

## Helsinki Bildirgesi'nin 2013 Sürümündeki Değişiklikler Changes in the 2013 Version of the Declaration of Helsinki

Mahmut GÜRGAN<sup>a</sup>

**Özet:** 1964 yılında Dünya Tıp Birliği'nce yayımlanan Helsinki Bildirgesi insan gönüllüler üzerinde yapılan tıbbi araştırmaların etik ilkelerini düzenleyen en temel dokümanlardan biridir. Bildirgenin ilanından sonra insan gönüllüler üzerinde yapılan çok merkezli ve geniş çaplı tıbbi araştırmaların uluslararası boyuta yayılması ve ağırlıklı olarak gelişmekte olan ülkelere kayması ile ortaya çıkan etik sorunlar, klinik araştırma etiğinin ilkelerini düzenleyen bildirgenin sıklıkla güncellenmesini gerektirmiştir. Son güncelleme 2013 Ekim ayında Brezilya'nın Fortaleza kentinde düzenlenen Dünya Tıp Birliği'nin (DTB) 64. genel kurulunda kabul edilerek yayımlanmıştır. Bu makale kapsamında bildirgenin değişim süreci gözden geçirilerek, son sürümde yapılan değişiklikler değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Helsinki Bildirgesi, plasebo kontrollü araştırmalar, araştırma etiği, Dünya Tıp Birliği

**Abstract:** The declaration of Helsinki that had published by the World Medical Association in 1964 is one of the basic documents that compose the ethical principles of medical researches on human subjects. After the publishing of the declaration that designs the principles of the clinical research ethics, it needs to be update frequently because of the ethical issues which are caused of multicenter and large scaled human subjects medical researches that are generalized on the international stage and moved especially to the developing countries. The last update had accepted and published in October 2013 at the 64. General Assembly of the World Medical Association (WMA) in Fortaleza which is a city of Brazil. Within the context of this article the changes that had made in the last version is considered by revising the changing process of the declaration.

**Keywords:** Declaration of Helsinki, placebo-controlled trial, research ethics, World Medical Association

### Giriş

2013 Ekim ayında Brezilya'nın Fortaleza kentinde düzenlenen Dünya Tıp Birliği'nin (DTB) 64. genel kurulunda insan gönüllüler üzerinde yapılan tıbbi araştırmalarda etik ilkeleri belirleyen başlıca belge olan Helsinki Bildirgesi'nin son sürümü kabul edilerek yayınlandı (1). Helsinki Bildirgesi ilk olarak 1964 Haziran ayında Finlandiya'nın Helsinki kentinde toplanan DTB'nin 18. genel kurulunda kabul edilmişti. 1947 yılında kurulan DTB İkinci Dünya Savaşı öncesi ve sırasında gerçekleşen tıp meslek ahlakına aykırı acı tecrübelerinin bilinciyle, hekimlerin etik yükümlülüklerini vurgulamayı amaçlayan çalışmalar başlatmıştır. 1948'de yayınlanan "Cenevre Bildirgesi" ve 1949'da kabul edilen "Uluslararası Tıp Etiği Kodu" bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Helsinki Bildirgesi'nin de bu ilkelerin geliştirilmesi sonucunda hazırlandığını söylemek mümkündür. Belirli aralıklarla düzenli olarak güncellenen Helsinki Bildirgesinin son sürümündeki değişiklikleri daha iyi değerlendirebilmek için bildirgenin değişim sürecini zaman boyutunda gözden geçirmek yararlı olacaktır. Kabulünden sonra geçen zaman sürecinde bildirgede yapılan değişiklikler, bir bakıma dünyadaki araştırma etiği tartışmalarının zaman içindeki gelişim sürecine

<sup>a</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı ✉ mgurgan@gmail.com

de ışık tutmaktadır (Tablo 1. Helsinki Bildirgesi, değişiklikler çizelgesi).

