectives and basic-clinical data. Istanbul: Naviga Publications; 2008. p. 109.
56. Goker H, Kilic E, Cetinkaya D, et al. Anti-cancer activity of Ankaferd on human colon cancer (CACO-2) in vitro. In: Haznedaroglu IC, Goker H,

- Ozdemir O, et al., editors. Ankaferd: Scientific Perspectives and Basic-Clinical Data. Istanbul: Naviga Publications; 2008. p. 108.
57. Ibis M, Kurt M, Onal IK, et al. Successful Management of Bleeding Due to Solitary Rectal Ulcer via Topical Application of Ankaferd Blood Stopper. *J Alternative Complement Med* 2008;14:1073-1074.
 58. Fırat H, Özdemir O, Kosar A, Goker H, Haznedaroglu IC, et al: Annual review of Ankaferd 08-09. İstanbul, NavigaScientific Publications, 2009, pp1-175
 59. Al B, Yıldırım C, Cavdar M et al: Affectiveness of Ankaferd BloodStopper in the topical control of active bleeding due to cutaneous-subcutaneous incisions 2009, *Saudi Med J*; 30:1520-5
 60. Ozaslan E, Purnak T, Yıldız A, et al: The effect of Ankaferd BloodStopper on severe radiation colitis
 61. Ozaslan E, Purnak T, Yıldız A, et al: A new practical alternative for tumoural gastrointestinal bleeding: Ankafer BloodStopper 2010, *Dig Liver Dis* (in press)
 62. Tuncer I, Doganay L, Ozturk O: Instant control of fundal variceal bleeding with a folkloric medicinal plant extract: Ankaferd BloodStopper 2010, *Gastrotest Endosc* (in press)
 63. Turhan N, Kurt M, Shorbaji A, et al. Topical Ankaferd Blood Stopper administration to bleeding gastrointestinal carcinomas decreases tumor vascularization. *Am J Gastroenterol* 2009;in press
 64. Dogan OF, Ozyurda U, Uymaz OK, et al: New anticoagulant agent for CABG surgery. *European Journal of Clinical Investigation* 2008, 38:341
 65. Kurt M, Akdogan M, Onal IK, et al. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: A retrospective analysis. *Dig Liver Dis* 2009;in press

66. Oner A, Dogan M, Kaya A, et al. New Coagulant Agent (Ankaferd Blood Stopper) for Open Hemorrhages in Hemophilia With Inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost 2009;in press

EK 1- BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

TOPIKAL KULLANIM ALT ÇALIŞMASI

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

ÇALIŞMA BAŞLIĞI "Ankaferd® BloodStopper® (ABS)'nin güvenliliğinin incelendiği faz I klinik çalışma" başlıklı 'ABS0801' protokol kodlu çalışma

PROTOKOL NUMARASI : ABS0801

HASTANE VEYA ENSTİTÜ : Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÇALIŞMAYA KATILAN GÖNÜLLÜNÜN İSMİ: _____

Bu çalışmanın amacı sağlıklı gönüllülerde Ankaferd® Blood Stopper® (ABS)'nin deri üzerinden harici kullanımının güvenliliğinin plasebo (yalancı ilaç/şekil, renk ve tad bakımından çalışma ilacı ile birebir aynı olan ama etken madde içermeyen ilaç) ile eşdeğer/karşılaştırılabilir olduğunu göstermektir.

Bu çalışma sadece Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılacak ve 18 sağlıklı gönüllüden biri olacaksınız. Bu çalışmadaki tüm işlemler (tanı/tedavi işlemleri, laboratuvar incelemeleri) ve çalışma metodu, araştırmacının bağlı bulunduğu kurumun yerel etik kurulunun onayını almıştır.

Ankaferd® Blood Stopper® 5 farklı bitkisel kökenli ekstraktın karışımından oluşmaktadır.

Çalışmada kullanılacak ilaç/ürünler şunlardır:

- Deri üzerinden harici uygulamalı Ankaferd® Blood Stopper® tampon veya karşılık gelen plasebo tampon

Ankaferd® Blood Stopper® daha önce uygulanmış yapılmış resmi klinik çalışma bulunmamaktadır.

Bu formu imzalayarak, toplam 10 gün sürecek bir dönemde, önce çalışma için tarama testlerinin yapılacağı bir viziti takiben 48 saatlik birinci tedavi dönemi, sonra 5 gün ara ve sonra 48 saatlik ikinci tedavi dönemi olmak üzere kliniğe 4 kez gelmeyi ve çalışmada aşağıda belirtilen muayene ve incelemeleri yaptırmayı kabul ediyorsunuz. Her dönem öncesinde ve sonrasında olmak üzere toplam 4 kez bazı laboratuvar testleri yapılmak üzere kan örneği alınacaktır.

Çalışmada bu iki ilaç size öncelik sırası rastgele (yazı tura atarak belirleme gibi) belirlenmek üzere verilecektir. Çalışma sırasında ne doktorunuz, ne de siz hangi tedaviyi aldığınızı önceden bilmeyeceksiniz, sonuçlar analiz sırasında belli olacaktır.

Vizit 1

Tedavinin başlamasından bir gün önce sizden yazılı bilgilendirilmiş olur formunu incelemeniz, sorularınızı araştırma doktorunuza sormanız ve çalışmaya katılım kararınız sonrası formu imzalamanız istenecektir.

Yazılı onayınızı verdikten sonra bu vizitinizde araştırma doktorunuz çalışmaya alma ve almama kriterlerine uyduğunuzu kontrol edecek ve laboratuvar tetkiki için üç çorba kaşığı kadar kanınız alınacaktır. Alınan kan ile yapılacak tetkikler şunlardır: tam kan sayımı, BUN, kreatinin, ALT, AST, AP, Total bilirubin, INR, aPTT, fibrinojen.

Eğer doğurganlık çağında kadın iseniz size gebelik testi yapılacak ve çalışma süresince gebe kalmamanız istenecektir. Gebe veya emziren bir kadın iseniz, ciddi sistemik hastalığınız varsa, cilt hastalığınız veya öykünüz varsa, sigara kullanıyorsanız, son 4 hafta içinde aspirin dahil ilaç kullandıysanız ve çalışma boyunca ilaç kullanım gereksiniminiz ortaya çıktı ise, doktorunuza göre diğer başka nedenlerden çalışmaya katılımınız onaylanmamışsa bu çalışmaya katılmanız mümkün olmayacaktır.

