

# Helsinki Bildirgesi ve Tıbbi Araştırmalarda Plasebo Kullanımı: Bir Eleştirel Karşılaştırmalı Çalışma

## The Declaration of Helsinki and the Use of Placebo in Medical Research: A Critical Comparative Study

 M. Kemal TEMEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik ABD, İstanbul Türkiye

**ÖZET** Helsinki Bildirgesi (HB), tıbbi araştırmalarda gözetilecek etik prensiplere dair temel dokümanlardan biri olagelmıştır. 1964'ten bugüne yedi kez revize ve 2002 ve 2004 tarihli açıklama notları ile iki kez tavzih edilmiştir. Fakat 2000'lerden itibaren bu değişiklikler, tıbbi araştırmalarda plasebo kullanımı konusunda sergilenen duruşa yönelik eleştiriler eşliğinde gerçekleşmiştir. Bu çalışmada, bu eleştirilerin nedenlerini ortaya koymak ve doğruluğunu sabit bulgulara göre tesis etmek amaçlanmıştır. Dünya Tabipler Birliğinin İnternet sitesinde bulunan tarihi ve güncel tüm orijinal İngilizce HB metinleri yeniden okunmuştur. Kontrollü tıbbi araştırmalarda kullanılacak kontrol mekanizmalarına, spesifik olarak da plasebo kullanımına dair ibareler saptanmış ve karşılaştırılmıştır. Revizyondan revizyona bu pasajlarda gerçekleşmiş olan değişiklikler tespit edilmiştir. Değişimin nedenleri tıp tarihi üzerinden açıklanmış, kabul edilebilirliği Beauchamp ve Childress tarafından kullanılagelmiş olan tıp etiği kavram, argüman ve metotları çerçevesinde tartışılmıştır. Tarih, revizyonlar sırasında kontrol mekanizmaları/plasebo kullanımı konusunda HB'ye önemli normatif eklentiler yapıldığı, bunların Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı kurumları önderliğinde yürütülmüş olan usulsüz araştırmalara tepki olarak gerçekleştiğini göstermektedir. Ne var ki 2002 tarihli açıklama notu ile bir kırılma noktası yaşanmış ve yaklaşık kırk yıl boyunca korunmuş olan standart tedavi ile kontrol ilkesinden taviz verilmiştir. Bu tavizde yine nüfuzlu Amerikan kurumları etkili olmuştur. 2002 yılından, yani kaygan yamaca atılan bu ilk adımdan sonra, HB'de plasebo kullanımı konusunda giderek daha esnek bir tutum sergilendiği görülmektedir.

**ABSTRACT** The Declaration of Helsinki (DoH) has been one of the fundamental documents on the ethical principles to govern medical research. Since 1964 it has undergone seven revisions and, with the notes in 2002 and 2004, two clarifications. Since the 2000s, however, such amendments have been accompanied by criticisms of the stance taken on the use of placebos in medical research. The present study aimed to demonstrate the reasons for these criticisms and establish their accuracy based on factual findings. All of the historical and current original DoH texts in English, available on the website of the World Medical Association, were reviewed. Statements on the possible control mechanisms for use in controlled medical research, specifically the use of placebos, were found and compared. The inter-revision changes in these passages were identified. Reasons for them were explained in terms of medical history, while their acceptability was discussed with concepts, arguments and methods used by Beauchamp and Childress. History shows that during its revisions the DoH received critical normative specifications addressing control mechanisms/placebo use, in reaction to unethical research led by divisions of the United States Department of Health and Human Services. However, the 2002 note of clarification constituted a turning point marked by a compromise with the nearly four-decade principle of control with standard treatment, again under the influence of powerful American institutions. It is seen that the DoH policy regarding the use of placebos has been gradually relaxed since 2002, following this first step on the slippery slope.

**Anahtar Kelimeler:** Helsinki Bildirgesi; insan denekler; klinik araştırmalar; plasebo kullanımı; tıbbi araştırmalar

**Keywords:** Declaration of Helsinki; human subjects; clinical research; placebo use; medical research

Helsinki Bildirgesi (HB), Dünya Tabipler Birliği (DTB) tarafından insanlar üzerindeki tıbbi araştırmalar sırasında gözetilecek etik normları ortaya koymak amacıyla geliştirilmiş bir metindir.

1964'te Helsinki'de düzenlenmiş olan 18. DTB Kurultayı'nda kabul edilmiş ve o tarihten bu yana bu alandaki temel, prototipik etik kılavuz olmuştur.

**Correspondence:** M. Kemal TEMEL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik ABD, İstanbul Türkiye

**E-mail:** mkemaltemel@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics, Law and History.

**Received:** 07 Mar 2022

**Accepted:** 22 Mar 2022

**Available online:** 30 Mar 2022

2146-8982 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nazi Almanyası'nda insanlar üzerinde gerçekleştirilen insanlık dışı deneylerin ardından 1947 yılında, bu gibi olayların bir daha yaşanmaması için insan denekli araştırmalarda uyulacak etik kuralları belirlemek amacıyla, Nürnberg Kodu (NK) ihdas edilmiştir. Almanya dâhil Mihver Devletleri'nin mağlubiyeti ile sonuçlanan 2. Dünya Savaşı sonrası (1946-1949), Hitler'in maiyetinden ve şahsi tabiplerinden Dr. Karl Brandt dâhil canî Nazi bilim adamları Almanya'nın Nürnberg kentinde görülen uluslararası "Savaş Suçları Duruşmaları"nın ilki olan "Doktorlar Duruşması"nda (resmî adıyla "Amerika Birleşik Devletleri Karl Brandt ve ark.na karşı") yargılanmış, bu süreçte husule gelen NK, adını bu kentten almıştır.<sup>1,2</sup> Öncesinde de kimi ülkelerde birtakım ulusal düzenlemeler olmakla birlikte, 1947 tarihli NK, etikolegal mevzuatta bu yöndeki ilk kayda değer uluslararası adım olmuştur (tam metin Türkçe tercümesi yakın geçmişte yeniden yayımlanmıştır).<sup>3</sup>

