

## Helsinki Bildirgesi'nin Biyoetik ve Biyopolitikalar Bağlamında İzini Sürmek

Ümit Yaşar Öztoprak<sup>1</sup>, Mesut Ersoy<sup>1</sup>, Onur Naci Karahancı<sup>2</sup>, Nüket Örnek Büken<sup>3</sup>

### ÖZET

Biyoetik ve biyopolitika, ikisinin ortak paydasını oluşturan etikten türemiştir; fakat bunların seçimi ve ahlaki prensiplerinin uygulanışı birbirinden farklı olabilmektedir, hatta bu farklılık tamamen birbirlerinin zıddı olmaya kadar da gidebilmektedir. Biyoetik ve biyopolitikaların sözünü ettiğimiz bu etkileşimini anlamak açısından Helsinki Bildirgesinin izini sürmenin anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Bildirgenin revizyonlarını incelediğimizde ve 2008 ile 2013 revizyonlarını karşılaştırmalı değerlendirdiğimizde, klinik araştırma dünyasında biyoetik ve politikaların çatışmasını/kesişmesini görmek mümkün olacaktır.

1952 yılında Dünya Tabipler Birliği (DTB) bünyesinde kurulan etik komisyon, 1961 yılında gönüllülerin araştırmalarda kullanımı ve bu araştırmalarda hekimlere rehberlik edecek bir metnin oluşturulması için taslak metin oluşturdu. Bu taslak DTB'nin 18. Genel Kurulunda (Helsinki 1964) deklare edildi ve böylece biyomedikal uygulamalar, biyopolitikalar ve DTB'nin değişime uğrayan yapısını inceleyebileceğimiz bir kaynak metin edinmiş olduk.

Çalışmamızda bu belge ışığında özellikle 2013 yılı revizyonundaki kaygıları biyopolitikalar çerçevesinde eleştirel bir bakış açısıyla değerlendirecek; kapitalizmin sağlık üzerine etkilerinin izlerini süreceğiz.

**Anahtar kelimeler:** Helsinki bildirisi, biyomedikal araştırma, biyoetik, biyopolitika

### *In the Context of Bioethics and Biopolitics with Keeping Track of the Helsinki Declaration*

### ABSTRACT

Bioethics and biopolitics derive from ethics, which constitutes their denominator but their choice and the application of the moral principles ranges from being simply different to being outright contradictory. In order to understand the interaction between bioethics and biopolitics, which has been repeatedly mentioned, we believe that it is important to examine the Declaration of Helsinki. When the revisions of the declaration are analyzed thoroughly, especially when the differences between the 2008 and 2013 revisions are examined, it is possible to see how bioethics and politics contradict and/or overlap each other in the world of clinical research.

In 1952 ethics commission was established under WMA (World Medical Association), in 1961 an outline of text about use of human subjects and researches on human being was created to be a guideline for physicians. This text has been declared at the 18th General Assembly of the WMA (Helsinki 1964).

In our study, in the light of this document, we will evaluate with a critical perspective, the revision in 2013 and the WMA's biopolitics concerns relating to reserch on human subject. We will scent out the traces of the capitalism on the health and health care era. *J Clin Exp Invest* 2016; 7 (1): 110-118

**Key words:** Helsinki declaration, biomedical research, bioethics, biopolitics

### GİRİŞ

İkinci Dünya Savaşı birçok alanda olduğu gibi tıp alanında da insanlığa büyük acılar yaşatmıştır. Bu acılardan birisi de insanlar üzerinde zorla yapılan deneyler ve bu deneylerin insan onuru ile bağdaşmayan sonuçlarıdır. Bu istenmeyen sonuçların tekrar oluşmaması

için klinik araştırmalarda gönüllülerin katılımını düzenleyen ve araştırmalarda hekimlere yönelik rehberlere gereklilik oluşmuştur.

Helsinki Bildirgesi'nin biyoetik ve biyopolitikalar bağlamında değerlendirmesinde Dünya Tabipler Birliği'nin kurulma süreci tarihsel anlamda önemlidir.

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etiği AD, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etiği AD, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etiği AD, Ankara, Türkiye

**Correspondence:** Ümit Yaşar Öztoprak,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etiği AD, Ankara, Türkiye Email: uyoztoprak@yahoo.com

Received: 13.10.215, Accepted: 31.01.2016

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2016, All rights reserved

1926 yılında uluslararası bir tıp birliği olarak kurulan "l'Association Professionnelle Internationale des Médecins" İkinci Dünya Savaşı nedeniyle faaliyetlerini askıya almak durumunda kalmıştır. Savaş esnasında, tüm müttefik doktorların tıbbi uygulamalarını, kendi ülkelerindeki sağlık sorunlarını ve sağlık eğitimlerini tartışıp karşılaştırdıkları bir merkez olarak İngiliz Tıp Birliği (House of the British Medical Association) kurulmuştur [1].

Uluslararası Tıp Birliği'nin savaşta faaliyetlerini askıya almasıyla uluslararası katılımlı bir organizasyon amaçlanmış ve İngiliz Tıp Birliği tarafından 1945 yılında resmi olmayan uluslararası bir toplantı düzenlenmiştir. Eylül 1946'da yapılan toplantıda İngiliz Tıp Birliği uluslararası hale gelerek adını Dünya Tıp Birliği (The World Medical Association) olarak değiştirmiştir. Faaliyetlerini askıya almış olan "L'Association Professionnelle Internationale des Médecins" üyeleri kendi topluluklarını lağvederek fonlarının yeni kurulan Dünya Tabipler Birliği (WMA)'ne aktarılmasını sağlamıştır. Yasal düzenlemelerin yapılması sonucu 18 Eylül 1947 tarihinde (o zamanki ismi ile) Türk Tabip Odası (Turkish Medical Chamber) 'nın da katılımıyla ilk genel kurul yapılmıştır [1].

