



جمهوری اسلامی ایران
Islamic Republic of Iran
سازمان ملی استاندارد ایران

Iranian National Standardization Organization



استاندارد ملی ایران

۱۱۲۳۰-۱

تجدید نظر اول

۱۳۹۵

INSO
11230-1

1st. Revision
2017

Identical with
ISO 22442-1:
2015

کاربرد بافت های دامی و مشتقات آن ها

در تجهیزات پزشکی -

قسمت ۱: کاربرد مدیریت خطر

Medical devices utilizing animal
tissues and their derivatives -
Part 1: Application of risk
management

ICS:11.100.20

استاندارد ملی ایران شماره ۱-۱۱۲۳۰ (تجدید نظر اول): سال ۱۳۹۵

سازمان ملی استاندارد ایران

تهران، ضلع جنوب غربی میدان ونک، خیابان ولیعصر، پلاک ۲۵۹۲

صندوق پستی: ۶۱۳۹-۱۴۱۵۵ تهران- ایران

تلفن: ۵-۸۸۸۷۹۴۶۱

دورنگار: ۸۸۸۸۷۰۸۰ و ۸۸۸۸۷۱۰۳

کرج، شهر صنعتی، میدان استاندارد

صندوق پستی: ۱۶۳-۳۱۵۸۵ کرج- ایران

تلفن: ۸-۳۲۸۰۶۰۳۱ (۰۲۶)

دورنگار: ۳۲۸۰۸۱۱۴ (۰۲۶)

رایانامه: standard@isiri.org.ir

وبگاه: <http://www.isiri.gov.ir>

Iranian National Standardization Organization (INSO)

No.1294 Valiasr Ave., South western corner of Vanak Sq., Tehran, Iran

P. O. Box: 14155-6139, Tehran, Iran

Tel: + 98 (21) 88879461-5

Fax: + 98 (21) 88887080, 88887103

Standard Square, Karaj, Iran

P.O. Box: 31585-163, Karaj, Iran

Tel: + 98 (26) 32806031-8

Fax: + 98 (26) 32808114

Email: standard@isiri.org.ir

Website: <http://www.isiri.gov.ir>

به نام خدا

آشنایی با سازمان ملی استاندارد ایران

سازمان ملی استاندارد ایران به موجب بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱ تنها مرجع رسمی کشور است که وظیفه تعیین، تدوین و نشر استانداردهای ملی (رسمی) ایران را به عهده دارد.

تدوین استاندارد در حوزه‌های مختلف در کمیسیون‌های فنی مرکب از کارشناسان سازمان، صاحب‌نظران مراکز و مؤسسات علمی، پژوهشی، تولیدی و اقتصادی آگاه و مرتبط انجام می‌شود و کوششی همگام با مصالح ملی و با توجه به شرایط تولیدی، فناوری و تجاری است که از مشارکت آگاهانه و منصفانه صاحبان حق و نفع، شامل تولیدکنندگان، مصرف‌کنندگان، صادرکنندگان و واردکنندگان، مراکز علمی و تخصصی، نهادها، سازمان‌های دولتی و غیردولتی حاصل می‌شود. پیش‌نویس استانداردهای ملی ایران برای نظرخواهی به مراجع ذی‌نفع و اعضای کمیسیون‌های مربوط ارسال می‌شود و پس از دریافت نظرها و پیشنهادهای در کمیته ملی مرتبط با آن رشته طرح و در صورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی (رسمی) ایران چاپ و منتشر می‌شود.

پیش‌نویس استانداردهایی که مؤسسات و سازمان‌های علاقه‌مند و ذی‌صلاح نیز با رعایت ضوابط تعیین شده تهیه می‌کنند در کمیته ملی طرح، بررسی و در صورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی ایران چاپ و منتشر می‌شود. بدین ترتیب، استانداردهایی ملی تلقی می‌شود که بر اساس مقررات استاندارد ملی ایران شماره ۵ تدوین و در کمیته ملی استاندارد مربوط که در سازمان ملی استاندارد ایران تشکیل می‌شود به تصویب رسیده باشد.

سازمان ملی استاندارد ایران از اعضای اصلی سازمان بین‌المللی استاندارد (ISO)^۱، کمیسیون بین‌المللی الکتروتکنیک (IEC)^۲ و سازمان بین‌المللی اندازه‌شناسی قانونی (OIML)^۳ است و به عنوان تنها رابط^۴ کمیسیون کدکس غذایی (CAC)^۵ در کشور فعالیت می‌کند. در تدوین استانداردهای ملی ایران ضمن توجه به شرایط کلی و نیازمندی‌های خاص کشور، از آخرین پیشرفت‌های علمی، فنی و صنعتی جهان و استانداردهای بین‌المللی بهره‌گیری می‌شود.

سازمان ملی استاندارد ایران می‌تواند با رعایت موازین پیش‌بینی شده در قانون، برای حمایت از مصرف‌کنندگان، حفظ سلامت و ایمنی فردی و عمومی، حصول اطمینان از کیفیت محصولات و ملاحظات زیست‌محیطی و اقتصادی، اجرای بعضی از استانداردهای ملی ایران را برای محصولات تولیدی داخل کشور و/یا اقلام وارداتی، با تصویب شورای عالی استاندارد، اجباری کند. سازمان می‌تواند به منظور حفظ بازارهای بین‌المللی برای محصولات کشور، اجرای استانداردهای کالاهای صادراتی و درجه‌بندی آن را اجباری کند. همچنین برای اطمینان بخشیدن به استفاده‌کنندگان از خدمات سازمان‌ها و مؤسسات فعال در زمینه مشاوره، آموزش، بازرسی، ممیزی و صدور گواهی سیستم‌های مدیریت کیفیت و مدیریت زیست‌محیطی، آزمایشگاه‌ها و مراکز واسنجی (کالیبراسیون) وسایل سنجش، سازمان ملی استاندارد این‌گونه سازمان‌ها و مؤسسات را بر اساس ضوابط نظام تأیید صلاحیت ایران ارزیابی می‌کند و در صورت احراز شرایط لازم، گواهینامه تأیید صلاحیت به آن‌ها اعطا و بر عملکرد آن‌ها نظارت می‌کند. ترویج دستگاه بین‌المللی یکاها، واسنجی وسایل سنجش، تعیین عیار فلزات گرانبها و انجام تحقیقات کاربردی برای ارتقای سطح استانداردهای ملی ایران از دیگر وظایف این سازمان است.

1- International Organization for Standardization

2- International Electrotechnical Commission

3- International Organization for Legal Metrology (Organisation Internationale de Metrologie Legals)

4- Contact point

5- Codex Alimentarius Commission

کمیسیون فنی تدوین استاندارد

«کاربرد بافت های دامی و مشتقات آن ها در تجهیزات پزشکی -

قسمت ۱: کاربرد مدیریت خطر»

(تجدید نظر اول)

سمت و/یا محل اشتغال:

شرکت مددبخش زنجان

رئیس:

قادری نیا، پریش
(دکتری میکروب شناسی)

دبیر:

اداره کل استاندارد استان زنجان

حمزه لویی، میترا
(کارشناسی ارشد مهندسی کشاورزی-صنایع غذایی)

اعضا: (اسامی به ترتیب حروف الفبا)

اداره کل دامپزشکی استان زنجان

ابرا، حسین
(دکتری دامپزشکی)

شهرداری زنجان - سازمان کشتارگاه ها

اسکندری، حسن
(کاردانی دامپزشکی)

اداره کل دامپزشکی استان زنجان

باقری، فرنوش
(دکتری دامپزشکی)

دانشگاه علوم پزشکی زنجان

خاتمی، حامد
(کارشناسی ارشد مهندسی کشاورزی-صنایع غذایی)

اداره کل استاندارد استان زنجان

رضادوست، مهسا
(کارشناسی ارشد مهندسی کشاورزی-صنایع غذایی)

دانشگاه پیام نور قزوین

سالارفر، زهرا
(کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری)

اعضا: (اسامی به ترتیب حروف الفبا)

فتحی، سارا

(کارشناسی ارشد میکروبیولوژی)

قوامی، لاله

(کارشناسی ارشد بیوفیزیک)

ولی پور، کامیلا

(دکتری دامپزشکی)

سمت و/یا محل اشتغال:

اداره کل استاندارد استان زنجان

روزنامه همشهری

اداره کل دامپزشکی استان زنجان

ویراستار:

جعفری، لیلا

(کارشناسی فیزیک کاربردی)

اداره کل استاندارد استان زنجان

فهرست مندرجات

صفحه	عنوان
ز	پیش‌گفتار
۰	مقدمه
۱	۱ هدف و دامنه کاربرد
۲	۲ مراجع الزامی
۲	۳ اصطلاحات و تعاریف
۵	۴ مدیریت خطر
۵	۱-۴ کلیات
۶	۲-۴ تجزیه و تحلیل خطر
۸	۳-۴ ارزیابی خطر
۸	۴-۴ کنترل خطر
۱۰	۵-۴ ارزیابی خطر باقیمانده های قابل قبول
۱۰	۶-۴ مستند سازی
۱۱	پیوست الف (آگاهی دهنده) راهنمای کاربرد این استاندارد
۱۲	پیوست ب (آگاهی دهنده) نمایش گرافیکی بخشی از فرایندهای مدیریت خطر در ارتباط با تجهیزات پزشکی با منشا دامی
۱۴	پیوست پ (الزامی) الزامات خاص مدیریت خطر در زمینه عوامل TSE در برخی مواد با منشا دامی
۲۱	پیوست ت (آگاهی دهنده) اطلاعات مربوط به مدیریت خطر TSE

پیش‌گفتار

استاندارد « کاربرد بافت‌های دامی و مشتقات آن‌ها در تجهیزات پزشکی-قسمت ۱: کاربرد مدیریت خطر» که نخستین‌بار در سال ۱۳۸۷ تدوین و منتشر شد، بر اساس پیشنهادهای دریافتی و بررسی و تأیید کمیسیون‌های مربوط بر مبنای پذیرش استانداردهای بین‌المللی/منطقه‌ای به‌عنوان استاندارد ملی ایران به روش اشاره شده در مورد الف، بند ۷، استاندارد ملی ایران شماره ۵ برای نخستین بار مورد تجدیدنظر قرار گرفت و در چهارصد و چهل و هفتمین اجلاس کمیته ملی استاندارد میکروبیولوژی و بیولوژی مورخ ۱۳۹۵/۱۲/۱۰ تصویب شد. اینک این استاندارد به استناد بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱، به عنوان استاندارد ملی ایران منتشر می‌شود.

استانداردهای ملی ایران بر اساس استاندارد ملی ایران شماره ۵ (استانداردهای ملی ایران- ساختار و شیوه نگارش) تدوین می‌شوند. برای حفظ همگامی و هماهنگی با تحولات و پیشرفت‌های ملی و جهانی در زمینه صنایع، علوم و خدمات، استانداردهای ملی ایران در صورت لزوم تجدیدنظر خواهد شد و هر پیشنهادی که برای اصلاح و تکمیل این استانداردها ارائه شود، هنگام تجدیدنظر در کمیسیون فنی مربوط مورد توجه قرار خواهد گرفت. بنابراین، باید همواره از آخرین تجدیدنظر استانداردهای ملی ایران استفاده کرد.

این استاندارد جایگزین استاندارد ملی ایران شماره ۱-۱۱۲۳۰: سال ۱۳۸۷ می‌شود.

این استاندارد ملی بر مبنای پذیرش استاندارد بین‌المللی زیر به روش «معادل یکسان» تهیه و تدوین شده و شامل ترجمه تخصصی کامل متن آن به زبان فارسی می‌باشد و معادل یکسان استاندارد بین‌المللی مزبور است:

ISO 22442-1: 2015, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management

مقدمه

از بافت های دامی می توان در تجهیزات پزشکی استفاده کرد. بافت های دامی و مشتقات آن ها به دلیل ویژگی های عملکردی که نسبت به سایر مواد با منشا غیردامی دارند، در طراحی و ساخت تجهیزات پزشکی استفاده می شوند. دامنه و مقدار مواد با منشا دامی در تجهیزات پزشکی متنوع است. این مواد می توانند به عنوان یک بخش اصلی (مانند دریچه های قلب گاو یا خوک، جایگزین استخوان برای استفاده در کاربردهای ارتوپدی یا دندان سازی، تجهیزات هموستاتیک) یا به عنوان محصول روکشی یا پوشش دهنده (مانند کلاژن، ژلاتین و هپارین) و یا به عنوان بخشی از فرایند تولید (مانند اولئات و استرها که هر دو مشتقات چربی می باشد، سرم جنین گوساله ، آنزیم ها و محیط های کشت) مورد استفاده قرار گیرند.

استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ استاندارد جامعی است که فرایندی را برای شناسایی خطر و موقعیت های خطرناک تولید برای تولیدکننده تجهیزات پزشکی بیان می کند و شامل تخمین و ارزیابی خطرات مربوط، کنترل خطرات و حفظ آثار کنترل در طول چرخه می باشد. این استاندارد الزامات و راهنمایی های بیشتری را برای ارزیابی تجهیزات پزشکی تولید شده از بافت های دامی و مشتقات غیرزنده آن ها بیان می کند. توجه به نکات زیر در مورد این استاندارد ضروری است.

این استاندارد تجهیزات پزشکی کاشتنی را پوشش می دهد مانند پمپ های تزریق کاشتنی.

این استاندارد در مورد تجهیزات پزشکی تشخیصی کاربرد ندارد.

این استاندارد فقط به همراه استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ به کار رفته و به تنهایی قابلیت اجرا ندارد.

این استاندارد الزاماتی را بیان می کند که باید به طور کامل انجام شوند. راهنمایی های ارائه شده در پیوست ها الزامی نبوده و حاوی فهرست واریسی نمی باشند.

این استاندارد یک قسمت از مجموعه استانداردهای ملی ایران شماره ۱۱۲۳۰ می باشد.

کاربرد بافت های دامی و مشتقات آن ها در تجهیزات پزشکی - قسمت ۱: کاربرد مدیریت خطر

۱ هدف و دامنه کاربرد

هدف از تدوین این استاندارد تعیین فرایند شناسایی خطرات و موقعیت های خطرناک مرتبط با کاربرد این دسته از تجهیزات، تخمین و ارزیابی آثار ناشی از خطرات به منظور کنترل و حفظ آثار کنترل خطرات همراه با استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ می باشد. این استاندارد در مورد تجهیزات پزشکی به جز تجهیزات تشخیصی در محیط های آزمایشگاهی به کار می رود که در تولید آن ها از مواد با منشا دامی غیر زنده کاربرد دارد.

به علاوه این استاندارد، فرایند تصمیم گیری در مورد خطر باقیمانده های قابل قبول (بر اساس تعریف ارائه شده در استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶) را با در نظر گرفتن منافع پزشکی این مواد و مقایسه آن ها با سایر جایگزین های در دسترس طرح ریزی می کند. این استاندارد الزامات و راهنمایی هایی را در زمینه مدیریت خطر متناسب با انواع خطرات تجهیزات پزشکی که در فرایند آن ها بافت های دامی و مشتقات آن ها به کار رفته است، فراهم می نماید. این خطرات شامل موضوع های زیر می باشند:

الف- آلودگی به وسیله باکتری ها، کپک ها و مخمرها؛

ب- آلودگی به وسیله ویروس ها؛

پ- آلودگی به وسیله عوامل ایجاد کننده بیماری اسفنجی مغزی قابل انتقال (TSE)؛

ت- موادی که به واکنش های ناخواسته تب زاء، ایمنی شناسی و سم شناسی واکنش نشان می دهند. انگل ها و دیگر موجودات بیماری زای طبقه بندی نشده نیز از این دسته می باشند.

این استاندارد حدود قابل قبول را شامل نمی شود. زیرا بسیار متعدد بوده و نمی تواند در قالب یک استاندارد ملی بیان شود به جز بخشی از مشتقات که در پیوست پ بیان شده است.

پیوست پ سطوح خطر قابل قبول عوامل TSE شامل مشتقات چربی، ذغال دامی، شیر و فراورده های شیری، مشتقات پشم و اسیدهای آمینه را بیان می کند.

این استاندارد شامل سیستم مدیریت کیفیت برای کنترل تمامی مراحل تولید تجهیزات پزشکی نمی باشد.

این استاندارد کاربرد بافت های انسانی را در تجهیزات پزشکی پوشش نمی دهد.

یادآوری ۱- برای تحقق این استاندارد در طول فرایند تولید، اجرای کامل سیستم مدیریت کیفیت لازم نیست. کنترل همه مراحل تولید تجهیزات پزشکی بر اساس استاندارد ISO 13485 انجام می گیرد.

یادآوری ۲- برای کسب اطلاع در زمینه کاربرد این استاندارد به پیوست الف مراجعه نمایید.

۲ مراجع الزامی

در مراجع زیر ضوابطی وجود دارد که در متن این استاندارد به صورت الزامی به آن‌ها ارجاع داده شده است. بدین ترتیب، آن ضوابط جزئی از این استاندارد محسوب می‌شوند.

در صورتی که به مرجعی با ذکر تاریخ انتشار ارجاع داده شده باشد، اصلاحیه‌ها و تجدیدنظرهای بعدی آن برای این استاندارد الزام‌آور نیست. در مورد مراجعی که بدون ذکر تاریخ انتشار به آن‌ها ارجاع داده شده است، همواره آخرین تجدیدنظر و اصلاحیه‌های بعدی برای این استاندارد الزام‌آور است.

استفاده از مراجع زیر برای کاربرد این استاندارد الزامی است:

۱-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ : سال ۱۳۸۶، وسایل پزشکی - کاربرد مدیریت ریسک در وسایل پزشکی

۲-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ : سال ۱۳۸۷، کاربرد بافت‌های دامی و مشتقات آن در تجهیزات پزشکی - قسمت دوم - اعمال نظارت بر منبع یابی، جمع‌آوری و جابجایی

۳-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۳-۱۱۲۳۰ : سال ۱۳۸۷، کاربرد بافت‌های دامی و مشتقات آن در تجهیزات پزشکی - قسمت سوم - کاربرد بافت‌های دامی و مشتقات آن در تجهیزات پزشکی - قسمت سوم: تایید حذف و یا غیر فعال سازی ویروس‌ها و عوامل TSE

2-4 ISO 10993-1:2009, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

۳ اصطلاحات و تعاریف

در این استاندارد علاوه بر اصطلاحات و تعاریف ارائه شده در استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶، اصطلاحات و تعاریف زیر نیز به کار می‌روند:

۱-۳

حیوان

Animal

به هر موجود مهره دار یا بی مهره (شامل دوزیستان، بندپایان مانند خرچنگ‌ها، پرنده‌گان، مرجان‌ها، ماهیان، خزندگان، نرم تنان و پستانداران به جز انسان) گفته می‌شود.

۲-۳

سلول

Cell

به کوچک ترین واحد سازمان یافته هر موجود زنده که توانایی زندگی مستقل و قابلیت تکثیر دارد، گفته می شود.

۳-۳

مشتق یا فراورده

Derivative

به محصولاتی که طی فرایند تولید از مواد دامی تهیه می شوند گفته می شود مانند اسید هیالورونیک، کلاژن، ژلاتین، آنتی بادی های منوکلونال، کیتوزان، آلبومین.

۴-۳

حذف

Elimination

به فرایندهای حذف و برداشت به منظور کاهش تعداد عوامل قابل انتقال گفته می شود.

یادآوری ۱- اثربخشی فرایندهای حذف ویروس ها و عوامل ایجاد کننده TSE باید به صورت محاسباتی و در قالب عوامل اختصاری بیان شود (مطابق بند پ-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۳-۱۱۲۳۰)

یادآوری ۲- فرایند حذف برای پیشگیری از عفونت و تکثیر عوامل قابل انتقال انجام می شود.

۵-۳

غیرفعال سازی

Inactivation

به فرایندی که طی آن احتمال ایجاد عفونت یا واکنش بیماری زایی عوامل عفونی کاهش پیدا می کند، گفته می شود.

یادآوری ۱- اثربخشی فرایندهای غیرفعال سازی ویروس ها و عوامل ایجاد کننده TSE باید به صورت محاسباتی و در قالب عوامل اختصاری بیان شود (مطابق بند پ-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۳-۱۱۲۳۰)

یادآوری ۲- فرایند غیرفعال سازی برای پیشگیری از عفونت و تکثیر عوامل قابل انتقال انجام می شود.

۶-۳

تجهیز پزشکی

Medical device

به هر گونه ابزار، وسیله، دستگاه، آلات، کاشتنی ها، مواد آزمایشگاهی واکنشگر یا تنظیم کننده ها، نرم افزار، مواد یا مصنوعات که برای رسیدن به یک یا چند هدف تعیین شده در زیر به صورت مجزا یا ترکیب با یکدیگر استفاده گردند، گفته می شود:

الف- تشخیص، پیشگیری، پایش، درمان یا تسکین بیماری؛

ب- تشخیص، پایش، درمان، تسکین یا ترمیم جراحی؛

پ- پژوهش، جایگزینی، اصلاح، پشتیبانی آناتومی یا پشتیبانی فیزیولوژیک؛

ت- پشتیبانی یا تداوم زندگی؛

ث- کنترل باروری؛

ج- ضد عفونی کردن وسایل پزشکی؛

چ- فراهم آوری اطلاعات با اهداف پزشکی به وسیله آزمایش بر روی نمونه های مشتق شده از بدن انسان و مواردی که عملکرد آن ها از نظر داروشناسی، ایمنی شناسی یا متابولیسم بر روی نمونه های گرفته شده از بافت های درونی یا جلدی بدن انسان موفقیت آمیز نبوده است.

یادآوری ۱- این تعریف توسط کارگروه هماهنگ سازی جهانی (GHTF)^۱ ارائه شده است.

یادآوری ۲- این تعریف برای وسایل تشخیصی آزمایشگاهی کاربرد ندارد.

۷-۳

غیر زنده

Non-viable

به اجسامی که قابلیت سوخت و ساز و تکثیر ندارند گفته می شود.

1- Global Harmonization Task Force

۸-۳

توافق نامه فنی

Technical agreement

به سند لازم الاجرا بین دو یا چند بخش گفته می شود که مسئولیت فراهم نمودن شرایط فنی را بیان می کند.

۹-۳

بافت

Tissue

به مجموعه ای از سلول های سازمان یافته و/یا اجزای خارج سلولی گفته می شود.

۱۰-۳

عوامل قابل انتقال

Transmissible agents

به باکتری، کپک، مخمر، انگل ها، ویروس ها، عوامل TSE و موجودات بیماری زای طبقه بندی نشده گفته می شود.

۴ مدیریت خطر

۱-۴ کلیات

تولیدکننده باید مواد با منشا دامی (شامل انتخاب گونه و بافت ها) را با توجه به خطر باقیمانده قابل قبول محاسبه تعادل بین خطرات و منافع مورد انتظار پزشکی و مقایسه آن با جایگزین های در دسترس استفاده نماید. برای این منظور الزامات استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ و بندهای ۴-۲ تا ۴-۵ این استاندارد به کار می رود. تحقق این الزامات باید توسط بازرسی تیم مدیریت خطر تصدیق گردد.

یادآوری- برای کسب اطلاعات بیشتر در مورد منافع پزشکی و آنالیز خطر/منافع به بند ت-۶ استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ مراجعه نمایید.

۲-۴ تجزیه و تحلیل خطر

۱-۲-۴ شناسایی ویژگی های کیفی و کمی به ایمنی تجهیزات پزشکی بستگی دارد.

۴-۲-۱-۱ آیا تجهیزات پزشکی با بدن بیمار یا سایر افراد تماس پیدا می کند؟

کمیت، ناحیه سطح تماس و نوع مواد در تماس با بافت ها یا مایعات بدن باید با همان دقتی که در مورد بافت ها و مایعات بدن در نظر گرفته می شود، در آنالیز خطر مشخص شوند. بند ۳-۷ پیوست راهنمایی هایی را در مورد عوامل TSE بیان می کند.

یادآوری ۱ - تجهیزات پزشکی مانند کفش های ارتوپدی یا ترکیباتی مانند بند چرمی در تماس با پوست خطر عفونت اندکی را نشان می دهند.

