جزوه آموزشی شماره ۲۹

نظر کارشناسی در زمینه ایمنی فرآورده‌های انسانی در رابطه با TSE و بیماریهای مشابه

OPINION ON THE SAFETY OF HUMAN-DERIVED PRODUCTS WITH REGARD TO TSE's

ترجمه: مهدی تبریزی نمینی

(کارشناس حوزه معاونت آموزشی و پژوهشی)

زیر نظر: دکتر احمد قره‌باغیان

تهیه شده در حوزه معاونت آموزشی و پژوهشی سازمان انتقال خون ایران

صفحه آرایی و امور رایانه: زهرا مقصودی

آذر ۱۳۸۲

نظر کارشناسی در زمینه ایمنی فرآورده‌های انسانی در رابطه با انسفالوپاتی اسفنجی شکل قابل انتقال[1] و بیماریهای مشابه

(این نظر در ۱۸ ژانویه ۲۰۰۲ به تصویب کمیته علمی در امور فرآورده‌های دارویی و وسایل پزشکی رسید)

تفویض اختیار

مدیریت کل حفاظت بهداشتی و مصونیت مصرف‌کنندگان از کمیته علمی در امور فرآورده‌های دارویی و وسایل پزشکی به همراه کمیته سازمان دهی علمی[2] و گروه موقت انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال و انسفالوپاتی اسفنجی گاوی دعوت بعمل آورد تا روشهای مناسب و ارزشمند در ارزیابی عوامل خطر را معرفی و نمونه‌هایی از « اقدامات مناسب » در رابطه با ارزیابی، غربالگری و شناسایی بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر[3] و خطر انتقال آن از طریق جمعیتهای انسانی، فرآورده‌های دارای منشاء انسانی، وسایل جراحی، مداخلات پزشکی و غیره را ارائه نماید.

درفقدان روشهای تأیید شده و معتبر معمول جهت تشخیص بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر، مرکز خدمات کمیسیون اروپا مایل است تا در مورد روشهای تشخیصی موجود از جمله کیتهای جدید تشخیصی خون نظرات کارشناسی را دریافت دارد. در این راستا از کمیته علمی در امور فرآورده‌های دارویی و وسایل پزشکی به همراه کمیته سازماندهی علمی و گروه موقت انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال و انسفالوپاتی اسفنجی گاوی دعوت بعمل آمد تا سئوالات ذیل را مورد بررسی قرار دهند:

۱) فایده غربالگری و شناسایی بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر در افراد سالم، اهداکنندگان، مبتلایان به اختلالات تحلیل رونده عصبی (neurodegenerative) با استفاده از تستهای بافت لوزه، روشهای ERDF[4] (فاکتورهای افتراق دهنده رده اریتروئید) (مؤسسه Roslin انگلستان) و دیگر روشهای تشخیصی موجود چیست؟

---

1. transmissible spongiform encephalopathy (TSE)
2. the Scientific Steering Committee
3. variant Creutzfeldt-Jakob-Disease
4. erythroid differentiation-related factor

در زمینه عفونت‌زایی بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر در خون و دیگر مواد با منشأ انسانی:

۲)از چه روشها و تکنیکهایی در حال حاضر جهت شناسایی عفونت در خون و در دیگر مواد دارای منشاء انسانی استفاده می‌شود؟ آیا اخیراً روشها و تکنیکهای جدیدی بوجود آمده است؟ در حال حاضر در زمینه عفونت‌زایی بیماری ژاکوپ در خون و دیگر مواد با منشأ انسانی چه اطلاعات علمی در دست است؟

در زمینهٔ ارزیابی خطر عفونت حاصل از بیماری ژاکوپ:

۳)مهم‌ترین روشهای جاری برای ارزیابی خطر انتقال بیماری ژاکوپ/ انسفالوپاتی اسفنجی شکل قابل انتقال از طریق خون ودیگر مواد دارای منشأ انسانی که توسط کشورهای عضو اتحادیه اروپا و کشورهایی مانند کانادا، نیوزیلند، آمریکا به اجرا در می‌آید کدامند؟ آیا این روشها هنوز هم کارایی داشته و مناسب می‌باشند؟

۴)سئوالاتی که در رابطه با روشهای ارزیابی خطر انتقال بیماری ژاکوپ از طریق خون مطرح می‌شود:

- آیا روشهای مختلف ارزیابی خطر انتقال عفونت که توسط کشورهای عضو بکار برده می‌شود تا خطر انتقال بیماری ژاکوپ از آن طریق مورد ارزیابی قرار گیرد با هم مطابقت دارند؟
- چگونه می‌توان به بهترین وجه ممکن روشهای مختلف ارزیابی خطر را مورد بررسی قرار داد؟
- آیا باید نقشه‌ای از مناطق پر خطر در اروپا از نقطه نظر شیوع بیماری ژاکوپ تدوین گردد؟

۵)کمیته سازمان دهی علمی در جلسه ۹-۸ فوریه ۲۰۰۱ خود این نکته را مد نظر قرار داد که اجرای طرح **« گستره خطر بیماری ژاکوپ از نظر جغرافیایی »** بعلت فقدان داده‌ها و اطلاعات واقعی میسر نمی‌باشد.

همچنین از کمیته علمی در امور فرآورده‌های دارویی و وسایل پزشکی به همراه کمیته سازماندهی علمی و گروه موقت انسفالوپاتی اسفنجی شکل قابل انتقال و انسفالوپاتی اسفنجی گاوی دعوت بعمل آمده تا در رابطه با خطرات احتمالی بیماری ژاکوپ از نقطه نظر جغرافیایی نظر کارشناسی ارائه نموده و فاکتورهای خطر را در رابطه

با اهداکنندگان خون و مراقبت اپیدمیولوژیک بر بیماری ژاکوپ در جمعیتهای انسانی محتملاً مبتلا اعلام دارند.