Vizit 2

Birinci vizitinizden 1 gün sonra yapılacak olan bu vizitte çalışma doktorunuz tarafından çalışmaya uygunluğunuz saptandıysa Ankaferd® Blood Stopper® ya da boş ilaç grubundan birine rastgele atanacaksınız. Bu vizitte klinikte 180 dakika bekleyeceksiniz.

0. dakika Öncelikle sizden cildiniz ile ilgili ve özellikle tampon uygulanacak olan bölgede yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanacaktır. Takiben 2.5 X 7 cm'lik Ankaferd® Blood Stopper® veya boş ilaç emdirilmiş tampon baskın olarak kullanmadığınız kolunuzdan (sağlak iseniz sol kolunuza) önkol iç yüzünde, sabunla yıkanmış ve kurutulmuş olarak ve kılız bir alana yerleştirilecektir. Dolaşımı engellemeyecek kadar gevşek, ama tamponun yer değiştirmesini engelleyecek kadar sıkı olmak üzere sargı bezi ile bağlanacaktır. Flaster, bant vb. materyal kullanılmayacaktır. Bu işlemden sonra 30 dakika poliklinikte beklemeniz istenecektir
30. dakika Tampon çıkarılmadan önce sizden özellikle tampon uygulama bölgesinde yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanacaktır. Sonra sargı bezi çözülp tampon çıkarılıp cilt muayene edilecektir. Sonra yeniden 2.5 X 7 cm'lik Ankaferd® Blood Stopper® veya boş ilaç emdirilmiş tampon tam aynı bölgeye yerleştirilecektir. Dolaşımı engellemeyecek kadar gevşek, ama tamponun yer değiştirmesini engelleyecek kadar sıkı olmak üzere sargı bezi ile bağlanacaktır. Flaster, bant vb. materyal kullanılmayacaktır. Sizden 90 dakika daha poliklinikte beklemeniz istenecektir.
120. dakika Tampon çıkarılmadan önce sizden ciltle ilgili özellikle tampon uygulama bölgesinde yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanacaktır. Sonra sargı bezi çözülp tampon çıkarılıp cilt muayene edilecektir. Daha sonra sizden 30 dakika poliklinikte beklemeniz istenecektir.
150. dakika Size ciltle ilgili advers olay sorgulaması yapılacaktır. Bu sorgulamada özellikle tampon uygulama bölgesinde yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanacaktır. Sizden 30 dakika daha poliklinikte beklemeniz istenecektir.
180. dakika Sizden ciltle ilgili özellikle tampon uygulama bölgesinde yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanacaktır. Sonra cilt muayene edilecek ve 48 saat sonra gelmek üzere gönderileceksiniz.
48. saat Sizden ciltle ilgili özellikle tampon uygulama bölgesinde yanma, kaşınma, kızarma, şişme vb semptomların varlığı ve varsa şiddeti (yok - hafif - orta - şiddetli - çok şiddetli) sorgulanacaktır. Sonra cilt muayene edilecek ve laboratuvar testleri tekrarlanacaktır (Tam kan sayımı, BUN, kreatinin, ALT, AST, AP, Total bilirubin, INR, aPTT, fibrinojen).

Uygulamaya beş gün ara verilecek ve polikliniğe 4. ziyaretiniz için size randevu verilecektir. Bu dönem boyunca sizden aynı diyeti uygulamaya devam etmeniz istenecektir. Bu dönemde başka bir ilaç almamanız gerekmektedir. Başka bir ilaç almak zorunda kalmanız çalışma dışı kalmanıza neden olacaktır.

Vizit 3

Beş günlük aradan sonra işlemler bu kez diğer çalışma ilacı ile tekrarlanacaktır. Size birinci dönemde Ankaferd® Blood Stopper® verildi ise ikinci dönemde boş ilaç, birinci dönemde boş ilaç verildi ise ikinci dönemde Ankaferd® Blood Stopper® verilecektir. Bu ziyaretinizde size bir önceki ziyarette yapılan işlemler yapılacaktır.

Eğer ciddi bir yan etki ortaya çıkarsa çalışma tedavisi doktorunuz tarafından kesilebilir. Doktorunuz, medikal açıdan sizin için daha iyi olacağını düşünerek veya çalışma programını izleyemediğiniz konusunda kendi yargısına dayanarak, olurunuzu almaksızın sizi çalışmadan çıkarabilir.

Şu anda bilinmeyen sorun veya yan etkiler ortaya çıkabilir. Çalışmanın gidişinde yapılabilecek değişiklikler ve karşılaşılabileceğiniz yeni saptanan riskler doktorunuz tarafından size bildirilecektir.

Çalışmanın gidişi/ kişisel haklar/ilaç yan etkileri ile ilgili sorularınız olursa, **Prof. Dr. Ali Koşar** ile **0505 400 01 14** no'lu telefondan temasa geçmeniz gerekir.

Bu çalışma sırasında kullanılacak araştırma ilaçlarının, uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili olarak gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir. Çalışma protokolüne araştırmacı ve gönüllüler tarafından tam olarak uyulmasına rağmen, araştırma ilacı ile ilgili olan mağduriyet halinde medikal tedavi ile ilgili masraflar destekleyici firma tarafından karşılanacaktır. Araştırmada her türlü mali ve hukuki sorumluluk araştırmacı ve destekleyiciye aittir.

Bu tip bir zarara bağlı ücret kaybı, maluliyet veya rahatsızlık nedeniyle tazminat ödenmesi rutin olarak uygulanmaz. Bu formu imzalamakla hiçbir kanuni hakkınız geçersiz kılınmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmamakta veya çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu çalışmaya katılmamanız veya başladıktan sonra herhangi bir noktada ayrılmanız, daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Bu çalışmadan ayrılmaya karar verirsiniz **Prof. Dr. Ali Koşar** ile temasa geçiniz.

Yasal zorunluluk olmadıkça kimliğiniz açıklanmayacaktır. Tedavinizin sonuçları bilimsel amaçlarla yayımlanabilir, ancak kimliğinizin gizli kalması sağlanacaktır. Bu çalışmaya dahil olduğunuz süre içindeki tüm kayıtlar (hastane ve büro kayıtları dahil) gerektiğinde Sponsor veya görevlendireceği monitör ve/veya auditore; kurumun etik komitesine; Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır.

Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlardan başkaları da yararlanabilir.

Çalışmaya katılmak gönüllülük esasına göre olacaktır.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı:	Tarih: / / 2008
	İmzası:
Adresi:	Tarih: / / 2008
	Faks:
Velayet / Vesayet Altında bulunanlar için: Veli / Vasinin Adı:	Tarih: / / 2008
	İmzası:
Adresi:	Tel:
	Faks:
Olur Alma İşlemine Başından Sonuna kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı:	Tarih: / / 2008
	İmzası:
	Tel:
	Faks:
Açıklama Yapan Araştırmacının Adı:	Tarih: / / 2008
	İmzası:

Bu formun bir kopyası gönüllüye verilecektir.