یادآوری ۲ - مقدار مواد در تماس با بدن یکی از عوامل موثر در تولیدات زیست محیطی می باشد. برای ارزیابی برخی از این اثرات به استاندارد ISO 10993 مراجعه نمایید.

یادآوری ۳ - ساختار بافت های دامی فراوری شده در طی فرایند غیرفعال سازی یا حذف عوامل منتقل شونده می تواند تغییر کند و تداوم زندگی سلول ها نیز تحت تاثیر ساختار بافت و مشتقات فراوری شده می باشد.

۴-۲-۱-۲ چه مواد یا ترکیباتی در ساخت یا استفاده در کنار تجهیزات پزشکی مورد استفاده قرار می گیرند؟

عوامل زیر در مورد مواد به کار رفته در ساخت تجهیزات پزشکی باید مشخص شوند:

الف- در صورت استفاده از مواد دامی زنده در ساخت تجهیز پزشکی، تایید عدم وجود مواد زنده در محصول نهایی؛

ب- در نظر گرفتن استفاده از هر بافت حیوانی و مشتقات آن؛

پ- منبع جغرافیایی، گونه، سن و تغذیه دام (شامل تغذیه دام از پروتئین های حیوانی)؛

ت- کنترل دامپزشکی، شرایطی که تحت آن مواد دامی بازیافت شده، احتمال ایجاد آلودگی های جانبی؛

ث- نوع و منبع آناتومی بافت؛

ج- فرایندهای تولید، به ویژه اگر در آن فرایند از بیش از یک نوع ماده دامی استفاده شده باشد؛

چ- ماهیت مواد مورد استفاده در تجهیزات پزشکی (مانند بافت سالم و مشتقات با درجه خلوص بالا)؛

ح- روش به کارگیری یا تلفیق تجهیزات پزشکی.

در مورد تجهیزات پزشکی که از چندین جز متفاوت (از نظر نوع، ماهیت و بافت) یا از گونه های مختلف با روش های مختلف تهیه شده اند، هر کدام از اجزا باید به طور مجزا آنالیز شوند.

۳-۱-۲-۴ آیا تجهیز تهیه شده سترون است؟ آیا عمل سترون سازی توسط شخص کاربر یا دیگر کنترل کننده های میکروبی انجام می شود؟

ماهیت بیولوژیک بافت های دامی و مشتقات آن ها، تنوع بار باکتریایی، مخمر و کپک مواد دامی باید تخمین زده شود.

یادآوری - به استاندارد ملی ایران ۱۶۶۸۳ و استاندارد ISO 10993-1 مراجعه نمایید.

۴-۱-۲-۴ آیا محصولات ناخواسته حضور دارند؟

امکان حضور محصولات سمی باقیمانده ناشی از فرایند تولید مورد استفاده یا تغییر در محصولات باید با توجه به ویژگی های فیزیکی (مانند تخلخل و ناهماهنگی) و ترکیب شیمیایی بافت های حیوانی و مشتقات آن ها مشخص شود.

یادآوری - به بخش های ۱، ۹، ۱۷، ۱۸ و ۱۹ استاندارد ISO 10993 مراجعه نمایید.

۲-۲-۴ شناسایی خطرات و موقعیت های پرمخاطره

خطرات محتمل در رابطه با بافت های دامی و مشتقات آن ها باید شناسایی و مستند شوند. همچنین باید توجه ویژه ای به خطرات احتمالی ناشی از دریافت بافت های دامی و مشتقات آن نمود. مانند موارد زیر:

الف- امکان ایجاد آلودگی به وسیله عوامل قابل انتقال، حساسیت آن ها در طی فرایند های حذف یا غیرفعال سازی؛

ب- امکان ایجاد آلودگی در مواد نهایی و بروز واکنش های ناخواسته تب زاء، ایمنی و سم شناسی؛

پ- امکان ایجاد آلودگی توسط خود مواد نهایی و موجب بروز واکنش های ناخواسته تب زاء، ایمنی و سم شناسی.

۳-۴ ارزیابی خطر

تمامی خطرات شناسایی شده باید مطابق استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ مورد ارزیابی قرار گیرند. ایمنی زیست محیطی نیز باید بر اساس استاندارد ISO 10993-1 مورد بررسی قرار گیرد. ارزیابی خطر عوامل قابل

انتقال باید به طور کلی جداگانه و متناسب با تعداد عوامل بررسی شوند. طبقات اصلی خطر در پیوست ب مشخص شده است. با در نظر گرفتن خطر عوامل TSE الزامات کامل مطابق پیوست پ، برای آن دسته از مواد دامی که می توانند خطرناک باشند، مورد پذیرش قرار می گیرند.

یادآوری- پیوست پ شامل معیارهای ارزیابی و کنترل خطر می باشد.

۴-۴ کنترل خطر

۱-۴-۴ کلیات

شاخص های کنترل خطر باید مستند بوده و تأیید شوند. بازبینی در فرایند مدیریت خطر مطابق پیوست ب این استاندارد انجام می شود. اگر علاوه بر موارد نوشته شده خطرات دیگری شناسایی شوند، تولیدکننده تجهیزات پزشکی باید سایر استاندارد های مربوطه و راه حل های لازم را انتخاب نماید. این تصمیم گیری باید ثبت و نگهداری شود.

۲-۴-۴ کنترل خطر ویروس ها و عوامل TSE

کنترل خطر باید به طور جداگانه برای خطرهای مربوط به گروه های مختلف ویروس ها و عوامل TSE انجام گردد. بعد از تعریف طبقه بندی برای محصول، تولیدکننده تجهیزات پزشکی باید الزامات استانداردهای ملی شماره ۲-۱۱۲۳۰ و ۳-۱۱۲۳۰ را برآورده نماید. به جز در موارد زیر:

الف- تولیدکننده نمی تواند گونه های دامی را به طور کامل با الزامات استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ مطابقت دهد.

ب- فرایند غیرفعال سازی مطابق با استاندارد ملی ایران شماره ۳-۱۱۲۳۰ انجام گرفته و باعث افت غیرقابل انتظاری شده است.

همان طور که در پیوست پ مشخص شده است مشتقات چربی، ذغال دامی و اسیدهای آمینه از نظر خطر عوامل TSE قابل قبول هستند، با این وجود باید در طول فرایند و بدون در نظر گرفتن منبع یابی، خطر ویروس ها نیز مورد توجه قرار گیرد.

در مورد عوامل TSE، سنجش های کنترل خطر باید مطابق پیوست پ در مورد مواد دامی خاص استفاده شوند. اگر تولید کننده از هرگونه الزام نامناسب استفاده نماید، دلیل آن باید ثبت و نگهداری شود.

چنانچه تولید کننده نتواند الزامات استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ را در مورد گونه های دامی رعایت نماید، باید اثبات کند غیرفعال سازی عوامل قابل انتقال مطابق استاندارد ملی ایران شماره ۳-۱۱۲۳۰ ارزیابی شده و خطر تا سطح قابل قبولی کاهش یافته است.

یادآوری- ضوابط و اصول مرتبط با اندازه گیری خطرات TSE در پیوست آمده است. پیوست شامل اطلاعات مربوط به اندازه گیری کنترل خطر می باشد.

۳-۴-۴ کنترل خطر در سایر موقعیت های پرمخاطره

کنترل خطر مربوط به باکتری، کپک و مخمرها مانند واکنش های ناخواسته تب زا، ایمنی و سم شناسی باید مطابق استانداردهای موجود انجام شود. همان گونه که در پیوست پ مشخص شده است مشتقات چربی، ذغال دامی و اسیدهای آمینه از نظر خطر عوامل TSE قابل قبول هستند. با این وجود باید در طول فرایند و بدون در نظر گرفتن منبع یابی، از نظر خطر باکتری، کپک و مخمرها مورد توجه قرار گیرند. تولید کننده باید به منظور شناخت کیفی و کمی ظرفیت های میکروبیولوژی اولیه مواد دامی که در تولید تجهیزات پزشکی کاربرد دارند، مطالعات میکروب شناسی خود را به صورت ادواری انجام دهد.

یادآوری- استانداردهای مربوطه عبارتند از:

الف) استانداردهای ISO 11135، ISO 11137-1، ISO 13408، ISO 14160، ISO 14937، ISO 17664، ISO 17665-1 که مرتبط با باکتری ها، کپک ها و مخمرها هستند.

ب) تمامی بخش های استاندارد ISO 10993 که در مورد مدیریت خطر واکنش های ناخواسته تب زا، ایمنی و سم شناسی می توانند مورد استفاده قرار گیرند.

برای اطلاع از کاربرد این استانداردها به پیوست ب مراجعه نمایید.

۴-۴-۴ ارزیابی خطر باقیمانده ها

۱-۴-۴-۴ کلیات

برای هر خطر باید ارزیابی خطر باقیمانده انجام گیرد.

۲-۴-۴-۴ خطر TSE

خطر عوامل TSE با در نظر گرفتن وجود مواد جایگزین بر اساس دو معیار زیر قابل توجیه است:
الف) ارزیابی خطر باقیمانده نشان می دهد که خطر TSE در حد قابل قبولی کنترل شده است.
ب) منافع پزشکی در استفاده از تجهیزات، بیشتر از خطر باقیمانده برآورد شده باشد.

یادآوری- راهنمایی های ارائه شده در پیوست ت درمورد عوامل TSE نیز قابل اجرا می باشد. پذیرش می تواند بر اساس الزامات شرح داده شده برای بعضی از مواد دامی مندرج در پیوست پ یا الزامات مرتبط با منبع یابی، جمع آوری و جابه جایی مواد با منشا گاوی مطابق پیوست الف استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ انجام گیرد.

ارزیابی خطر باقیمانده TSE مطابق پیوست پ این استاندارد انجام می گیرد. بعضی از فرآورده ها مانند مشتقات چربی، ذغال دامی و اسیدهای آمینه که مطابق شرایط بیان شده در پیوست پ تولید شده اند از نظر وجود خطر باقیمانده TSE بررسی می شوند. در صورتی که خطر TSE در سطح قابل قبول (سطحی از خطر که کاربر مواد دامی یا دریافت کننده تجهیزات پزشکی در معرض آن قرار دارند) قابل کنترل نباشد، و منافع پزشکی و امکان تولید برابر باشند، خطر کلی قابل قبول تشخیص داده می شود.

۴-۵ ارزیابی خطر باقیمانده های قابل قبول

۴-۵-۱ کلیات

ارزیابی خطر باقیمانده های قابل قبول باید با در نظر گرفتن خطر باقیمانده پس از اجرای اندازه گیری های کنترل خطر و منافع مورد انتظار پزشکی در مقایسه با جایگزین های در دسترس انجام شود. جایی که خطر باقیمانده با در نظر گرفتن عوامل قابل انتقال آلودگی وجود دارد، ارزیابی باید خطرات و منافع پزشکی را با کار بردن روش های زیر در نظر بگیرد:

الف- استفاده از مواد جایگزین که خطر آلودگی با عوامل قابل انتقال را ندارند مانند مواد مصنوعی، مواد به دست آمده از سایر گونه های حیوانات یا مواد با منشا انسانی و
ب- استفاده از تمام محصولات جایگزین برای رسیدن به اهداف مشترک

۴-۵-۲ مستند سازی

معیارهای پذیرش خطر باید در پرونده مدیریت خطر مستند شوند.

۴-۶ سیستم اطلاعات تولید و پس از تولید

تولید کنندگان باید اطمینان حاصل کنند که سیستم به کار رفته، تغییرات ایجاد شده در مورد بیماری های مشترک بین دام و انسان را در منابع دامی منتخب شناسایی می کند.

پیوست الف

(آگاهی دهنده)

راهنمای کاربرد این استاندارد

الف-۱ کلیات

در هر جای این استاندارد که عبارت مشخص شده آمده است، کاربر باید با در نظر گرفتن کنترل خطر و تصدیق مدیریت خطر گزارش دلیل عدم اقدام را ارائه دهد.

