

اخلاق در پژوهش

پژوهشهای ژنتیک

رضا عمانی سامانی

ارزیابی خطر-فایده در پژوهش

دکتر کیارش آرامش

مرکز تحقیقات اخلاق و تاریخ پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دومین مدرسه تابستانی اخلاق در پژوهش

شیراز، ۲۸ مرداد ماه تا ۳ شهریورماه ۱۳۹۶

Case Study

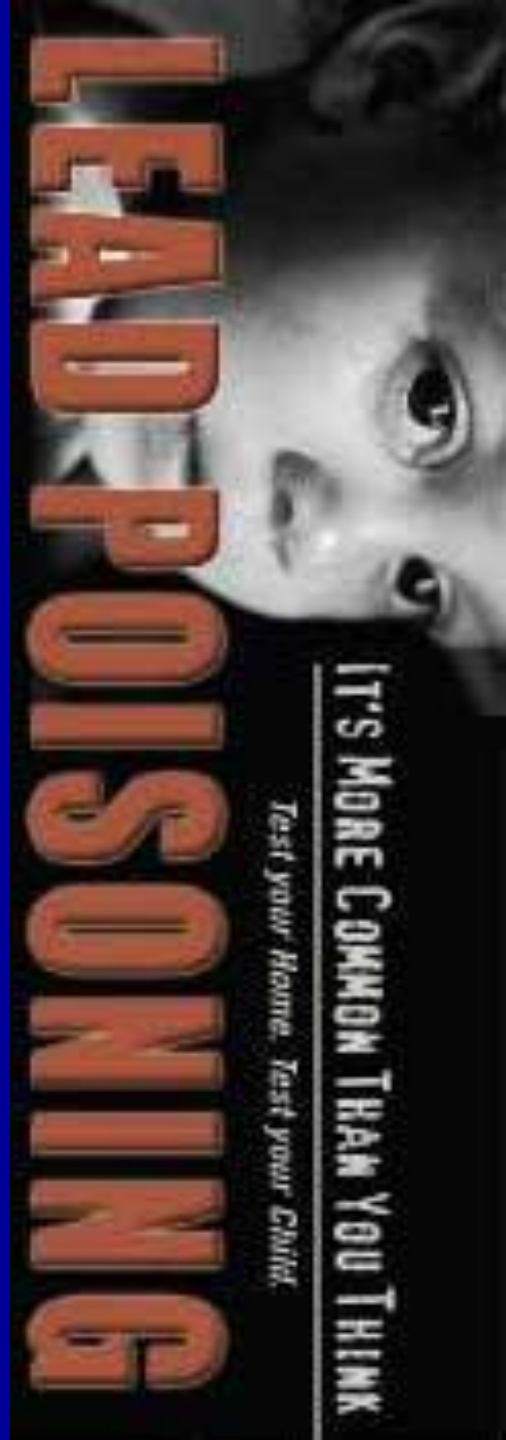
The Lead Abatement and Repair & Maintenance Study

- conducted from **1993 to 1996** by investigators at the **Kennedy Krieger Institute (KKI)**, an affiliate of **Johns Hopkins University**.
- Led to ***Grimes v. Kennedy Krieger Institute***.



Background

- Deteriorating **lead-based paint** is one of the most common sources of **lead poisoning**.
- **Children under 6** are at high risk for cognitive development, growth, and behavioral problems from lead poisoning. These problems include:
 - Damage to the brain and nervous system
 - Learning problems and hyperactivity
 - Slowed growth
 - Hearing problems
 - Headaches
 - In extreme cases seizures and even death



Background

- Although **banned in 1978**, researchers estimated that as many as **95% of low income housing in some U.S. cities** were still **contaminated** with lead paint.
- **Removal of lead paint is difficult, expensive.**
- The cost of abatement led some landlords to **abandon** properties rather than remove the paint, reducing housing options for low income renters



The study

- Researchers had previously demonstrated that **more economical strategies** (not full abatement) could **reduce** the amount of **lead-contaminated dust** in a residence.
- Now the researchers want to **measure the effectiveness** of these strategies on **reducing blood lead levels in children** who live in these houses.