Savaş suçları ve ayrıca 2. Dünya Savaşı'nın simgelediği küresel ihtilaf, izleyen yıllarda birçok ulustan tabiplerin katılımıyla oluşan DTB'yi de uluslararası mutabakat üzerine kurulu bir tıp etiği hedefine ve tesisine sevk etmiştir; 1948 tarihli Cenevre Bildirgesi ve 1949 tarihli DTB Uluslararası Tıp Etiği Tüzüğü, söz konusu mevzuatın ilk ürünleridir.<sup>4</sup> Yirmi yıl kadar sonra ise, geçen sürede tıpta kaydedilen gelişmeler de göz önünde bulundurularak, NK gibi yine spesifik olarak insan denekli tıbbi araştırmaların regülasyonuna özgü, uluslararası HB ortaya konmuştur. 1964'te ilan edilen HB'de, NK'nin ekseri tıbbi otoriteye yerine getirilemeyecek ölçüde talepkâr görünen, öyle ki ancak (Nazi Almanyası'na atfen) "barbar"ları dizginlemek için gerekecek kadar katı olan içeriği yumuşatılmış, daha realist bir kılavuz hedeflenmiştir.<sup>5</sup> Örneğin deneklerden bilgilendirilmiş onam alımı ile ilgili maddeler esnetilmiştir; NK'ye göre denek "kesinlikle özgür iradesiyle onam vermeli" iken (ki bu mesela pediatrik araştırmalarda olanaklı değildir), HB'de tıbbi deneylerin denegin velisinden/vasisinden onam alındığı takdirde de yürütülebileceği belirtilmiştir.

HB ilan tarihinden bugüne kadar yedi kez (1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008, 2013) revize edilmiştir. Yanı sıra, farklı yıllarda (2002, 2004) birer paragrafına eklenen notlarla iki kez de tartzih edil-

miştir.<sup>6</sup> 1964'te 20 paragraftan oluşan orijinal metin, bugün bu revizyonların ardından 37 paragrafa çıkmış bulunmaktadır.

Ne var ki sert prensipleri yumuşatmaya, medeni dünyada icra edilmekte olan rutin tıp pratiği ile alakalandırmaya ve ilerleme için elzem bilimsel araştırma ihtiyacı (ve katkılarından vazgeçilemeyecek özel sektörün baskısı) ile uzlaştırmaya yönelik türden adımlar, 2000'lerden itibaren, günümüzde de devam eden birtakım eleştiriler eşliğinde atılmıştır. Bugün kontrollü tıbbi araştırma dizaynlarında tercih edilebilecek birden çok bilimsel kontrol mekanizması mevcuttur ve bunlar içinden plasebo kullanımı, revizyon sürecinde giderek daha çok tolere edilen bir metot olduğu kaygısıyla, HB'ye yönelik eleştirilerin ana eksenini olagelmıştır. Bu çalışmada, bu eleştirilerin nedenlerini ortaya koymak ve doğruluğunu sabit bulgulara göre tesis etmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

DTB'nin resmî İnternet sitesinde bulunan tarihi ve güncel tüm orijinal İngilizce HB tam metinleri (1964-2013) yeniden okunmuştur.<sup>7</sup> Bu metinlerde geçen, DTB'ce kontrollü tıbbi araştırmalarda kullanılabilen kontrol mekanizmalarına, spesifik olarak da plasebo kullanımına dair ibareler saptanmış, alıntılanmış ve karşılaştırılmıştır. Revizyondan revizyona bu pasajlarda gerçekleşmiş olan değişiklikler tespit ve ibraz edilmiştir. Değişimin ana nedenleri tıp tarihi üzerinden açıklanmış, kabul edilebilirliği Beauchamp ve Childress tarafından kullanılagelmiş olan tıp etiği kavram (ahlaki özne, ahlaki karakter), argüman (kaygan-yamaç) ve metotları (ayrıntılılandırma ve dengeleme) çerçevesinde tartışılmıştır. Beauchamp ve Childress tarafından 1970'lerden bu yana geliştirilmekte olan *Biyomedikal Etik Prensipleri*, bugün Türkiye dâhil (resmî sağlık kurumlarında) konvansiyonel Batı tıbbi icra edilen ülkelerde tıp eğitimi, etiği, pratiği ve hukukunda esas alınan başlıca normları teşkil etmektedir.<sup>8</sup>

## BULGULAR

### ORİJİNAL METİN (1964)

Şu bir gerçektir ki tarihi XVIII. yüzyıla dek (örneğin İskoç tabip James Lind'in iskorbüt deneyleri) uzanan

kontrollü tıbbi deneyler, erken XX. yüzyıl itibarıyla bugünküne yakın standartlarda dizayn edilmeye başlamıştır.<sup>9,10</sup> Öte yandan HB'nin 1964 tarihli orijinal metninde tıbbi araştırmalarda kullanılacak kontrol mekanizmalarına dair spesifik bir regülasyona yer verilmediği, bu ayrıntıya girilmediği görülmektedir. Yapılan başlıca şey, tıbbi araştırmaların “bakım [terapi] ile birlikte yürütülen araştırmalar” ve “terapötik olmayan araştırmalar” olarak ikiye ayrılması olmuştur. Bu ayrım, kontrol gruplarındaki deneklerin tıbbi araştırmalardan doğrudan bir yarar görmeyebileceklerini ima eder niteliktedir. Bu insanların araştırmalarda kullanımı; kendilerinden derinlemesine bilgilendirilmiş onam alınması, sağlıklarının daima izlenmesi ve sıhhi zararlar öngörülmesi hâlinde deneyin sonlandırılması genel koşullarına bağlanmış, bu koşulların sağlanıyor oluşu ile meşrulaştırılmıştır.

#### BİRİNCİ REVİZYON (1975)

Tıbbi araştırmalarda kullanılabilir, tıp etiğince kabul edilebilir kontrol mekanizmalarına ilk kez birinci revizyonda temas edilmiştir. 1975 tarihli revize metinde, yukarıdaki ayrım ve genel ilkelerin yanı sıra, aşağıdaki paragraflar yer almıştır:

§22. “Yeni bir yöntemin getirebileceği yarar, zarar ve rahatsızlıklar, hâlihazırdaki en iyi diyagnostik ve terapötik yöntemlerin avantajları ile kıyaslanmalıdır.”