EK 2. VERİ TOPLAMA FORMU

ankaferd

**Ankaferd® BloodStopper® güvenliğinin incelendiği
faz I klinik çalışma**

Protokol no / tarih: ABS0801 / 10.04.2008

OLGU RAPOR FORMU
topikal kullanım grubu

Merkez :

Araştırcının adı soyadı :

Gönüllü no :

Gönüllü adının baş harfleri :

topikal

T O P İ K A L K U L L A N I M G R U B U

Ç A L I Ş M A A K I Ş Ş E M A S I

Vizit adı	Tarama	Birinci çapraz geçiş dönemi					Arınma dönemi	İkinci çapraz geçiş dönemi						
		2						3						
Vizit no	1	2						3						
Vizit zamanı (gün)	-1	0					+2	+3 - +7	+8					+10
Vizit zamanı (dak)		0. dak	30. dak	120. dak	150. dak	180. dak			0. dak	30. dak	120. dak	150. dak	180. dak	
Bilgilendirilmiş olur formu	X													
Çalışmaya alma/almama kriterlerine uygunluk	X	X												
Tıbbi öykü	X													
Fizik muayene	X													
Vital bulgular	X	X							X					
Laboratuvar paneli*	X						X		X					X
Laboratuvar test sonuçlarının çalışmaya alma kriterlerine uygunluğunun teyidi		X												
Randomizasyon ve çalışma numarasının verilmesi		X												
Çalışma ilacının uygulanması		X → X → X							X → X → X					
Cilt muayenesi		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Advers olay sorgulaması		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X

* Tam kan sayımı, BUN, kreatinin, ALT, AST, AP, total bilirubin, beta-2-mikroglobülin, INR, aPTT, fibrinojen, kadınlarda gebelik testi

Gönüllü no: [] [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

topikal

VİZİT 1 (tarama; -1. gün)

VİZİT TARİHİ	
[] [] / [] [] / [] [] [] [] gün ay yıl	
BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR	
Gönüllü, bilgilendirilmiş olur verdi mi? <input type="checkbox"/> Evet; Formun imzalandığı tarih: [] [] / [] [] / [] [] [] [] <input type="checkbox"/> Hayır (çalışmaya alınamaz)	

ÇALIŞMAYA ALMA KRİTERLERİ		
	EVET	HAYIR
[1] 18 – 60 yaş arası (kadın/erkek)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[2] Sağlıklı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[3] Bilgilendirilmiş olur verdi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sadece, TÜM sorular için cevabı EVET olan gönüllüler çalışmaya dahil edilebilir!

ÇALIŞMAYA ALMAMA KRİTERLERİ		
	EVET	HAYIR
[1] Herhangi bir cilt hastalığı varlığı veya öyküsü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[2] Gebe veya süt vermekte kadın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[3] Ciddi sistemik hastalık varlığı veya öyküsü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[4] Ankaferd® BloodStopper®'in bileşimindeki bitkisel kökenli maddelere aşırı duyarlılık öyküsü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[5] Ciddi ruhsal bozukluk varlığı veya öyküsü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[6] Alkol bağımlılığı veya düzenli alkol kullanımı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[7] Sigara kullanımı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[8] Son 4 hafta içinde herhangi bir ilaç kullanımı (tek tablet aspirin dahil)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[9] Çalışma boyunca başka bir çalışmaya katılacak olma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[10] Çalışma boyunca herhangi bir ilaç kullanacağı önceden belli olma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[11] Bilinen bir medikal ya da psikolojik tablo ya da sosyal koşulları nedeniyle çalışmaya güvenilir katılımı engellenebilecek, ya da çalışmaya katılarak kendileri ya da başkaları açısından riski artırabilecek olma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sadece, TÜM sorular için cevabı HAYIR olan gönüllüler çalışmaya dahil edilebilir!

Gönüllü no: [] [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 1 (tarama; -1. gün)

topikal**DEMOGRAFİK BİLGİLER**

Doğum tarihi

[] [] / [] [] / [] [] [] []
gün ay yıl

Cinsiyet

 Erkek Kadın

Morfoloji

Boy: [] [] [] cm Kilo: [] [] [] . [] kg

TIBBİ ÖYKÜ

Halen mevcut, tedavi gerektiren hastalık var mı?

 Hayır Evet nedir?

Halen kullandığı ilaç var mı?

 Hayır Evet nedir?**FİZİK MUAYENE VE VİTAL BULGULAR**

FİZİK MUAYENE

 Normal Anormal (lütfen aşağıda belirtiniz)

VİTAL BULGULAR

Nabız: [] [] [] vuru/dak

Kan basıncı: [] [] [] / [] [] [] mmHg
sistolik diyastolikLABORATUVAR
TESTLERİ İÇİN
KAN ALINDI MI? Evet Hayır; neden?**LABORATUVAR PANELİ**

Test	Değer	Birim	Test	Değer	Birim
BUN	mg/dL	Hb	g/dL
Kreatinin	mg/dL	Htc	%
ALT	IU/L	Lökosit	10 ³ /mm ³
AST	IU/L	Eritrosit	10 ⁶ /mm ³
AP	IU/L	Trombosit	10 ³ /mm ³
Total bilirubin	mg/dL
PT	sn
INR	%
aPTT	sn	Gebelik testi	<input type="checkbox"/> Gebe değil	
Fibrinojen	mg/dL		<input type="checkbox"/> Gebe (çalışmadan çıkarınız)	

Gönüllü no: [] [] [] | Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

topikal

VİZİT 2 (birinci çapraz geçiş dönemi; 0. gün, 0. dak)

VİZİT TARİHİ

[] [] / [] [] / [] [] [] []
gün ay yıl

VİTAL BULGULAR

Nabız: [] [] [] vuru/dak Kan basıncı: [] [] [] / [] [] [] mmHg
sistolik diyastolik

ÇALIŞMAYA ALMAMA KRİTERLERİNİN gözden geçirilmesi

Laboratuvar test sonuçlarına göre aşağıdaki çalışmaya almama kriterlerini bir kez daha değerlendiriniz!

EVET

HAYIR

[2] Gebe kadın

[3] Ciddi sistemik hastalık varlığı

Sadece, TÜM sorular için cevabı HAYIR olan gönüllüler çalışmaya dahil edilebilir!