The study

- The proposed research includes about 25 housing units in each of 5 groups (3 intervention groups, and 2 controls):
 - **Group 1**- houses with minimal level of repair(costing about \$1,650)
 - **Group 2**- houses with moderate level of repair(costing about \$3,500).
 - **Group 3**- houses with extensive repair(costing about \$6,500).
 - **Group 4**- houses that had been fully abated
 - **Group 5**- houses built after lead paint banned in 1978

The study

- Some of the housing units were already occupied by families with children
- As part of the study, researchers **encouraged** landlords to fill vacancies by giving priority to families with **young children**.
- The study proposed to follow the families for **2 years** and measure the lead dust remaining in the houses and children's **blood lead levels**.



The study

- Parents were asked to sign **consent forms** that stated that the **purpose of the study** was to measure the **effectiveness of repairs** intended to reduce, but not completely remove, the lead exposure in their home.
- Participants were offered:
 - \$5 and \$ 15 periodic **payments** for participation in stages of the study;
 - **Gifts, trinkets, coupons for food, etc.**, to the children or their parents periodically;
 - The **results** of the children's periodic blood testing.



Kennedy Krieger Institute

IRB approval

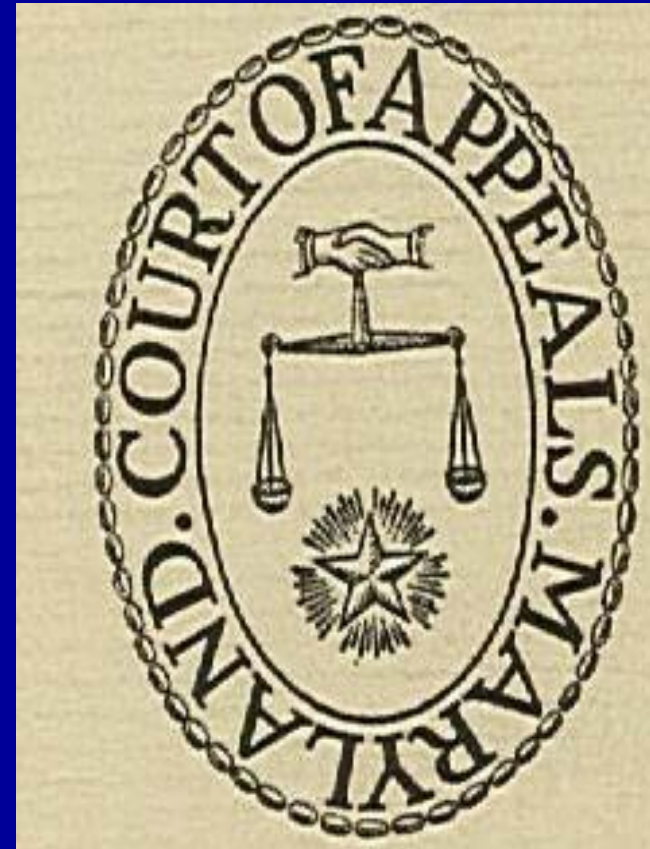
- Would your IRB approve this study?
- If not, how could the study be changed to make it ethical?

Research with children

- Was it appropriate to include young children in this research?
- Was it appropriate to encourage landlords to rent these housing units to families with young children?
- Did the researchers exploit the double vulnerability of low income children?