§23. “Herhangi bir tıbbi çalışmada, varsa kontrol grubundakiler de dâhil olmak üzere, her hastaya kanıtlanmış en iyi diyagnostik ve terapötik yöntem garanti edilmelidir.”

#### İKİNCİ (1983) VE ÜÇÜNCÜ (1989) REVİZYONLAR

Bu görece minör revizyonlarda kontrollü tıbbi araştırmalara dair ibare ve ilkelerde herhangi bir değişiklik gerçekleşmemiştir.

#### DÖRDÜNCÜ REVİZYON (1996)

Dördüncü revizyonda 1989 tarihli metne yalnızca bir cümle eklenmiştir. Fakat kontrol mekanizmaları içinden plasebo kullanımı ile ilgili olan bu tek cümle (burada kalın yazılmıştır), ileriki kesitlerde değinileceği üzere, HB için bir yıpranma sürecinin başlangıcını teşkil etmiştir:

§22. *Herhangi bir tıbbi çalışmada, varsa kontrol grubundakiler de dâhil olmak üzere, her hastaya kanıtlanmış en iyi diyagnostik ve terapötik yöntem garanti edilmelidir. Bu [ilke], kanıtlanmış bir diyagnostik ya da terapötik yöntemin bulunmadığı çalışmalarda etkisiz plasebo kullanımını dışlamaz.*

Zamanında orijinal İngilizcesi literatürde farklı şekillerde yorumlanmış ve tercüme edilmiş olan bu son cümleye dikkat edilmelidir. Karışıklık, olabildiğince yumuşak bir dil kullanmak isteyen DTB'nin, plasebo kullanımının hem ilke tarafından “dışlanmama”sı hem de belirtilen ilkenin “kapsamı dışında kalmama”sı anlamına gelebilecek “not exclude” sözcüklerini kullanmasından ileri gelmiştir. Kastedilen bu iki zıt anlamdan ilkidir, plasebo kullanımının *ancak kanıtlanmış bir yöntem bulunmadığında* dışlanmıyor, yasaklanmıyor oluşudur. Nitekim bu kasıt, aşağıdaki açıklama notunun (2002) ilk cümlesinde de “tasdik” edilmiştir.

#### BEŞİNCİ REVİZYON (2000)

HB'nin geçirdiği en geniş çaplı revizyon olan beşinci revizyonda, plasebo kullanımına yönelik kısıtlayıcı tutum, plasebo kullanımının ne anlama geldiği başka sözcüklerle de ifade edilerek sürdürülmüştür:

§29. “Yeni bir yöntemin yararları, riskleri, külfeti ve etkililiği, hâlihazırdaki en iyi profilaktik, diyagnostik ve terapötik yöntem(ler)in yarar, risk, külfet ve etkililiğine kıyasen test edilmelidir. Bu, kanıtlanmış bir profilaktik, diyagnostik ya da terapötik yöntemin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanmayı **ya da bir tedavi uygulamamayı** dışlamaz.”

#### İLK TAVZİH (2002)

2002 yılında DTB, ilk kez HB'yi revize etmek yerine bir “açıklama notu” eklemek suretiyle “tavzih” etmiştir. Nedenlerine burada sonraki kesitlerde değinilecek olan bu not, yukarıda alıntılanan 29. paragrafta düğülmüştür. Fakat dikkatle okunduğunda 29. paragrafta bildirilen “*daima* eldeki en iyi yöntem ile mukayese” ilkesini tavzih değil tahrif ettiği görülecektir; zira bu not ile, plasebo kullanımı bu kez “ciddi bir ek risk yaratmayacak ya da gayriciddi hastalıklara dair araştırmalarda başvurulacak olduğunda” da “dışlanmamış”, böylece onanmıştır:

*“DTB plasebo-kontrollü deneylerden yararlanılırken azami dikkat sarf edilmesi ve bu metodolojiye genel olarak ancak hâlihazırda kanıtlanmış bir terapi bulunmadığında başvurulması gerektiği yönündeki görüşünü burada yeniden tasdik eder. Bununla birlikte, aşağıdaki koşullarda plasebo-kontrollü bir deney kanıtlanmış bir terapi olduğunda da etikçe kabul edilebilir:*

*- Mücbir ve bilimsel dayanağı olan metodolojik sebeplerden ötürü profilaktik, diyagnostik ya da terapötik bir yöntemin etkililiğini ve güvenliliğini belirlemek için gerekli olduğunda; ya da*

*- Görece selim bir antiteye yönelik bir profilaktik, diyagnostik ya da terapötik yöntem araştırılmakta ve plasebo verilen hastalar ek bir ciddi/irreverzibl zarar riskine maruz kalmayacak olduğunda.*

#### İKİNCİ TAVZİH (2004)

HB hükümlerini daha vazih hâle getirmek amacıyla eklenmiş olan ikinci ve (bugün itibarıyla) son not, deneklerin denenen ürünlere/tejavilere deney sonrası erişimi ile ilgili olup kontrol mekanizmaları konusundaki tutuma bir değişiklik getirmemiştir.

#### ALTINCI (2008) REVİZYON İLE HÂLİHAZIRDA YÜRÜRLÜKTE OLAN YEDİNCİ (2013) REVİZYON

2008 tarihli revizyonda, etik açıdan tartışmalı kontrol metotları içinden plasebo kullanma (hiçbir tedavi uygulamama), HB’ce kabul edilen tıbbi araştırma metodolojisinin bir parçası hâline gelmiştir. Öyle ki, 1975 yılından beri sabit bir biçimde temel HB ilkeleri arasında yer alan “yeni bir yöntemin hâlihazırda eldeki en iyi diyagnostik/terapötik/profilaktik yöntem ile kıyaslanması” ilkesine, 2008’den itibaren aşağıdaki “istisna”lar da sabitlenmiştir:

§32. *“Aşağıdaki durumlar müstesna, yeni bir girişimin yarar, risk, külfet ve etkililiği, hâlihazırdaki en iyi kanıtlanmış girişime kıyasen test edilmelidir:*