İkinci Dünya Savaşı'nın sona ermesiyle birlikte geçmişte yaşanan acı tecrübeler ve mevcut düzenlemelerin yetersiz kalması sonucu Dünya Tabipler Birliği (WMA) bünyesinde 1952 yılında Tıp Etiği Komitesi kurulmuştur [1]. Bu komite; gönüllülerin araştırmalarda yer alması ve araştırmalarda hekimler için rehberlerin oluşturulması ile ilgili çalışmalara başlamış ve 1961 yılında taslak bir metin hazırlanmıştır. Oluşturulan bu taslağa 1964 yılında Helsinki'de yapılan 18. genel kurulda son hali verilerek deklare edilmiştir [2].

Sağlıklı/hasta gönüllüleri içeren biyomedikal araştırmalara katılan hekimlere yol göstermek üzere 18. Dünya Hekimler Kongresi'nde 1964'de Helsinki'de benimsenen ve revizyonlarla geliştirilen "Helsinki Bildirgesi", dünyanın pek çok yerinde eldeki tedavi olanaklarına daha etkililerini katmak, hastalıkların çözüm getirmek üzere yapılan sayısız tıbbi araştırmada tüm ülkelerin araştırmacılarının kendilerine rehber kabul ettikleri kuralları içermektedir.

Helsinki Bildirgesi'nin ilk versiyonunda gönüllüler üzerinde yapılan biyomedikal araştırmaların amacı "tanı koyucu, tedavi edici ve koruyucu işlemleri geliştirmek ya da bir hastalığın etyolojisini ve patogenezini anlamak olmalıdır" biçiminde tanımlanmakta ve biyomedikal araştırmalar, araştırma yöntemi açısından 2 gruba ayrılmaktadır; ilk grupta konusu salt biçim-

de bilimsel olan ve araştırmada gönüllü olan kişinin sağlık sorununun tanısı veya tedavisiyle doğrudan doğruya ilgili olmayan araştırmalar, ikinci grupta ise amacı esas olarak hastanın tanısı ve tedavisine yönelik olan tıbbi araştırmalar yer almaktadır. Bu ayırım daha sonraki versiyonlarında ortadan kalkmıştır. Helsinki Bildirgesi, 1964 yılında yayımlandıktan sonra sağlık politikaları, sağlık alanındaki teknolojik gelişmeler, bu gelişmelere bağlı yeni yaklaşımlar ve tartışmalara bağlı olarak 7 kez revizyondan geçirilmiş, 2 kez de açıklama notu eklenmiştir. 1964 Helsinki - Finlandiya'da benimsenen metin sonrası aşağıdaki kronolojik sıralamayla değişim süreci yaşanmıştır [3].

- 29. DTB Genel Kurulu, Tokyo, Japonya, 1975
  - 35. DTB Genel Kurulu, Venedik, İtalya, 1983
  - 41. DTB Genel Kurulu, Hong Kong, 1989
  - 48. DTB Genel Kurulu, Somerset West, Güney Afrika Cumhuriyeti, 1996
  - 52. DTB Genel Kurulu, Edinburgh, İskoçya, 2000
  - 53. DTB Genel Kurulu, Washington DC, ABD, 2002 (Açıklama notu eklendi)
  - 55. DTB Genel Kurulu, Tokyo, Japonya, 2004 (Açıklama notu eklendi)
  - 59. TB Genel Kurulu, Seul, Kore Cumhuriyeti, 2008
  - 64. DTB Genel Kurulu, Fortaleza, Brezilya, 2013.
- Helsinki Bildirgesi'nin klinik araştırmalar dünyasında izini sürdüğümüzde bu alandaki kavram değişikliklerini, güç dengelerini, klinik araştırma dünyasında değişen değerleri, ülke politikalarının bildirgeye yansıyan yönlerini takip etmek mümkün olmaktadır. Bu makale ile amacımız klinik araştırma etiğinin temel taşı olarak kabul edilen bu bildirgenin farklı revizyonlarını karşılaştırmalı olarak inceleyerek, biyoetik alanının aynı zamanda politika üreten veya politikalarından etkilenen bir alan olduğunu göstermektir.

## HELSİNKİ BİLDİRGESİ'NİN İZİNİ SÜRMEK/ YILLARA GÖRE YAPILAN DEĞİŞİMLER

### 1975 - Tokyo, Japonya

Helsinki Bildirgesi'nin ilk revizyonu, 1975 yılında Tokyo'da yapılan 29. Genel Kurul'da kabul edilmiştir [4]. Yapılan değişikliklerle bildiri metni genişlemiş ve yaklaşık iki katına çıkartılmıştır.

Bu sürümdeki önemli değişikliklerden biri araştırmaya katılan gönüllülerin sağlıklarının her zaman

bilim ve toplumun çıkarlarından önce gelmesi gerektiğinin vurgulanmasıdır. Bu vurgu 1948 İnsan Hakları Bildirgesi'ni de etkileyen toplum - birey değer ikileminde ağırlığın bireyden yana olduğu paradigmasının araştırma etiğine yansımaları olarak değerlendirilebilir. Bilim ve toplumun çıkarlarını daha üstün sayan bir anlayıştan, bireyin haklarını daha üstün kabul eden bir anlayışa geçişin somut ifadesidir. Araştırma projelerinin bağımsız bir kurul tarafından incelenmesi görüşü de ilk kez bu sürümde dile getirilmiş ve araştırma etik kurullarının temelleri atılmıştır. İlk sürümündeki "his" ve "man" ifadeleri "his or her" ve "person" olarak değiştirilerek cinsiyet ayrımcı bir dil kullanımından kaçınılmaya çalışılmıştır.