در زمینه کاهش خطر عفونت:

۱) سئوالاتی که در زمینه مراحل فرآوری خون و فرآورده‌های خونی در مدیریت خطر انتقال بیماری ژاکوپ از طریق خون مطرح می‌باشد:

- آیا کاهش لوکوسیتها و استفاده از فیلترهای نانو (nanofilteration) کاهش عمده‌ای در انتقال عفونت ایجاد می‌کند؟
- آیا فیلتراسیون اختصاصی پلاسما بعنوان ماده اولیه اقدامی است که باید توصیه شود؟
- آیا باید سانتروفوژ قبل از فیلتراسیون و در چند نوبت (یکبار/دوبار) صورت گیرد ؟
- آیا دلایل قانع کننده‌ای مبنی بر اینکه کاهش لوکوسیتها بطور عمده‌ای خطر انتقال بیماری ژاکوپ را کاهش می‌دهد، وجود دارد؟
- آیا باید کاهش لوکوسیتها را بر این مبنا که در وهله اول در کاهش خطر انتقال بیماریهای دیگر و سپس در کاهش خطر انتقال بیماری ژاکوپ مؤثر است توصیه نمود؟
- آیا ادله‌ای در دست است که برخی نگرانی‌ها را مبنی بر اینکه استفاده از روش کاهش لکوسیتها بعلت آزاد سازی پریونهای چسبیده به سلول باعث کاهش خطر انتقال بیماری ژاکوپ نمی‌گردد، تأیید کند؟
- بهترین روشهای کاهش لکوسیتها کدامند؟

به منظور اختصار و جلوگیری از تکرار مکرر پاسخ‌های سئوالات مطروحه در این گزارش، جدول زیر ارائه شده است:

سئوالات	۱	۲	۳	۴	۵	۶
فصل	۳	۲،۱	۴	۵	۶	۷

<u>نظر کارشناسی</u>

- طی سالیان گذشته، روشهای مورد استفاده جهت شناسایی مستقیم یا غیر مستقیم عفونت‌زایی انسفالوپاتی اسفنجی شکل قابل انتقال در خون و بافت انسان پیشرفت

چندانی نداشته است. روشهای سنجش بیولوژیک که در آنها از جوندگان (موشها) آزمایشگاهی مرسوم استفاده می‌شود هنوز قابل قبول‌ترین شیوه جهت اثبات عفونت است گرچه عواملی مختل کننده در این بین وجود داشته که مهمترین آنها اصطلاحاً سدگونه‌ای (species barrier) می‌باشدکه می‌تواند از شناسایی مقادیر کم عفونت جلوگیری بعمل آورد. این مشکل را میتوان با استفاده از موشهای دارای ژنهای پیوندی (ژنهای گاوی یا پریون Prnp انسانی در زمینه‌ای خنثی) رفع نمود اما هنوز گزارشهایی در دست نیست که نشان دهد از این حیوانات جهت تعیین میزان عفونت‌زایی در بافتهای انسان استفاده شده است.

- در تعدادی از گزارشها به روشهای جدیدی پرداخته شده که در آنها شناسایی پریون PrPSc (فرم تب‌زای پروتئین پریون) در مایعات بدن مدنظر است. اگر چه بطور کلی گروههای دیگر این روشها را تأیید نکرده و صحت و درستی آنها نیز مورد ارزیابی و تأیید قرار نگرفته است. در مورد آزمایشهای سنجش شاخص‌های تکمیلی (برای مثال EDRF) که گمان می‌رود با وضعیت عفونت در خون همبستگی آماری دارد بر همین منوال است و وجود دارد. هیچ کدام از این آزمایشها جهت استفاده عموم در سطح وسیع آماده و عرضه نشده است. هنوز هیچ ادله علمی مبنی بر وجود همبستگی آماری قطعی میان شناسایی پریون PrPsc و عفونت زایی آن وجود ندارد، اما در وضعیتهای وخیم باید این ارتباط را در نظر گرفته و مفروض نمود.
- وجود عفونت حاصل از بیماری ژاکوپ در خون انسان را هنوز نمی‌توان نادیده گرفت. در برخی مدلهای حیوانی (اکثراً موشها) تیتر ناچیز عفونت انسفالوپاتی اسفنجی شکل قابل انتقال از طریق سنجش‌های بیولوژیک در خون قابل شناسایی است. البته گزارشهایی هم مبنی بر شناسایی گاه و بیگاه عفونت انسفالوپاتی اسفنجی شکل قابل انتقال در حیوانات دیگر وجود داشته که البته برخی ایرادات بر آنها وارد است. تاکنون هرگز این امکان وجود نداشته که بتوان پریون PrPSc را بطور بازآفرینی در خون شناسایی نمود. در دو مطالعه جدید به کمیت نمایی عفونت پرداخته شده که خاص پریون PrPSc در بیماران مبتلا به بیماری ژاکوپ است. در لوزه و طحال به نسبت سیستم عصبی مرکزی مقادیر کمتری از عفونت شناسایی شده است. در خون (در بافی‌کوت buffy coat) نه عفونت و نه پریون PrPsc هیچکدام مورد شناسایی قرار

نگرفته است. این نتایج، نه عفونت در خون (بافی‌کوت buffy coat) و نـه پریـون prpsc وجود عفونت یا پریون PrPsc در قبل در دوره کمون بیماری را نفی می‌کند و نه وجود فعلی آنها در مقادیر ناچیز را انکار می‌نماید.

