

Helsinki Bildirgesi plasebo evrimi ve etik

Placebo evolution and ethics of the Helsinki Declaration



Öz

Helsinki Bildirgesi 1964 yılında yayımlandığında insanlar üzerindeki tıbbi çalışmalar için hekimlere bir rehber, yapılan değişiklikler ile tanımlanabilir insana ait materyal ve verileri dâhil olmak üzere insanlar üzerindeki tıbbi araştırmalarda hekimlere ve çalışmalarda yer alan diğer katılımcılara yol gösterici olmuştur.

İlk kez 1996 yılında Bildirgede geçen plasebo; "kanıtlanmış bir tanı ve tedavi yönteminin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanımı dışlanmaz" şeklinde yer almıştır. Bildirgenin son halinde ise; "kanıtlanmış tedavi olsa bile araştırılan yöntemin, güvenilirliğini etkinliğini belirlemek için bilimsel çalışma yapmanın zorunlu olduğu durumlarda ve kanıtlanmış en iyi tedavinin uygulanmamasının hastaya ilave ciddi veya geri dönüşüz zarar vermeyeceği durumlarda; kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo kullanımı veya müdahalede bulunmama" seçeneklerinin yer aldığını görmekteyiz.

Klinik araştırmaların insanların sağlığı için yapılmaya çalışılması elbette önemlidir. Bilimsel bir gereklilik ve mecburiyet içeriyorsa plasebo kullanımı gibi hassas bir uygulamanın da insan deneklere zarar vermeyecek şekilde araştırmalarda yer alması gerekebilir. Ancak, Helsinki Bildirgesinin 2013 yılında yayımlanan son halinde artan plasebo-kanıtlanmış en iyi tedaviyi verme gayretinin içerisinde yoğun bir etik problemin olduğunu görmekteyiz. Bildirgenin tarihsel sürecine bakıldığında ilk yayımlandığı haliyle günümüzdeki son versiyonu arasında plasebo kullanımıyla ilgili olarak ciddi bir evrim geçirmiş olduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: etik; Helsinki Bildirgesi; plasebo kullanımı

Abstract

When Helsinki Declaration was published in 1964 It was a guide to only physicians for medical studies on human, after changes it was been a guide to physicians and the other participants for medical research on human and identifiable human materiel and data.

Placebo; which was first mentioned in the declaration in 1996, It is taken part as 'Placebo is not excluded where no proven diagnosis and treatment methods exist. In the final version of the declaration we see options that 'Even if there is a proven intervention,determination of the reliability and effectiveness of new intervention must be tested, the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention'

It is of course important to try to do clinical research for people's health. If it contains a scientific necessity, a sensitive application such as placebo use may need to be involved in research in a way that does not harm human subjects. However, in the latest version of the Helsinki Declaration, published in 2013, we see an intense ethical problem in the effort to provide the best placebo-proven treatment. Looking at the historical process of the declaration, it can be said that it has undergone a serious evolution in relation to the use of placebos among the last version of the declaration as it was first published.

Keywords: ethics; Helsinki Declaration; placebo use

Sümeyye Yılmaz Çelik¹,
Mehmet Karataş¹

¹ İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 09.04.2022
Kabul/Accepted: 22.04.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1100995

Yazışma yazarı/Corresponding author
Mehmet Karataş

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Elazığ Yolu 15. km. 44280, Malatya, Türkiye
E-posta: drkaratas@hotmail.com

ORCID

Sümeyye Y. Çelik: 0000-0002-6667-2518
Mehmet Karataş: 0000-0002-9093-6456

GİRİŞ

1947 yılında Türkiye Tabipler Birliği'nin de katıldığı 27 ülkenin tıp dernekleri ile Dünya Tabipler Birliği (DTB) ilk uluslararası genel kurulunu yapmıştır (1). İkinci dünya savaşı sırasında insanlar üzerinde yapılan Nazi deneyleri, savaş sonrası bu deneyleri yapan Nazi doktorların yargılanması ve sonrasında hazırlanan Nürnberg Kodunun yetersiz kalması Dünya Tabipler Birliğinin (DTB) gündemini oluşturmuştur. 1964 de DTB tarafından İsviçre'nin Helsinki eyaletinde düzenlenen 18. genel kurulda insanlar üzerinde yapılacak klinik araştırmaların etik standartlarını düzenlemek üzere Helsinki Bildirgesi yayımlanmıştır.