الف-۲ کاربرد مواد با منشا دامی

این استاندارد در موارد زیر کاربرد دارد:

الف- دریچه های قلب خوک، استخوان های گاو، رباط های گاو، بافت های پیوندی اطراف قلب گاو؛
ب- مشتقات بافت های دامی مانند سولفات کندرویتین به دست آمده از کوسه و کلاژن به دست آمده از پوست، خون و سرم دامی؛

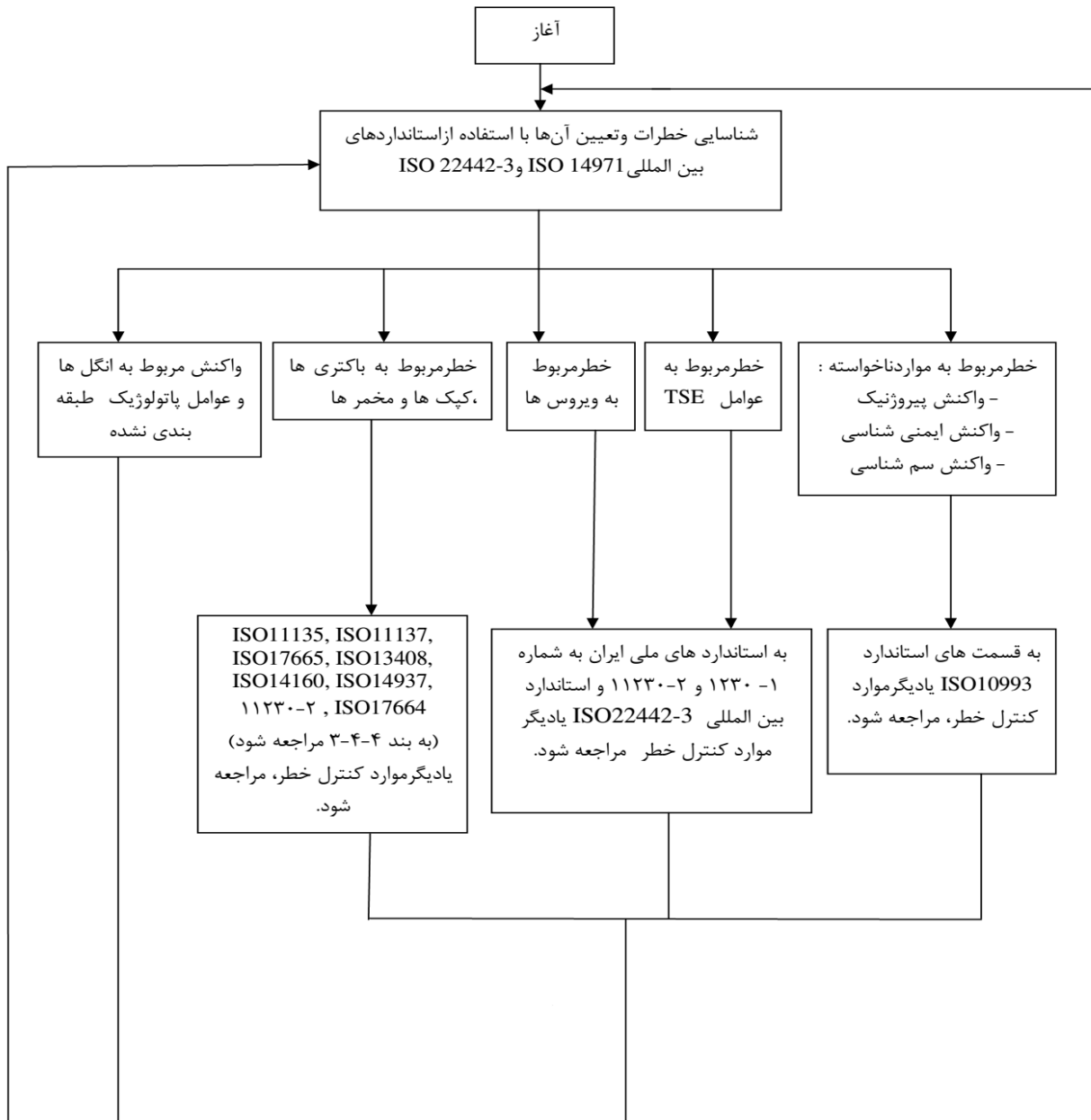
پ- مواد تولید شده در داخل سلول زنده دامی مانند آنتی بادی های مورد استفاده در فرایندهای تولید؛
ت- مواد اولیه مانند آلبومین سرم گاو، آنزیم ها و محیط های کشت شامل مواردی که در تهیه بانک های سلولی^۱ که در تولید اسید هیالورونیک استفاده می شوند.

الف-۳ کاربرد مواد تهیه شده از عناصر دست سوم

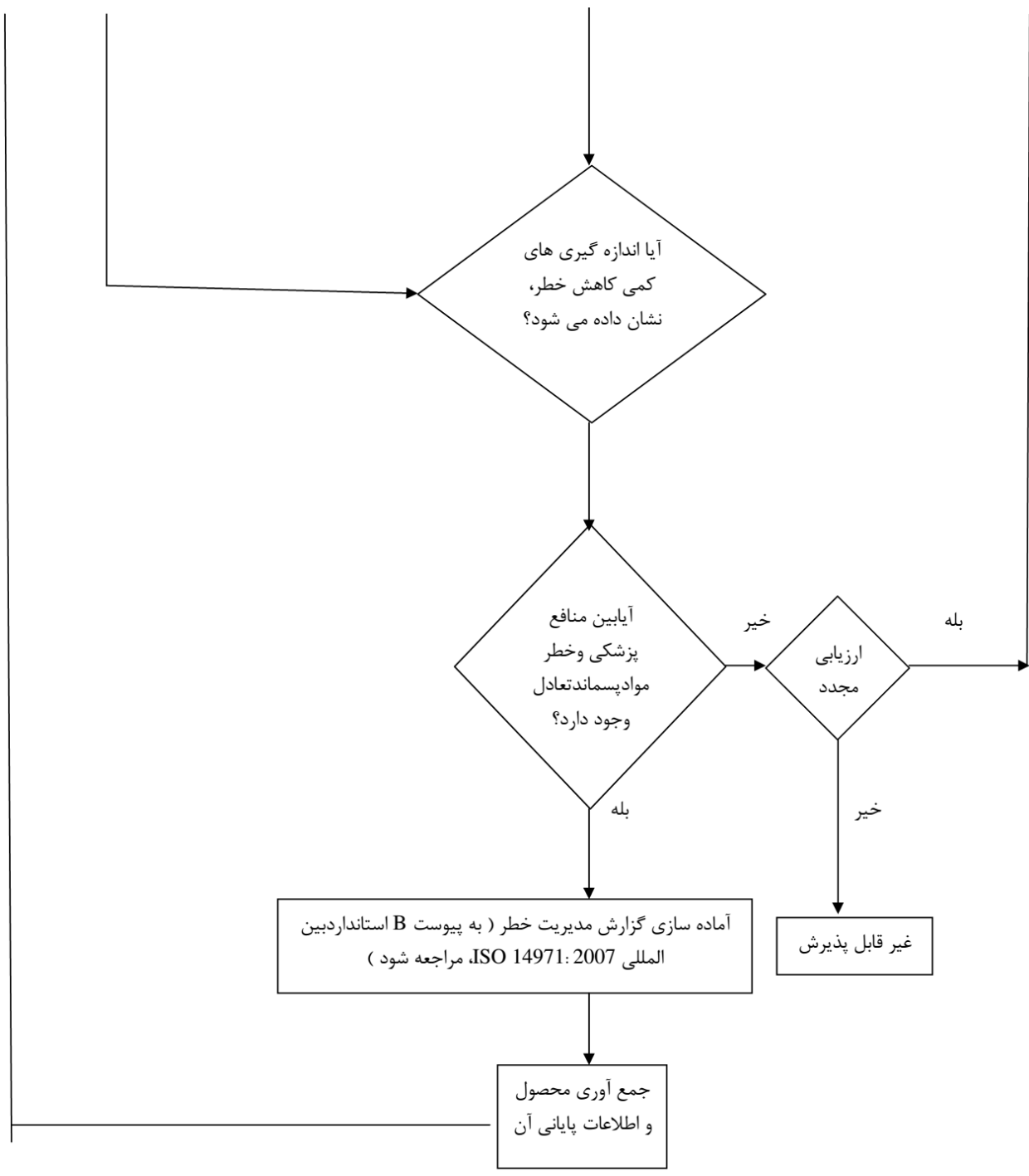
این استاندارد در زمانی که مواد مورد استفاده در تولید تجهیزات پزشکی از منابع دامی دست سوم بوده یا توسط سومین رده پیمانکاران تولید تهیه شوند، کاربرد دارد. برای مثال می توان به ژلاتین تهیه شده از پوست یا استخوان دام اشاره کرد. تولیدکنندگان تجهیزات پزشکی با توجه به خطرات مرتبط با کاربرد این مواد، باید از تهیه کنندگان مواد اولیه مجوزهای لازم را دریافت کنند تا الزامات مورد نیاز این استاندارد در تشخیص مناسب بودن مواد دامی به کار برده شده، تحقق یابد یا این که دیدگاه دیگری اعمال شود. اطلاعات به دست آمده در گزارش مدیریت خطر مربوط به تجهیزات پزشکی باید به نحو مقتضی ثبت شود، اما ممکن است بر حسب اطلاعات ارائه شده توسط پیمانکار سوم نیاز به متمم داشته باشد.

پیوست ب
(آگاهی دهنده)

نمایش تصویری بخشی از فرایندهای مدیریت خطر در ارتباط با تجهیزات پزشکی با منشا دامی این نمودار بخشی از فرایند مدیریت خطر مطابق با استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ می باشد. فرایندهای مدیریت خطر باید همه خطرات مرتبط که در این نمودار مشخص شده است را مشخص و کنترل نماید.



شکل ب-۱- نمایش تصویری بخشی از فرایند مدیریت خطر



شکل ب-۱- نمایش تصویری بخشی از فرایند مدیریت خطر (ادامه)

پیوست پ

(الزامی)

الزامات خاص مدیریت خطر در زمینه عوامل TSE در برخی مواد با منشا دامی

پ-۱ کلیات

الزامات این پیوست، تعهدی برای رفع خطر عوامل TSE ایجاد نمی کند (مطابق بند ۴ این استاندارد). بخش فرایندهای مدیریت و تشخیص خطر در استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶ توصیف شده است. مدیریت خطر را می توان در مراحل منبع یابی، فراوری یا ترکیبی از هر دو مشخص کرد. مشتقات چربی، ذغال دامی و اسیدهای آمینه در طی فرایند تولید می توانند از نظر عوامل TSE خطرناک باشند، در حالی که منبع تولید آن ها خیلی خطرناک نیست.

پیوست الف استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ شامل اطلاعات بیشتری در مورد شرایط مناسب کاربرد این استاندارد برای مواد با منشا گاوی می باشد. به منظور تحقق کامل الزامات این استاندارد نیاز است یک توافقنامه فنی بین تولیدکننده تجهیزات پزشکی و تهیه کننده مواد و مشتقات دامی منعقد شود (به بند ۶ استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ مراجعه نمایید).

پ-۲ کلاژن

کلاژن یک پروتئین رشته ای از بافت همبند پستانداران است. به منظور مستند سازی تطبیق سیستم تولید کلاژن با این استاندارد، باید مدارکی فراهم گردد که نشان دهد شرایط نوشته شده در این پیوست محقق شده است. موارد زیر هنگامی که شرایط مدیریت خطر توسط این استاندارد محقق گردید، مدنظر قرار می گیرد:

الف- برای تولید کلاژن از استخوان، استخوان باید از کشورهایی تهیه شود که در معرض کمترین احتمال بیماری جنون گاوی (BSE) قرار دارند که این امر با مراجعه به سایر سنجش های کاربردی کنترل خطر تایید می شود. (به پیوست الف استاندارد شماره ۲-۱۱۲۳۰ مراجعه شود). استخوان نباید از کشورهایی تهیه شود که آلودگی جنون گاوی به میزان زیادی در آن کشورها تایید شده است. مگر از گله هایی با خطر پایین مطابق با استاندارد ملی به شماره ۲-۱۱۲۳۰.

ب- شرایط ویژه تولید ژلاتین برای تولید کلاژن از استخوان نیز قابل استفاده است.