- شناسایی پریون PrPSc در لوزه و آپاندیس بیماران مبتلا به بیمـاری ژاکـوپ حتـی در مرحله قبل از بالین از نظر تئوریک این امکان را فراهم می‌آورد تـا میـزان شـیوع ایـن بیماری را با آزمایش لوزه و آپاندیس خارج شده از بدن به دلایل بالینی، انـدازه‌گیـری نمود. اگر چه قبل از شروع چنین مطالعاتی باید ارزیابی آماری مفصل و کاملی صـورت پذیرفته تا نشان دهد که چنین تلاشهای مطالعاتی به فراهم آمدن اطلاعـات معتبـر و معنی‌دار می‌انجامد. باید در نظـر داشـت کـه حتـی در انگلسـتان کـه گمـان مـی‌رود بالاترین میزان شـیوع بیمـاری ژاکـوپ را دارد بررسـی‌هـای انجـام شـده روی ۳۰۰۰ آپاندیس و لوزه نتیجه مثبتی در بر نداشته اسـت. عـلاوه بـر ایـن، چنـین مطالعـه‌ای مسائل اخلاقی پیچیده‌ای را بهمراه داشته که باید از قبل حل و فصل شوند.
- در زمینـــه تشـــخیص بـــالینی و تشـــخیص افتراقـــی (differential) بیمـــاری ژاکـــوپ پیشرفتهایی بعمل آمـده اسـت. علیـرغم چـاپ مقـالات و درج اخبـاری در رابطـه بـا روشهای آزمایشگاهی شناسایی گر عفونتهای بیماری ژاکوپ در مرحله قبـل از بـالین، چنین روشهایی در عمل وجود ندارد. مانع اصلی بـر سـر راه ایجـاد چنـین روشـهایی، ارزیابی و تأیید صحت و درستی آنها بوده که اساساً به علت فقدان نمونه‌ها و معرف ها و عدم وجود روندی جهت استاندارد کردن آنها میسر نمی باشد.
- اگر کیتهای تشخیصی آزمایشگاهی قابل قبـول و تأییـد شـده‌ای بوجـود آیـد، آنگـاه میتوان استفاده از آن را در غربالگری اهداکنندگان علیرغم عدم اثبـات وجـود عفونـت مربوطه در خون بکار گرفت. در اینجا هم باید مسـائل اخلاقـی (اطلاعـات مربـوط بـه اهداکنندگان و دریافت کنندگان و غیره) را در نظر گرفت و نسبت به حل و فصـل آن اقدام کرد.
- در صورت نبود روشهای آزمایشگاهی قابل قبول و دقیق، معاف کـردن اهداکننـدگانی که گمان می‌رود بیشتر در معرض ابتلا به بیماری ژاکوپ (عمدتاً از طریق غذا) بوده‌اند بعنوان اقدامی پیشگیرانه جهت کاهش خطر فرضی انتقـال بیمـاری ژاکـوپ از طریـق خون قلمداد می‌گردد. اعتقاد بر این است که میان این خطر و قرار داشتن در معـرض

غذای آلوده به انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی ارتباط وجود دارد. فرض بر این است که میزان این خطر در کشورهای مختلف متفاوت است. برای مثال، مدیریت غذا و داروی آمریکا بطور ضمنی چهار منطقه انگلستان، فرانسه، بقیه کشورهای اروپایی، بقیه کشورهای جهان را به ترتیب میزان خطر عفونت بیماری ژاکوپ از زیاد تا کم طبقه‌بندی نمود. نحوه ارزیابی و طبقه‌بندی کشورهای عضو اتحادیه اروپا و همچنین دیگر کشورها در این زمینه بسیار باهم متفاوت است. جهت ارتقاء نگرش واحد در این رابطه توصیه می‌شود که « نقشه نقاط خطر شیوع این بیماری در اروپا » تهیه و تدوین گردد.

- کمیته سازمان‌دهی علمی در نظر کارشناسی خود در زمینه خطر مواجهه انسانها با عفونت انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی از طریق غذا تعدادی از عوامل اثر گذار بر ارزیابی کمی میزان خطر مواجهه انسانها با عفونت مربوطه را ذکر نموده است. برخی از این عوامل (مانند دوز عفونی حداقل، توزیع عفونت در بافتهای حیوان آلوده) جهت ارزیابی خطرات نسبی انتقال عفونت بیماری ژاکوپ در میان کشورهای مختلف مورد نیاز نمی‌باشند. اگر آسیب پذیری ژنتیک نسبت به عامل انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی میان جوامع مختلف متفاوت نباشد، آنگاه مهم ترین عوامل جهت ارزیابی خطرات نسبی انتقال عفونت به نظر اندازه و میزان بیماری انسفالوپاتی اسفنجی گاوی درون بافتی در نوعی از حیوانات و میزان مواد گاوی وارداتی از مناطق پر خطر به زنجیره غذایی کشورهای مربوط است.
- تأثیر احتمالی کاهش لکوسیتها و استفاده از فیلترهای نانو (nanofiltration) در کاهش خطر فرضی بیماری ژاکوپ در خون و فرآورده‌های خونی مورد بحث قرار گرفته است. اگر چه بعلت فقدان دانش لازم در مورد وضعیت واقعی عامل عفونی در خون، انجام مطالعات جهت ارزیابی و تأیید این روشها با دشواری همراه است. اطلاعات موجود حاصل از هر دو روش به اثرات مثبت آن اشاره داشته بدون آنکه تأثیرات مضر آن را به نمایش در آورد.

فهرست مطالب

۱) روشها و تکنیکهای شناسایی عفونت بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر
الف) سنجش های بیولوژیک
ب) کیتهای تشخیصی آزمایشگاهی
ج) اپیدمیولوژی

۲) عفونت‌زایی بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر در خون و مواد دیگر دارای منشاء انسانی
۳) بکارگیری آزمایشهای شناسایی‌گر بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر
الف) تشخیص بالینی بیماری (آزمایش روی مبتلایان به بیماری neurodegenerative (تحلیل عصبی))
ب) مراقبت بر بیماری
ج) آزمایشهای غربالگری اهداکنندگان از نظر این بیماری

۴) انتقال بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر/ انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال از طریق خون: ارزیابی خطر انتقال بیماری در کشورهای مختلف
الف) اروپا
ب) کشورهای خارج از اروپا (آمریکا، کانادا و نیوزلند)
ج) پیوست: اسناد رسمی منتخب (ارزیابی‌ها و دستورالعمل)

۵) مطابقت ارزیابی‌های مختلف در زمینه خطر انتقال بیماری
۶) مسیرهای انتقال بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر: عوامل خطر در رابطه با اهداکنندگان خون
۷) روند فرآوری خون و فرآورده های خونی و خطرات انتقال بیماری
الف) کاهش لوکوسیتها در فرآورده‌های خونی
ب) کاهش لوکوسیتها یا پالایش پلاسما با استفاده از تکنیک فیلتراسیون
ج) گذراندن مشتقات پلاسما از فیلترهای نانو (nanofiltration)
۸) تقدیر و تشکر
۹) پیوست: اسناد رسمی منتخب (ارزیابی‌ها و دستورالعمل)
۱۰) منابع؛ نظرات کارشناسی کمیته سازمان‌دهی علمی و کمیته علمی در امور فرآورده‌های دارویی و وسایل پزشکی؛ اختصارات