- Hâlihazırda kanıtlanmış bir girişimin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanmak ya da tedavi uygulamamak kabul edilebilir olmuştur; ya da*
- Mücbir ve bilimsel dayanağı olan metodolojik sebeplerden ötürü bir girişimin etkili-*

*liğini ve güvenliliğini belirlemek için plasebo kullanmak gerekmektedir ve plasebo verilen hastalar ek bir ciddi/irreverzibl zarar riskine maruz kalmayacaktır. Bu seçeneğin suistimalinden kaçınmak için azami dikkat sarf edilmelidir.”*

2013 tarihli yedinci revizyonda ise daha da ileri gidilmiştir. İlk, önceki (dördüncü, beşinci ve altıncı) revizyonlarda “tıbbi araştırma kaideleri için istisnai hâller” kontekstinde zikredilen, yalnızca not düşülen plasebo kullanımı, yedinci revizyonda “Plasebo kullanımı” başlıklı bir alt kesit oluşturulması suretiyle, HB’de müstakil bir yer edinmiştir. Metindeki bu yeni bölümlendirme anlamlıdır; zira “zikredilseler de istisnalar kaideyi bozmaz” anlayışının terkiine, “istisna”dan “standart”a doğru bir statü terfiine işaret etmektedir. Öyle ki, yedinci revizyondaki diğer alt kesitler “kolay incinir gruplar” a sağlanacak ekstra koruma, “araştırma etik kurulları”na teftiş, “mahremiyet ve sırdaşlık”, “bilgilendirilmiş onam” gibi biyomedikal etiğin bugün tartışmasız genel kabul görmüş bulunan standartlarına ayrılmıştır, bu konu başlıklarını taşımaktadır. “Plasebo kullanımı”nın bunlarla birlikte bir diğer alt kesit olarak işlenmesi, söz konusu uygulamayı bu en temel ilkelerle benzer bir normatif statüye taşımaktadır. İkincisi, tıbbi araştırmalarda “hâlihazırda kanıtlanmış en etkili yöntem yerine ondan daha az etkili herhangi bir yöntem kullanmak” suretiyle kontrol de ilk kez bu revizyonda kabul görmüştür. Son olarak, çıkarılan sözcükler ve eklenen ekler ile sağlanan ilave esneklikler de not düşülmelidir. Yedinci revizyonda, altıncı revizyonda geçen “hâlihazırda en iyi kanıtlanmış girişim” ifadesindeki “hâlihazırda” sözcüğü çıkarılmış, böylece yeni girişimlerin etkililiği kanıtlanmış ve fakat (örneğin daha az yan etkili yöntemlerin kliniğe girişile) artık geçmişte kalmış tıbbi girişimlerle de karşılaştırılabilmesinin önü açılmıştır. Nitekim “girişim” sözcüğüne eklenen çoğul eki de buna hizmet etmektedir. Yine “kanıtlanmış en iyi girişimden daha az etkili bir girişimde bulunmak” yerine “kanıtlanmış en iyi girişimden daha az etkili herhangi bir girişimde bulunmak” denmesi (İngilizce *a* yerine *any* sözcüğünün tercih edilmesi) de HB etiğinde artagelen serbestiye dair bir diğer işaretir:

### Plasebo kullanımı

§33. “Aşağıdaki durumlar haricinde, yeni bir girişimin yarar, risk, külfet ve etkililiği, kanıtlanmış en iyi girişim(ler)e kıyasen test edilmelidir:

- Kanıtlanmış bir girişim bulunmadığında plasebo kullanmak ya da herhangi bir girişimde bulunmamak kabul edilebilir olmuştur; ya da
- Mücbir ve bilimsel dayanağı olan metodolojik sebeplerden ötürü bir girişimin etkililiğini ve güvenliliğini belirlemek için **kanıtlanmış en iyi girişimden daha az etkili herhangi bir girişimde bulunmak, plasebo kullanmak ya da hiçbir girişimde bulunmamak gerekmektedir**
- ve kanıtlanmış en iyi girişimden daha az etkili **herhangi bir girişimde bulunulacak, plasebo verilecek, ya da hiçbir girişimde bulunulmayacak hastalar kanıtlanmış en iyi girişimi görmemeleri sonucunda ek bir ciddi/irreverzibl zarar riskine maruz kalmayacaktır.**
- Bu seçeneğin suistimalinden kaçınmak için **azami dikkat sarf edilmelidir.”**

## TARTIŞMA

Teknik olarak, insan denekli tıbbi, farmasötik araştırmalarda şu kontrol mekanizmalarından herhangi birini (ya da birkaçını birden) kullanmak mümkündür: (i) hâlihazırda deney konusu hastalığın tedavisinde kullanılan, tıbben en etkili ilacı kullanmak (altın-standart tedavi ile kontrol); (ii) deney konusu hastalığa karşı tıbben daha az etkili bir ilaç kullanmak (gayri-standart tedavi ile kontrol), (iii) tıbbi etkisi, terapötik niteliği olmayan bir madde yani plasebo kullanmak (plasebo ile kontrol), (iv) plasebo vermek dâhil hiçbir girişimde bulunmamak. Etik açıdan ise, bugün bu mekanizmalardan yalnızca ilkinin kabul edilebilirliği üzerinde genel mutabakat söz konusudur. Tartışılmalı olan diğer seçenekler, hâlihazırda deneklerin maksimal yarar görebilecekleri (başka) bir tedavi/bir standart tedavi olduğunda bilhassa sorunludur.