پ- کلاژن تولید شده از پوست و بافت های پوستی به طور معمول در معرض خطر عوامل TSE قرار دارد. بنابراین باید در طول فرایند تولید از بروز آلودگی متقاطع با موادی که به طور بالقوه عفونت زا هستند مانند بافت های عصبی مرکزی پرهیز شود.

به منظور اثبات تطبیق سیستم تولید با الزامات این استاندارد، لازم است سنجش هایی که از بروز آلودگی متقاطع جلوگیری می کند (مطابق استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰) با سنجش هایی که در توافقنامه فنی بین تهیه کننده کلاژن و تولیدکننده تجهیزات و وسایل پزشکی قید گردیده است، ادغام شوند. کلاژن باید از دام هایی تهیه شود که برای مصارف انسانی مجاز اعلام شده اند (به استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ مراجعه نمایید).

کشورهای منبع در معرض کمترین بیماری BSE باید به شرح زیر قلمداد گردند. کشورهایی که در معرض ناچیز^{۳،۲،۱} بیماری هستند یا کشورهایی که در فهرست (APHIS)^۴ هستند. همچنین می توان دام را از گله های کم خطر تهیه کرد مطابق استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰. کشورهای منبع با بیماری BSE محدود شده باید به شرح زیر قلمداد گردند. مانند کشورهایی که بیماری BSE در آن ها کنترل شده است.

پ-۳ ژلاتین مشتق شده از پوست و استخوان

پ-۳-۱ کلیات

ژلاتین یک پروتئین طبیعی قابل حل در آب در اشکال ژله ای و غیرژله ای است که از هیدرولیز ناقص کلاژن تهیه شده از استخوان، جلد و پوست، زردپی و رباط دام ها به دست می آید. برای تحقق شرایط نوشته شده در این استاندارد باید الزامات مرتبط که در این پیوست بیان شده است اجرا گردد. ژلاتین باید از دام هایی تهیه شود که برای مصارف انسانی مجاز اعلام شده اند. زمانی کنترل و ارزیابی خطر تحت شرایط این استاندارد محقق می گردد که زیربندهای ۳-۲ تا ۴-۳ پیوست مدنظر قرار گیرد.

پ-۳-۲ پوست به عنوان ماده اولیه تولید ژلاتین

دانش امروز نشان می دهد پوست به عنوان منبع تهیه و تولید ژلاتین در مقایسه با استخوان ایمن تر می باشد. ژلاتین تولید شده از پوست معمولاً به مقدار قابل توجهی در معرض خطر عوامل TSE قرار نمی گیرد به شرط آن که در زمان تولید از بروز آلودگی متقاطع به وسیله موادی که به طور بالقوه عفونت زا هستند مانند بافت های عصبی مرکزی پرهیز شود.

۱- سازمان جهانی سلامت دام (OIE) فهرستی از کشورهای اعضای اتحادیه تشخیص موقعیت های خطر BSE کنترل شده منتشر کرده است که در وب سایت به نشانی زیر در دسترس است.

<http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/official-disease-status/bse/list-of-bse-risk-status/>

۲- مجمع اروپایی مدارکی را در مورد جغرافیای خطر BSE برای تعدادی از کشورها منتشر کرده است که در وب سایت کمیته علمی مجمع اروپایی به نشانی زیر در دسترس است.

<http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/outcome-en.html>

۳- سازمان EFSA فهرستی ارائه کرده است که در نشانی زیر قابل رویت است

<http://www.efsa.europa.eu/en/topics.htm>

۴ - سرویس بازرسی سلامت حیوانات و گیاهان فهرستی منتشر کرده است که در آدرس زیر قابل رویت است

<http://www.aphis.usda.gov/wps/portal/aphis/home/>

به منظور اثبات تطبیق سیستم تولید با الزامات این استاندارد، لازم است سنجش هایی که از بروز آلودگی متقاطع جلوگیری می کند (مطابق استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰) با سنجش هایی که در توافقنامه فنی بین تهیه کننده ژلاتین و تولیدکننده تجهیزات و وسایل پزشکی قید گردیده است، ادغام شوند.

پ-۳-۳ استخوان به عنوان ماده اولیه تولید ژلاتین

در جایی که استخوان برای تولید ژلاتین مورد استفاده قرار میگیرد، کیفیت مواد اولیه اولین عاملی است که سلامت محصول نهایی را تضمین می کند. بنابراین موارد زیر باید مورد توجه قرار گیرند:

۱- با توجه به قوانین ملی، استخوان باید از کشورهایی تهیه شود که در معرض حداقل بیماری جنون گاوی باشند یا این که این بیماری در آن کشورها محدود شده باشد. استخوان نباید از کشورهایی تهیه شود که BSE در آن ها در حد زیادی تایید شده است مگر این که از گله های کم خطر باشند مطابق استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰.

۲- جمجمه و نخاع باید از استخوان (به عنوان منبع و ماده اولیه) جدا شوند و سن دام مطابق قوانین و مقررات جهانی در نظر گرفته شود.

۳- مهره باید از استخوان (به عنوان منبع و ماده اولیه) جدا شده و گاو با هر سنی از کشورهایی که مواجهه محدود با BSE دارند، وارد شود.

پ-۳-۴ روش های تولید

هیچ اولویت ویژه ای در شرایط تولید مورد نیاز برای ژلاتین مطرح نیست به شرط این که از بروز آلودگی های متقاطع در طی منبع یابی و تولید ژلاتین از پوست پرهیز شود (به بند ۳-۲ این پیوست مراجعه نمایید). هنگامی که از استخوان به عنوان ماده آغازین تولید ژلاتین استفاده می شود یکی از روش های زیر کاربرد دارد:

- اگرچه فرایند استخراج قلیایی (از ابتدا تا پایان) ظرفیت حذف یا غیرفعال سازی کمتری از عوامل عفونی را در مقایسه با فرایند اسیدی نشان می دهد، اما روش های اسیدی و قلیایی هر دو در تولید ژلاتین عملکرد یکسانی دارند. مطالعات نشان داده است که با افزودن قلیای اضافی به اوسئین به عنوان ماده اصلی استخوان (pH برابر ۱۳ به مدت یک ساعت) ظرفیت غیرفعال سازی و حذف عوامل TSE در فرایند تولید به فرایند اسیدی را افزایش می دهد.

- در روش استفاده از محلول قلیایی، استخوان ها کاملاً خرد می شوند. با استفاده از آب داغ چربی زدوده می شود. سپس با اسید هیدروکلریک رقیق به مدت حداقل دو روز، اوسئین از مواد معدنی زدوده می شود. در مرحله بعد در محلول قلیای اشباع آهک (pH حداقل ۱۲/۵) به مدت حداقل بیست روز قرار می گیرند. سپس ژلاتین استخراج شده شسته، تصفیه و تغلیظ می شود. در این مرحله تیمار حرارتی سریع با دمای °C ۱۳۸ تا ۱۴۰ درجه سلسیوس انجام می گیرد. استخوان های گاو ممکن است تحت یک فرایند اسیدی نیز قرار داده شوند. جایی که اوسئین در طول شب در pH کمتر از ۴ خیسانده می شود، مرحله پیش تیمار

اسیدی جایگزین مرحله آهک زنی می گردد. استخوان های خرد شده خشک و چربی زدایی شده طی فرایند حرارتی با بخار اشباع در فشار بیشتر از ۳ bar و حداقل دمای 133°C به مدت حداقل بیست دقیقه اتوکلاو می شوند. سپس پروتئین با آب داغ استخراج می شود. مرحله پایانی هر دو فرایند اسید و حرارت و فشار مشابه قلیا می باشد.

پ-۴ فرآورده های خونی گاو

پ-۴-۱ کلیات

سرم جنین گاو معمولا در کشت های سلولی استفاده می شود. سرم جنین گاو باید از جنین هایی به دست آید که از کشتارگاه های سالم و مناسب برای مصارف انسانی گرفته شده باشند. رحم باید به طور کامل برداشته شود. خون جنین باید با ایجاد سوراخ در محل مناسب از قلب خارج شود. سپس سرم در یک سیستم بسته با استفاده از یک تکنیک سترون مناسب جمع آوری شود. سرم گوساله تازه متولد شده از گوساله هایی که عمر کمتر از بیست روز دارند گرفته می شود. سرم گوساله از گوساله هایی که عمر کمتر از دوازده ماه دارند تهیه می شود. در این موارد سرم گاو می تواند از دام هایی با عمر کمتر از سی و شش ماه نیز تولید شود مشروط بر این که وضعیت خطر جنون گاوی در آن ها تعیین شده باشد. در تمامی وضعیتها باید سرم را مطابق توافقنامه های فنی و توسط کارکنان آموزش دیده و با رعایت احتیاط ها و روش های اجرایی لازم تهیه کرد تا از بروز آلودگی های متقاطع های به بافت های پرخطر جلوگیری کرد. درمورد فرآورده های خونی گاو باید به منظور اثبات تطبیق سیستم تولید ژلاتین با الزامات این استاندارد، شرایط این پیوست احراز گردد. بنابراین باید زیر بندهای ۴-۲ تا ۴-۴ این پیوست مد نظر قرار گیرد.

پ-۴-۲ امکان ردیابی

باید از امکان ردیابی کشتارگاه مربوطه برای هر دسته از سرم یا پلاسما اطمینان حاصل کرد. کشتارگاه ها باید دارای فهرستی از مزارعی باشند که دام ها در آن جا کشتار شده اند. اگر سرم از دام های زنده تهیه می شود، باید سوابق مربوط به هر دسته سرم برای تضمین ردیابی مزارع و دام در دسترس باشد. زمانی که امکان ردیابی دام مربوطه وجود ندارد، باید این موضوع در پرونده مدیریت خطر لحاظ گردد.

پ-۴-۳ منشا جغرافیایی

خون گاو باید از کشورهای تهیه شود که در معرض حداقل خطر بیماری جنون گاوی هستند. در غیر این صورت باید تایید و ثبت شوند.

پ-۴-۴ شیوه های بی حسی

اگر خون از دام های کشتارگاهی گرفته می شود، روش کشتار برای حصول اطمینان از سلامت مواد حائز اهمیت می باشد. ثابت شده است که بی حسی از طریق شلیک گلوله های بی حس کننده (خواه مغز را

هدف قرار دهد خواه سایر اندام ها را) مانند گلوله های پنوماتیکی، به خصوص اگر همراه با تزریق هوا باشد، می تواند مغز را تخریب کرده و باعث انتشار مواد مغزی در جریان خون شود. شواهدی در دست است که نشان می دهد بی حس کننده های غیرنفوذی باعث انسداد سیستم اعصاب مرکزی می شوند. در فرایندهای جمع آوری خون تهیه شده از گاو، باید روش بی حسی شرح داده شود، مگر این که این فرآورده ها از کشورهایی تهیه شوند که خطر بیماری جنون گاوی در آن ها ناچیز و قابل اغماض باشد مطابق با بند ۳-۱ پیوست الف استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰.

هنگامی که منبع یابی خون از کشورهایی با خطر جنون گاوی محدود شده انجام بگیرد، برای کشتار دام هایی با سن بیشتر از ۱۲ ماه باید از بی حس کننده غیر نفوذی یا بی حس کننده برقی استفاده کرد. در کاربرد بی حس کننده غیرنفوذی باید خطر انتشار بافت مغز در خون را برآورد کرد.

یادآوری- اطلاعات بیشتر در مورد تکنیک های بی حسی را در نتایج کمیسیون SSC پیرامون شیوه های بی حسی و خطر BSE (خطر انتشار ذرات مغزی در خون و جسد هنگام کاربرد شیوه های معین کشتار) که طی جلسات ۱۰ و ۱۱ ژانویه ۲۰۰۲ به تصویب رسیده است و گزارش گروه کاری EFSA در مورد خطر جنون گاوی (انتشار ذرات مغزی در خون و جسد) پژوهش N0 EFSA-Q-2003-122 که در ۲۱ اکتبر ۲۰۰۴ پذیرفته شده است، می توان یافت.