Test sonuçları çalışmaya almama kriterlerine uygun mu? Evet Hayır (çalışmadan çıkarınız)

RANDOMİZASYON

Gönüllü randomize edildi mi? Evet; numarası:

Hayır (nedenini açıklayınız):

Gönüllü no: Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri:

Vizit 2 (0. gün; 0. dak)

topikal

CİLT BULGULARI ÖYKÜSÜ

Bu bölümde, ilaç uygulanmadan önceki
cilt bulgularının sıklık, süre ve şiddeti sorgulanmaktadır

Ciltte kızarıklık, kızarma

 Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

 dakika saat gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

Ciltte morarma

 Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

 dakika saat gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:) Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

 dakika saat gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

Ciltte ağrı hissi

 Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

 dakika saat gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

Ciltte yanma hissi

 Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

 dakika saat gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

Ciltte kaşıntı

 Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

 dakika saat gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 2 (0. gün; 0. dak)

topikal**CİLT BULGULARI ÖYKÜSÜ (devam)**

Ciltte karıncalanma <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var			
Ne sıklıkta olur?	[a] Ayda bir veya daha seyrek [c] Haftada 2-6 gün	[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün [d] Her gün	
Ne kadar sürer?	[] [] dakika [] [] saat	[] [] gün	
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte şişme (ödem) <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var			
Ne sıklıkta olur?	[a] Ayda bir veya daha seyrek [c] Haftada 2-6 gün	[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün [d] Her gün	
Ne kadar sürer?	[] [] dakika [] [] saat	[] [] gün	
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Papüler lezyonlar <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var			
Ne sıklıkta olur?	[a] Ayda bir veya daha seyrek [c] Haftada 2-6 gün	[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün [d] Her gün	
Ne kadar sürer?	[] [] dakika [] [] saat	[] [] gün	
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Veziküler lezyonlar <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var			
Ne sıklıkta olur?	[a] Ayda bir veya daha seyrek [c] Haftada 2-6 gün	[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün [d] Her gün	
Ne kadar sürer?	[] [] dakika [] [] saat	[] [] gün	
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Püstüler lezyonlar <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var			
Ne sıklıkta olur?	[a] Ayda bir veya daha seyrek [c] Haftada 2-6 gün	[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün [d] Her gün	
Ne kadar sürer?	[] [] dakika [] [] saat	[] [] gün	
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte sıcaklık artışı <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var			
Ne sıklıkta olur?	[a] Ayda bir veya daha seyrek [c] Haftada 2-6 gün	[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün [d] Her gün	
Ne kadar sürer?	[] [] dakika [] [] saat	[] [] gün	
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte kuruluk <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var			
Ne sıklıkta olur?	[a] Ayda bir veya daha seyrek [c] Haftada 2-6 gün	[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün [d] Her gün	
Ne kadar sürer?	[] [] dakika [] [] saat	[] [] gün	
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 2 (0. gün; 0. dak)

topikal**CİLT BULGULARI ÖYKÜSÜ (devam)**

Ciltte pullanma

 Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

[] [] dakika

[] [] saat

[] [] gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

Ciltte kepeklenme

 Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

[] [] dakika

[] [] saat

[] [] gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)

 Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

[] [] dakika

[] [] saat

[] [] gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)

 Yok Var

Ne sıklıkta olur?

[a] Ayda bir veya daha seyrek

[b] Haftada bir gün ila ayda bir gün

[c] Haftada 2-6 gün

[d] Her gün

Ne kadar sürer?

[] [] dakika

[] [] saat

[] [] gün

Şiddeti?

[a] Hafif

[b] Orta

[c] Şiddetli

[d] Çok şiddetli

ADVERS OLAY SORGULAMASI

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi?

 Hayır Evet

Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

ÇALIŞMA İLACININ UYGULANMASI**Birinci dönem 0. dakika tamponunu uygulayınız!**

Uygulama saati: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız).

 Uygulanamadı (nedenini açıklayınız):**30 dakika sonra muayene için gelmek üzere gönüllüyü bekletiniz!**

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

topikal

VİZİT 2 (birinci çapraz geçiş dönemi; 0. gün, 30. dak)

saat: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız)

DİKKAT: 0. dakika tamponunu çıkarınız

CİLT BULGULARI	
Bu bölümde, tampon yapıştırıldıktan sonraki 30 dakika içindeki cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır	
Ciltte kızarıklık, kızarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte morarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte ağrı hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte yanma hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kaşıntı	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte karıncalanma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

Gönüllü no: [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 2 (0. gün; 30. dak)

topikal**CİLT BULGULARI (devam)**

Papüler lezyonlar

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Veziküler lezyonlar

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Püstüler lezyonlar

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte sıcaklık artışı

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte kuruluk

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte pullanma

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte kepeklenme

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

ADVERS OLAY SORGULAMASIAdvers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet

Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 2 (0. gün; 30. dak)

topikal

ÇALIŞMA İLACININ UYGULANMASI

Birinci dönem 30. dakika tamponunu uygulayınız!

Uygulama saati: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız).

Uygulanamadı (nedenini açıklayınız):

90 dakika sonra muayene için gelmek üzere gönüllüyü bekletiniz!

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

topikal

VİZİT 2 (birinci çapraz geçiş dönemi; 0. gün, 120. dak)

saat: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız)

DİKKAT: 30. dakika tamponunu çıkarınız

CİLT BULGULARI	
Bu bölümde, ikinci tampon yapıştırıldıktan sonraki 90 dakika içindeki cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır	
Ciltte kızarıklık, kızarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte morarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte ağrı hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte yanma hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kaşıntı	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte karıncalanma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

Gönüllü no: [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 2 (0. gün; 120. dak)

topikal**CİLT BULGULARI (devam)**

Papüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Veziküler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Püstüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte sıcaklık artışı	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kuruluk	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte pullanma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kepeklenme	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

ADVERS OLAY SORGULAMASI

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet
Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] [] [] []

topikal

VİZİT 2 (birinci çapraz geçiş dönemi; 0. gün, 150. dak)

saat: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız)

CİLT BULGULARI	
Bu bölümde, son yapılan sorgulamadan sonraki 30 dakika içindeki cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır	
Cilde kızarıklık, kızarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Cilde morarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Cilde diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Cilde ağrı hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Cilde yanma hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Cilde kaşıntı	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Cilde karıncalanma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Cilde şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Papüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 2 (0. gün; 150. dak)

topikal**CİLT BULGULARI (devam)**

Veziküler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Püstüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte sıcaklık artışı	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte kuruluk	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte pullanma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte kepeklenme	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		

ADVERS OLAY SORGULAMASI

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet
Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

30 dakika sonra muayene için gelmek üzere gönüllüyü bekletiniz!