What Happened

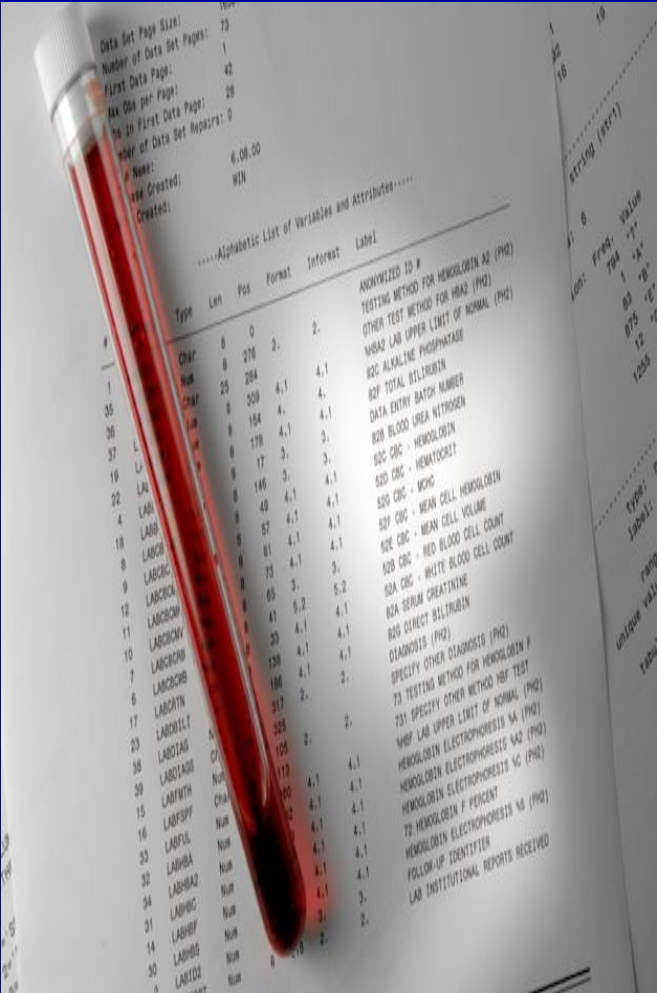
- The parents **appealed**.
- The Court of Appeals **reversed** the trial court, ruling that there may be a **duty of care** in such situations.



What Happened

In its **defense**, KKI has contended that:

- all subjects **benefited** from the study;
- only **a few** subjects had an **increase** in lead-blood levels;
- in most, but not all cases, the **levels of lead** in the children's blood **went down**.



The image shows a medical laboratory report with a test tube of red blood in the foreground. The report includes a header section with metadata and a main table of test results.

Header Section:

- Data Set Page Size: 73
- Number of Data Set Pages: 1
- First Data Page: 42
- Max Obs per Page: 20
- No. in First Data Page: 20
- Number of Data Set Records: 0
- Name: 6.00.00
- Date Created: WTN
- Time Created:

Table Section:Alphabetic List of Variables and Attributes.....

#	Type	Len	Pos	Format	Informant	Label
1	Char	0	0	2.		UNKNOWNED ID #
35	Num	0	270	2.		TESTING METHOD FOR HEMOGLOBIN A2 (PHO)
36	Char	25	284	4.1		OTHER TEST METHOD FOR HBA2 (PHO)
37	Char	0	299	4.1		HBA2 LAB UPPER LIMIT OF NORMAL (PHO)
38	Char	0	154	4.1		82C ALKALINE PHOSPHATASE
39	Char	0	179	4.1		82F TOTAL BILIRUBIN
40	Char	0	177	3.		DATA ENTRY BATCH NUMBER
41	Char	0	177	3.		82B BLOOD UREA NITROGEN
42	Char	0	177	3.		82C CBC - HEMOGLOBIN
43	Char	0	177	3.		82D CBC - HEMATOCYT
44	Char	0	146	3.		82E CBC - HGB
45	Char	0	49	4.1		82F CBC - MEAN CELL HEMOGLOBIN
46	Char	0	57	4.1		82G CBC - MEAN CELL VOLUME
47	Char	0	81	4.1		82H CBC - MEAN CELL COUNT
48	Char	0	73	4.1		82I CBC - RED BLOOD CELL COUNT
49	Char	0	65	3.		82J CBC - WHITE BLOOD CELL COUNT
50	Char	0	41	5.2		82K SERUM CREATININE
51	Char	0	41	4.1		82L SERUM CREATININE
52	Char	0	53	4.1		82M DIRECT BILIRUBIN
53	Char	0	139	4.1		DIAGNOSIS (PHO)
54	Char	0	139	4.1		SPECIFY OTHER DIAGNOSIS (PHO)
55	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HEMOGLOBIN F
56	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBF TEST
57	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HGB TEST
58	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
59	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
60	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
61	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
62	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
63	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
64	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
65	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
66	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
67	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
68	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
69	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
70	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
71	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
72	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
73	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
74	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
75	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
76	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
77	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
78	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
79	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
80	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
81	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
82	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
83	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
84	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
85	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
86	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
87	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
88	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
89	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
90	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
91	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
92	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
93	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
94	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
95	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
96	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
97	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
98	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
99	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)
100	Char	0	139	4.1		73 TESTING METHOD FOR HBA2 (PHO)