گزارش گروه کاری

۱) روشها و تکنیکهای شناسایی عفونت بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر

در سال ۱۹۹۶ پیدایش گونه جدیدی از بیماری ژاکوپ کروتسفیلد در انگلستان گزارش شد (Will و همکاران، ۱۹۹۶؛ Will و همکاران، ۱۹۹۷). این گونه جدید از نقطه نظر خصوصیات بالینی و نوروپاتولوژی (آسیب‌شناسی عصبی) از گونه‌های دیگر این بیماری متفاوت بود (Will و همکاران، ۱۹۹۶؛ Will و همکاران، ۱۹۹۷). مشاهدات فراوانی حاکی از آن بود که بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر توسط همان عاملی بوجود می‌آید که سبب ایجاد انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی در گاو می‌شود. این مشاهدات عبارتند از: شباهت جغرافیایی در شیوع گسترده انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی و بیماری ژاکوپ کروتسفیلد (در انگلستان)، شباهت بیوشیمیایی میان پروتئین‌های پریون انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی و بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر (Collinge و همکاران، ۱۹۹۶؛ Hill و همکاران، ۱۹۹۷)، عدم توانایی در تمایز عوامل این دو نوع بیماری در تعیین رده و ژنتیک آنها (با توجه به دوره‌های کمون در رده‌های مختلف موشها، الگوهای آسیب در مغز (Bruce و همکاران، ۱۹۹۷؛ Lamezas و همکاران، ۲۰۰۱)، القاء و ایجاد تغییرات نوروپاتولوژیک در میمونها بعد از ایجاد عفونت از طریق مواد آلوده به انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی که این تغییرات بسیار شبیه تغییرات بوجود آمده در بیماران مبتلا به ژاکوپ کروتسفیلد متغیر است (Lasmezas و همکاران، ۱۹۹۶) و آخر وجود خواص بیولوژیک واحد در انتقال مواد آلوده به انسفالوپاتی اسفنجی گاوی و بیماری ژاکوپ به موشهای دارای ژنهای پیوندی (Scott و همکاران، ۱۹۹۹). بنابراین فرض بر این است که بیماری ژاکوپ از مواد گاوی آلوده به انسفالوپاتی اسفنجی گاوی موجود در غذا (انتقال اولیه) حاصل می‌آید. مشخص نیست که عفونتهای ثانویه یعنی انتقال عامل بیماری ژاکوپ از انسان به انسان تا چه حدی می‌تواند بوقوع پیوندد. اصلاً هیچ مشخصه‌ای مبنی بر انتقال عامل بیماریزا از طریق تماس‌های اجتماعی وجود ندارد. اساساً نمی توان احتمال انتقال بیماری ژاکوپ از طریق وسایل جراحی آلوده یا بافت انسان را بخصوص در جراحیهای پیوند یا از طریق خون و فرآورده‌های خونی منتفی دانست. اگر این مسیرهای انتقال

ممکن باشد، آنگاه بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر می‌تواند به بقاء خود در جوامع انسانی برای مدت مدیدی ادامه دهد حتی اگر از انتقال عفونت اولیه با اتخاذ اقدامات مناسب هم جلوگیری بعمل آید. عفونت‌زایی بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر در خون و دیگر مواد حاصل از خون انسان را می توان از طریق الف) سنجش‌های بیولوژیک یا ب) کیتهای تشخیصی آزمایشگاهی یا ج) اپیدمیولوژی مشخص نمود.

الف) سنجش‌های بیولوژیک: انتقال انسفالوپاتی اسفنجی شکل قابل انتقال به حیواناتی که بعنوان شاخص و معرف عمل میکنند

از تلقیح خون یا مواد با منشا انسانی دیگر و آلوده به انسفالوپاتی اسفنجی گاوی به حیوانات معرف مانند موشها جهت بررسی عفونت‌زایی انسفالوپاتی اسفنجی گاوی در مواد با منشاء انسانی استفاده می‌شود. مروری بر مطالعاتی که در آنها از سنجش‌های بیولوژیک مختلف استفاده شده در جداول ۱ تا ۴ گزارش مربوط به نظر کارشناسی کمیته علمی در مورد فرآورده‌های داوریی و وسایل پزشکی در زمینه کمیت‌یابی خطر انتقال بیماری ژاکوپ از طریق مواد با منشاء انسانی به نمایش در آمده است (21/10/1998). نکاتی که در تفسیر مطالعات مربوطه باید به آن توجه کرد عبارت است از:

- سدگونه‌ای (که به تفسیرهای اشتباه یا برآورد کمتر از حد عفونت می‌انجامد)
- زنجیره‌های انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال از نظر مشخصه‌های عفونت‌زایی و تب‌زایی در میان حیوانات معرف
- زمینه ژنتیک (استعداد) در حیوان معرف
- مسیر انتقال (برای مثال از طریق رگ، از درون مغز)، که تلقیح درون مغزی مؤثرترین آن است.
- حجم ماده تلقیحی به اندازه و بزرگی حیوانات معرف و قابلیت شناسایی احتمالی آن بدون تکثیر در مکانهای غیرعفونی بستگی دارد.

موشها نیز ممکن است از لحاظ ژنتیک دچار تغییراتی شوند تا برای مثال خود را با وضعیت انسانی تطبیق دهند: موشهای دارای ژنهای پیوندی که ژن پریون PrnP انسانی (نه موشی) به آنها چسبیده بیشتر در معرض انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال قرار دارند بدون آنکه سدگونه‌ای قابل ملاحظه‌ای در رابطه با انتقال ژاکوپ معمولی در آنها وجود

داشته باشد. اما انتقال ژاکوپ متغیر به چنین موشهای دارای ژنهای پیوندی باز هم با سدگونه‌ای روبروست که می تواند شناسایی عفونتهای کم مقدار را با محدویت مواجه سازد. اگر چه Scott و همکارانش (۱۹۹۹) گزارش دادندکه انتقال ژاکوپ متغیر به موشهای دارای ژنهای پیوندی با ژن پریون PrnP گاوی در زمینه‌ای خنثی براحتی صورت می‌پذیرد.