Bulgular bölümünde tespit edildiği üzere, HB’de kontrol mekanizmalarına spesifik olarak ilk kez, 1975

tarihli ilk revizyonda değinilmiştir. Elli yıl önce bu belgede de yine (altın) standart tedavi ile kontrol (STK) ilkesi tasvip edilmiştir. Dahası, ne revizyonda dört mekanizma içinden yalnızca STK’nin telaffuz edilmesi, ne de revizyonun 1975 yılında gerçekleşmesi bir tesadüftür. Erken 1970’ler, ABD’de 1932’den 1972’ye dek tam kırk yıl sürmüş gizli ve etiksiz bir tıbbi deneyin, Tuskegee sifilis deneyinin su yüzüne çıktığı, Amerikan hükümetinin sağ kalan deneklere tazminat ödemeleri yaptığı bir dönemdir.<sup>11</sup> Söz konusu deneyde, bilgilendirilmiş onam vermek bir yana denek olduklarından dahi habersiz birçok yoksul siyahi sifilitik erkek, sifilisin doğal seyir ve etkilerini gözlemek amacıyla tedavisiz bırakılmıştır (dördüncü tür kontrol mekanizması kullanılmıştır). Oysa daha 1940’lar itibarıyla penisilin, Batı’da sifilis için standart tedavi hâline gelmiştir.<sup>12</sup> Üstelik ABD, yukarıda değinildiği üzere, *aynı yıllarda* Nürnberg’te Nazi bilim adamlarını insanlık dışı deneylerinden, insanlığa karşı işledikleri suçlardan ötürü yargılamış olan ülkedir. Aynı hükümetin Avrupa’da Nazi tabipleri idam dâhil ağır cezalara çarptırırken kendi topraklarında benzer suçlar işlemekte oluşu (hatta 1946-1948 Amerikan Guatemala deneylerinde insanlara kasten sifilis bulaştırılmıştır), XX. yüzyıl tıp (etiği) tarihindeki en ilginç *resmî* paradokslardan biridir.<sup>13-15</sup> 1975 tarihli revizyonda STK ilkesi, tıbbi araştırmalarda STK dışındaki kontrol mekanizmalarının kullanımından menetmek amacıyla telaffuz edilmiştir. Ardınca 1979’da, ABD Resmî Gazetesi’nde insan deneklerin deneylerden zarar görmemeleri yanı sıra yarar görmelerini de şart koşan Belmont Raporu yayımlanmıştır.<sup>16,17</sup> Tuskegee skandalı başta olmak üzere usulsüz tıbbi araştırmaların tıp etiği tarihinde bu çalışmanın kapsamı dışında kalan bir diğer majör sonucu ise, 1975’te HB’de yine ilk kez deney dizaynlarının uygunluğunu denetleyecek olan bağımsız kurullardan söz edilmesi ve buna binaen ABD’de ve müteakip ülkelerde “araştırma etik kurulları”nın doğmasıdır.

Bir diğer resmî paradoks ise 1990’lı yıllarda Afrika ile yine ABD arasında gerçekleşmiş ve yine HB’yi biçimlendirmiştir. Bilindiği üzere erken 1980’lerde ABD’nin batı yakasında insan bağışıklık yetmezliği virüsü (human immunodeficiency virus [HIV]) kaynaklı edinilmiş bağışıklık yetmezliği

sendromu (acquired immunodeficiency syndrome [AIDS]) epidemisi baş göstermiş ve yıllar içinde ülke ve dünya genelinde yayılmıştır (bugün de HIV/AIDS, gündemden düşmeyen koronavirüs hastalığı-2019'un aksine sessizce sürmekte olan ikinci pandemik hastalıktır).<sup>18,19</sup> Erken 1990'larda plasebo kontrollü yoğun araştırmaların ardından antiviral ajan zidovudin, anneden bebeğe (vertikal) HIV geçişini engellemede başarılı ilk ilaç olmuş, standart tedavi hâline gelmiştir.<sup>20</sup> Ne var ki artık zidovudinin varlığına karşın, başta ABD hükûmetinin (ve yanı sıra Dünya Sağlık Örgütünün ve Birleşmiş Milletlerin) daha pratik yeni tedaviler geliştirmeye yönelik müteakip araştırmalarında da (zidovudin ile kontrol yerine) yine plasebo ile kontrol tercih edilmiştir. Üstelik bu araştırmalar, HIV/AIDS prevalansının yüksek olduğu, yani denek olduğunda zidovudinden yarar görececek birçok gebenin/insanın bulunduğu yoksul Sahra-altı Afrika ülkelerinde, aynı dönemde ABD'de HIV-pozitif bireyler zidovudine erişebilmekte iken gerçekleştirilmiştir.<sup>21,22</sup> Bir bakıma ABD, kendi savunduğu etik kurallara kendi topraklarında uymadığı Nürnberg duruşmaları döneminin aksine, bu kez kendi topraklarında uyduğu etik kurallara başka coğrafyalarda uymamıştır. Neticede ise, 1975'te olan, 1996'da bir kez daha olmuştur. Tarihinde ilk kez HB'de bir kontrol metodu, yani plasebo, bu şekilde kullanıldığında tasvip edilir olmadığının belirtilmesi amacıyla, spesifik olarak telaffuz edilmiştir.

Fakat ABD hükûmetinin tepkisi bu kez farklı olmuştur. Tuskegee ve diğer deneylerindeki usulsüzlüğün yadsınamaz derece aşikâr olması nedeniyle 1970'lerde hayli normatif Belmont Raporu'nu yayımlamak durumunda kalan, araştırma etik kurulları mekanizmasını yasalaştıran ABD, plasebo kullanımı bu gayrimeşruluklara kıyasla meşru görüldüğünden olsa gerek, bu kez geri adım atmamıştır. ABD'de tıbbi araştırma ve ürünler için birincil regülasyon ve ruhsat mercii olan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (AGİD), 1996 tarihli revizyonu tanımamış, HB'ye atıfta bulunurken 1989 tarihli üçüncü revizyonu kullanmayı sürdürmüştür. AGİD'in, plasebo ile kontrolün metodolojik üstünlüğü, bilimsel değeri ile gerekçelendirilmiş olan bu protestosu, şaşırtıcı değildir. Zira 1990'larda Afrika ve Asya ülkelerinde ger-