Haziran 1964'te Helsinkide yapılan 18. DTB Genel Kurulunda kabul edilmiş ve daha sonra üzerinde Genel Kurullarda değişiklik yapılmıştır:

- “29. DTB Genel Kurulu Tokyo Japonya Ekim 1975”,
- “35. DTB Genel Kurulu Venedik İtalya Ekim 1983”,
- “41. DTB Genel Kurulu Hong Kong Eylül 1989”,
- “48. DTB Genel Kurulu Somerset West Güney Afrika Cumhuriyeti Ekim 1996”,
- “52. DTB Genel Kurulu Edinburgh İskoçya Ekim 2000”,
- “53. DTB Genel Kurulu Washington DC ABD Ekim 2002 (Açıklama notu ekli olarak)”,
- “55. DTB Genel Kurulu Tokyo Japonya Ekim 2004 (Açıklama notu ekli olarak)”,
- “59. DTB Genel Kurulu Seul Kore Cumhuriyeti Ekim 2008”,
- “64. DTB Genel Kurulu Fortaleza Brezilya Ekim 2013” (2).

Bu Bildirge sonrasında yedi kez revize edilmiş iki kez açıklama notu eklenmiş ve 2013 yılındaki son haliyle insan konulu tıbbi araştırmalarda etik standartları belirleyen uluslararası bir rehber olma özelliğini korumuştur. 2016 yılında DTB yayımladığı ‘Sağlık veritabanları ve biyobankalara ilişkin etik ilkeler’ konulu Taipei Bildirgesi'nin Helsinki Bildirgesi'nin tamamlayıcısı olduğunu vurgulamıştır (1-4).

Helsinki Bildirgesi'nin bu dinamik süreci; bildirgenin güvenilirliği, evrenselliği ve sürekliliğini sorgulamayı açık hale getirmiştir. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesinin değişim süreci incelenerek bildirgenin plasebo yaklaşımı, süreç içinde konuyla ilgili olarak bildirgenin hangi yöne doğru evrildiği incelenecektir.

Helsinki Bildirgesi'nin Değişimi

1964 yılında yayımlanan ilk Helsinki Bildirgesi, insanlar üzerindeki tıbbi çalışmalar için sadece hekimlere bir rehber olarak çıkmış, yapılan değişiklikler ile tanımlanabilir insana ait materyal ve dataları dâhil olmak üzere insanlar üzerindeki tıbbi araştırmalarda hekimlere ve çalışmalarda yer alan diğer katılımcılara bir rehber olarak düzenlendiği belirtilmiştir (5).

İlk yayımlandığında klinik araştırmalar; tedavi edici klinik çalışmalar ve araştırmaya katılan kişi için tedavi edici niteliği olmayan bilimsel amaçlı çalışmalar olarak ikiye ayrılmış, bu ayırım sonraki revizyonlarda kaldırılmıştır. İlk şekli ile dört başlık (giriş, temel ilkeler, tıbbi bakımla birleştirilen klinik araştırmalar, tedavi edici olmayan klinik araştırmalar) altında toplanmıştır (5).

2013 yılındaki son hali ile daha açıklayıcı olacak şekilde 12 başlık altında tekrar düzenlenmiştir. Giriş, genel ilkeler, riskler/yükler ve yararlar, savunmasız gruplar ve kişiler, bilimsel gereklilikler ve araştırma protokolleri, araştırma etik kurulları, özel yaşam ve gizlilik, aydınlatılmış onam, plasebo kullanımı, araştırma sonrasına ilişkin hükümler, araştırmaların kaydedilmesi bulguların yayımlanması dağıtımı, klinik uygulamalarda kanıtlanmamış girişimlerin kullanımı şeklindedir (6,7).

İlk kez 1996 yılında rehberde sözü edilen plasebo; “kanıtlanmış bir tanı ve tedavi yönteminin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanımı dışlanmaz” şeklinde yer almıştır. Bildirgenin son halinde ise; kanıtlanmış tedavi olsa bile araştırılan yöntemin, güvenilirliğini etkinliğini belirlemek için bilimsel çalışma yapmanın zorunlu olduğu durumlarda ve kanıtlanmış en iyi tedavinin uygulanmamasının hastaya ilave ciddi veya geri dönüşü zararı vermeyeceği durumlarda; kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo kullanımı veya müdahalede bulunmama seçeneklerinin istismar edilmesinden kaçınmak için azami özen gösterilmelidir maddeleri eklenmiştir (5-7).