کمیته سازماندهی علمی در نظر کارشناسی جدیدی استفاده از حیوانات را بعنوان مدلهای احتمالاً مناسبتری از جهت سنجش انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال مورد ارزیابی قرار داد (نظر کارشناسی کمیته سازماندهی علمی در زمینه استفاده از پریماتها بعنوان مدلهایی برای سنجش بیولوژیک انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال انسانی؛-6. 7.9.2001). این پریماتها بعنوان مدلهای مورد استفاده در ارزیابی خطر انتقال عفونت در انسانها (مطالعات عفونت‌زایی، انتشار عفونت طی دوره کمون)، ارزیابی کارایی داروها و واکنش‌ها و ارزیابی ابزار تشخیصی از کارایی خاصی برخوردارند. در حال حاضر، حداقل استفاده از شامپانزه‌ها جهت تحقیقات غیر ضروری است چرا که آسیب‌پذیری گونه‌های دیگری از پریماتها (میمونها و سنجابها) به اثبات رسیده است.

ب) کیتهای تشخیصی آزمایشگاهی

شناسایی موفق پریون PrPsc (فرم پاتولوژیک پروتئین پریون) بطور آزمایشگاهی در برخی بافتها و سلولها به نظر به عفونت زایی انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال در این مواد مرتبط است. افرادی که از جهت انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال در دوره کمون قرار دارند ممکن است سرحال و سالم بنظر آیند اما بصورت نهان قادرند پریونها را به دیگران منتقل سازند. سنجش‌های دیگری هم جهت غربالگری خون انسان از لحاظ وجود پریون PrPsc در دست تهیه است. تاکنون هیچ روش مناسبی با حساسیت و دقت کافی تهیه و تأیید نشده است.

در مطالعه‌ای که اخیراً (Saborio و همکارانش، ۲۰۰۱) انتشار یافته نحوه شناسایی پریون PrPsc بیان شده است بدین صورت که بعد از تقویت حدوداً ۱۶ مرتبه‌ای آن که با تعدادی چرخه تکثیر/ تجزیه صوتی (sonification) همراه بود، این پروتئین از هم باز شده است. اگر این اصل علمی را بتوان عملی‌تر نمود، آنگاه می‌توان از آن در تهیه کیتهای حساس و دقیق خاص شناسایی پریون PrPsc انسانی طی دوره کمون استفاده نمود.

اتصال خاص اشکال پریون پاتولوژیک در مغز انسان به آنزیم پلاسمین (Plasminogen) توسط گروه دیگری از محققان توصیف شده است. این یافته‌ها ممکن است بر تهیه و ساخت کیتهای تشخیصی جهت شناسایی عفونت در اجزایی از بدن انسان که بیشتر در معرض پریون است مؤثر باشد (Maissen و همکاران، ۲۰۰۱).

در گزارش دیگری به قابلیت شناسایی ایزوفرم‌های PrPsc در ادرار ۳ گونه آلوده به انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال پرداخته شده و در آن فقط تا حدی به شناسایی در دوره کمون اشاره رفته است (Shaked و همکاران، ۲۰۰۱). کمیته سازماندهی علمی این گزارش را بعنوان عامل بالقوه با اهمیتی در تشخیص قبل از بالین انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال تفسیر نمود. اگر چه این یافته‌ها باید تکرار گردند و مجدداً توسط گروه دیگری مورد تأیید قرار گیرد (خلاصه مذاکرات کمیته سازماندهی علمی، ۷-۶ سپتامبر ۲۰۰۱).

روشهای دیگری جهت شناسایی پریون PrPsc در مایعات بیولوژیک مانند الکتروفروزیس مویرگی (capillary electrophoresis) (Schmerr و همکاران، ۱۹۹۹) یا امکان اهداف با درجه فلوئورسانتی شدید (SIFT؛Bieschke و همکاران، ۲۰۰۰) در نمونه‌هایی از انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال بکار گرفته شده اما هنوز روند تأیید صحت و درستی این روشها طی نشده است. شناسایی افراد مبتلا به انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال طی دوره کمون بدون وجود آثار و علائم همچنین از طریق جستجوی شاخص های تکمیلی خاص عفونت انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال میسر می‌باشد. بر هم خوردن تنظیم و کندی در روند ایجاد نسخه‌ای مشابه از شاخص محیطی ویژه اریتروئید (EDRF) متعاقب عفونتهای انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال در گونه‌های مختلف (که توسط Miele و همکاران، ۲۰۰۱ توصیف شده است) می‌تواند پایه‌ای برای ایجاد نگرشی دیگر در تشخیص انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال باشد.

ج) اپیدمیولوژی

مطالعات اپیدمیولوژیک (نظارت و بازرسی، مطالعات موردی دارای گروه کنترل، مطالعات جمعیتی) ادله‌ای مبنی بر اینکه انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال انسانی از طریق خون یا مواد با منشأء انسانی دیگر قابل انتقال است بدست نمی‌دهد؛ در این میان تنها استثناء انتقال ژاکوپ از طریق بافتهای پیوندی یا موادی است که با سیستم عصبی

مرکزی تماس فراوان و فاصله اندک دارد (قرنیه، سخت شامه، هورمون رشد انسانی تهیه شده از غدد هیپوفیز جسد). در نظر کارشناسی ارائه شده توسط کمیته علمی در امور فرآوره‌های دارویی و وسایل پزشکی در زمینه کمیت‌یابی خطر انتقال ژاکوپ از طریق مواد با منشأ انسانی مختصری توضیح داده شده است (21.10.1998). در مورد گونه جدید ژاکوپ هیچ گزارشی وجود نداشته اما بعلت محدود بودن دوره مشاهده نمی‌توان از مشاهدات اپیدمیولوژی در مطالعات مربوطه نتیجه‌ای حاصل کرد.