Böylece günümüzde de önemli olan klinik araştırmalarda toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin olası izlerine dikkat çekilmiştir. Günümüzde artık pek çok araştırmacı ve etik kurul üyesi, başlıca etik gerekliliğin araştırma gönüllüsünün zararlardan korunması değil, potansiyel gönüllülerin çalışmaların dışında tutulması adaletsizliğinin önlenmesi olduğunu düşünmektedir. Kadınların biyomedikal araştırmalara eşit düzeyde ulaşmalarını sağlayacak yollar bulmak da dikkatlerden kaçan bir konudur. Gönüllülerin klinik ilaç araştırmaları için seçimi konusunda onların yararını önde tutan mevcut sistem, çoğunlukla hekimin kararına bırakılmıştır. Bununla birlikte, toplumun daha alt katmanlarından gelen hastalar, genellikle herhangi bir hekimle ilişkide değildir. Bu durumda onları klinik deneylere kim önerecektir? İstatistikler, fakirlerin, azınlıkların ve kadınların araştırma çalışmalarında gereğinden az temsil edildiklerini göstermektedir. Adalet ilkesinin yoğun olarak uygulanmadığı açıktır. Kadınların oransal olarak araştırmalara daha az katılmalarının temel nedenlerini ortadan kaldırmaya yönelik kararların alınmasında Araştırma Etik Kurullarının oynayacağı rol de önemli olacaktır. Bu bağlamda kadınları etik ya da bilimsel nedenler olmaksızın, araştırma dışı bırakan politikaların sebep olduğu dengesizliği gidermek gerekmektedir.

### 1983 - Venedik, İtalya

Helsinki Bildirgesi'nin ikinci revizyonu, 1983 yılında Venedik'te yapılan 35. genel kurulda kabul edilmiştir [5]. Bu bildirmede küçük çocuklardan onam alınma gerekliliğine vurgu yapılmıştır. Çocuklar üzerindeki tıbbi girişimlere ilişkin onam konusunda, erişkinlerden farklı olarak bazı kavramsal sorunlar vardır. Çocukların büyük çoğunluğunun anlama, kavrama ve buna bağlı olarak tedavi ya da araştırmaya katılmaya

onam verip vermeme konusunda rasyonel bir karar alma yeteneğinden yoksun oldukları kabul edilir. Bu nedenle, onlar adına onam alınması için üçüncü bir gruba baş vurulmaktadır. Genellikle yasada kabul edilen bu üçüncü grup ana-babalardır. Herhangi bir girişim hakkında kişisel karar ve anlayış gibi özerkliği dile getiren "onam" (consent) teriminin kullanılması, çocuklar için her durumda uygun görünmemektedir. Çünkü çocuğun onam verdiği uygulamalarda bile, ek olarak ana-baba / vasi ya da yasal temsilcinin onamına gerek duyulmaktadır. "Onay" (assent), "onam" (consent) dan farklı olarak hukuksal bir tanımlama değildir; üçüncü grup onamının gerekli olduğu durumlarda, yasal açıdan geçerli olmadığı için çocuktan alınan onamın "onay" terimiyle dile getirilmesi uygun görünmektedir.

Önceki sürümlerde bulunan "doctor" ifadesi "physician" olarak değiştirilmiştir. Böylece klinik araştırmaları yürütme konusunda, "klinisyen hekim" ve hekim olmayan ama "doktorası olan araştırmacı" ayrımının ve bu konuda yaşanacak olası sorunların da önü açılmıştır.

### 1989 - Hong Kong

Helsinki Bildirgesi'nin üçüncü revizyonu, 1989 yılında Hong Kong'da yapılan 41. genel kurulda kabul edilmiştir [6]. Bu sürümde "Temel Prensipler" başlığı altında 2. maddede "Sponsor ve araştırmacı tarafından bağımsız komiteye gözden geçirme, açıklama ve rehberlik için iletilen protokollerin araştırma deneylerinin yapıldığı ülkenin kanun ve yönetmeliklerine uygunluğu bağımsız kurul tarafından sağlanmalıdır" ifadesiyle bağımsız etik komitelerin işlev ve yapılandırılmaları hakkında düzenleme yapılmıştır.

Etik kurullar, insanlar üzerinde yapılan biyomedikal araştırmaların bilimsel ve etik açıdan savunulabilir olmasında ve gerçekleştirilen uygulamaların toplumsal vicdanını zedelememesinde belirleyici önem taşımaktadır. Örselenebilir/savunmasız katılımcıların olduğu araştırmalarda ise, risk değerlendirmesi başta olmak üzere araştırmacının amaçları, onam süreci, gönüllülerin korunmasına ilişkin önlemlerin alınması ve araştırmacının izlemi konularında en önemli karar vericiler bu kurullardır.

### 1996 - Somerset West, Güney Afrika Cumhuriyeti

Helsinki Bildirgesi'nin dördüncü revizyonu, 1996 yılında Somerset West'te yapılan 48. genel kurulda kabul edilmiştir [7]. Bu sürümde yer alan en önemli değişiklik, 3. maddeye eklenen "Ancak, kanıtlanmış

profilaksi, tanı veya tedavi yöntemlerinin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanılabilir veya tedavisiz bırakılabilir.” ifadesi olmuştur. Bu değişiklikle plasebo kullanımının bir koşula bağlanmış olması olumlu bir gelişme olarak görülse de ülke içinde uygulanan etik standartların ülke dışında yürütülen çalışmalarda da uygulamasına dair bir koşulun bildirgede yer almaması günümüze kadar etik tartışmalara yol açmıştır.

Özellikle Afrika ve Güney Asya gibi gelişmemiş ülkelerde yürütülen plasebo kontrollü AIDS çalışmaları bu tartışmaları hızlandırmıştır [8].

### 2000 - Edinburg, İskoçya:

Helsinki Bildirgesi'nin beşinci revizyonu, 2000 yılında İskoçya Edinburgh'ta yapılan 52. genel kurulda kabul edilmiştir [9]. Bildirgenin önceki sürümünde bulunan “Terapötik/ Tedavi Edici - “Non Terapötik/Tedavi Edici Olmayan Araştırmalar” ifadesi yerine “İnsanı içeren Tüm Tıbbi Araştırmalar” - “Tıbbi Tedaviyle Birleşik Tıbbi Araştırmalar” ifadesi kullanılmıştır.