Bildirgede 2004 yılında çalışmaya katılan gönüllülere, araştırma sonucunda faydalı olan yöntemin ve diğer uygun bakıma erişimin sağlanması gerekliliği belirtilmiş, bu madde 2013'te değiştirilerek; araştırmacı, destekleyici ve ev sahibi ülke hükümeti tarafından

çalışmada faydalı olduğu bulunan yöntemin gönüllüye sağlanması şeklinde daraltılmıştır (8).

2004 yılında çalışma sonrası gönüllünün kanıtlanmış en iyi tedaviye erişimi ve çalışmanın olumlu sonucundan yararlanma hakkı gayet etik ve anlaşılır şekilde düzenlenmiştir. Ancak, 2013 yılında yukarıda belirtildiği gibi madde daraltılmış çalışmanın olumlu sonucundan faydalanma giderleri araştırmacı ve destekleyici yanı sıra ev sahibi ülke hükümetine paylaştırılmıştır. Bu madde ilaç ve tıbbi cihaz sanayinin bildirge üzerindeki gölgesi gibi değerlendirilmeye açıktır.

Bildirgenin “saptanan risklerin yarardan daha fazla olduğu ya da kesin sonuçlara ilişkin yeterli kanıtlar elde edildiği durumlarda hekim araştırmayı hemen sona erdirmelidir” maddesi 2013 yılında değiştirilerek; “saptanan risklerin yarardan daha fazla olduğu ya da kesin sonuçlara ilişkin kanıtlar elde edildiği durumlarda hekim araştırmaya devam etmek mi araştırmada değişiklik yapmak mı yoksa araştırmayı hemen sona erdirmesi gerektiğini değerlendirmelidir” şeklinde genişletilmiştir (8,9).

Helsinki Bildirgesi'nde “İnsanlar üzerindeki tıbbi araştırmaların başlıca amacı; hastalıkların nedenlerini, gelişimini ve etkilerini anlamak, koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici girişimleri (yöntem, işlem ve uygulama) geliştirmektir. Kanıtlanmış en iyi girişimlerin bile yapılacak araştırmalarla güvenilirlik, etkinlik, verimlilik, erişilebilirlik ve kalite açısından, sürekli olarak değerlendirilmesi gerekir” (12) denilmektedir (10-16).

Helsinki Bildirgesi ve plasebo

1996 yılında plasebo kullanımıyla ilgili ilk çıkış olmuştur. “Kanıtlanmış bir tanı ve tedavi yönteminin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanımı dışlanmaz” (5) şeklinde bir düzenleme yapılmıştır.

2008 yılında “kanıtlanmış bir yöntemin olmadığı durumlarda plasebo kullanımı veya müdahalede bulunulmaması kabul edilebilir veya zorunlu kalındığında ve bilimsel olarak geçerli nedenlerden ötürü bir müdahalenin etkinliği veya güvenilirliğini tespit etmek için plasebo kullanımının gerekli olması ve plasebo alan veya tedavi edilmeyen hastaların herhangi bir ciddi veya geri dönüşü olmayan zarara uğrama riski olmaması, bu seçeneğin istismar edilmesinden kaçınmak için büyük dikkat sarf edilmelidir” şeklinde plasebo

kullanımına ilişkin madde bildirmede yer almıştır (8).

2013 yılında yapılan değişiklikte ise “kanıtlanmış bir yöntemin olmadığı durumlarda plasebo kullanımı veya müdahalede bulunulmaması kabul edilebilir veya zorunlu kalındığında ve bilimsel olarak geçerli nedenlerden ötürü, bir müdahalenin etkililiği veya güvenilirliğini tespit edebilmek için kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo kullanımının veya müdahalede bulunmamanın gerekli olması ve kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo verilen veya müdahalede bulunulmayan hastanın, kanıtlanmış en iyi müdahaleyi almaması nedeniyle ciddi ya da geri dönüşü olmayan zarara uğraması yönünde ek bir riske maruz kalmaması, bu seçeneğin istismar edilmesinden kaçınmak için büyük dikkat sarf edilmelidir” şeklinde düzenlenmiştir (8).