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

topikal

VİZİT 2 (birinci çapraz geçiş dönemi; 0. gün, 180. dak)

saat: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız)

CİLT BULGULARI	
Bu bölümde, son yapılan sorgulamadan sonraki 30 dakika içindeki cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır	
Ciltte kızarıklık, kızarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte morarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte ağrı hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte yanma hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kaşıntı	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte karıncalanma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Papüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 2 (0. gün; 180. dak)

topikal**CİLT BULGULARI (devam)**

Veziküler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Püstüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Cilte sıcaklık artışı	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Cilte kuruluk	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Cilte pullanma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Cilte kepeklenme	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Cilte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Cilte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		

ADVERS OLAY SORGULAMASI

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet
Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

48 saat sonra muayene için gelmek üzere gönüllüyü eve gönderiniz!

Gönüllü no: [] [] [] Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] []

topikal

VİZİT 2 (birinci çapraz geçiş dönemi; 2. gün)

VİZİT TARİHİ

[] [] / [] [] / [] [] [] []
gün ay yıl

CİLT BULGULARI

Bu bölümde, **son sorgulamadan sonraki 48 saat içindeki** cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır

Ciltte kızarıklık, kızarma Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte morarma Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:) Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte ağrı hissi Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte yanma hissi Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte kaşıntı Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte karıncalanma Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte şişme (ödem) Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Gönüllü no: [] [] [] Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] []

Vizit 2 (2. gün)
topikal

CİLT BULGULARI (devam)

Papüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Veziküler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Püstüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte sıcaklık artışı	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte kuruluk	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte pullanma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte kepeklenme	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		
Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli		

ADVERS OLAY SORGULAMASI

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet
Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

Gönüllü no: [] [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 2 (2. gün)
topikalLABORATUVAR
TESTLERİ İÇİN
KAN ALINDI MI? Evet Hayır;

neden?

.....

LABORATUVAR PANELİ

Test	Değer	Birim	Test	Değer	Birim
BUN	mg/dL	Hb	g/dL
Kreatinin	mg/dL	Htc	%
ALT	IU/L	Lökosit	10 ³ /mm ³
AST	IU/L	Eritrosit	10 ⁶ /mm ³
AP	IU/L	Trombosit	10 ³ /mm ³
Total bilirubin	mg/dL
PT	Sn
INR	%
aPTT	Sn
Fibrinojen	mg/dL

5 gün sonra ikinci çapraz geçiş dönemi için gelmek üzere gönüllüyü evine gönderiniz!

Gönüllü no: [] [] [] [] Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

topikal

VİZİT 3 (ikinci çapraz geçiş dönemi; 8. gün, 0. dak)

VİZİT TARİHİ

[] [] / [] [] / [] [] [] []
gün ay yıl

VİTAL BULGULAR

Nabız: [] [] [] vuru/dak Kan basıncı: [] [] [] / [] [] [] mmHg
sistolik diyastolik

LABORATUVAR
TESTLERİ İÇİN
KAN ALINDI MI?

Evet Hayır; neden?

LABORATUVAR PANELİ

Test	Değer	Birim	Test	Değer	Birim
BUN	mg/dL	Hb	g/dL
Kreatinin	mg/dL	Htc	%
ALT	IU/L	Lökosit	10 ³ /mm ³
AST	IU/L	Eritrosit	10 ⁶ /mm ³
AP	IU/L	Trombosit	10 ³ /mm ³
Total bilirubin	mg/dL	
PT	Sn	
INR	%	
aPTT	Sn	
Fibrinojen	mg/dL	

ADVERS OLAY SORGULAMASI

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet
Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] []

Vizit 3 (8. gün; 0. dak)

topikal**CİLT BULGULARI**

Bu bölümde, 5 günlük arınma dönemindeki
cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır

Ciltte kızarıklık, kızarma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli
Ciltte morarma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli
Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli
Ciltte ağrı hissi	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli
Ciltte yanma hissi	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli
Ciltte kaşıntı	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli
Ciltte karıncalanma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli
Ciltte şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli
Papüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli
Veziküler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var		
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika			
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta	[c] Şiddetli	[d] Çok şiddetli

Gönüllü no: [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 3 (8. gün; 0. dak)

topikal**CİLT BULGULARI (devam)**

Püstüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli
Ciltte sıcaklık artışı	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli
Ciltte kuruluk	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli
Ciltte pullanma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli
Ciltte kepeklenme	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli
Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli
Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika	
Şiddeti?	[a] Hafif	[b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

ÇALIŞMA İLACININ UYGULANMASI**İkinci dönem 0. dakika tamponunu uygulayınız!**

Uygulama saati: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız).

 Uygulanamadı (nedenini açıklayınız):**30 dakika sonra muayene için gelmek üzere gönüllüyü bekletiniz!**

Gönüllü no: [] [] [] Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] []

topikal

VİZİT 3 (ikinci çapraz geçiş dönemi; 8. gün, 30. dak)

saat: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız)

DİKKAT: 0. dakika tamponunu çıkarınız

CİLT BULGULARI	
Bu bölümde, tampon yapıştırıldıktan sonraki 30 dakika içindeki cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır	
Ciltte kızarıklık, kızarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte morarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte ağrı hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte yanma hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kaşıntı	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte karıncalanma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

Gönüllü no: [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 3 (8. gün; 30. dak)

topikal**CİLT BULGULARI (devam)**

Papüler lezyonlar

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Veziküler lezyonlar

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Püstüler lezyonlar

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte sıcaklık artışı

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte kuruluk

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte pullanma

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte kepeklenme

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika

Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

ADVERS OLAY SORGULAMASIAdvers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet

Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] []

Vizit 3 (8. gün; 30. dak)
topikal

ÇALIŞMA İLACININ UYGULANMASI

Birinci dönem 30. dakika tamponunu uygulayınız!

Uygulama saati: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız).

Uygulanamadı (nedenini açıklayınız):

90 dakika sonra muayene için gelmek üzere gönüllüyü bekletiniz!