پ-۵ مشتقات چربی

چربی از بافت هایی شامل سطوح زیرجلدی، شکمی، داخل عضلانی و استخوان ها به دست می آید. مشتقات چربی مانند گلیسرول و اسیدهای چرب و ترکیبات تولید شده از چربی در طی فرایندهای پیچیده بعید به نظر می رسد عفونی گردد. بنابراین برخی مواد تولید شده در شرایط پیچیده ای که در زیر به آن ها اشاره شده است، بدون در نظر گرفتن منشا جغرافیایی باید از نظر وجود خطر عوامل ایجاد کننده TSE مورد توجه قرار گیرند:

الف- ترانس استریفیکاسیون یا هیدرولیز در درجه حرارت های بالاتر از 200°C و زمان بیش از بیست دقیقه تحت فشار (تولید گلیسرول، اسیدهای چرب و استرهای اسید چرب)؛

ب-صابونی شدن با محلول هیدروکسید سدیم با غلظت $12 \frac{\text{mol}}{\text{lit}}$ (تولید گلیسرول و صابون) :

۱- فرایند غیرمداوم: درجه حرارت بالاتر از 95°C و مدت زمان بیش از سه ساعت

۲- فرایند مداوم: درجه حرارت بالاتر از 140°C و مدت زمان بیش از هشت دقیقه یا معادل آن و تحت فشار

پ- تقطیر دردمای 200°C .

پ-۶ ذغال دامی

ذغال دامی فرآورده ای است که با کربونیزه شدن بافت های حیوانی مانند استخوان ها در دمای بیش از 800°C به دست می آید. ذغال دامی تهیه شده صرفنظر از منشا جغرافیایی و ماهیت باید از نظر حضور عوامل TSE مورد توجه قرار گیرد.

پ-۷ شیر و مشتقات آن

مواد معینی حاوی لاکتوز که از آب پنیر به دست آمده و مایع رویی در فرایند تولید پنیر پس از ایجاد لخته میباشند. انعقاد می تواند در نتیجه استفاده از رنت استخراج شده شیردان گوساله^۱ یا نشخوارکنندگان ایجاد گردد.

چنانچه رنت استخراج شده از شیردان گوساله مطابق فرایندهای توصیف شده در گزارش ارزیابی خطر (CPMP)^۲

تهیه شده باشد، ارزیابی خطر عوامل ایجاد کننده TSE برای لاکتوز و سایر مشتقات آب پنیر بسیار ناچیز می باشد.

با توجه به قوانین و مقررات ملی، فراورده های لبنی مطابق با شرایط زیر از نظر خطر عوامل ایجاد کننده TSE قابل قبول می باشند:

الف- شیر از دام های سالم تحت شرایط مناسب جهت مصارف انسانی تهیه شده باشد.

ب- به جای رنت استخراج شده از شیردان گوساله سایر مواد مشتق شده از نشخوارکنندگان برای تهیه فراورده های لبنی استفاده نشود.

پ-۸ پشم و مشتقات آن

پشم و مشتقات آن مانند لانولین و الکل های پشم باید مطابق با الزامات این استاندارد از دام های زنده و سالم تهیه شوند. مشتقات پشم باید از پشم دام هایی که برای مصارف انسانی مناسب اعلام شده اند تهیه شوند. چنانچه pH، درجه حرارت و مدت زمان تیمار در طی فرایند حداقل دارای یکی از شرایط زیر باشد، مشتقات پشم از خطر قابل قبول TSE برخوردار خواهد بود:

الف- تیمار قلیایی در pH برابر یا بیشتر از ۱۳ (در ابتدا غلظتی برابر با غلظت محلول هیدروکسید سدیم $\frac{mol}{lit}$ ۰/۱) در دمای بیش از ۶۰°C برای مدت زمان حداقل یک ساعت (این وضعیت به طور طبیعی در مرحله ریفلاکس قلیایی اتفاق می افتد)؛

- تقطیر مولکولی در دمای بیش از ۲۲۰ °C و فشار کاهش یافته (خلا).

۱- کمیته تخصصی فراورده های دارویی و کارگروه بیوتکنولوژی خطر لاکتوز تهیه شده از آنزیم رنت گوساله را برآورد نمودند. ارزیابی خطر شامل منبع دامی و روش های اجرایی تعیین کیفی سایر جایگزین هاست. کیفیت هرگونه جایگزین شیر مورد استفاده در تغذیه دام ها به طور اختصاصی از اهمیت ویژه برخوردار است.

پ-۹ اسیدهای آمینه

اسیدهای آمینه را می توان از هیدرولیز مواد دامی با منابع گوناگون به دست آورد. اسیدهای آمینه به دست آمده تحت شرایط زیر از نظر وجود عوامل TSE قابل قبول می باشند:

الف- اسیدهای آمینه تولید شده از پوست و بافت های جلدی ، ابتدا در pH یک تا دو قرار گرفته و سپس در معرض pH بیشتر از یازده قرار گرفته و بعد با اعمال حرارت بیش از 140°C به مدت سی دقیقه و فشار ۳ bar تیمار می شوند.

ب- اسیدهای آمینه به دست آمده یا پپتیدهای حاصل شده باید پس از تولید فیلتر شوند.

پ- برای کنترل هرگونه رسوب به دست آمده از ماکرومولکول ها باید از یک روش حساس و دقیق با حدود تعیین شده استفاده کرد.

پیوست ت

(آگاهی دهنده)

اطلاعات مربوط به مدیریت خطر TSE

ت-۱ کلیات

بیماری های مغزی قابل انتقال (TSE) شامل اسکریپی^۱ (در گوسفند و بز) بیماری تحلیل برنده مزمن^۲ (در آهو^۳ و گوزن شمالی)، بیماری مغزی جنون گاوی در گاوهای نژاد کورو^۴ و بیماری تباهی فزاینده (CJD)^۵ در انسان می باشد. شناسایی عوامل ایجاد کننده این بیماری ها دشوار است. پس از دوره پنهان بیماری تا سال های متمادی، نشانه های بیماری آشکار شده و موجب مرگ دام میشود و تا کنون هیچ درمانی برای آن پیدا نشده است. اطلاعات کنونی در مورد مشخصات عوامل ایجاد کننده بیماری محدود است. این عوامل به شدت در برابر روش های فیزیکی و شیمیایی که برای غیرفعال کردن ویروس ها استفاده می شوند، مقاوم بوده و نسبت به پادتن های شناخته شده واکنش نشان نمی دهند. موانع طبیعی از انتشار عوامل قابل انتقال جلوگیری می کنند ولی با این وجود آن ها می توانند در شرایط مساعد منتقل شوند. این انتقال به طور معمول گونه، مقدار، مسیر مواجهه و نوع مانع طبیعی بستگی دارد. مطالعات آزمایشگاهی در دام ها نشان می دهد که تلقیح درون مغزی بیشترین تاثیر را در انتقال دارد.

ت-۲ خطرات برای انسان

شواهد نشان می دهد که CJD انسانی ناشی از بیماری جنون گاوی بوده و قابل انتقال به انسان می باشد. از این رو اگر مواد بیولوژیک مستعد عوامل TSE در تولید تجهیزات پزشکی استفاده شود در حالیکه مطابق این استاندارد باشند، این اطمینان وجود دارد که خطرات کنترل شده اند. این پیوست راهنمای هایی را برای به حداقل رساندن خطرات آلودگی ارائه نموده است. این پیوست شرایط قابل اجرا بودن این استاندارد را در جاهای دیگر نیز تعیین کرده و اطلاعات سایر منابع را با این استاندارد مطابقت می دهد. همه تجهیزات از نظر منابع و روش های تولید، مورد به مورد قابل توجه می باشد.

ت-۳ مدیریت خطر عوامل ایجاد کننده TSE

ت-۳-۱ اصول

ایمنی تجهیزات پزشکی برای انتقال عوامل ایجاد کننده TSE به چند عامل بستگی دارد. مهمترین آن ها هشت عامل زیر هستند که باید مورد تجزیه، تحلیل و ارزیابی قرار گرفته و مدیریت شوند:

- 1 - Scribe
- 2 - chronic wasting disease
- 3 - mule-deer
- 4 - Kuru
- 5 - Creutzfeldt-Jakob disease

الف-گونه های دامی مورد استفاده (مطابق بند ت-۳-۲)؛

ب-جغرافیای منابع (مطابق بند ت-۳-۳)؛

پ- ماهیت بافت مواد اولیه (مطابق بند ت-۳-۴)؛

ت- کنترل های کشتار و فرایند برای جلوگیری از آلودگی متقاطع (مطابق بند ت-۳-۵)؛

ث- روش مورد استفاده برای غیرفعال کردن یا حذف عوامل TSE (مطابق بند ت-۳-۶)؛

ج- کمیت مواد اولیه مورد نیاز برای تولید یک واحد تجهیز پزشکی (مطابق بند ت-۳-۷-۱)؛

ح-کمیت مواد با منشا دامی که در تماس با بیماران و کاربران هستند (مطابق بند ت-۳-۷-۲)؛

چ- روش اجرا (مطابق بند ت-۳-۷-۳).

هنگامی که تولیدکننده مواد با منشا دامی در معرض خطر بالای عوامل ایجاد کننده TSE را انتخاب می کند، استفاده از مواد با منشا غیردامی اولویت دارد.

ت-۳-۲ گونه های دام مورد استفاده (به استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ مراجعه نمایید)

خطر عوامل ایجاد کننده TSE به نوع منبع، ویژگی های نژادی و ماهیت بافت مواد اولیه بستگی دارد. از آنجا که ازدیاد آلودگی TSE در طی چند سال نهفتگی اتفاق می افتد، نقش منبع یابی از دام های جوان و سالم در کاهش خطر قابل توجه است زیرا استفاده از دام های مسن باعث افزایش خطر می شود.

منبع یابی از دام هایی با سن کمتر از شش ماه سطح خطر را کاهش می دهد. استفاده از دام های تلف شده، دام های کشتار شده در شرایط اضطراری و دام های مشکوک به عوامل TSE به طور اساسی موجب افزایش خطر شده و باید از فرایند تولید جدا شوند. تعیین این خطرات مطابق با الزامات پیوست الف استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ انجام می گیرد.

ت-۳-۳ جغرافیای منابع (به استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ مراجعه نمایید)

عوامل مربوط به خطر جغرافیای بیماری جنون گاوی به کاربرد بافت های خام یا استفاده از فرآورده های دامی کشورهای خاص ارتباط دارد. اگرچه این عوامل در زمینه بیماری جنون گاوی عنوان شده اند، اما در تعیین عوامل TSE دیگر گونه ها به کار می روند.

تولیدکنندگان باید ارزیابی های منتشر شده پیرامون خطرات جنون گاوی را در کشورهای ویژه مدنظر قرار دهند. به عنوان مثال سازمان (OIE)^۱ مدارکی^۲ را در مورد وضعیت بیماری جنون گاوی در تعدادی از کشورها منتشر نموده است. همچنین دپارتمان کشاورزی ایالات متحده امریکا اسامی کشورهای منبع مجاز و غیرمجاز را منتشر کرده است (یادآوری ۵ پیوست پ).

وزارت بهداشت، کار و تامین اجتماعی ژاپن نیز فهرستی مشابه از کشورهای منبع مجاز و غیرمجاز را منتشر کرده است (به مرجع ۴۷ مراجعه نمایید).

ت-۳-۴ نوع بافت به عنوان ماده اولیه

تولیدکننده باید طبقه بندی مخاطرات مربوط به انواع بافت های اولیه را مد نظر قرار دهد. منبع یابی از بافت دامی باید تحت کنترل بوده و بازرسی های ویژه توسط دامپزشک انجام شده و لاشه دام از نظر مناسب بودن برای مصارف انسانی (در صورت امکان) مجاز اعلام شده باشد. تولیدکننده نباید بافت های دامی طبقه بندی شده به عنوان مستعد عوامل TSE را منبع یابی کند. تنها در نبود مواد ثانویه و کسب منافع پزشکی قابل توجه توسط بیمار، منبع یابی فوق قابل توجیه است. طبقه بندی مخاطرات انواع مواد دامی اولیه از سوی سازمان سلامت جهانی به ثبت رسیده و تصویب شده است.