Plasebonun bildirmede ilk yer aldığı 1996 yılındaki şekilde açıklamanın istismara uğrama ihtimali oldukça düşük görünmekte ve daha çok gönüllüleri koruyucu niteliktedir. Aynı zamanda bilimsel çalışmaların da önünü tıkamayan bir içerik olduğu görülmektedir.

2008 yılına gelindiğinde plasebo kullanımının biraz daha önünü açan bir değişim görülmektedir. Bilimsel olarak geçerli nedenler öne sürülerek ama yine de temkinli bir açıklama yapılmaktadır.

En son yayımlanan bildirmeye bakıldığında artan plasebo-kanıtlanmış en iyi tedaviyi verme çatışmasının oldukça yoğun bir içeriği görülmektedir. Plasebo kullanımının istismar edilme durumu da bu açıklamalardan sonra muhakkak bildirmede belirtilmektedir.

Bilimsel araştırmalarda plasebo kullanımı

Plasebo, farmakolojik olarak etkisiz bir ilacın telkine dayalı bir terapötik etki ortaya çıkarma hali olarak tanımlanmaktadır (17). “Klinik araştırmalarda, özellikleri araştırılan ilaç ya da yonteme aktif ilaç ya da aktif yöntem denir. Bunun karşılaştırıldığı etkin ya da etkin olmayan (plasebo) ilacın verildiği gruba “kontrol grubu” denir. Kontrol grubunda karşılaştırma işlemi çeşitli şekillerde yapılabilir. Kontrol grubuna etkin olmayan ilaç verilebilir (plasebo), hiçbir tedavi verilmeyebilir, araştırılan ilacın farklı bir dozu verilebilir, geçerliliği bilinen aktif/standart tedavi verilebilir. Kontrol grubuna eğer tedavi verilecekse, sınanan durum için en geçerli standart tedavi verilmelidir”. Bir klinik çalışmada,

kontrol grubunun bilinen bir standart tedavi varken daha zayıf etkili bir tedavi verilmesi etik bir sorunun olduğunu gösterir (18).

18. yüzyılın sonlarında, Amerikalı Dr. Elisha Perkins, elektrofiziksel kuvvet oluşturarak baş ve yüzden iltihabı ve romatizmayı attığını iddia ettiği iki metal çubuk geliştirmiştir. Oldukça yaygın kullanılan bu çubukların tedavi edici etkisi ile ilgili şüphe duyan Dr. John Haygarth 1799 yılında dış görünümü Perkins çubukları ile aynı ancak ahşaptan yapılmış iki çubuk hazırlamıştır. Romatizma hastalarında bu çubukları uygulamış ve benzer sonuçlar alarak aslında Perkins'in çubuklarının elektrofizyolojik bir kuvvet oluşturmadığını göstererek, ilk plasebo deneyini gerçekleştirmiştir (19).

Plasebo tıpta 20. yüzyıla kadar yaygın şekilde kullanılmıştır. Ağrı kesici, immünosupresyon, Parkinson hastalığı ve depresyon üzerinde nörobiyolojik etkilerinin anlamlı sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (20). Bazı araştırmalar, plasebonun tedavide etkisiz olduğunu bilerek kullanan hastaların hiç tedavi verilmeyen hastalara kıyasla daha olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir (21). Günümüzde hala klinik araştırmalarda özellikleri araştırılan ilaç ya da yöntemin etkinliğini karşılaştırmak, farklılıkları belirlemek üzere kullanımı önemli bir yere sahiptir.

SONUÇ

Bilimsel araştırmaların insanların sağlığı ve daha iyi bir yaşam kalitesi için yapılmaya çalışılması önem arz etmektedir. Elbette bilimsel bir gereklilik ve mecburiyet içeriyorsa plasebo kullanımı gibi hassas bir uygulamanın da insan deneklere zarar vermeyecek şekilde araştırmalarda yer alması gerekebilir.

Helsinki Bildirgesinin 2013 yılında yayımlanan son halinde artan plasebo-kanıtlanmış en iyi tedaviyi verme çatışmasının oldukça yoğun bir etik problemi içinde barındırdığını söylemek mümkündür. Bildirgenin tarihsel sürecine bakıldığında ilk yayımlandığı haliyle günümüzdeki son versiyonu arasında bu konuyla ilgili olarak ciddi bir evrim geçirmiş olduğu söylenebilir.