Bildirgenin 8. maddesi ile örselenebilir/etkilenebilir/savunmasız gruplar üzerine yapılan araştırmalar düzenlenmiş, 13. madde ile etik kurulun, araştırmanın devamında da araştırmayı denetlemesi bildirgeye eklenmiştir. Plasebo kullanımı konusundaki yoğun tartışmalara rağmen bu revizyonda bir uzlaşma sağlanamamıştır. Bu revizyonda bildirgeye iki yeni madde eklenmiştir. Bildirgenin 29. Maddesi klinik denemelerde plasebo kullanılması ile ilgilidir: yeni tedaviler plasebo ile değil, “günümüzde mevcut en iyi” tedavi ile karşılaştırılarak sınanmalıdır; plasebo sadece kanıtlanmış herhangi bir tedavi bulunmadığında kullanılabilir.

Bildirgenin 30. Maddesi de “hastaya belirlenen en iyi ve kanıtlanmış profilaksi, tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanması gerekliliği” ile ilgili olup, denemenin sonunda katılanlara “kanıtlanmış en iyi tedaviyi” sunmak zorunluluğu ile ilgilidir.

Tıp araştırmaları etiğinin temel taşı olarak kabul edilen Helsinki Bildirgesi'nin 2000-Edinburg versiyonu, klinik denemelerde plasebo kullanılmasını teşvik etmemesi (madde 29) ve araştırmacıların denemenin sonunda katılanlara “kanıtlanmış en iyi” tedaviyi sunmak zorunda olmaları (madde 30) nedeniyle çok çeşitli tepkiler almıştır. Bu Bildirgenin 29.maddesinde açıkça şunlar belirtilmektedir: yeni tedaviler, plasebo ile değil, “günümüzde mevcut en iyi” tedavi ile karşılaştırılarak sınanmalıdır; plasebo sadece kanıtlanmış herhangi bir tedavi bulunmadığında kullanılabilir. Bazı araştırmacılar ve biyoetik uzmanları, plasebo

kullanımı ile ilgili önerilerin yersiz ve gereksiz olduğunu ve ileride yapılacak araştırmaları engelleyeceğini ifade etmişlerdir. ABD’de FDA (Food and Drug Administration) ve DHHS ( Department of Health and Human Services), herhangi bir zorunluluk getirmeyen bu bildirgeyi desteklemek konusunda tarafsız kalmış ve alternatif bir model olarak, ilaçlarla ilgili düzenlemelerden sorumlu kurumların uluslararası bir konsorsiyumu olan ICH (International Conference on Harmonisation) standartlarını benimseyeceğini ifade etmiştir. ICH’a göre, “plasebo kullanmanın sakıncalı olup olmaması, olağan tedavi uygulanmayan kişilere ne olduğuna bağlıdır”. Başka bir deyişle, kişi zarar görmeyecekse plasebo verilebilir. Ancak bu tür genel ve geniş kapsamlı ifadelerin yorumları ve uygulamadaki anlamları da bulanık olduğundan plasebo ile ilgili tartışmalar devam etmiştir.

Plasebo tartışması bir tarafa bırakıldığında ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yürütülen çalışmalar göz önüne alındığında Bildirge'nin bu versiyonunun 30. Maddesi de önem kazanmaktadır. Burada klinik bir denemeye katılan herkese, çalışma sonunda mevcut olan “en iyi tedavinin” sunulması gerekliliği sorunu ilk kez olarak ele alınmakta ve bu gereklilik etik olduğu kadar bilimsel bir gereklilik olarak da dile getirilmektedir. İlaç firmalarının bu yükü üstlenmek zorunda bırakılmasının, yeni çalışmaları yavaşlatacağını öne sürenler olduğu gibi; gelişmekte olan ülkelerin hükümetlerinin tedavi masraflarını ödemeleri gerektiğini söyleyenler de olmuştur. Bildirge'nin getirdiği bu düzenlemelerle, gelişmekte olan ülkelerin artık araştırmacılarından ve ilaç sektöründen daha çok talepte bulunma olanağı elde ettikleri açıktır. Ancak Bildirgenin her 2 maddesine daha sonraki versiyonlarda getirilen açıklama notları ile bu uygulamaların koşula bağlanması ve tabir yerinde ise Edinburg versiyonunun sağladığı Gönüllülerin hakları ve taleplerini merkeze koyan anlayıştan geriye dönmüştür. Çünkü 2002- Washington versiyonu ile “plasebo kullanımına getirilen kısıtlamalar” ortadan kaldırılmış ve 2004-Tokyo versiyonunda da uluslararası çalışmalarda araştırmacının yapıldığı tüm ülkelerde “standart bakımın sağlanması gerekliliği” konusunda geri adım atılmıştır.

### 2002 - Washington DC, ABD

2002 yılında yayınlanan bildirgede yukarıda sözünü ettiğimiz tartışmaların da etkisiyle, 29. maddeye açıklama notu eklenmiştir [10]. Bu açıklama notuna göre plasebo kullanımı kriterlere bağlanmaya çalışılmış, ancak gerek etik açısından gerekse araştırmacılar/ilâç



endüstrisi açısından tartışmaları sona erdirecek yeterliliğe kavuşamamıştır. Plasebo kullanımının araştırmaların bilimsel geçerlik ve güvenilirliklerini arttıracığı öngörüsüyle, plasebo kontrollü çalışmaların önünü yeniden açacak muğlak ifadeler bildirgeye eklenmiştir.

#### 2004 - Tokyo, Japonya

2002'de yayınlanan bildirgeye bir açıklama notu daha eklenmiştir [11]. Bu açıklama notuna göre araştırmaya katılan gönüllülerin tümü için standart bakımın sağlanması ve araştırma sonrasında da korunması ile ilgili önlemlerin araştırmanın öncesinde planlanması ve araştırma protokolüne alınması sağlanmıştır.

#### 2008 - Seul, Güney Kore

Helsinki Bildirgesi'nin altıncı revizyonu 2008 yılında Seul'da yapılan 59. genel kurulda kabul edilmiştir [12].

5. maddedeki “tıbbi araştırmalarda yeterince temsil edilmeyen popülasyonlara, araştırmaya katılım konusunda uygun erişim sağlanmalıdır” ifadesi ile az temsil edilen örselenebilir/etkilenebilir/savunmasız grupların kendi yararları doğrultusunda araştırmalara dahil edilmesi sağlanmıştır.