۲) عفونت‌زایی بیماری ژاکوپ کروتسفیلد متغیر در خون و مواد دیگر دارای منشأ انسانی

عفونتهای انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال که از راه دهان منتقل شده نیازمند مکانیسمی است تا آن را از دستگاه گوارش به سیستم مرکزی اعصاب (CNS) جائیکه بافتهای جانبی در آن درگیرند حمل نماید. در مدل موش مبتلا به اسکراپی (Scrapie)، سلولهای B بالغ، مراکز زایا و شبکه‌های سلولی دندانه‌دار فولکولها [1](FDC) (تهاجم لمفوسیتها) باید وجود داشته باشد تا بیماری اسکراپی بالینی گردد. تکثیر یا تجمع پریونها به نظر محدود به سلولهای دندانه‌دار فولکولی است که از آن طریق عفونت به سیستم مرکزی عصبی از طریق نورونها (تهاجم نورونها) حمل می‌شود. در مطالعه‌ای که جدیداً منتشر شده ادله‌ای مبنی بر نقش بیشتر سلولهای دندانه‌دار در روند تهاجم نورونها (Aucoutourier و همکاران، ۲۰۰۱) مطرح گردیده است. سلولهای دندانه‌دار جدا شده از طحال موشهای آلوده به پریون حامل عفونتند و در صورت تزریق وریدی می توانند بیماری زا باشند. روند دقیق انتقال عفونت به سیستم مرکزی اعصاب و نقش نهان سلولهای دندانه دار فولکولی در این راستا نیاز به بررسی بیشتر دارد. مطالعه منتشر شده دیگری نقش محوری سلولهای B و سلولهای دندانه دار فولکولی در ارتقاء تهاجم نورونها و انسفالوپاتی اسفنجی در مدل موش مبتلا به ژاکوپ را زیر سؤال برده است(Shlomchik و همکاران،۲۰۰۱) .

---

1. follicular dendritic cell

در حال حاضر هیچ نظر موافق و مخالفی در زمینه عفونت زایی بیماری ژاکوپ متغیر در خون انسان وجودندارد. مطالعات اپیدمیولوژیک فقط به انتقال عفونت ژاکوپ خودبخود و

تک‌گیر (Sporadic vCJD) از طریق بافتها و موادی که در تماس نزدیک با سیستم عصبی مرکزی قرار دارد اشاره می کند. از طرف دیگر ژاکوپ متغیر کاملاً از ژاکوپ خودبخود و تک‌گیر از نظر قابلیت شناسایی عامل پاتولوژیک در بافت‌های خارج از مغز مانند سیستم لنفاوی متفاوت است. بافت برداری از بیماران مبتلا به ژاکوپ متغیر از طریق سنجش (immunoblottig) با حساسیت بالا آشکار می‌سازد که پروتئین‌های پریون پاتولوژیک در مغز، شبکیه و عصب چشمی، لوزه، طحال و گره‌های لنفاوی تعدادی از این بیماران و علاوه بر این در تیموس، غده فوق کلیوی و راست روده یک بیمار مبتلای دیگر وجود دارد (Wadsworth و همکاران، ۲۰۰۱). بالاترین میزان تراکم پریون PrPscدر خارج از مغز در لوزه وجود داشته و شناسایی این پریون در لوزه بیماران دارای آثار و علائم به مانند تشخیص ژاکوپ متغیر در کالبد شکافی با استفاده از بافت برداری از مغز است. علیرغم قابلیت شناسایی این بیماری در سیستم لنفاوی بیماران مبتلا، پریونهای ژاکوپ متغیر در بافی‌کوت (buffy coat) این بیماران مشاهده نشد. علت این امر را می‌توان بطورکل فقدان عامل ایجاد کننده ژاکوپ متغیر یا نبود موقت آن در خون این بیماران یا محدودیت در حساسیت روش Western Blot دانست. نتایج مشابهی هم در زمینه عفونت‌زایی از طریق مواد مختلف حاصل از بیماران مبتلا به ژاکوپ در رده‌های معمولی موشهای آزمایشگاهی بدست آمده است (Bruce و همکاران، ۲۰۰۱). هنوز مطلبی در زمینه نتایج حاصل از آزمایشهای عفونت‌زایی در خون یا گلبولهای خون با استفاده از موشهای دارای ژنهای پیوندی (پریون انسانی یا گاوی) انتشار نیافته است. آنالیز انتشار پریونهای عفونی در خون موشهای بدون آثار و علائم ظاهری بیماری که مبتلا به عامل انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال انسانی بوده (سندرم GSS) نشاندهندهٔ آن است که عفونت عمدتاً در بافی‌کوت (buffy coat) قرار دارد و بندرت در پلاسما ظاهر می‌شود.

انتقال کامل عامل انسفالوپاتی اسفنجی گاوی از طریق تزریق خون گوسفندی که از راه خوراک آلوده شده و علائم ظاهری بیماری را هم نداشته به گوسفند دیگر گزارش شده است (Houston و همکاران، ۲۰۰۰). بازتابهای این مطالعه بطور بالقوه حائز اهمیت می‌باشد. اگر چه تاکنون این مطالعه تکرار نشده و علاوه بر این مشابهت رده انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال در حیوان دریافت کننده هم قابل اثبات نبوده است. بنابراین این اطلاعات را باید بعنوان مقدمه‌ای در نظر گرفت و نتایج آن را غیر قطعی تصور نمود (نظر

کارشناسی کمیته سازماندهی علمی در زمینه نتایج مقاله Houston و همکارانش در مجله The Lancet به تاریخ ۱۶ سپتامبر ۲۰۰۰ تحت عنوان انتقال انسفالوپاتی اسفنجی گاوی از طریق تزریق خون در گوسفندها؛ 26.-27.10.200) .