çekleştirilen HIV/AIDS araştırmaları da, AGİD gibi ABD Sağlık Bakanlığı organlarından olan Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, yani dünya çapında faal ve nüfuzlu resmî Amerikan müesseseleri tarafından finanse edilmiştir.<sup>23,24</sup> DTB, bu baskı karşısındaki ödünsüz duruşunu son kez 2000 tarihli beşinci revizyonda sergileyebilmiştir. Plasebo kullanımı konusundaki pozisyonunu sürdürmesi üzerine, en muteber metinlerinden olan HB, (AGİD gibi diğer) resmî ve akademik Amerikan otoriteleri ile onların çevresindeki dev ilaç şirketleri tarafından artık referans addedilmeme ve *gösterilmeme* tehdidiyle karşılaşmıştır.<sup>25</sup> Bu boykot neredeyse yarım asır uluslararası tıbbi araştırmalar etiğinde kılavuz edinilmiş olan DTB'nin bu vasfını yitirmesi anlamına geleceğinden, 2002'de HB'deki plasebo kullanıma dair ibarelere ilişkin bir açıklama notu yayımlanmıştır. (HB'nin elli yıldır hep "revize" edilmişken tarihinde ilk kez "tavzihi" edilmesi dahi bunun için birtakım olağanüstü, mücbir sebeplerin varlığını sezdirmelidir.) Yapılan tavzihte "görece selim bir antiteye yönelik bir profilaktik, diyagnostik ya da terapötik yöntem araştırılmakta ve plasebo verilen hastalar ek bir ciddi/irreverzibl zarar riskine maruz kalmayacak olduğunda" da STK yerine plasebo ile kontrol uygulanabileceği belirtilmiştir. Fakat bu taviz, HB için bir yıpranma, aşınma sürecinin başlangıcı olmuştur: 2002'den bugüne kadar HB üzerindeki her tadilatla metodolojik liberalizmde bir adım daha ileri gidilmiş, "aktif kontrol" (STK) ile "plasebo ile kontrol" arasında bir "orta yol" bulma politikası izlenmiştir.<sup>26</sup> Görüldüğü üzere bugün itibarıyla HB'de, en başta sayılan dört tür kontrol mekanizmasının dördü de "uygun olduğunda" kullanılabilecek yöntemler olarak yer bulmuş durumdadır. Hatta bunlar içinden plasebo kullanımı, mezkûr başlıklandırma suretiyle kelimenin tam anlamıyla "normalleştirilmiş", yani norm benzeri bir statüye kavuşturulmuştur. 2002'den bugüne kadarki bu seyrin, klasik kaygan-yamaç argümanının gerçekleştiği bir süreç teşkil ettiği söylenebilir.<sup>8</sup>

Tıp bir bilimdir ve bilimde bir pratik; bir kanun, teori ya da (hipo)tezin uygulamaya konmasıdır. Diğer deyişle, teori pratikten önce gelir, pratiği belirler ve biçimlendirir. HB'de plasebo kullanımına dair 2002 sonrası eklentilerde ise, aksine, biyomedikal pratik

(ampirik) biyomedikal etik teori (normatif) üzerinde biçimlendirici olmuştur. Bu istikamet, klasik *olgu-değer ayrımı* perspektifinden dahi doğrudan hatalıdır.<sup>27</sup> Normlar (kurallar, değerler) olgulara göre yalnızca *ayrıntılanabilir*. Nitekim 2002'den önce HB'de de, plasebo ile kontrole dair normlar ayrıntılandırılmıştır: “Her hastaya kanıtlanmış en iyi yöntem garanti edilmelidir.” ilkesinde (ana norm, 1964-1989), “Bu ilke plasebo kullanımını ancak elde kanıtlanmış bir yöntem olmadığında dışlamaz.” ayrıntısı (1996, 2000) telaffuz edilmiştir. 2002'den sonra ise bu normun, “denek zarar görmeyecekse” bağlacı ile, “Optimal bilimsel metodoloji için plasebo kullanılmalıdır.” şeklinde bir normla harmanlandığı, orijinal normun bu gibi *başka* bir normla *tağşiş* edildiği görülmektedir.

Ayrıca, biyomedikal etikte nihai normatif ayrıntılar arasında bir *dengeleme* yapılması da şarttır. Konu insan denekli tıbbi araştırmalar olduğunda, aralarında bir denge kurmak gereken pek çok norm söz konusudur (parantez içlerinde ana normlara tıbbi araştırmalar olgusu özelinde getirilebilecek ayrıntılar örneklenmiştir): bilgilendirilmiş onam (denek olarak kullanılmak için), yararlılık (deneyle deneğe bir “yarar sağlayacak olmak”), zararsızlık (deneğin deneyden görebileceği “zararı önlemek” ve/ya deneyden gördüğü “zararı gidermek”), adalet (gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerdeki veyahut kontrol ve çalışma gruplarındaki denekler arasında çifte standart gözetmemek), klinik denklik (hâlihazırda denenilen maddelerden hiçbirinin klinik açıdan diğerlerinden üstün görünmeme hâli) olmadığında deney yapmamak ya da ortadan kalktığına deneye son vermek.<sup>8</sup> Fakat sağlıklı bir dengeleme; bağımsız araştırma etik kurulları, bilgilendirilmiş onam verebilecek eğitimsel yeterlikte (en azından okuryazar) denekler, devletçe korunan insan hakları gibi, az gelişmiş ülkelerde ne derece var/işler olduğu kuşkuyla birçok unsura bağlıdır ve böylece STK ilkesinden ne denli uzaklaşırsa, iş o denli öznelere *ahlaki karakterine* bırakılmış olmaktadır. Ahlaki karakter ise *ahlaki erdemlerin* varlığına ya da yokluğuna göre teşekkül eder. Ahlaki erdem de “eylemlerini birtakım ahlaki prensip, yükümlülük ve idealleri gözeterek ya da gözetmeye çalışarak gerçekleştirme eğilimi ya da alışkanlığı”dır.<sup>8</sup> Normatif standartlar zihnen yeterli her ahlaki özne ta-