ارزیابی خطر-فایده

- در تمامی اقدامات مرتبط با سلامت

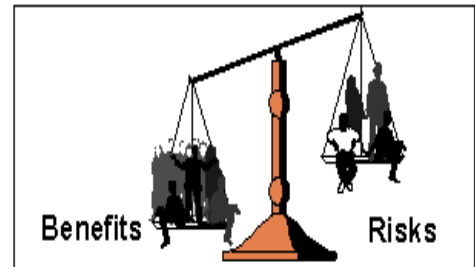
- پیش از مرحله رضایت آگاهانه

- مفهوم بهره‌کشی exploitation

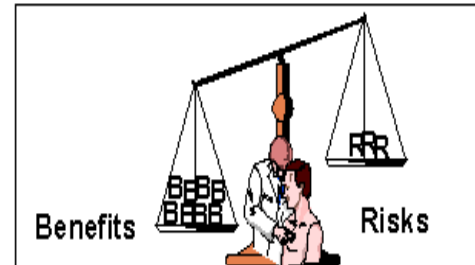
- ابعاد و مناظر مختلف

- یکی از اصول گزارش بلمونت و اخلاق زیست پزشکی

FDA
evaluates
benefits/risks
for the population



Provider
evaluates
benefits/risks
for a patient



Patient
evaluates
benefits/risks
in terms of
personal values

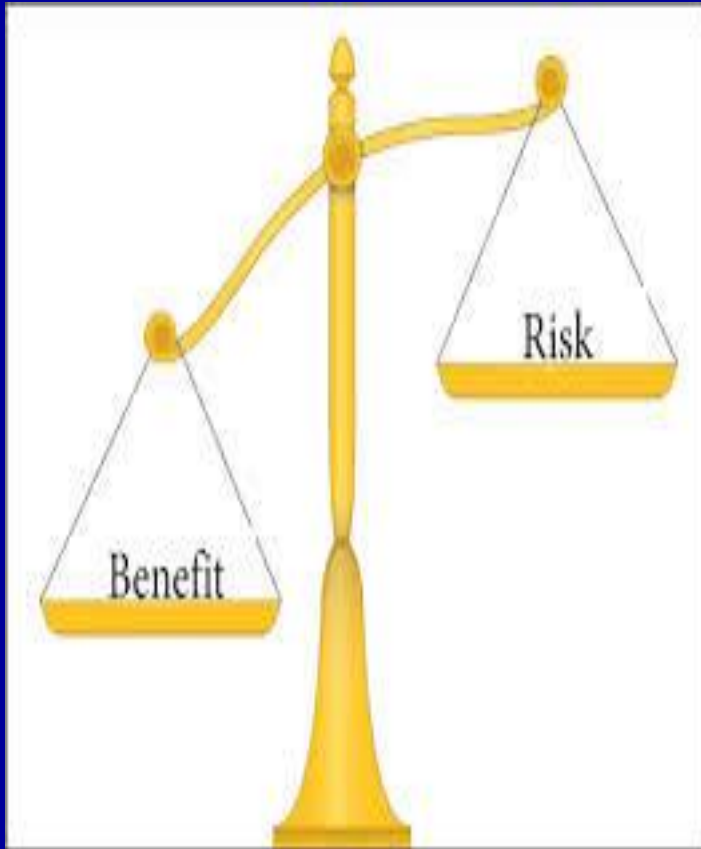


ارزیابی خطر-فایده



- بررسی تک تک مداخلات،
ضرورت آن ها و به حداقل
رساندن خطر
- جایگزین کردن مداخلات
پژوهشی با مداخلاتی که
بخشی از فرآیند
تشخیصی/درمانی روتین
بیمار اند.
- معنای خطر کمینه
(Minimal Risk)

ارزیابی خطر-فایده



- در هر پژوهشی باید ارزیابی خطر-فایده انجام گیرد
- این وظیفه بر عهده تمامی طرف های درگیر است.
- هر خطری باید متناسب با فایده محتمل یا ارزش دانش مکتسب برای جامعه باشد
- اگر پژوهشی سودی برای آزمودنی ها ندارد، خطر در آن باید پایین و کمتر از فایده حاصل برای جامعه باشد

راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی



۲- در پژوهش بر آزمودنی
انسانی، سلامت و ایمنی
فرد فرد آزمودنی ها در
طول و بعد از اجرای
پژوهش، بر تمامی مصالح
دیگر **اولویت** دارد...

راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی

۳- پژوهش بر انسان فقط در صورتی **توجیه پذیر** است که منافع بالقوه ی آن برای هر فرد آزمودنی بیشتر از خطرهای آن باشد. در پژوهشهای دارای **ماهیت غیر درمانی**، سطح آسیبی که آزمودنی در معرض آن قرار میگیرد نباید بیشتر از آنچه باشد که مردم عادی در زندگی روزمره ی خود با آن مواجه میشوند. حصول اطمینان از این امر بر عهده ی طراحان، مجریان و همکاران پژوهش و تمامی شوراهای بررسی یا پایش کننده ی پژوهش از جمله کمیته ی اخلاق در پژوهش است.



راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی

۴- مواردی از قبیل سرعت، سهولت کار، راحتی پژوهشگر، هزینه ی پایینتر و /یا صرفاً عملی بودن آن به هیچ وجه نباید موجب قرار دادن آزمودنی در معرض خطر یا زیان افزوده یا تحمیل هر گونه محدودیت اختیاری اضافی به وی شود .



راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی



۵- قبل از آغاز هر پژوهش
پزشکی ، باید اقدامات اولیه
جهت به حداقل رساندن
زیان احتمالی وارده به
آزمودنیها و تامین سلامت
آنها انجام گیرد.

راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی



۶- در کارآزمایی های بالینی
دوسو کور که آزمودنی از ماهیت
دارویی یا مداخله ای که برای وی
تجویز شده بی اطلاع است،
پژوهشگر باید تدابیر لازم جهت
کمک **رسانی** به آزمودنی در
صورت لزوم و در شرایط اضطراری
را تدارک ببیند .

راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی

۷- اگر در حین اجرای پژوهش مشخص شود که خطرات شرکت در این پژوهش برای آزمودنیها بیش از فواید بالقوه ی آن است، باید آن پژوهش بلافاصله **متوقف** شود .

Cost/Risk: High Benefit: Low 	Cost/Risk: High Benefit: High 
Cost/Risk: Low Benefit: Low 	Cost/Risk: Low Benefit: High 

راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی

۸- طراحی و اجرای پژوهشهایی که بر روی آزمودنی انسانی انجام میگیرند، باید منطبق با اصول علمی پذیرفته شده بر اساس دانش روز و مبتنی بر مرور کامل منابع علمی موجود و پژوهشهای قبلی آزمایشگاهی، و در صورت لزوم، حیوانی مناسب باشد. مطالعات حیوانی باید با رعایت کامل اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شوند.



راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی

۹- در پژوهشهای پزشکی که ممکن است به **محیط زیست** آسیب برسانند، باید احتیاطهای لازم در جهت حفظ و نگهداری و عدم آسیب رسانی به محیط زیست انجام گیرد.



راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی



۲۶- هر نوع آسیب یا خسارت ناشی از شرکت در پژوهش باید بر طبق قوانین مصوب **جبران خسارت** شود. این امر باید در هنگام طراحی پژوهش لحاظ شده باشد. نحوه تحقق این امر ترجیحاً به صورت پوشش بیمه های نامشروط باشد.

پژوهشهای ژنتیک بر روی آزمودنی انسانی تنها در صورتی از نظر اخلاقی مجاز به شمار میآیند که با هدف ارتقا یا پیشرفتِ حداقل یکی از موارد زیر طراحی شده باشند:

۱- تشخیص، طبقه بندی یا غربالگری بیماریها یا ناتوانی هایی که منشأ ژنتیک دارند.

۲- بررسی یا تشخیص استعداد ابتلا به بیماری.

۳- ارائه ی مشاوره به افراد یا زوجها جهت تعیین خطر ابتلای فرزند آنها به بیماریها یا معلولیتهای دارای منشأ ژنتیک

۴- پیشگیری یا درمان بیماریها یا توانبخشی

۵- بررسیهای حقوقی، جنایی، مدنی و دیگر اقدامات قضایی و پزشکی قانونی

۶- پژوهشهای ژنتیک جمعیت شناختی

انجام هر گونه پژوهش که دربردارنده ی موارد یا با اهداف زیر باشد، از نظر اخلاقی نادرست است:

۱- به نژادی (یوژنیکز)

۲- شبیه سازی تولید مثلی انسان

۳- تبعیض یا انگ زنی (Stigmatization) فردی یا گروهی

۴- نقض کرامت انسانی یا حقوق و آزادیهای بنیادین انسان

هر گونه مطالعه یا دستکاری بر روی ژنوم انسان باید بعد از بررسی دقیق و جامع خطرات و عوارض احتمالی آن برای فرد آزمودنی و نسلهای بعد و حصول اطمینان از فقدان عوارض جدی و غالب بودن منافع احتمالی به خطرات احتمالی به انجام برسد.