Tarih	Toplantı Yeri (Ülke/Kent)	DTB Genel Kurul Sayısı
1975 Ekim	Japonya / Tokyo	29. Genel Kurulu
1983 Ekim	İtalya / Venedik	35. Genel Kurulu
1989 Eylül	Hong Kong	41. Genel Kurulu
1996 Ekim	Güney Afrika Cumhuriyeti / Somerset West	48. Genel Kurulu
2000 Ekim	İskoçya / Edinburgh	52. Genel Kurulu
2002 Ekim	ABD / Washington D.C.	53. Genel Kurulu
2004 Ekim	Japonya / Tokyo	55. Genel Kurulu
2008 Ekim	Kore Cumhuriyeti / Seul	59. Genel Kurulu
2013 Ekim	Brezilya/ Fortaleza	64. Genel Kurulu

Tablo 1: Helsinki Bildirgesi, değişiklikler çizelgesi

## Önceki güncellemeler

Helsinki Bildirgesi'nin ilk güncellemesi 1975 yılında DTB'nin Tokyo'da toplanan 29. Genel Kurulunda yapılmıştır. Bu sürümdeki en önemli değişikliklerden biri araştırmaya katılan gönüllülerin sağlıklarının her zaman bilim ve toplumun çıkarlarından önce gelmesi gerektiğinin vurgulanmasıdır. Bu değişiklik aslında 1948 de kabul edilen İnsan Hakları Bildirgesini de etkileyen paradigma değişiminin araştırma etiğinde yansımalarıyla toplum-birey değer ikileminde bir tersyüz oluşun maddeleşmesi; diğer bir deyişle, bilim ve toplumun çıkarlarını daha üstün sayan bir anlayıştan, bireyin haklarını daha üstün kabul eden bir anlayışa geçişin somut bir ifadesidir. Bunun yanı sıra araştırma projelerinin bağımsız bir kurul tarafından incelenmesi düşüncesi de bu sürümde dile getirilmiş ve araştırma etik kurullarının kurulması yolunda önemli bir adım atılmıştır (2). Yapılan değişikliklerle bildirme metni genişlemiş, ilkinin iki misline yakın bir boyutta yayımlanmıştır. Bundan sonra Ekim 1983'te (Venedik) kabul edilen ikinci sürümde, olanak varsa, küçük çocukların onamını almaya ilişkin; üçüncü sürümde ise (Hong Kong, Eylül 1989) bağımsız etik komitelerin işlev ve yapılandırılmalarına dair düzenlemeler eklenmiştir (3).

1996 yılında Somerset West'te (Güney Afrika) yapılan 48. Genel Kurulda kabul edilen dördüncü sürümde yer alan en önemli değişiklik ise, 11. maddeye eklenen, *"Ancak, kanıtlanmış profilaksi, tanı veya tedavi yöntemlerinin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanılabilir veya tedavisiz bırakılabilir."* ifadesi olmuştur. Bu değişiklik ile plasebo kullanımının bir koşula bağlanması olumlu bir gelişme sayılırsa da, ülke içinde uygulanan etik standartların ülke dışında yürütülen araştırmalarda da uygulanmasına dair bir koşulun bildirmede yer almaması günümüze kadar ulaşan etik tartışmalara yol açmıştır. Özellikle Afrika ve Güney Asya gibi gelişmiş olan ülkelerin yer aldığı bölgelerde yürütülen plasebo kontrollü HIV araştırmaları bu tartışmaları hızlandırmıştır (4). 20. Yüzyılın ikinci yarısında hızla büyüyerek devleşen ilaç endüstrisinin plasebo kullanımlı ilaç araştırmalarını daha rahat uygulama şansını bulduğu gelişmekte olan ülkelere kaydırması bu tartışmaların odak noktası olmuştur.

Dördüncü sürüm sonrasında, özellikle insan gönüllüler üzerinde yapılan bilimsel araştırmaların izlenmesini sağlayacak etik standartları sağlamak amacıyla, Helsinki Bildirgesinin daha sağlam temelli bir yaklaşım içinde tekrar yapılandırılarak revize edilmesi yolunda baskılar artmıştır. Maria Angelo, 1988'de yayımlanan *"Dünyanın herhangi bir yerindeki insan gönüllüler indirgenemez etik standartlarca*

*korunmalıdır.*" başlıklı ünlü makalesinde mevcut durumu "etik emperyalizm" olarak tarif etmiştir (5). Ne var ki, bu yeniden yapılandırma isteğini karşılamak amacıyla yapılan hazırlık toplantılarında, özellikle plasebo kullanımı konusunda yoğunlaşan uzun ve kapsamlı tartışmalara karşın, önerilen değişiklik taslakları üzerinde uzlaşma sağlanamamış ve sonuçta bildirgenin beşinci sürümü (52. Genel Kurul, Edinburgh, Ekim 2000) bir önceki metinde ancak küçük değişiklikler yapılarak yayımlanabilmiştir. Buna rağmen plasebo kullanımını kısıtlayan maddeye olan itirazlarını sürdüren ilaç endüstrisi ve onları destekleyen kurumlar bildirgenin son sürümlerini reddederek eski sürümleri esas aldıklarını belirtmişlerdir (6).