rafından idrak ve tatbik edilebilir sabit yol haritaları niteliğindeki, ahlaki erdemler kimi *ahlaki öznelere* vardır ve kimilerinde yoktur ve olduklarında dahi, farklı güçte ve öncelikte mevcuttur. Diğer deyişle, ahlaki karakteri teşkil eden ahlaki erdem, güdü ve hassasiyetlerin *ahlaki öznelere topluluğundaki* (bu kontekste, tıbbi araştırmacılar camiasındaki) dağılımı oldukça heterojendir. Yalnızca ana hatları, genelgeçer normları bildirmesi beklenen bir etik kılavuzdan beklenmeyecek tafsilatlar, (hangi sebepten ötürü olursa olsun) her kural için sayısız kural dışı durum tahayyül edilebilecekken spesifik olarak seçilip telaffuz edilen “istisna”lar, HB’yi giderek daha *öznel yorumla* açık, yanlış kullanıma müsait bir metin hâline getirmektedir. Örneğin majör depresyon, cilt kanserine kıyasla daima “görece selim bir antite” midir?<sup>28</sup> Bu soruya uzun zamandır majör depresyondan muzdarip hastalar tarafından verilecek cevabın, hâlihazırda her ikisinden de muzdarip olmayan okuyucular/yorumcular/araştırmacılar tarafından verilecek cevap ile daima örtüşeceği kuşkuludur. Demeçlerinde AGİD Tıbbi Politikalar Daire Başkanı’nın plasebo kontrollü araştırmalar uğruna kişilerin birkaç hafta daha depresif hissetmelerinde bir beis görmediği görülmektedir; fakat beri yanda kimi Afrikalı majör depresif hastalar, hâlihazırda elde *biraz olsun* etkili klinik ya da deneysel bir tedavi varsa ve seçme şansları olsa bunu denemek için bir gün dahi beklemeyecek olabilirler.<sup>29</sup> Genelgeçer ve vazgeçilemez ilkelerin uluslararası sözcüsü olarak kalmak yerine, öznel yorumlara ve öznelere arasında da ihtilafa açık, belli ulus, kurum ve lobilerin benimsediği pozisyonlardan yana politikalara doğru kaymak, dünya tabiiyetlerini bir çatı altında toplamak ve normatif kabulleri homojenize etmek amacıyla kurulmuş olan DTB’nin var oluşu nedeniyle de gelişmektedir.

Ayrıca, yukarıda örnek verilen normların ve ayrıntılarının nesnesinin hep birey olduğu gözlenmelidir. Kırk yıl boyunca HB’de de bireyin (deneğin) çıkarları ve insan hakları vurgusu korunmuşken, 2000’lerden itibaren (gösterilen gerekçelere göre) bilimin icapları ve kamu yararı yönünde, yani pek çok alanda uğraşılacak olan “Birey mi, toplum mu?” dikotomisinde tersi yönde bir tutum izlenmiştir. Fakat hangi toplum? Amerikan toplumu mu, yoksa biraz

daha şümüllüce Batı toplumu mu, yoksa cihanşümul bir kucaklayıcılıkla tüm insanlık mı? Tıbbi araştırmaların kahir ekseriyetinin gelişmiş ülkelerce gerçekleştirildiği ve az gelişmiş ülke toplumlarının bu ilaçlara hâlâ yeterince erişemediği anımsandığında evrensellikten söz edilemeyeceği açıktır. Kaldı ki tıp tarihi, Batı’da dahi “toplum” veya “çoğunluk” adına bireylerin ve kolay incinir grupların haklarının çiğneniverişinin örnekleriyle doludur. Nazi Almanyası’nda denekler toplum için “ırksal hijyen” ve “bilimsel keşif” ülküsüyle katledilmiş, ABD’nin sifilis suçlarında saik, tüm ülkenin hamisi Amerikan ordusunu zührevi hastalıklardan koruyacak bir yol bulmak olmuştur.

## SONUÇ

Plasebo kullanımı, HB için baş tartışma, kutuplaşma (plasebo karşıtları ve yandaşları) ve eleştiri konusu olmaya devam etmektedir. Son revizyonları daha çok DTB’nin bu meseledeki duruşunun tadilatları niteliğinde olan HB’nin, bu denli sık revize edilmesi de başlı başına bir özensizlik, tutarsızlık ve zayıflık göstergesi sayılmaktadır.<sup>30</sup> Geçirdiği değişime karşın yine de HB’den memnun olmayan, onayına talip araştırmacıları yabancı topraklarda gerçekleştirilecek araştırmalarda uyulacak kılavuz olarak önce bir süre 1989 tarihli mülga üçüncü revizyona yönlendirmiş olan AGİD, 2008 itibarıyla ise ABD Resmî Gazetesi’nde yayımlanan nihai kararıyla HB’nin tüm reviz-

yonları ile ilişkisini kesmiştir (27 Ekim 2008).<sup>29,31,32</sup> Sık revizyondan ötürü retrospektif referans olgusu Avrupa Birliği mevzuatında da cereyan etmiş, tıbbi ürünlere ve klinik araştırmalara dair Avrupa Birliği Resmî Gazetesi’nde yayımlanan (2001, 2005) ve yıllarca yürürlükte kalmış olan Avrupa Komisyonu direktifleri de mülga revizyonlara (1996) atıflar içermiştir.<sup>33-35</sup> Böylece, başta plasebo kullanımı eksenindeki erozyondan ötürü HB, son yirmi yıldır içeriği güç, kendisi itibar kaybedegelen bir doküman olmuştur. DTB tarafından bir sonraki revizyonda izlenecek tutum ile, kaygan yamaçta daha da aşağı kayılıp kayılmayacağı görülecektir.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. National Archives Collection of World War II, War Crimes Records, Record Group 238. Records of the United States Nuernberg War Crimes Trials: United States of America v. Karl Brandt et al. (Case I) November 21, 1946-August 20, 1947. Washington: National Archives And Records Service General Services Administration; 1947. Cited: February 10, 2022. Available from: [\[Link\]](#)
2. Schmidt U. Karl Brandt: The Nazi Doctor: Medicine and Power in the Third Reich. 1st ed. New York: Hambledon Continuum; 2007.
3. Ertin H, Temel MK. İnsan üzerindeki deneyler ve ilgili etik-yasal metinler [Human experimentation and the relevant ethicolegal texts]. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Derg. 2016;21(3):223-34. [\[Crossref\]](#)
4. The World Medical Association [Internet]. [Cited: February 10, 2022]. History: the story of the WMA. Available from: [\[Link\]](#)
5. Faunce TA. Post-nuremberg: recession from the ideal. Pilgrims in Medicine: Conscience, Legalism and Human Rights. 1st ed. Leiden: Martinus Nijhoff Publishers; 2005. p.166-74. [\[Crossref\]](#) [\[PMC\]](#)
6. Öztoprak ÜY, Ersoy M, Karahancı ON, Büken NÖ. Helsinki Bildirgesi’nin biyoetik ve biyopolitikalar bağlamında izini sürmek [In the context of bioethics and biopolitics with keeping track of the Helsinki Declaration]. J Clin Exp Invest. 2016;7(1):110-8. [\[Crossref\]](#)
7. The World Medical Association [Internet]. [Cited: February 10, 2022]. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available from: [\[Link\]](#)
8. Beauchamp TL, Childress JF, eds. Temel MK, çevirmen. Biyomedikal Etik Prensipleri. 7. Baskı. İstanbul: BETİM; 2017. p.26-36, 45-8, 272-6, 512-8.
9. Lind J. A Treatise of the Scurvy: Three Parts, Containing an Inquiry into the Nature, Causes, and Cure, of that Disease. Together with a Critical and Chronological View of What Has Been Published on the Subject. 3rd ed. Londra: S. Crowder; 1772.