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

topikal

VİZİT 3 (ikinci çapraz geçiş dönemi; 8. gün, 120. dak)

saat: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız)

DİKKAT: 30. dakika tamponunu çıkarınız

CİLT BULGULARI	
Bu bölümde, ikinci tampon yapıştırıldıktan sonraki 90 dakika içindeki cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır	
Ciltte kızarıklık, kızarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte morarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte ağrı hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte yanma hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kaşıntı	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte karıncalanma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] [] [] []

Vizit 3 (8. gün; 120. dak)

topikal

CİLT BULGULARI (devam)

Papüler lezyonlar

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Veziküler lezyonlar

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Püstüler lezyonlar

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte sıcaklık artışı

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte kuruluk

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte pullanma

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte kepeklenme

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)

 Yok Var

Ne zaman başladı? ilaç uygulamasından [] [] dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

ADVERS OLAY SORGULAMASI

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet
Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

Gönüllü no: [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

topikal

VİZİT 3 (ikinci çapraz geçiş dönemi; 8. gün, 150. dak)

saat: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız)

CİLT BULGULARI	
Bu bölümde, son yapılan sorgulamadan sonraki 30 dakika içindeki cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır	
Ciltte kızarıklık, kızarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte morarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte ağrı hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte yanma hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kaşıntı	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte karıncalanma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Papüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

Gönüllü no: [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 3 (8. gün; 150. dak)

topikal**CİLT BULGULARI (devam)**

Veziküler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Püstüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte sıcaklık artışı	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kuruluk	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte pullanma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kepeklenme	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

ADVERS OLAY SORGULAMASI

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet
Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

30 dakika sonra muayene için gelmek üzere gönüllüyü bekletiniz!

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

topikal

VİZİT 3 (ikinci çapraz geçiş dönemi; 8. gün, 180. dak)

saat: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız)

CİLT BULGULARI	
Bu bölümde, son yapılan sorgulamadan sonraki 30 dakika içindeki cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır	
Ciltte kızarıklık, kızarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte morarma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte ağrı hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte yanma hissi	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kaşıntı	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte karıncalanma	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Papüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 3 (8. gün; 180. dak)

topikal

CİLT BULGULARI (devam)

Veziküler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Püstüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte sıcaklık artışı	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kuruluk	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte pullanma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kepeklenme	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

ADVERS OLAY SORGULAMASI

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet
Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

48 saat sonra muayene için gelmek üzere gönüllüyü eve gönderiniz!

Gönüllü no: [] [] [] | Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] []

topikal

VİZİT 3 (ikinci çapraz geçiş dönemi; 10. gün)

VİZİT TARİHİ

[] [] / [] [] / [] [] [] []
gün ay yıl

saat: [] [] : [] [] (lütfen 24 saatlik zaman dilimini kullanınız)

CİLT BULGULARI

Bu bölümde, **son sorgulamadan sonraki 48 saat içindeki** cilt bulgularının süre ve şiddeti sorgulanmaktadır

Ciltte kızarıklık, kızarma Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte morarma Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte diğer türde renk değişikliği (Tanımlayınız:) Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte ağrı hissi Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte yanma hissi Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte kaşıntı Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Ciltte karıncalanma Yok Var

Ne zaman başladı? son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti? [a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli

Gönüllü no: [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] []

Vizit 3 (10. gün)
topikal**CİLT BULGULARI (devam)**

Ciltte şişme (ödem)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Papüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Veziküler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Püstüler lezyonlar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte sıcaklık artışı	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kuruluk	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte pullanma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte kepeklenme	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer tür döküntü (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	
Ciltte diğer tür bulgu (Tanımlayınız:)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var
Ne zaman başladı?	son sorgulamadan [] [] saat/ dakika sonra	Ne kadar sürdü? [] [] saat/dakika
Şiddeti?	[a] Hafif [b] Orta [c] Şiddetli [d] Çok şiddetli	

Gönüllü no: [] [] [] []

Gönüllü adı-soyadının ilk harfleri: [] [] [] []

Vizit 3 (10. gün)
topikal**ADVERS OLAY SORGULAMASI**

Advers olay sayılabilecek herhangi bir bulgu meydana geldi mi? Hayır Evet
Evet'se lütfen formun sonunda yer alan Advers Olay Bildirim Formu'nu doldurunuz.

**LABORATUVAR
TESTLERİ İÇİN
KAN ALINDI MI?**

Evet Hayır; neden?
.....

LABORATUVAR PANELİ

Test	Değer	Birim	Test	Değer	Birim
BUN	mg/dL	Hb	g/dL
Kreatinin	mg/dL	Htc	%
ALT	IU/L	Lökosit	10 ³ /mm ³
AST	IU/L	Eritrosit	10 ⁶ /mm ³
AP	IU/L	Trombosit	10 ³ /mm ³
Total bilirubin	mg/dL
PT	Sn
INR	%
aPTT	Sn
Fibrinojen	mg/dL

Gönüllü için çalışma dönemleri tamamlanmıştır!

Otuz gün içinde beklenmeyen yan etki ve benzeri yakınmalar olursa size başvurmasını ve sizi bilgilendirmesini belirtin!

Bu formun tüm sayfalarındaki tüm bilgiler tarafımdan gözden geçirilmiştir. Bilgilerin aslına uygunluğu ve doğruluğunu onaylıyorum.

Baş araştırmacı: Dr.

İmza:

Tarih (kalemle yazınız):

EK 3. ADVERS OLAY FORMU

ADVERS OLAY BİLDİRİM FORMU

ASTA BİLGİLERİ

Doğum tarihinin ilk harfleri: _____ 2. Doğum tarihi: _____ / _____ / _____ (gün/ay/yıl)

Cinsiyet: Erkek Kadın 4. Boy: _____ cm 5. Ağırlık: _____ kg

ADVERS OLAY

Advers olayı tanımlayınız:	Başlangıç tarihi	Bitiş tarihi	Sonuç
.....	____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/> İyileşti/düzelde <input type="checkbox"/> İyileşiyor/düzeliyor <input type="checkbox"/> Sekel bırakarak iyileşti/ düzelde <input type="checkbox"/> Devam ediyor <input type="checkbox"/> Ölümle sonuçlandı <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Diğer

Ölüm tarihi: Ölüm nedeni: tarihi: ____/____/____
Otopsi yapıldı mı? Hayır Evet (İlgili dokümanı ekleyin)
 Hayatı tehdit edici Hastaneye yatışa sebep olma ve/veya yatış süresini uzatma; gün
 Kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe neden olma Konjenital anomali ve/veya doğum kusuru
 Diğer:

Öznel bulgular:	Tarih	Tarih
.....	____/____/____	____/____/____
.....	____/____/____	____/____/____

tıbbi öykü / eş zamanlı hastalıklar: (örneğin: allerji, gebelik, sigara ve alkol kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon... v.b)
Tıbbi anomaliler için gebelikte annenin aldığı tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son menstrüasyon tarihini de belirtiniz (Gün / Ay / Yıl)