Plasebo tartışmalarının devam etmesi sonraki sürümlerde de etkisini göstermiş, DTB'nin 53. genel kurulunda (Washington, Ekim 2002) 29. maddeye, konuyla ilgili bir açıklama notu ilave edilmiştir (7). Bu nota göre; bir plasebo kontrollü denemenin -kanıtlanmış bir tedavi yöntemi mevcut olsa bile- etik yönden kabul edilebilir olması için ya araştırmada kullanılan koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici yöntemin, güvenilirliği ve etkinliğini araştırmak için zorunlu ve bilimsel metodolojik nedenlerin varlığı ya da araştırılacak konunun minör bir durum olması ve bu araştırma sırasında plasebo verilen hastalarda herhangi bir ciddi veya geri dönüşü olmayan ek bir zarar riski oluşturmaması gereklidir.

55. Genel Kurulda ise (Tokyo, Ekim 2004) 30. maddeye, araştırmaya katılan gönüllülerin tümü için standart bakımın sağlanması ve araştırma sonrasında da korunması ile ilgili önlemlerin araştırmanın öncesinde planlanması ve araştırma protokolüne alınmasına ilişkin bir açıklama notu eklenmiştir. Bildirge DTB'nin 59. genel kurulda (Seul, Ekim 2008) tekrar güncellenmiştir. Ancak bu altıncı sürümde yapılan kapsamlı olmayan düzenlemeler yine yetersiz bulunmuş ve fazla yankı uyandırmamış, bildirge üzerinde sıkça yapılan bu güncellemelere karşın yeni sürümlerdeki düzenlemelerin yetersizliğinin bildirgenin ciddiye alınmasını zorlaştırdığı görüşü ortaya atılmıştır (8).

### **Helsinki Bildirgesinin 2013 sürümünde yer alan değişiklikler**

Son olarak 2013 Ekim ayında DTB'nin 64. genel kurulunda güncellenen bildirgenin son sürümünde yer alan bazı değişiklikler dikkat çekicidir. Bildirgenin yeni sürümü, savunmasız gruplara destek, ilk kez - tazminat sorununu da kapsamak üzere- araştırmalara katılan gönüllüler için daha fazla koruma, araştırma sonrası dönem için daha hassas ve özel gereksinimler içeren düzenlemeler gibi birçok değişiklik içermektedir. Bildirgenin dili sadeleştirilerek formatı yenilenmiş, maddeler daha açık ifadelerle yeniden ele alınarak belgenin okunabilirliği artırılmıştır. Ayrıca ilgili maddeler daha somut ve özel konularla ilişkilendirilmiş olan yeni alt başlıklar altında bir araya getirilerek, alt başlık sayısı üçten on ikiye çıkarılmıştır. Böylece, "*Riskler, sakıncalar ve yararlar; Savunmasız gruplar ve bireyler; Bilimsel gereklilikler ve araştırma protokolleri; Araştırma etik kurulları; Mahremiyet ve gizlilik; Bilgilendirilmiş olur; Plasebo kullanımı; Çalışma sonrası düzenlemeler; Araştırmanın kaydının yapılması ve bulguların yayınlanması ve dağıtımı; Klinik uygulamada kanıtlanmamış müdahalelerin kullanımı*" şeklinde eklenen yeni alt başlıklarla önem verilen konuların vurgulanması sağlanmıştır.