Etik açıdan bir problem ele alınırken neden sorusu problemlerin açıklanması anlamında oldukça önemlidir. Plasebo kullanımının bilimsel araştırmalarda neden bu kadar öne çıkarılıp özellikle insan deneklerin

zarara uğrama ihtimali ve istismarına yol açabilecek bir düzenlemeye gidildiği açıklanmaya muhtaç bir konudur.

Klinik araştırmalar tıbbın ayrılmaz bir parçası konumundadır. Ancak, DTB Cenevre Bildirgesi Hekimlik andında yer alan, "hastamın sağlığına ve esenliğine her zaman öncelik vereceğime" ifadesi ile klinik araştırmaları yürüten hekimin etik tutumu uyumlu olmalıdır. Aksi takdirde hazırlanan tüm klinik araştırma protokollerine göre bir tutum, hekimlik uygulamalarında farklı bir yaklaşım sergilemek hasta ve insan denek ayrımını getirecektir. Bu durum etiğin teorik kâllıplarda sıkışıp kaldığı bir hekimliğe neden olacaktır.

Çıkar Çatışması & Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını ve bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. World Medical Association. The Story of the WMA. <https://www.wma.net/who-we-are/history/> (Erişim Tarihi: 01.04.2022)
2. World Medical Association. Declaration of Helsinki. <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/> (Erişim Tarihi: 01.04.2022)
3. Emanuel EJ. Reconsidering the Declaration of Helsinki. *Lancet*. 2013;381:1532-3.
4. Öztoprak ÜY, Ersoy M, Karahancı ON, Büken NÖ. Helsinki Bildirgesi'nde Biyoetik ve Biyopolitikalar Bağlamında İzini Sürmek. 2016;7(1):110-8.
5. Ertin H, Temel MK. İnsan Üzerindeki Deneyler ve İlgili Etik Yasal Metinler. *Anadolu Kliniği*. 2016.
6. Ö. Kasapçopur. Bilimsel Çalışma ve Yayın Etiği. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2007;38:161-5.
7. İzgi C, Ülman YI. Klinik Araştırmalar Yönetmeliği'ne Bakış. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. Ekim 2013.
8. Büken NÖ. Biyotıp Araştırmalarının Tarihsel ve Etik Köşe Taşları, Biyotıp Araştırmaları İle İlgili Geçmişten Günümüze Varolan Etik Düzenlemelerin İzini Sürmek. *Türkiye Klinikleri*. 2018;4(1):1-13.
9. Özaltay B, Kara MA. Helsinki Bildirgesi (2013) Üzerine. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*. 2014;30:88-9.
10. Krockenberger K, Bruns I, Ziegler A. Die 7. Revision der Deklaration von Helsinki: mehr als nur eine Empfeh-

- lung? Dtsch med Wochenschr 2014;139(08):367-8.
11. World Medical Association. Declaration of Helsinki 2008. <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf> (Erişim tarihi: 01.04.2022)
 12. World Medical Association. Declaration of Helsinki 2013. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (Erişim tarihi: 01.04.2022)
 13. Ekmekçi PE Seçilmiş Vakalarla Araştırma Etiđinin Kısa Tarihçesi. Pamukkale Tıp Dergisi. 2017;10(1):101-14.
 14. Çaparlar CÖ, Dönmez A. Bilimsel Araştırma Nedir, Nasıl Yapılır? Turk J Anaesthesiol Reanim 2016; 44: 212-8.
 15. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete. 13.04.2013. Sayı: 28617.
 16. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği. Resmî Gazete Tarihi: 06.09.2014. Resmî Gazete Sayısı: 29111.
 17. https://tr.wikipedia.org/wiki/Plasebo_etkisi (Erişim tarihi: 08.04.2022)
 18. Akan H. Bilimsel Araştırmalarda Planlama ve Tasarım. ANKEM Derg. 2014;28(Ek 2):101-4.
 19. Placebo in history. https://en.wikipedia.org/wiki/Placebo_in_history (Erişim tarihi: 08.04.2022)
 20. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. The Journal of Neuroscience. 2005 Nov 9;25(45):10390-402.
 21. Charlesworth JE, Petkovic G, Kelley JM, Hunter M, Onakpoya I, Roberts N, Miller FG, Howick J. Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. J Evid Based Med. 2017;10(2):97-107.