33. madde ile araştırma sonuçlarının araştırmaya katılanlar tarafından öğrenilebilmesi hakkı bildirmede yer almıştır.

#### 2013 - Forteleza, Brezilya

Helsinki Bildirgesi'nin yedinci ve son revizyonu 2013 yılında Forteleza'da yapılan 59. genel kurulda kabul edilmiştir [13]. Bu revizyonda göze çarpan en önemli değişim; sade ve anlaşılabilir bir dilin kullanılması, maddelerin belli başlıklar altında kategorize edilerek 3 alt madde, 12 alt maddeye çıkarılarak daha kullanışlı ve okunabilir hale gelmesidir (Tablo 1).

Araştırma projelerinde çeşitli azınlıklar, kadınlar ve çocukların yeterince yer almaması ve bu grupların araştırma sonuçlarından yeterince yararlanamaması nedeniyle bu grupların +araştırmalara yeterli erişim imkânı 2008 yılında revize edilen bildirmeden sonra tekrar vurgulanmış ve daha da açık hale getirilmiştir (Tablo 2).

Madde 23 ile çalışma sonrasında araştırmacının araştırma sonucu ile ilgili sonuçları içeren raporu etik kurula sunulması zorunluluğu getirilmiştir (Tablo 3).

25. maddedeki “Aile bireylerine ya da cemaat önderlerine danışmak uygun olabilese de, aydınlatılmış

onam verme ehliyetine sahip bir kişi kendi özgür iradesiyle kabul etmedikçe araştırmaya dahil edilemez” ifadesiyle bazı durumlarda aydınlatılmış onam alınırken aile bireylerine ya da cemaat önderlerine danışmanın uygun olabileceği vurgulanarak onam sürecinde sosyal etkinin tek belirleyici olamayacağı ancak yok da sayılamayacağı belirtilmiştir.

2008 sürümünde 16. maddede yer alan araştırmacının bilimsel eğitim ve niteliklere sahip olması gerekliliğine “etik ve bilimsel tahsil, eğitim ve niteliklere sahip” olması gerekliliği getirilerek etik eğitiminin önemi bildirgeye eklenmiştir (Tablo 4).

2008 sürümünde araştırmacının sorumlulukları hakkındaki 18. madde düzenlenerek araştırmacının sorumluluğu daha net belirlenmiştir (Tablo 5).

Buna karşın risklerin yararlılardan daha fazla olduğu tespit edildiğinde ya da nihai sonuca ilişkin kesin kanıtlara ulaşıldığında önceki sürümde araştırmacının derhal sona erdirilmesi şeklinde geçerken son sürümde yapılan değişiklik ile gönüllünün zarar görebilme riskini artırabilecek bir belirsizlik oluşmuştur (Tablo 6).

32. madde ile tıptaki teknolojik gelişmelerin bir yansıması olarak ilk defa “biyobankalar” terimi bildirgeye eklenmiş olup önceki sürümdeki elde edilmiş materyal analizinin de etik kurulca değerlendirilmesi gerekliliği bildirmeden çıkarılmıştır. Böylece biyobankalar veya benzeri saklama kuruluşlarında saklanan verilerin analizi için onam alma zorunluluğu ortadan kaldırılmıştır (Tablo 7).

Araştırmaların etik sorumluları bir önceki sürümde, yazar, editör ve yayıncı olarak yer almaktayken 36. madde düzenlenerek destekleyici ve araştırmacının sorumlulukları açıkça belirtilmiştir (Tablo 8).

Plasebo kullanımı ile ilgili olarak; “Kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale yapılabilecek hastalarda da plasebo kullanılabilmesi” diğer koşullara eklenmiştir. Ancak bu düzenlemede gönüllülerin zarar görmemesi, tedavi alma hakkı bağlamında olumlu olsa da plasebo kullanımı ile ilgili olan itiraz ve tartışmaları sonlandırmaktan çok uzaktır (Tablo 9).

Bildirgenin 2008 sürümünde çalışmaya katılan gönüllünün çalışmanın sonuçları hakkında bilgilendirilme ve faydalarından yararlanma hakkı düzenlenmişken 2013 sürümü ile bu hakkın uygulanması için aydınlatılmış onam alma sürecinde destekleyici, araştırmacı ve ev sahibi ülke hükümetlerine sorumluluk verilmiştir (Tablo 10).

**Tablo 1.** 2008 - 2013 Helsinki Bildirgeleri'nin başlıklarının karşılaştırması [12,13].

2008 - Başlıklar	2013 - Başlıklar
Giriş Tüm Tıbbi Araştırmalara Uygulanabilir Temel İlkeler Tıbbi Bakımla Birleşik Tıbbi Araştırmalara İlişkin Ek İlaveler	Giriş Genel İlkeler Riskler, Sakıncalar ve Yararlar Savunmasız Gruplar ve Bireyler Bilimsel Gereklilikler ve Araştırma Protokolleri Araştırma Etik Kurulları Mahremiyet ve Gizlilik Aydınlatılmış Onam Plasebo Kullanımı Çalışma Sonrası Düzenlemeler Araştırmanın Kaydının Yapılması, Bulguların Yayınlanması ve Dağıtımı Klinik Uygulamalarda Kanıtlanmamış Müdahalelerin Kullanımı

**Tablo 2.** 2008 - 2013 Helsinki Bildirgesi versiyonlarının savunmasız/örselenebilir gönüllülerin araştırmaya katılımı" ile ilgili maddelerinin karşılaştırılması [12,13].

2008 - Madde 9	2013 - Madde 19 Savunmasız Gruplar ve Bireyler
Tıbbi araştırma, insana saygıyı destekleyen, onun haklarını ve sağlığını koruyan etik standartlara sahiptir. Bazı araştırma grupları istismara açıktır ve özel korunmaya ihtiyaçları vardır. Bunlar arasında kendi başlarına olur ya da ret veremeyenler ve baskı ve uygunsuz etkiye açık olanlar sayılabilir.	Bazı gruplar ve bireyler özellikle savunmasızdırlar ve bu kişilerin istismar edilme veya fazla zarara uğrama olasılıkları daha yüksek olabilir. Tüm savunmasız grup ve bireyler için özellikle düşünülmüş koruyucu tedbirler alınmalıdır.