10. Meinert CL. Introduction. Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis. 1<sup>st</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 1986. p.3-10. [\[Crossref\]](#)
11. Temel MK. Az gelişmiş ülkelerde klinik araştırmalar ve etik ihlaller: Nijerya Faz III antibiyotik deneyi örneği [Clinical trials in underdeveloped countries and ethical violations: the Nigerian case of a Phase III antibiotic trial]. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Derg. 2017;22(3):212-9. [\[Link\]](#)
12. Barış M, Ertin H, Temel MK. Yirminci yüzyılın ikinci çeyreğinde bir tıbbi milat, bir askerî koz ve bir siyasi araç olarak penisilin [Penicillin as a medical milestone, a military trump, and a political tool in the second quarter of the twentieth century]. Türkiye Klinikleri J Med Ethics. 2020;28(2):173-87. [\[Crossref\]](#)
13. Reverby SM. "Normal exposure" and inoculation syphilis: a PHS "Tuskegee" doctor in Guatemala, 1946-1948. J Policy Hist. 2011;23(1):6-28. [\[Crossref\]](#)
14. Reverby SM. Ethical failures and history lessons: the U.S. Public Health Service research studies in Tuskegee and Guatemala. Public Health Rev. 2012;34(13):1-18. [\[Crossref\]](#)
15. Rodriguez MA, Garcia R. First, do no harm: the US sexually transmitted disease experiments in Guatemala. Am J Public Health. 2013;103(12):2122-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
16. The Federal Register. Department of Health, Education, and Welfare; Office of the Secretary; Protection of Human Subjects; Notice of Report for Public Comment. 1979;44(76):23191-7. Cited: February 10, 2022. Available from: [\[Link\]](#)
17. Kumar NK. Informed consent: past and present. Perspect Clin Res. 2013;4(1):21-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
18. Temel MK, Ertin H. HIV pozitif bireyin topluma entegrasyonu: Türkiye'de HIV/AIDS ve sosyoetik refleksiyonlar [Integration of HIV positive people to society: HIV/AIDS in Turkey and socioethical reflections]. Yeni Üroloji Derg. 2013;8(1):50-4. [\[Link\]](#)
19. Temel MK. Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İspanyol" Gribi. 2. Baskı. İstanbul: BETİM; 2020.
20. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994;331(18):1173-80. [\[PubMed\]](#)
21. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. N Engl J Med. 1997;337(12):853-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. de Zulueta P. Randomised placebo-controlled trials and HIV-infected pregnant women in developing countries. Ethical imperialism or unethical exploitation? Bioethics. 2001;15(4):289-311. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Botbol-Baum M. The shrinking of human rights: the controversial revision of the Helsinki Declaration. HIV Med. 2000;1(4):238-45. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Public Citizen. Scientists seek to justify and continue unethical research by gutting international ethical guidelines. Cited: February 10, 2022. Available from: [\[Link\]](#)
25. de Roy PG. Helsinki and the Declaration of Helsinki. World Med J. 2004;50(1):9-11. [\[Link\]](#)
26. Emanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials--a middle ground. N Engl J Med. 2001;345(12):915-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Temel MK. Antidepresan kullanım bozukluğu sorununa karşı bir normatif çözüm algoritması [A normative algorithm of solution for the problem of antidepressant use disorder]. Türkiye Klinikleri J Med Ethics. 2020;28(3):421-44. [\[Crossref\]](#)
28. Dunlop BW, Banja J. A renewed, ethical defense of placebo-controlled trials of new treatments for major depression and anxiety disorders. J Med Ethics. 2009;35(6):384-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
29. Wolinsky H. The battle of Helsinki: two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furor over medical research ethics. EMBO Rep. 2006;7(7):670-2. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
30. Emanuel EJ. Reconsidering the Declaration of Helsinki. Lancet. 2013;381(9877):1532-3. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. The Federal Register. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration. 21 CFR Part 312 (Docket No. 2004N-0018). Human Subject Protection; Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an Investigational New Drug Application. 2008;73(82):22800-16. Cited: February 10, 2022. Available from: [\[Link\]](#)
32. Kimmelman J, Weijer C, Meslin EM. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials. Lancet. 2009;373(9657):13-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. The Official Journal of the European Communities (May 1, 2001; L121:34-44). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Cited: February 10, 2022. Available from: [\[Link\]](#)
34. The Official journal of the European Union (April 9, 2005;L91:13-9). Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Cited: February 10, 2022. Available from: [\[Link\]](#)
35. Ertin H, Temel MK, Metin S, Karaman İ. Chakrabarty, moore ve insan genleri BRCA1/2: ABD'de gen patentlerinin hukukî geçmişi, Avrupa Birliği ve Türkiye'deki düzenlemeler ve bir biyoetik değerlendirme [Chakrabarty, moore, and the human genes BRCA1/2: THE legal history of genetic patenting in the us, the regulations in the European union and Turkey, and a bioethical assessment]. Tıp Hukuku Derg. 2021;10(20):205-42. [\[Link\]](#)