Tarih	Tarih
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____

KULLANILAN TIBBİ ÜRÜN

1. Verilen ilacın adı	2. Veriliş yolu	3. Günlük doz	4. İlaça başlama tarihi	5. İlacın kesildiği tarih	6. Endikasyonu	7. İlaç kesildi mi?	8. İlaç kesilince veya doz azaltılınca advers olay azaldı mı?	9. İlaç yeniden verildi mi?	10. İlaç yeniden verilince advers olay tekrarladı mı?
.....	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor

Eş zamanlı kullanılan ilaç(lar): (oluşan advers olayın tedavisi için kullanılanlar hariç)

12. Diğer gözlemler ve yorum:(kullanılan beşeri tıbbi ürünün kalitesi ile ilgili bir sorundan şüphe ediliyor ise, lütfen şüphe edilen ürünün seri numarası ve son kullanma tarihi ile birlikte bu sorunu belirtiniz)

Advers olayın tedavisi: (tedavi için kullanılan ilaçlar ve kullanım tarihleriyle [gün / ay / yıl] birlikte)

Tarih	İlaç	Tarih	İlaç	Tarih	İlaç	Tarih	İlaç
.....

BİLDİRİM YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER

İsminiz: Meslek:
Tel no:
Faks:
E-posta:@.....
Rapor firmaya da bildirildi mi?
 Evet Hayır Bilinmiyor
Rapor tipi: İlk Takip
Medikal kayıt no:

E. RUHSAT/İZİN SAHİBİNE AİT BİLGİLER

(sadece ruhsat/izin sahibi tarafından yapılan bildirimlerde doldurulacaktır)

Ruhsat / izin sahibinin adı: Adres:
Tel no: Faks no:
Ürün güvenliği sorumlusunun adı-soyadı: Tel: Faks:
E-posta:@.....
İmza: Ruhsat / izin sahibinin rapor numarası?
Ruhsat / izin sahibinin haberdar olma tarihi: Raporun TÜFAM'a bildirilme tarihi:
Rapor tipi: İlk Takip

Yazma şekli: Türkiye dışı Tüketici Gözlemsef çalışma Literatür Sağlık meslek mensubu Kurum Kurum dışı Ruhsat sahibi

**EK 4. LABORATUVAR TESTLERİ – NORMAL DEĞER
ARALIKLARI**

Laboratuvar Testleri – Normal Değer Aralıkları

	Kadın	Erkek	Birim
BUN	5-23	5-23	mg/dL
Kreatinin	<=1.2	<=1.3	mg/dL
ALT	5-40	5-40	IU/L
AST	5-40	5-40	IU/L
AP	39-120	45-138	IU/L
Total bilirubin	0.2-1.0	0.2-1.0	mg/dL
PT	11-14	11-14	san
INR	0.9-1.2	0.9-1.2	%
aPTT	25-40	25-40	san
Fibrinojen	150-350	150-350	mg/dL
Hemoglobin	11.5-16	12.5-17	g/dL
Hematokrit	35-45	37-51	%
Lökosit	4.5-11.0	4.5-11.0	1000/mm ³
Eritrosit	3.8-5.6	4.0-5.8	milyon/mm ³
Trombosit	150-450	150-450	1000/mm ³
Beta-2-MG	<1.9	<1.9	mg/dL

EK 5. SİGORTA POLİÇESİ

Acente No: 1042
Poliçe No: 16155094 Y-0
Müşteri No: 2034109-0
Başlangıç Tarihi: 15-05-2008
Bitiş Tarihi: 15-09-2008
Müddeti(gün): 123
Tanzim Tarihi: 15-05-2008 15:54

30 ÜÇÜNCÜ ŞAHİS MALİ SORUMLULUK SİGORTA POLİÇESİ

gortalı : ANKAFERD İLAÇ KOZMETİK ÜRETİM PAZARLAMA A.Ş.
res :
rgi No: 8590515722 Vergi Dairesi: ŞİŞLİ
x No: Cep No: Tel No:
gorta Ettiren: YORUM SAĞLIK DANIŞMA NLIK YAY.HİZ.TİC LTD.ŞTİ.
res : VALIKONAĞI CAD. AKKAVAK SOK. POLAT 32 APT KAT: 3 DAIRE: 6 NIŞANTAŞI ŞİŞLİ İSTANBUL
rgi No: 9820389793 Vergi Dairesi: MECİDİYEKÖY
x No: Cep No: Tel No:

in Tarifi

gortalının yukarıda yazılı adresteki SAĞLIK HİZMETLERİ ile ilgili olağan İŞLETME faaliyetleri.

min Edilen Azami Meblağ (YTL)

FRİKSİZ (BEDENİ VE MAD) Kaza Başına 25,000.00

30İSVİÇRE SİGORTA ANONİM ŞİRKETİ, sigortalının beyanına bağlı olarak, bu poliçede belirtilen ymetleri, aşağıda yazılı hususi ve bu poliçeye ekli matbu genel ve özel şartlar, ek madde ve klozlar e YALNIZ Binelli YTL tutan prim ve teferruatı mukabilinde sigorta eder.

Net Prim	1,000.00
Gider Vergisi	50.00
Asgari Depo Brüt Prim(YTL)	1,050.00

Ödeme Planı	
Vade	Tutar (YTL)
15-05-2008	1,050.00

tlar

684 sayılı Sigortacılık Kanunu uyarınca, hasar halinde zarar tesbiti için sigorta eksperinin, gorta ettiren veya sigorta sözleşmesinden menfaat sağlayan kişiler tarafından tayin edildiği rumlarda, eksper ücreti eksperini tayin edene ait olacaktır.

SORTA KONUSU :

bu poliçe aşağıdaki haller sonucunda sigortalıya terettüp edecek kanuni rumluluklarla ilgili olarak meydana gelebilecek tazminat taleplerini, gili kısımlardaki parasal limitler ve diğer şartlar çerçevesinde temin ar;

İşbu poliçe vadesi içinde ve T.C. sınırları dahilinde olmak kaydı ile, ağıda bahsedilen klinik çalışma sonucu olarak klinik çalışmaya katılan hastaların ölmeleri ve bedenen ralanmaları karşılanır.