**Tablo 3.** 2008 - 2013 Helsinki Bildirgesi versiyonlarının "Araştırma Etik Kurulları" ile ilgili maddelerinin karşılaştırılması [12,13].

2008 - Madde 15	2013 - Madde 23 Araştırma Etik Kurulları
Araştırma protokolü, çalışma başlamadan önce değerlendirme, yorum, rehberlik ve onay için bir araştırma etik kuruluna sunulmalıdır. Bu kurul araştırmacı, destekleyici veya diğer uygunsuz etkilerden bağımsız olmalıdır. Kurul araştırma deneylerinin yapıldığı ülkenin yasa ve yönetmeliklerinin yanı sıra geçerli uluslararası norm ve standartları dikkate almalı ancak bunlar bu bildirmede insan gönüllülerinin korunmasına yönelik olarak öngörülen herhangi bir koruma hükmünü zayıflatmamalı veya ortadan kaldırmamalıdır. Kurulun sürdürülmekte olan çalışmaları izleme hakkı olmalıdır. Araştırmacılar izleme bilgilerini, özellikle de herhangi bir ciddi advers olayla ilgili bilgileri kurula vermelidir. Kurul tarafından değerlendirilmedikçe ve onay verilmedikçe protokolde bir değişiklik yapılamaz.	Araştırma protokolü, çalışma başlamadan önce değerlendirme, yorum, rehberlik ve onay için ilgili araştırma etik kuruluna sunulmalıdır. Bu kurul; araştırmacı, destekleyici ve diğer bileşenlerden bağımsız olmalı ve gerekli nitelikleri taşımalıdır. Kurul, araştırmanın yapıldığı ülke veya ülkelerin yasa ve yönetmeliklerinin yanı sıra, geçerli uluslararası kural ve standartları dikkate almalı, ancak bunlar bu bildirmede gönüllülerin korunmasına yönelik olarak öngörülen herhangi bir koruma hükmünü zayıflatmamalı veya yok saymamalıdır. Etik Kurulun sürdürülmekte olan çalışmaları izleme hakkı olmalıdır. Araştırmacılar izleme bilgilerini, özellikle de herhangi bir ciddi advers olayla ilgili bilgileri kurula vermelidir. Kurul tarafından değerlendirilmedikçe ve onay verilmedikçe protokolde hiçbir düzeltme yapılmamalıdır. Çalışmanın sona ermesinin ardından araştırmacılar çalışmanın bulgularını ve vardığı sonuçları özetleyen nihai raporu kurula sunmalıdır.

**Tablo 4.** 2008 - 2013 Helsinki Bildirgesi versiyonlarının "araştırmacı niteliği" ile ilgili maddelerinin karşılaştırılması [12,13].

2008 - Madde 16	2013 - Madde 12; Genel İlkeler
Gönüllüler üzerindeki tıbbi araştırmalar yalnızca, uygun bilimsel eğitim ve niteliklere sahip bireyler tarafından yürütülmelidir. Hastalar veya sağlıklı gönüllüler üzerindeki araştırmalar, yetkin ve uygun niteliklere sahip bir hekim veya diğer bir sağlık mesleği uzmanı gözetiminde yapılmalıdır.	Gönüllüler üzerindeki tıbbi araştırmalar, yalnızca, yeterli etik ve bilimsel tahsil, eğitim ve niteliklere sahip bireyler tarafından yürütülmelidir. Hastalar veya sağlıklı gönüllüler üzerindeki araştırmalar, yetkin ve uygun niteliklere sahip bir hekim veya diğer bir sağlık mesleği uzmanı gözetiminde yapılmalıdır.

**Tablo 5.** 2008 - 2013 Helsinki Bildirgesi versiyonlarının "araştırmacı sorumluluğu" ile ilgili maddelerinin karşılaştırılması [12,13].

2008 - Madde 18	2013 - Madde 17; Riskler, Sakıncalar ve Yararlar
İnsanlar üzerindeki her tıbbi araştırma öncesinde araştırmaya katılan birey ve toplumların veya araştırma konusu olan hastalıktan etkilenen diğer birey ve toplumların araştırmadan görecekları yarara kıyasla araştırmanın doğurabileceği tahmini tehlike ve sakıncalar dikkatli bir biçimde değerlendirilmelidir.	İnsanlar üzerindeki her tıbbi araştırma öncesinde, araştırmaya katılan birey ve grupların veya araştırma konusu olan hastalıktan etkilenen diğer birey veya grupların, araştırmadan görecekları yarara kıyasla araştırmanın doğurabileceği tahmini tehlike ve sakıncalar da dikkatli bir biçimde değerlendirilmelidir. Riskleri en düşük düzeyde tutacak önlemler alınmalıdır. Riskler, araştırmacı tarafından sürekli olarak izlenmeli, değerlendirilmeli ve kayıt altına alınmalıdır.

**Tablo 6.** 2008 - 2013 Helsinki Bildirgesi versiyonlarının "hekimin risk/yarar değerlendirmesi" ile ilgili maddelerinin karşılaştırılması [12,13].

2008 - Madde 20	2013 - Madde 18 Riskler, Sakıncalar ve Yararlar
Hekimler, risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve tatmin edici bir şekilde baş edilebileceğinden emin olmadıkça insan gönüllüleri üzerindeki araştırma projelerine katılamazlar. Hekimler, saptanan risklerin yarardan daha fazla olduğunda ya da pozitif ve yararlı sonuçlara ilişkin kesin kanıtların varlığında araştırmayı derhal sona erdirmelidirler.	Hekimler, risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve tatmin edici bir şekilde bunlarla baş edilebileceğinden emin olmadıkça, gönüllüler üzerindeki araştırma çalışmalarına katılamazlar. Risklerin yararlardan daha fazla olduğu tespit edildiğinde ya da nihai sonuca ilişkin kesin kanıtlara ulaşıldığında hekim araştırmaya devam etmek mi, araştırmada değişiklik yapmak mı yoksa araştırmayı derhal durdurmak mı gerektiğini değerlendirmelidir.