جدول های ت-۱ تا ت-۳ بر مبنای طبقه بندی بافت ها توسط (WHO)^۳ در سال ۲۰۰۶ می باشد. جدول های WHO در مورد اثر مخرب عوامل TSE در سال ۲۰۱۰ به روز شده است. ارزیابی خطر باید با استفاده از اطلاعات جدید تجدیدنظر شود. همچنین عدم قطعیت داده ها نیز باید در نظر گرفته شود. در جدول ت-۱ تا ت-۳ علایم زیر به کار می روند:

+ وجود عفونت یا PrP^{TSE a}

- عدم وجود عفونت یا PrP^{TSE}

NT آزمون نشده

NA غیر قابل کاربرد

1 - World Organisation for Animal Health

۲ - کدهای جهانی OIE مربوط به بیماری جنون گاوی در نشانی زیر در دسترس می باشند:

<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code>

3 - World Health Organization

? تفسیر مشکوک

() داده های اولیه و محدود

[] داده های عفونت زایی یا PrP^{TSE} بر مبنای ارزیابی زیستی واضحدر موش های ترانس ژنیک که بیان بیش از حد ژن های کد کننده PrP را داشتند یا روش های تقویت کننده PrP^{TSE}

a PrP^{TSE} = prion protein - ایزوفرم های عفونی TSE

قرار دادن یک بافت به دست آمده در یک یا سایر طبقات می تواند منجر به تجدیدنظر و ایجاد داده های جدید در آزمون هایی با حساسیت بیشتر داده های جدید شود. بنابراین قابل تصور است که تعیین عفونت با استفاده از موش های ترانس ژنیک که بیان بیش از حد ژن های PrP را شامل می شود و تعیین PrP^{TSE} با استفاده از برخی روش های جدید و توسعه یافته موجب پیشرفت مطالعات درباره انتقال در گونه های وحشی دام ها شده و نشان داد که همبستگی در سرایت بیماری در طبیعت وجود ندارد.

درک این نکته از اهمیت ویژه ای برخوردار است که طبقه بندی عفونت همانند طبقه بندی خطر نبوده و تنها با در نظر گرفتن درجه عفونت در بافت محقق نمی گردد. بلکه تعداد زیادی از بافت های یک فرد یا دام در معرض انتقال عفونت می باشد. به عنوان مثال درجه عفونت بافت مهمترین عامل در تخمین خطر انتقال آلودگی متقاطع توسط ابزار در طول عمل جراحی می باشد (مانند جراحی مغز و اعصاب در مقابل جراحی عمومی)، تعیین خطر انتقال از طریق سرایت خونی که به مقدار زیادی در عفونت جزئی داخل وریدی اتفاق می افتد یا خطر انتقال به وسیله خوراک دام که بدون در نظر گرفتن کم یا زیاد بودن عفونت، در نتیجه ایمن نبودن مسیر تغذیه در برابر عفونت اتفاق می افتد.

جدول ت-۱- طبقه A: بافت های دارای قابلیت عفونت زایی بالا

بافت های (سیستم اعصاب مرکزی) CNS که از تیترا بالا از عفونت زایی در مراحل بعدی تمامی TSE ها به دست آمده اند و بافت های مشخص که به طور آناتومی همراه با بافت های CNS هستند.								
بافت ها	انسان				گله گاو		گوسفند و بز	
	VCJD		سایر TSE ها		BSE		Scrapie	
	عفونت زایی ^a	PrP ^{TSE}	عفونت زایی ^a	PrP ^{TSE}	عفونت زایی ^a	PrP ^{TSE}	عفونت زایی ^a	PrP ^{TSE}
مغز	+	+	+	+	+	+	+	+
طناب نخاعی	+	+	+	+	+	+	+	+
شبکیه چشم	NT	+	+	+	+	NT	NT	+
عصب بینایی ^b	NT	+	NT	+	+	NT	NT	+
گره های نخاعی	+	+	NT	+	+	NT	+	+
اعصاب سه گانه	+	+	NT	+	+	+	NT	+
غده هیپوفیز ^c	NT	+	+	+	-	+	+	+
سخت شامه ^c	NT	(+)	+	-	NT	NT	NT	NT

^a ارزیابی های زیستی عفونت زایی مربوط به بافت های انسانی در پریمات ها یا موش یا در هر دو انجام شده است. ارزیابی زیستی عفونت زایی مربوط به بافت های گاو در گاو و موش یا هر دو انجام شده است. و بیشتر عفونت های بافت های گوسفند و/یا بز تنها در موش دیده شده است. باید در نظر گرفت که نتایج برای تمام گونه های گوسفند و بز قابل تعمیم نیست. برای مثال دو بز (و نه گوسفند) به طور طبیعی در BSE متفاوت هستند.

^b در مدل های تجربی TSE عصب بینایی به عنوان مسیر مهاجم عصبی نشان داده شده است و شامل تیتراهای بالای عفونت زایی می باشد.

^c هیچ گونه داده های تجربی درباره عفونت زایی مربوط به غده هیپوفیز و سخت شامه انسان گزارش نشده است. اما پیوندهای آلوگراف سخت شامه لاشه و هورمون رشد حاصل از غده هیپوفیز لاشه باعث انتقال بیماری به صدها نفر شده و بنابراین باید در طبقه بافت های پرخطر قرار گیرند.

جدول ت-۲- طبقه B: بافت های دارای قابلیت عفونت زایی کم

بافت های پیرامونی که در آزمایش عفونت زایی یا PrP مثبت بودند در حداقل یکی از عوامل TSE								
بافت	انسان				گاو		گوسفند و بز	
	vCJD		سایر TSE ها		BSE		Scrapie	
	عفونت زایی	PrP ^{TSE}	عفونت زایی	PrP ^{TSE}	عفونت زایی	PrP ^{TSE}	عفونت زایی	PrP ^{TSE}
سیستم اعصاب محیطی								
اعصاب محیطی	+	+	(-)	+	[+]	+	+	+
اعصاب خودکار ^a	NT	+	NT	(-)	NT	+	NT	+
بافت های لنفاوی								
طحال	+	+	+	+	-	-	+	+
غدد لنفاوی	+	+	+	-	-	-	+	+
لوزه	+	+	NT	-	+	-	+	+
پلک سوم	NA	NA	NA	NA	+	-	[+]	+
غده تیموس	NT	+	NT	-	-	NT	+	+
مجرای گوارشی ^b								
مری	NT	-	NT	-	-	NT	[+]	+
پیش معده ^c (فقط در نشخوارکنندگان)	NT	NA	NA	NA	-	NT	[+]	+
معدده/شیردان	NT	-	NT	-	-	NT	[+]	+
دوزاده	NT	-	NT	-	-	-	[+]	+
ژژنوم	NT	+	NT	-	-	+	[+]	+
ایلئوم ^d	NT	+	NT	-	+	+	+	+
آپاندیس	(-)	+	NT	-	NA	NA	NA	NA
کولون/روده کور	NT	+	NT	-	-	-	+	+
راست روده	[+]	+	NT	NT	NT	NT	NT	+
بافت های تناسلی								
جفت ^e	NT	-	(+)	-	-	NT	+	+
تخمدان ^f	NT	-(+)	NT	-	-	NT	-	-
رحم ^f	NT	-(+)	NT	-	-	NT	-	-

بافت های پیرامونی که در آزمایش عفونت زایی یا PrP ^{TSE} مثبت بودند در حداقل یکی از عوامل TSE								
بافت	انسان				گاو		گوسفند و بز	
	vCJD		سایر TSE ها		BSE		Scrapie	
	عفونت زایی	PrP ^{TSE}	عفونت زایی	PrP ^{TSE}	عفونت زایی	PrP ^{TSE}	عفونت زایی	PrP ^{TSE}
سایر بافت ها								
غدد پستانی/پستان ^{f,g}	NT	-	NT	-	-	NT	-	+
پوست ^{f,h}	NT	-(+)	NT	-	-	NT	-	+
بافت چربی	NT	-	(-)	-	-	NT	NT	NT
قلب/ آبشامه	NT	-	-	-	-	NT	-	NT
ریه	NT	-	+	-	-	NT	-	-
کبد ^f	NT	-(+)	+	-	-	NT	+	-
کلیه ^{f,i}	NT	-(+)	+	-	-	-	[+]	+
غدد فوق کلیه	NT	+	-	-	[+]	+	+	-
لوزالمعده	NT	-(+)	NT	-	-	NT	+	NT
مغز استخوان ^j	-	-	(-)	-	(+)	NT	+	NT
ماهیچه اسکلتی ^{m,i}	NT	+	(-)	+	(+)	NT	+	+
زبان	NT	-	NT	-	-	NT	[+]	+
رگ های خونی	NT	+	NT	+	-	NT	NT	+
مخاط بینی ^{m,i}	NT	NT	NT	+	-	NT	+	+
غدد بزاقی	NT	-	NT	-	-	NT	+	NT
قرنیه ⁿ	NT	-	+	-	NT	NT	NT	NT
مایعات بدن								
مایع مغزی-نخاعی	-	-	+	-	-	NT	+	-
خون ^o	+	?	-	?	-	?	+	?
بزاق	NT	-	-	NT	NT	NT	-	NT
شیر ^p	NT	NT	(-)	NT	-	-	+	(+)
ادرار ^q	NT	-	-	-	-	NT	-	-
مدفوع ^q	NT	NT	-	NT	-	NT	-	NT

a گزارش شده است که در گله های گاو PrP^{TSE} در شبکه عصبی موجود در انتهای ایلئوم حضور دارند، اما آزمایش های

- ایمنوهیستوشیمی در مورد بیماری جنون گاوی در مورد بافت های یک دام تلف شده از این بیماری را در ژاپن اظهار می کند (اگر چه مبهم) شبکه عصبی مینتربیک در سراسر روده کوچک و بزرگ درگیر می شوند.
- b** در PrP^{TSE} ، vCJD در بافت های عصبی و لنفوئیدی مرتبط با روده محدود شده اند (مخاط، عضلات و غشای سروزی منفی هستند)
- c** نشخوارکنندگان دارای پیش معده (نگاری، شکمبه، هزارلا) به طور وسیعی استفاده شدند، مانند نشخوارکنندگان دارای معده واقعی (شیردان). شیردان گاو (و بعضی مواقع گوسفند) به عنوان منبع غنی آنزیم رنت محسوب می شوند.
- d** زمانی که به طور تجربی مقدار زیادی از BSE خوراکی برای ایجاد عفونت در گاوها استفاده شد، عفونت زایی PrP در ژژونوم (محل اتصال های روده کوچک و روده کور) در حد زیادی بیان شد. PrP^{TSE} در میزبان کمپاز شیوع در بافت لنفوئیدی ایلتوم به دست آمده و در توالی پایین یکنواخت بافت لنفوئیدی ژژونوم مربوط به گاو مشابه آن چه که در ایجاد عفونت به روش خوراکی اتفاق افتاده است می باشد.
- e** گزارش انتقال عفونت تک گیر CJD از طریق جفت انسان هرگز تایید نشده است و به نظر می رسد که بهبودپذیر باشد.
- f** PrP^{TSE} یافت شده از طریق immunoblot در سخت شامه بیماری که بر اثربتلا به vCJD در آمریکا فوت شد، پس از یک دوره غیرمعمول طولانی انکوباسیون (سایر بافت های مثبت: پوست، کلیه، کبد، لوزالمعده، تخمدان و رحم). این مورد نیز باید در نظر گرفته شود که مطالعات قبلی بر روی جمعیت زیادی در انگلستان تمامی این بافت ها را منفی اعلام کرده بود.
- g** PrP^{TSE} در عفونت اسکریپی گوسفند همراه با ورم پستان مزمن یافت شد در حالیکه در سایر گوسفندان فاقد این بیماری دیده نشد.
- h** مطالعات در همسترهایی که از طریق خوراکی به اسکریپی مبتلا شده بودند نشان داد که PrP^{TSE} در پوست رسوب کرده و ابتدا در فیبرهای کوچک عصبی استقرار یافتند.
- i** مطالعات ایمونو سائتوشیمی حضور PrP^{TSE} را در لگنچه کلیه گوسفند مبتلا به اسکریپی شناسایی کرد.
- j** یک نمونه مثبت از مغز استخوان در انتقال چندگانه از بزاق گاو آلوده به دز مناسب BSE تهیه شد.
- k** بیماری هموزنات عضله از انسان به پستانداران توسط sCJD یا از طریق BSE گاو منتقل نمی شود. با این وجود تلقیح داخل مغزی یک هموزنات عضلات (از جمله عصبی و عناصر لنفاوی) توسط BSE باعث انتقال بیماری به موش و افزایش سرعت عفونت زایی شد. همچنین مطالعات منتشر شده و منتشر نشده اخیر حاکی از حضور PrP^{TSE} در ماهیچه های اسکلتی در مورد جوندگان در مدل های آزمایش با اسکریپی و vCJD در گوسفند و بز، BSE و همچنین sCJD، iCJD و vCJD در انسان می باشد. همچنین ارزیابی های زیستی برای تعیین این که آیا PrP^{TSE} مرتبط به روش آزمایشی و تجربی یا عفونت طبیعی در حال پیشرفت در حال انجام است.
- l** در گاو ارزیابی عفونت زایی منفی بود. در حالی که حضور PrP^{TSE} در لوزه نگران کننده بود. عفونت ممکن است به قاعده زبان که در ارتباط با لوزه بوده و در زمان کشتار حذف نمی شود مرتبط باشد. در مورد گوسفند آلوده به اسکریپی PrP^{TSE} در زبان هفت تا ده حیوان قابل تشخیص بود.