۳) بکارگیری آزمایش‌های شناسایی‌گر ژاکوپ متغیر

الف) تشخیص افتراقی بالینی ژاکوپ کروتسفیلد متغیر

پیشرفتها در زمینه تحقیقات انجام شده روی انسفالوپاتی اسفنجی انسانی بطور فزاینده‌ای به ایجاد تکنیکها و روشهایی می‌انجامد که تشخیص بالینی بیماری ژاکوپ کروتسفیلد را در زمان حیات بیمار میسر می‌سازد. با کسب تجربه روزافزون در زمینه جنبه بالینی ژاکوپ متغیر، معیارهای بالینی این بیماری هم اکنون مشخص شده است. در این رابطه، تصویربرداری صوتی مغناطیسی (MRI) نقش مهمی ایفا می‌کند. فرق فرم Sporadic vCJD (تک گیر) با خود vCJD در این است که فرم Sporadic (تک گیر) هنوز هم بیشترین تشخیص‌های افتراقی بالینی را به خود اختصاص می‌دهد.

MRI یکی از روشها در تسهیل تشخیص بیماریهای زوال عقلی بسرعت وخیم‌تر شونده[1] است. علاوه بر تشخیص بیماری ژاکوپ با کنار گذاشتن احتمالات ابتلا به بیماریهای دیگر، به کمک روش MRI نیز می‌توان یافته‌هایی را درجهت تأیید حدس و گمانهای بالینی در مورد بیماری ژاکوپ ارائه کرد. در ژاکوپ تک‌گیر، در Caudate nucleus و putamen در حدود $\frac{۲}{۳}$ موارد با افزایش حساسیت روبرو هستیم. در این رابطه، ارزش ویژه MRI کارایی آن در تشخیص افتراقی احتمالی ژاکوپ متغیر می‌باشد:

در مورد ژاکوپ متغیر، قویترین آثار و علائم در تالاموس خلفی (علامت pulvinar) وجود دارد. از آنجائیکه این الگوی علائم در ۷۸ درصد از موارد ژاکوپ متغیر مشاهده گردیده، MRI بعنوان یکی از معیارهای تشخیصی ژاکوپ متغیر قلمداد شده است.

در بیماران مبتلا به ژاکوپ کروتسفیلد، پارامترهای مایع مغزی نخاعی استاندارد

1.rapidly progressive dementing illnesses

(CSF) (تعداد سلولی، عملکرد سدگونه ای و واکنش تورم‌زا) بطورکلی نامشخص و ناپیداست. زوال سریع عصبی یا فعال‌سازی astrocytic به وارد شدن پروتئین‌های مغز به مایع CSF می‌انجامد. پروتئین‌هایی مانند آنزیم neuron-specific enolase ، پروتئین brain-specific creatine kinase, S100، tau، و پروتئین G0 با مقدار غیر عادی بالا در مایع CSF در بیماران مبتلا به ژاکوپ اندازه‌گیری شده است. تراکم افزایش یافته این پروتئین‌ها نمایانگر روندی بسرعت تخریبی بوده و بدین ترتیب به تشخیص افتراقی ژاکوپ تک‌گیر و دیگر بیماریهای تحلیل دهنده عصبی کمک می‌کند. در حال حاضر مهمترین روش همان تعیین پروتئین‌های 14-3-3 در مایع CSF است. در تشخیص افتراقی زوال عقلی، این آزمایش دارای حساسیت ۴۹ درصد با دقت ۹۳ درصد است. برخلاف ژاکوپ تک‌گیر، در مورد ژاکوپ متغیر، تراکم افزون پروتئین‌های 14-3-3 در مایع CSF فقط در ۴۵ درصد بیماران اندازه‌گیری شد.

شناسایی گونه‌ای از پروتئین پریون بنام پروتئین‌های مقاوم در برابر پتاسیم مخصوص بیماری ژاکوپ در مایع CSF می‌تواند به ایجاد کیت تشخیصی آزمایشگاهی بیانجامید اگر چه این موضوع هنوز تحت بررسی و مطالعه قرار دارد. روش امیدبخش همان طیف‌شناسی همبستگی فلورسانت (SIFT) بوده که در ۲۰ درصد از نمونه مایعات CSF انسانی تحت آزمایش به یافته‌های پاتولوژیک انجامید. آزمایشهایی که تاکنون ارائه شده هیچکدام قادر به تشخیص ژاکوپ در مرحله قبل از بالین نمی‌باشد. این کیتها اغلب در مراحل پیشرفته بیماری نتایج مثبت به همراه دارند.

ب) مراقبت بر بیماری

سیستم فعال مراقبت بر بیماری در سال ۱۹۹۰ در انگلستان راه‌اندازی شد که هدف اولیه‌اش شناسایی هرگونه تغییری در خصوصیات ژاکوپ بوده که می‌توانست علتش انسفالوپاتی اسفنجی گاوی باشد. سه سال بعد از راه‌اندازی این سیستم، این مراقبت گسترده‌تر شد و کشورهای اروپایی دیگری که با اتحادیه اروپا همکاری داشتند را نیز در برگرفت. نتایج این اقدام را تا حدی می‌توان در آدرس اینترنتی

. ed. ac.uk/figures.htmhttp://www.cJdhttp:// www. inrs. sante.fr -

مشاهده کرد. تا آخر نوامبر ۲۰۰۱، فقط چند مورد بیماری ژاکوپ متغیر تائید شده یا مشکوک در خارج از انگلستان و ایرلند گزارش شد که ۵ مورد آن در فرانسه بوده است. مراقبت آینده گر فعال بر بیماری ژاکوپ متغیر در مورد کودکان در انگلستان بعد از شیوع

و گسترش ژاکوپ متغیر با اطمینان فراوان در سال ۱۹۹۶ آغاز شد (Verity و همکاران,۲۰۰۰). طی ۳ سال دوره اعمال مراقبت فعال، ۳ مورد ابتلای قطعی و یک مورد مشکوک به بیماری ژاکوپ گزارش گردید.