**Tablo 9.** 2008 - 2013 Helsinki Bildirgesi versiyonlarının Plasebo ile ilgili maddelerinin karşılaştırılması [12,13].

2008- Madde 32	2013 - Madde 33; Plasebo Kullanımı
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kanıtlanmış bir yöntemin olmadığı durumlarda plasebo kullanımı veya müdahalede bulunulmaması kabul edilebilir veya</li> <li>- 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.</li> <li>- Bu seçeneğin istismar edilmesinden kaçınmak için büyük dikkat sarf edilmelidir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kanıtlanmış bir yöntemin olmadığı durumlarda plasebo kullanımı veya müdahalede bulunulmaması kabul edilebilir veya</li> <li>- Zorunlu kalındığında ve bilimsel olarak geçerli nedenlerden ötürü, bir müdahalenin etkinliği veya güvenilirliğini tespit edebilmek için kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo kullanımının veya müdahalede bulunulmamasının 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.</li> <li>- Bu seçeneğin istismar edilmesinden kaçınmak için azami özen gösterilmelidir.</li> </ul>

**Tablo 10.** 2008 - 2013 Helsinki Bildirgesi versiyonlarının çalışma sonunda çalışmaya katılan hastanın çalışmanın sonuçları hakkında bilgilendirilme ve faydalarından yararlanma hakkı ile ilgili maddelerinin karşılaştırılması [12,13].

2008- Madde 33	2013 - Madde 34 Çalışma Sonrası Düzenlemeler
Çalışmanın sonunda çalışmaya katılan her hastanın çalışmanın sonuçları konusunda bilgilendirilme ve çalışmanın sonucu olan bütün yararları paylaşma, örneğin çalışmada yararlı olarak tanımlanan yöntemlere veya diğer uygun tedavi ve yararlarla erişim hakkı vardır.	Destekleyici, araştırmacı ve ev sahibi ülke hükümetleri, çalışmada yararlı olduğu belirlenen müdahalelere ihtiyaç duymaya devam eden tüm katılımcılar için çalışma sonrasında erişim için sağlanacak imkanları klinik çalışma başlamadan önce belirlemelidir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çeşitli devletlerde farklı yerlerde bir dizi ilaç halen test edilmektedir, fakat bu klinik deneylerin bazıları halkın muhalefetiyle karşı karşıyadır. Bundan dolayı gelişmiş devletlerdeki araştırmacılar sürekli olarak bazı sosyo-politik sorunlarla yüzleşmek zorunda kalmaktadır. Özellikle gelişmekte olan devletlerde yürütülen biyolojik, biyomedikal araştırmalar ve davranış araştırmalarına gösterilen olumsuz tepkiler çok yaygın hale gelmiştir. Enfekte bireylerin enfekte olmayanlarla birlikte araştırma deneylerine alındığı öğrenildiğinde, hükümetler ve sivil toplum örgütlerinin muhalefeti kendini göstermektedir. Bunun nedeni randomize klinik deneylerde araştırmacıların, test edilen yeni ilacın kimlere uygulanacağını, kimlerin plasebo alacağını, kimlerin ise piyasada bulunan ve reçete ile verilen fakat çok etkin olmayan standart aktif madde içeren ilaçları alacağını önceden bilmemeleridir. Ayrıca, gelişmekte olan devletlerdeki insanlar sadece kendi kültürlerinin geleneksel ahlak kavramlarını değil, aynı zamanda diğer kültürlerin ve özellikle daha gelişmiş devlet kültürlerinin geleneksel ahlak kurallarını da sorgulamaktadırlar. Gelişmekte olan devletlere göre gelişmiş devletlerin eskiden var olan ayrıcalıklı konumları artık bulunmamaktadır. Ahlaki deneyimlerin fazlalığı neyin biyoetik problem veya ikilem olduğu konusunda dikkatli değerlendirmeler yapılmasını sağlamaktadır. Deneysel tedavilere katılan sağlıklı bireylerin yapılan anlaşma ile katılımlarının sağlanmasının, hayat kurtaracak tedavilerin denenmesi için insanların klinik araştırma deneylerine alınmalarının etik olup olmadığı şüphesiz insanlar tarafından sorgulanmaktadır. İnsanların araştırmalara dahil edilmesinin ardından hangi deney sonrası tedaviler sağlanacaktır? Gelişmekte olan üye devletler, ilaç firmaları ile gelişmiş dış üye devlet hükümetleri için uygun çalışma alanları haline alırken, bu durumun biyoetik sorunların tartışma konusu olmaya devam etmesi de muhtemeldir [14,15].

## Hem destekleyen devlet hem de ev sahibi devletin araştırmacılarını etkileyen en az iki etik yükümlülük bulunmaktadır

Ev sahibi devlette yürütülen fizyolojik, biyomedikal araştırma veya davranış bilimleri araştırmasına sponsorluk yapan dış kurum, sponsor devlet kurumlarının etik standartlarına ve yasal düzenlemelerine uymalıdır. Bazı devletler, ev sahibi devletlerde insan katılımı araştırmalar yürüten araştırmacılarının, kendi ülkelerinde biyomedikal araştırma yapılırken uyulması gereken etik standartların aynısını ev sahibi devletlerde yaptıkları araştırmalarda da uygulamalarına ilişkin bazı kural ve düzenlemeleri kabul etmişlerdir. Bu standartların, araştırmacının kendi ülkesinde geçerli olanlar kadar kesin ve titizlikle hazırlanmış olması gerekmektedir [16].

Araştırma protokollerinin, araştırmacının kendi devletinde yürütülecek bilimsel ve etik inceleme aşamaları tamamlandığında - muhtemelen ulusal, bölgesel veya yerel bir AEK tarafından yapılan incelemenin ardından - ev sahibi devlet yetkilileri dış sponsor devletin öne sürdüğü protokollerin kendi etik standartlarına uygun olduğunu onaylamalıdır [16].