Bildirgenin son sürümü, ilaç endüstrisinin hızla büyümesiyle uluslararası bilimsel araştırmalarda görülen büyük artış sonrası, araştırma etiği konusunda çeşitli ortamlarda yapılan ciddi tartışmaların etkilerini yansıtmaktadır. Bu tartışmalar çoğunlukla sınırlı kaynakları olan gruplar veya gelişmekte olan ülkelerde yapılan araştırmalardaki adaletsizlikler, plasebo kullanımı ve araştırma sonrasında sonuçlara erişim gibi konularda yoğunlaşmıştır. Özellikle, araştırmaların projelerinde çeşitli azınlıkların, kadınların ve çocukların yeterince yer almaması, böylece bu grupların araştırma sonuçlarından yararlanamaması üzerinde durulan önemli konulardan biri olmuştur (9). Bu durumu göz önüne alan DTB'nin 64. genel kurulu, son

sürümünde bildirgenin 13. maddesine eklediği “*Tıbbi araştırmalarda olması gerekenden az temsil edilen gruplara, araştırmaya katılım için yeterli erişim imkânı sağlanmalıdır.*” ifadesi ile konuya bir çözüm getirmeye çalışmıştır.

Araştırma katılımları nedeniyle zarar gören bireyler için tazminat ödenmesi ve bunların tedavi masraflarının karşılanması güncel tartışma konularından biridir. Özellikle araştırma fon yöneticileri bu konuda direnç göstermektedirler. Gelişmekte olan ülkelerde daha az sorumluluk alarak araştırma masraflarını düşürmeye çalışan uluslararası ilaç firmaları bu konuda alınacak önlemlerden kaçınmaya gayret etmekte, bu konuda yaptırımlar getiren ülkelerden uzaklaşmaktadır. Örneğin, Hindistan’da katılımcıları güvence altına almayı amaçlayan önlemleri içeren bir yasanın yürürlüğe girmesi ile bu ülkeye getirilen uluslararası araştırmalarda azalma olduğu bildirilmektedir (10). Son sürümünde bildirgenin 22. maddesine eklenen “*çalışma protokolü araştırmaya katılmaları sonucu zarar görebilecek gönüllülerin tedavi edilmesi velveya tazmin edilmesine ilişkin hükümleri içermeli ve klinik çalışmalarda, araştırma sonrası sağlanacak imkânlar konusunda uygun düzenlemeleri de tanımlamalıdır.*” ve 34. maddedeki “*Destekleyici, araştırmacı ve ev sahibi ülke hükümetleri, çalışmada yararlı olduğu belirlenen müdahalelere ihtiyaç duymaya devam eden tüm katılımcılar için çalışma sonrasında erişim için sağlanacak imkânları klinik çalışma başlamadan önce belirlemelidir.*” ifadeleri katılımcıları araştırma sırasında veya sonrasında katılımcıların görebilecekleri zararları telafi etmeye ve gönüllüleri korumaya yönelik ciddi bir adım olmuştur. Ancak bu değişikliklerinden memnun olmayan kesimlerin bu konudaki tartışmaları sürdürmeleri mümkündür.

23. Maddeye eklenen “*Çalışmanın sona ermesinin ardından araştırmacılar çalışmanın bulgularını ve vardığı sonuçları özetleyen nihai raporu kurula sunmalıdır.*” ifadesi ile Etik kurulların çalışma sonuçlarından haberdar edilerek, araştırmayı izleme işlevi güçlendirilmiştir.

Diğer bir değişiklik, bireysel katılımcılardan alınacak aydınlatılmış onamla ilgilidir. 25. maddeye eklenen “*Aile bireyelerine ya da cemaat önderlerine danışmak uygun olabilese de, bilgilendirilmiş olur verme ehliyetine sahip bir kişi kendi özgür iradesiyle kabul etmedikçe araştırmaya dâhil edilemez.*” ibaresi bazı durumlarda aydınlatılmış onam alınırken aile bireyelerine ya da cemaat önderlerine danışmanın uygun olabileceğini öngörmektedir. Bunun onam almayı kolaylaştırıcı bir etken olarak eklendiğini öngörebiliriz.

Yeni sürümde, plasebo kullanımını düzenleyen 33. maddede tek değişiklik, “*kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale yapılabilecek*” hastalarda da plasebo kullanılabilmesinin diğer koşullara eklenerek açıkça ifade edilmesidir. Bu değişiklik plasebo kullanımı odaklı süregiden itirazları gidermeye yönelik olmadığı gibi, DTB’nin gelişmekte olan ülkelerde plasebo kullanımını içeren araştırmalara sınırlama getirme konusundaki çekingenliğine örnek olarak gösterilmektedir. Bu görüşte olanlar Helsinki bildirgesinin, 1949 yılında DSÖ ve UNESCO tarafından ortaklaşa kurulmuş olan Uluslararası Tıp Bilimleri Örgütleri Konseyi (Council for International Organizations of Medical Sciences CIOMS) tarafından yayımlanmış olan “*İnsan Denekleri Kapsayan Biyomedikal Araştırmalar için Uluslararası Etik Kurallar*” kılavuzunun 3. maddesinde yer alan “*araştırmanın yapıldığı ülkede uygulanacak etik standartların, araştırmayı dışarıdan destekleyen kuruluşun kendi ülkesinde uygulanan standartlardan daha düşük olmaması*” ifadesi çokuluslu araştırmalarda adalet ilkesini daha açık olarak savunmakta olduğunu belirtmektedirler (11,12).