m عمدتا محدود به گیرنده های بو می باشد.

n از آن جایی که یک یا دو مورد از CJD ممکن است در بین دریافت کنندگان قرنیه در بین صدها و هزاران نفر دیده شود، بنابراین قرنیه یک بافت کم خطر محسوب می شود. در حالی که دیگر بافت ها مانند حفره لنز، زلالیه، عنبیه و ملتحمه در چشم انسان در بررسی vCJD و TSE نتیجه منفی داشتند و هیچ مدارک اپیدمیولوژیک وجود ندارد که نشان دهد این بافت ها با انتقال بیماری ارتباط داشته باشد.

o اطلاعات بسیاری از مطالعات بر روی عفونت خون توسط TSE در جوندگان انجام گرفته است که نشان می دهد گلبول های قرمز خون گوسفند مبتلا به اسکرایی و گوسفند آلوده به BSE از طریق دریافت خون از گاو مبتلا به BSE تحت تاثیر قرار گرفتند. از چهار اهداکننده خون در فاز پیش بالینی عفونت vCJD پلاسما فاکتور هشت به عنوان فاکتور انعقاد خون به طور بالقوه در عفونت های تحت بالینی بیمار هموفیلی تحت تاثیر قرار گرفت. انتقال بیماری توسط انسان به فرم های کلاسیک TSE یا توسط BSE گاو (از جمله جنین گوساله) تایید نشده است. بسیاری از آزمایشگاه های جدید روش های بسیار حساسی را برای تشخیص و گزارش ای موضوع در مدل های حیوانی و انسانی به کار برده اند. با این حال چندین مشکل برای به دست آوردن نتایج قابل تکرار در پلاسما را تجربه کرده اند و دلیل آن ها به خوبی روشن نشده است که آیا نتیجه مثبت بیانگر پتانسیل برای انتقال بیماری است یا مثبت کاذب است و این که آیا نتیجه مثبت دلیل بر توانایی انتقال با توجه به غلظت PrP^{TSE} می باشد.

p شواهدی وجود دارد که نشان می دهد عفونت BSE به شیر گاو منتقل نمی شود و انتقال از مادر به گوساله شیرخوار در مدت زمان طولانی اتفاق نمی افتد. در انتقال خوراکی BSE به موش های مادر لایه های داخلی مغز بررسی شد. در مشاهدات بالینی بیش از یک صد گوساله شیرخوار از گاوهای آلوده که BSE را نشان ندادند و مشاهدات تجربی که شیرگاوهای آلوده که سن بالغ بر حداقل زمان انکوباسیون بیماری پرورش یافتند وقتی به صورت داخل مغزی و خوراکی به موش تلقیح شدند موجب بیماری نشدند. همچنین PrP^{TSE} در شیر گاو شناسایی نشده اند. با این حال سطوح پایین (میکرو گرم در نانوگرم) از PrP به طور طبیعی در شیر انسان و حیوانات شناسایی شدند. در گزارش های اخیر آمده است PrP^{TSE} شناسایی شده در غدد شیری گوسفند آلوده به ورم پستان از طریق آغوز به حیوانات سالم منتقل می شود.

q ارزیابی های زیستی اخیر در موش های ترانسژنیک انتقال بیماری را از طریق ادرار و مدفوع نشان داده است. علاوه بر این موش ها به صورت تجربی با نفریت لنفوسیتی و اسکرایی به هر دو فرم PrP^{TSE} و آلودگی ادرار آلوده شدند. در آزمایش بافت شناسی کلیه ها، همسترهای آلوده به اسکرایی بررسی شدند. در نهایت همسترهایی که با دز خوراکی آلوده شده و برای بررسی عفونت مدفوعی مورد ارزیابی قرار گرفته بودند بیان بالای PrP را نشان داد.

جدول ت-۳- طبقه بندی C: بافت های فاقد عفونت زایی یا PrP^{TSE}

بافت	انسان				گاو		گوسفند و بز	
	vCJD		سایر TSE ها		BSE		Scrapie	
	عفونت زایی	PrP ^{TSE}	عفونت زایی	PrP ^{TSE}	عفونت زایی	PrP ^{TSE}	عفونت زایی	PrP ^{TSE}
بافت های تناسلی								
بیضه	NT	-	(-)	-	-	NT	-	-
پروستات/اپیدیمیس / کیسه منی	NT	-	(-)	-	-	NT	-	-
منی	NT	-	(-)	-	-	NT	-	-
سیالات مربوط به جنین	NT	NT	(-)	(-)	-	NT	NT	NT
جنین ^a	NT	NT	NT	NT	-	NT	-	NT
رویوان ^a	NT	NT	NT	NT	-	NT	?	NT
بافت های عضلانی-اسکلتی								
استخوان	NT	NT	NT	-	-	NT	NT	NT
تاندون	NT	NT	NT	-	-	NT	NT	NT
سایر بافت ها								
بافت لثه	NT	-	-	-	NT	NT	NT	NT
ماده دندان	NT	-	NT	-	NT	NT	NT	NT
نای	NT	-	NT	-	-	NT	NT	NT
غده تیروئید	NT	-	(-)	-	NT	NT	-	NT
سیالات بدن، تراوشات و دفعیات								
کلستروم یا آغوز ^b	NT	(-)	(-)	NT	(-)	-	(?)	NT
رگ خونی	NT	(-)	(-)	NT	-	NT	NT	NT
عرق	NT	-	-	NT	NT	NT	NT	NT
اشک	NT	-	-	NT	NT	NT	NT	NT
ترشحات بینی	NT	-	-	NT	NT	NT	NT	NT
صفرا	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

a جنین گاوهای مبتلا به بیماری جنون گاوی بیماری را به موش ها سرایت ندادند البته هیچ بررسی بر روی بافت های جنینی گوساله به جز آزمایش خون (منفی در موش های آزمایشگاهی) انجام نشده است. گوساله های متولد شده از جنین دام های مبتلا به BSE در دوره مشاهده (قرنطینه) که بیش از هفت سال بود زنده ماندند و آزمایش ها بر روی مغز هر دو گروه گوساله ها آسیب مغزی یا PrP^{TSE} نشان نداد.

b مطالعات پیشین انتقال CJD را از طریق رگ های خونی انسان یا آغوز تایید نکرده اند و البته بهبود پذیر می باشد. PrP^{TSE} در آغوز گاو انکوبه گذاری شده در بررسی تاثیر خوراکی BSE یافت نشد.

ت-۳-۵ کشتار و کنترل های فرایند (به استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ مراجعه نمایید)

تولیدکننده باید مطمئن شود که در زمان کشتار و فراوری مواد همه اقدامات لازم به منظور به حداقل رساندن انتقال آلودگی انجام شده است.

ت-۳-۶ روش های به کارگیری در غیرفعال سازی یا حذف عوامل TSE (به استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ مراجعه نمایید)

برای تجهیزاتی که در طی فرایند غیرفعال سازی یا حذف نمی توانند مقاومت کنند (بدون آن که منجر به افت و خرابی این تجهیزات شوند)، تولید کننده باید به طور اساسی به نظارت منبع تامین مواد اعتماد کند (به استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰ مراجعه نمایید).

چنانچه تولید کننده ادعا کند که فرایند تولید قادر است عوامل TSE سایر تجهیزات را غیرفعال یا حذف نماید، باید به طور مناسب اثبات گردد. اطلاعات مرتبط به دست آمده از بازبینی مقالات علمی به منظور تقویت فرایندهای غیرفعال سازی و حذف (به ویژه فرایندهایی که در تولید تجهیزات پزشکی به کار رفته است و قابل مقایسه با فرایندهای نوشته شده در مقالات می باشند) به کار می روند. اگر در بازبینی مقالات، مستندسازی (بنا به ادعای تولیدکننده) محقق نگردد، باید مطالعات پیرامون حذف یا غیرفعال سازی در راستای نیل به اهداف زیر انجام گیرد:

الف- مخاطرات شناخته شده و مرتبط با بافت؛

ب- شناسایی و تعیین تطبیق مدل های عوامل TSE؛

پ-توجیه پذیری انتخاب و ترکیب مدل های عوامل TSE؛

ت-شناسایی مرحله مورد نظر برای حذف یا غیرفعال سازی عوامل TSE؛

ث- برآورد عوامل کاهش دهنده.

گزارش نهایی باید ویژگی های تولید و حدودی را که از نظر تاثیر بر فرایند غیرفعال سازی یا حذف بحرانی هستند، مورد شناسایی قرار دهد.

به منظور حصول اطمینان از اعتبار ویژگی ها در طول خط تولید، باید شیوه های مستندسازی مناسب و کارآمد به کار گرفته شوند.

ت-۳-۷ قرار گرفتن در معرض خطر عوامل TSE

ت-۳-۷-۱ کمیت مواد دامی اولیه مورد نیاز برای تولید تجهیزات پزشکی

تولیدکننده باید مقادیر کمی بافت های خام دام و مشتقات آن را که در تولید تجهیزات پزشکی استفاده می شود، ارزیابی کند. تولیدکننده باید تعیین نماید، که آیا فرایند تولید از پتانسیل لازم برای تمرکز عوامل TSE موجود در بافت های خام دامی یا فراورده های آن برخوردار است یا خیر؟

ت-۳-۷-۲ کمیت مواد با منشا دامی در تماس با بیماران و کاربران

تولیدکننده باید بیشینه مواد با منشا دامی در تماس با بیماران و کاربران را تعیین نماید که می تواند شامل جذب یا هضم باشد. تعداد تجهیزات پزشکی و تعداد تیمارهای مورد استفاده در یک فرایند باید مورد توجه قرار گیرد.

ت-۳-۷-۳ روش اجرا

روش اجرا باید بر اساس آنچه در اطلاعات تولید پیشنهاد شده است، باشد. بیشینه و کمینه خطرات به شرح زیر می باشند:

الف- فراورده هایی که با سیستم اعصاب مرکزی تماس برقرار می کنند (مانند مسیر فوق بصری).

ب- فراورده هایی که با سیستم گردش خون مرکزی یا سیستم تصفیه خون یا سیستم ایمنی در ارتباط هستند یا ابزار تهاجمی که با زخم باز در تماس هستند به عنوان مثال در آماده سازی زخم.

پ- فراورده هایی که بر حسب نیاز از غشای مخاطی سالم تولید می شوند مانند مخاط چشمی، مخاط بینی، مخاط نایژه، مخاط راست روده، مخاط مهبل، مثانه ای، فراورده هایی که نیاز است در دهان ماندگار باشند (دهانی و زیربانی) که باید بلعیده شوند.

ت- فراورده هایی که در مورد پوست خارجی صدمه ندیده^۱ به کار می روند.

ت-۳-۷-۴ تخمین مواجهه با خطر

میزان قرار گرفتن در معرض عوامل TSE و تاثیر کلی در مواجهه با خطر عوامل TSE باید برآورد شود.

1 - undamaged external skin