Bildirge'nin son versiyonunda 34. Madde "çalışma sonrası sağlanacak olanaklar" ile ilgili olup bu konu UNESCO'nun da üye devletlere şiddetle tavsiye ettiği bir konu olmaya devam etmektedir. Klinik bir deneme öncesinde; destekleyiciler, araştırmacılar ve ev sahibi ülke hükümetleri, tüm katılımcıların deneme sırasında yararlı olduğu saptanan girişimlere araştırma sonrasında da erişmelerini sağlayacak düzenlemeler yapmalıdır. Bu bilginin bilgilendirilmiş olur alma sürecinde katılımcılara da açıklanması zorunlu olup etik kurul tarafından da bu beyanın olup olmadığı değerlendirilmektedir [16]. Etkili ve güvenilir ilaçlar bulunduğu, bu yeni keşfedilen ilaç ve aşuların ev sahibi devlet vatandaşlarına makul fiyattan sağlanacağı, vatandaşların eksiksiz olarak yarar sağlayabilecekleri ve



ayrıca bu yeni ilaçların araştırma konusu hastalık veya hastalıkların önlenmesi, ilerlemelerinin yavaşlatılması veya tedavi edilmeleri konusunda söz konusu bireylerin bu ilaçlardan yararlanacağı konularının araştırma öncesinde ortaklaşa kararlaştırılması koşuluyla gelişmekte olan devletlerin kendi vatandaşlarına, gelişmiş devletlerdeki araştırmacılar tarafından yürütülen deneylere ve klinik araştırmalara risk olarak katılmaları konusunda izin vermeleri gerektiği de savunulmaktadır.

Ekim 2013'te güncellenen haliyle Helsinki Bildirgesi'nin son revizyonu gönüllülerin haklarının ve esenliğinin korunması, araştırma sonuçlarının yayınlanması, yayınlanma ile ilgili araştırmacılar ve destekçilerinin de sorumlulukları, etik ve bilimsel tahsil, eğitim ve niteliklere sahip araştırmacının tanımlanmasıyla etik eğitiminin vurgulanması olumlu olarak; araştırmacının sonlandırılması konusunun araştırmacının inisiyatifine bırakılması ve plasebo kullanımı tartışmalarına son verebilecek çözüm bulunamaması ise olumsuz olarak değerlendirilmektedir.

Helsinki Bildirgesi 1964 yılında yayınlandıktan bugüne 9 kere güncellenmiş olması nedeniyle "yaşayan bir belge" olarak tanımlanabilir. Yaşayan bu belgeyi kronolojik olarak incelediğimizde; 1975 yılında yapılan ilk revizyonda gönüllülerin çıkarının bilim ve toplumun çıkarına göre öncelenmesi gerektiği deklare edilmiş olmasına rağmen gittikçe sıklaşan revizyonlar ve artan plasebo - kanıtlanmış en iyi tedaviyi verme çatışması; bize biyokapitalizmin araştırmacılar ve Dünya Tabipler Birliği'nin konu ile ilgili politikaları üzerindeki etkisini göstermektedir.

Çok merkezli çalışmalarda gelişmekte olan ülkelere ilişkin özel düzenlemeler getirilmeden, destekleyicilerin ve sözleşmeli araştırma kurumlarının yükümlülükleri açık olarak tanımlanmadan, araştırmaya sağlıklı gönüllülerin katılımının şartları ve plasebo kullanımı konularına açıklık kazandırılmadan bu tartışmaların bitmesinin mümkün olmayacağı da görülmektedir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

## KAYNAKLAR

1. World Medical Association. <http://www.wma.net/en/60about/70history/index.html>. (Erişim Tarihi: 01.03.2015).
2. World Medical Association. <http://www.wma.net/en/60about/70history/01declarationHelsinki/> (Erişim Tarihi: 01.03.2015).
3. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *J Am Med Assoc* 2013; 310(20): 2191-2194.
4. Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The Revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future, *Brit J Clin Pharmacol* 2004;57:695-713.
5. Sağlıkla İlgili Uluslararası Belgeler. Türk Tabipler Birliği Yayınları, 2009:20-22.
6. National Institutes of Health's. <http://history.nih.gov/research/downloads/helsinki.pdf>. (Erişim Tarihi: 16.07.2014).
7. Usübütün A. Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi İnsan Denekler Üzerinde Biyomedikal Araştırma Yapan Hekimler İçin Öneriler, *Türk Patoloji Derg* 1998;14:51-52.
8. Gürkan M. Helsinki Bildirgesi'nin 2013 Sürümündeki Değişiklikler, *Türkiye Biyoetik Dergisi* 2014;1:100-104.
9. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Bull World Health Org* 2001;79:373-374.
10. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi. <http://tip.baskent.edu.tr/arastirma/ysldzn/helsinki.pdf>. (Erişim Tarihi: 16.07.2014).
11. Türk Toraks Derneği. [http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/2122011193327-1104helsinki\\_bildirge.pdf](http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/2122011193327-1104helsinki_bildirge.pdf). (Erişim Tarihi: 16.07.2014).
12. World Medical Association. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>. (Erişim Tarihi: 16.07.2014).
13. World Medical Association. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. (Erişim Tarihi: 16.07.2014).
14. Büken NÖ, Büken E. "Uluslararası Araştırmalar, Araştırma Etiğinde Temel İkilemler ve Etik Kurullar" (International Researches, Fundamental Dilemmas in Research Ethics and Ethics Committees), *Sendrom*, 2008;20:37-47.
15. Büken NÖ. "Klinik Araştırma Etik Kurulları" (Clinical Research Ethics Committees), *Sendrom*, 20 (3-4): 61-70, Mart-Nisan 2008.
16. Büken NÖ, Civaner M, İlgili Ö ve ark. Biyoetik Kurulların Oluşturulması, Klavuz No.1 (Orijinal adı: Establishing Bioethics Committees-Guide No.1), UNESCO Türkiye Milli Komisyonu 2008:42-44.