## Sonuç

Çoğu ülkede insan gönüllüler üzerinde yapılan araştırmaları düzenleyen yasaların temelini oluşturan Helsinki Bildirgesi bu alanda çok önemli bir işlevi yerine getirmektedir. Son yıllarda insan gönüllüler üzerinde yapılan çok merkezli ve geniş çaplı tıbbi araştırmaların uluslararası boyuta yayılması ve ağırlıklı

olarak gelişmekte olan ülkelere kayması ile ortaya çıkan etik sorunlar, araştırma etiğinin ilkelerini düzenleyen temel dokümanların da düzenli olarak güncellenmesini kaçınılmaz kılmaktadır. Büyük çaptaki maddi harcamaları gerektiren bu araştırmalar, projelerin finansörleri ile katılımcı gönüllülerin çıkar çatışmalarını içeren etik ikilemleri de gündeme getirmiştir. Bu durum esas olarak araştırmaya katılan gönüllülerin korunması için oluşturulan etik ilkeleri içeren Helsinki Bildirgesinin güncelleme çalışmaları sırasındaki tartışmalara da yansımaktadır. 2013 yılında yapılan son güncellemede de sınırlı kaynakları olan topluluk veya ülkeler ile az temsil edilen savunmasız grupların desteklenmesine yönelik değişiklikler yapılmıştır. Bunun birlikte, bu değişiklikler mevcut güncel sorunlara çözüm getirmek için daha cesur yeni adımların atılması gerektiğini savunan kesimlerin beklentilerini tam olarak karşılamamıştır (9,13-15).

## Kaynaklar

1. World Medical Association, Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013 Nov; 310(20):2191-2194.
2. Türkiye Biyoetik Derneği [İnternet]. *Klinik Araştırma Etik Kurulları Üzerine Görüş ve Öneriler*. 2007 [erişim tarihi 25.062014]. Erişim: <http://iris-interaktif.com/Biyoetik/files/raporlar/AEK.pdf>
3. Büken NÖ, Odabaşı AB, Aslan D, Temel F, Odabaşı O. *Sağlıkla İlgili Uluslararası Belgeler 2*. baskı. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2009,
4. Angelo M. The ethics of clinical research in the Third World. *N Engl J Med*. 1997; 337(12):847-849.
5. Angelo M. Ethical imperialism? Ethics in international collaborative clinical research. *N Engl J Med*. 1988 Oct;319(16):1081-1083.
6. Burgess, L J; Pretorius, D. FDA abandons the Declaration of Helsinki: The effect on the ethical aspects of clinical trial conduct in South Africa and other developing countries. *South African Journal of Bioethics and Law*. 2012 Nov;2(5):87-90,
7. Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jun;57(6):695-713.
8. Rid A, Schmidt H. The 2008 Declaration of Helsinki - first among equals in research ethics? *J Law Med Ethics*. 2010;38(1):143-148.
9. Emanuel EJ. Reconsidering the Declaration of Helsinki. *Lancet*. 2013, 4;381(9877):1532-3
10. Bhattacharjee Y. Public health: clinical trials paused as India adopts new rules. *Science*. 2013;341(6144):327.]
11. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bull Med Ethics*. 2002 Oct;(182):17-23.
12. Ndebele P. The Declaration of Helsinki, 50 years later. *JAMA*. 2013, 310(20):2145-6.
13. Bertele' V, Banzi R, Gluud C, Garattini S. EMA's reflection on placebo does not reflect patients' interests. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68: 877-879.
14. Garattini S, Bertele' V, Banzi R. Placebo? No, thanks, it might be bad for me! *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 69:711-714.
15. Millum J, Wendler D, Emanuel EJ. The 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: progress but many remaining challenges. *JAMA*. 2013 Nov;310(20):2143-2144.