هر گونه دستکاری ژنتیک در انسان که قابل انتقال به نسلهای آتی باشد از نظر اخلاقی نادرست است، مگر مواردی که ماهیت درمانی (شامل پیشگیری، درمان، یا توانبخشی) داشته باشند.

اخذ رضایت آزادانه و آگاهانه از آزمودنی - یا نمایندگی قانونی او در موارد لزوم - باید همانند دیگر انواع پژوهشها بر روی آزمودنی انسانی، منطبق با مندرجات راهنمای عمومی و سایر راهنماهای اختصاصی اخلاق در پژوهش کشور انجام گیرد.

در مواردی که داده های ژنتیک انسانی یا نمونه های بیولوژیک با هدف پژوهشی جمع آوری شده باشند، آزمودنی این اختیار را دارد که رضایت اولیه ی خود را لغو کند، مگر آنکه این اطلاعات به طور غیر قابل بازگشت به هیچ فرد مشخصی قابل استناد نباشد. لغو رضایت نباید موجب خسارت یا جریمهای برای آزمودنی شود.

اگر پژوهش شامل انجام آزمون(ها)یی باشد که ممکن است نتایج پیشگویی کننده‌های در ارتباط با سلامت یا سایر جنبه‌های زندگی آزمودنی داشته باشند، علاوه بر حصول اطمینان از درک مناسب ماهیت و پیامدهای آزمون از سوی آزمودنی در طی فرایند اخذ رضایت، باید مشاوره‌ی ژنتیکی مناسب برای او فراهم شود. مشاوره‌ی ژنتیک باید غیرجهت دار، بدون پیشداوری، بدون قضاوت، شامل رهنمودهای متناسب با شرایط فرهنگی فرد و دربرگیرنده‌ی حداکثر منافع وی باشد.

هنگامی که پژوهش شامل آزمون(ها)یی باشد که ممکن است نتایج **پیشگویی** کننده‌ای در ارتباط با سلامت یا سایر جنبه‌های زندگی بستگان یا نزدیکان آزمودنی داشته باشد، باید نحوه‌ی **اطلاع رسانی** **احتمالی به ایشان** -یا محرمانه ماندن نتایج - در طی فرایند اخذ رضایت مورد بحث قرار گیرد و در رضایتنامه درج شود.

به بیمارانی که دچار معلولیت یا بیماری ارثی هستند و همچنین به حاملان بدون علامت بیماری، یا افراد مستعد (ثابت شده یا مشکوک) باید در زمان مناسب و به روش مناسب، آگاهی لازم در مورد امکانات موجود در زمینه ی بیماری داده شود. ضمناً اگر به دلایلی، درمان یکی از بستگان بیمار لازم باشد، پزشک باید پس از اخذ رضایت فرد مورد مطالعه یا نماینده ی قانونی وی، به بستگان او اطلاعات لازم را ارائه کند.

هیچ فردی را نباید از دسترسی به داده های ژنتیکی
خود منع کرد.

داده های ژنتیک و نمونه های بیولوژیک جمع آوری
شده، نباید برای هدف دیگری که با مفاد رضایت کسب
شده مغایرت دارد به کار گرفته شوند.

اگر ارتباط داده های ژنتیک انسانی با فرد به طور
برگشت ناپذیر قطع شده باشد، این داده ها را مشروط
به کسب مجوز کمیته ی اخلاق میتوان مورد استفاده
قرار داد.

دستاوردهای حاصل از پژوهش بر داده‌های ژنتیکی انسانی باید در اختیار جامعه قرار گیرد.

مطالعه بر روی ژنوم انسانی در شکل طبیعی آن نباید منجر به کسب منافع انحصاری فردی شود.

تشخیص ژنتیکی پیش از تولد باید تنها در صورتی انجام شود که برای سلامت جنین یا مادر سودمند باشد.