İNİK ÇALIŞMANIN ADI :

kafe BloodStopper (ABS)nin güvenliliğinin incelendiği faz I klinik çalışma
otok No : ABS0801

sta sayısı : 36

alışmanın destekleyicisi: Ankaferd İlaç Kozmetik Üretim Pazarlama A.Ş.
stekleyici adresi: Gürsel Mah. İğdeli Bahçe Sokak No: 8/1 34400 Kağıthane /İstanbul
stekleyici yetkilisi: Bülent Erdüvenci, Başkan Yardımcısı
alışmanın yürütüleceği merkez: Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Hematoloji
lim Dalı
alışmanın sorumlu araştırmacısı: Prof. Dr. Ali Koşar / Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye
abilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

MİN EDİLEN AZAMI MEBLAĞ :

oliçe müddetin sonunda öğle vakti saat 12:00 de sona erer.

lgortalı :
- - 2.B

İSTANBUL 15-05-2008
ERGOİSVİÇRE SİGORTA ANONİM ŞİRKETİ

SINARI

1000340724

sım 1042-16155094 nolu poliçenin devamıdır.

gorta şirketinin azami mesuliyeti aşağıda yazılı meblağı aşamaz;
L 25.000.- olay başına ve poliçe süresince toplam

AFİYET :

=====

bu poliçe teminatına giren beher hasarda YTL 10.000.- tenzili muafiyet uygulanacaktır.

RET :

=====

bu poliçenin asgari depo net ücreti yukarıda gösterilmiştir.

TİSNALAR :

=====

Çalışılan yere, araziye, makine ve ekipmanlara verilebilecek zararlar

Çapraz sorumluluk

Her türlü ürün ve mesleki sorumluluk

Terör kaynaklı sorumluluğa bağlı tazminat talepleri

Doğrudan ya da dolaylı olarak meydana gelebilecek asbestos kaynaklı tazminat talepleri

Her türlü bulaşıcı veya salgın hastalık

Mal ve mamullerdeki bir garanti veya taahhüt hariç, sigortalının bir anlaşma veya mukavele ile

şkalalarına karşı yüklendiği sorumluluk.

Satılmaksızın üçüncü şahısların istifadesine sunulan veya üçüncü şahıslara kiralananan techizat vesair

llar.

İmalat konusu mal ve emteanın kendisine vaki olacak zararlar ile sigortalıya teslim edilen mal ve

teanın herhangi bir sebeple tamir, islah ve tashihi için yapılan masraflar.

Kusurlu imal edilen mal ve emteanın geri çekilmesinden doğan her türlü zarar ve ziyan talepleri ile

alata esas teşkil eden proje, formül, plan, broşür, tarif ve rakamlarda mevcut hata ve eksiklik

bebiyle meydana gelen zarar ve ziyan talepleri

Her türlü netice zararları, cezalar, çevre kirliliği ve kar/gelir kaybı

Sigortalının rücadan feragat etmeyi kabul ettiği anlaşmalarla ilgili zarar ziyan talepleri

Sigortalıya ait olan veya sigortalının istigal ettiği veya kullandığı veya sigortalının idare veya

ntrol veya ihtimamına terk edilen mallarda meydana gelen zarar ve ziyan talepleri

Mamüllerin üretici/satıcı tarafından taahhüt edilenin dışında amaçlar doğrultusunda kullanımlardan

layı meydana gelebilecek zarar ve ziyan talepleri

Ürünün havacılık endüstrisinde ve askeri tesislerde kullanılmasından kaynaklanan zarar ziyan

lepleri

Paketleme/yeniden paketleme ile ilgili tazminat talepleri

Mesleki sorumluluk, garanti ve sözleşme sorumluluğu

Doğrudan veya dolaylı olarak meydana gelebilecek asbestos kaynaklı tazminat talepleri

Doğrudan veya dolaylı olarak meydana gelebilecek terör kaynaklı tazminat talepleri

Klorohidrokarbonlar (CHC#8217;lar)

Bovın spongiyofom ensefalopati (BSE) ya da değişken Creutzfeld-Jacob hastalığı (vGJD) gibi

laştırılabilir spongiyofom ensefalopatiler (TSE) çerçevesinde patojenlerin transferi (örn. prionlar)

Siliğin implantasyonu

Rütü ve tütün ürünleri

Üre formaldehit

Genetik yapısı değiştirilmiş tohumlar

HIV virüsü bulaşması ve sonuçları

Ateşli silah satımı ve/veya üretimi

Dietilstilbesterol (DES)

Oksikinolinler (SMON)

Hamileliği etkileyen ilaçlar (doğum kontrol hapları, abortisidler, vb.)

İnsan biyolojik materyalleri (örn. kan, plasma, plasma proteinleri, immüoglobulinler, hücre, doku,

ganlar, idrar veya diğer atıklar, vb.)

Aşılar ve inokülasyonlar

Diğer aktif maddelerle kombine ya da tek başına fenfluramin, deksfenfluramin ve fentermin

Fluoksetin

Fenilpropanolamin (PPA)

Metilfenidat,

Troglitazon

Statin ve fibratlar

Efedrin içeren diyet katkıları

Yasal olarak belirlenmiş sigorta yükümlülükleri ile ilgili talepler

Başka nedenler de aynı durumdaki sorumlu olsa veya katkıda bulunsa da, doğrudan veya dolaylı olarak

rorizme bağlanabilecek her tür kayıp.

kontratta terörizmin anlamı, herhangi bir şiddetli davranış ya da saldırı tehdidi ve hayatı veya

denin bir bölümünü veya taşınabilir ya da taşınmaz mal, mülk ya da alt yapıyı tehlikeye atan herhangi

r davranış, ve bilerek suç işlemek ya da hükümeti etkileyecek şekilde davranmak veya halkı örgütleme

da bunun bir parçası olan herhangi bir davranıştır.

Toksik küf

.sım 1042-16155094 nolu poliçenin devamıdır.

Bromokriptin
Butorfanol
Iso/Tretionin
Oksikodon/oksikontin

EL ŞARTLAR :

=====

İşbu poliçe hasar vukuu (claims made) esasına göre düzenlenmiştir.
Katilimcilerin T.C. vatandasi olması gerekmektedir.
Teminat ve şartların yorumlanması bakımından T.C. hukuku ve mahkemeleri geçerli olacaktır.
Tazminat talebi konusunun teminat kapsamında olduğunun ispatı deneğe aittir.
Bahsedilen deneylerin T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylandığı yazılı olarak belirtilmelidir.
Deneyleri yürütecek doktorların Tabipler Odasına kayıtlı olmaları gerekmektedir.
Deneylerin yapılacağı hastanelerin de Tam Teşekküllü Devlet Hastanesi olması gerekmektedir.
Teklifimiz iletilen protokol çerçevesinde hazırlanmıştır.
Deneye katılacak hastaların 18-65 yaş arasında olmaları şartı aranacaktır.

ISTANBUL
ERGOİSVİÇRE SİGORTA ANONİM ŞİRKETİ
SINARI

1000340724