این نکته آشکار گشت که تمام بیماران آلوده به ژاکوپ متغیر دارای مقادیر قابل شناسایی از پریون PrPsc در اعضای سیستم لنفاوی خود مانند لوزه و یا آپاندیس بودند. علاوه بر این، نشان داده شد که پریون PrPsc در آپاندیس در مرحله قبل از بالین قابل شناسایی است (Hilton و همکاران، ۱۹۹۸). بدین ترتیب، مراقبت و نظارت برژاکوپ متغیر باز هم تحت بررسی بیشتر قرار گرفت و در این راستا بیش از ۳۰۰۰ نمونه آپاندیس و لوزه که از راه جراحی برداشته شده بودند از جهت شناسایی پریون PrPsc تحت مطالعه قرار گرفتند. بیماران با توجه به فاکتور سن انتخاب شده بودند. نتیجه آنکه هیچ نمونه مثبتی یافت نشد (Ironside و همکاران، ۲۰۰۰).

به نظر آزمایش لوزه ها و آپاندیس ها از جهت شناسایی PrPsc گزینه جالبی بوده تا بتوان در زمینه تعداد بیماران آلوده به ژاکوپ متغیر به نتیجه ای رسید. قبل از انجام چنین مطالعه ای باید آنالیز آماری کاملی در زمینه نتیجه مورد انتظار و دقت آن صورت گیرد تا مشخص شود که آیا انجام مطالعه مفید و ثمر بخش است یا خیر. برای مثال، گزارشی در آلمان (Gefeller و همکاران،۲۰۰۱) ارائه شده که نشان میدهد با توجه به شیوع کم ژاکوپ متغیر حتی مطالعه روی تمام لوزه ها و آپاندیس ها برداشته شده از بیماران دارای سن ۱۰ تا ۵۵ سال بعلل بالینی هم طی یکسال نمیتواند به برآورد معناداری از میزان شیوع ژاکوپ متغیر در آلمان بیانجامد. آشکار است که چنین مطالعه ای مسائل اخلاقی پیچیده ای را هم برخواهد انگیخت.

ج) غرباگری اهداکنندگان از نظر ژاکوپ

بخش عمده ای از مردم بالاخره در یک زمان در طول زندگی خود خون دریافت می دارند که اکثریت دریافت کنندگان فراورده های خونی ناپایدار در زمان اولین تزریق خود در میانسالی یا سنین بالا قرار داشته و از آنجائیکه دوره کمون ژاکوپ متغیر بالینی احتمالاً تا چند سال طول می‌کشد بنابراین تزریق خون بعنوان علت احتمالی انتقال این بیماری به تمام دریافت کنندگان خون قابل تعمیم نمیباشد. اگرچه راه انتقال از طریق خون با کسب اطلاعات از طریق غربالگری اهداکنندگان برای مثال با تشخیص بیماران

بدون آثار و علائم ظاهری مبتلا به ژاکوپ متغیر که در حال تکوین بیماری خودند، قابل پیشگیری است.

چالش اصلی پیش‌روی کیتهای تشخیص آزمایشگاهی آن است که آنها باید نه تنها مقادیر ناچیز پریون PrPsc را در نمونه مایعات انسان که بیشتر در معرض هجوم پریونند بیابند بلکه باید شاخص تکمیلی بسیار مرتبط با عفونتهای انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال را هم با حساسیت آزمایش کنند. تاکنون هیچ کیت آزمایشگاهی قادر به شناسایی پریونPrPsc در نمونه‌های خون و پلاسمای حاصل از افراد مبتلا به ژاکوپ متغیر نبوده است (به مباحث فصل ۱ مراجعه کنید). چالش دیگر پیش روی کیتهای مناسب جایگزین دیگر روند تأیید کارایی و کاربری این کیتها بوده که بعلت فقدان معرف‌های استاندارد شده با مشکل مواجه است. روند تأئید کارایی و صحت کیتها را باید به اثبات رساند که نتایج مثبت کاذب (که به تبع آن افرادی بی جهت از اهدای خون معاف می‌شوند) و منفی کاذب (که سبب می‌شود افراد الوده همچنان به اهدای خود مبادرت ورزند) بطور غیر قابل قبولی مکرراً اتفاق نمی‌افتد.

علاوه بر این، اخذ تصمیم مبنی بر مبادرت یا عدم مبادرت به غربالگری اهداکنندگان حتی در صورت نبود اطلاعات کافی در مورد وجود عفونت در خون بیماران دوره کمون بستگی به نگرش احتیاطی اتخاذ شده دارد. از آنجائیکه ژاکوپ متغیر بیماری نادری بوده (Verity و همکاران، ۲۰۰۰) بنابراین نمونه‌های خیلی کمی از خون بیماران مبتلا به ژاکوپ متغیر در دوره کمون در دسترس است. این بدان معناست که پارامترهای غربالگری اهداکنندگان از مطالعات معمول و مرسوم قابل حصول نیست. در عمل، پارامترهای غربالگری اهداکنندگان باید بطور غیر مستقیم در بیماران زنده مبتلا مورد ارزیابی قرار گیرد ولی حتی در آنصورت هم دسترسی به اعضاء و بافتهای افراد با محدودیت روبروست. این بطور واضح بدان معناست که پارامترهای غربال اهداکنندگان، حاوی مهم‌ترین اطلاعات در بارهٔ فرد اهداکننده، یعنی ارزش پیش گویانه مثبت آزمایش، به هیچ وجه قابل قبول نیست. علاوه بر این، از آنجائیکه انتشار بیماری احتمالاً در سراسر اروپا یکسان نیست، باید توجه داشت که حتماً در صورت برخورداری از پارامترهای غربالگری نسبتاً قابل قبول در اکثر مناطق آلوده، باز هم ارزشهای پیش گویانه مثبت و منفی را نمی‌توان به مناطق دیگر تعمیم داد چرا که میزان شیوع متفاوت است.

غربالگری بیماری همیشه کشنده‌ای مانند انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال انسانی در افرادی که به نظر سالمند مسائل اخلاقی در پی دارد از جمله میزان و نوع اطلاعاتی که باید در اختیار اهداکنندگانی قرار گیرد که نتیجه آزمایش آنها مثبت بوده است یا میزان و نوع اطلاعاتی که باید در اختیار دریافت کنندگان خون در مورد اهداکنندگان آلوده قرار گیرد. در این گزارش که به اطلاعات علمی می‌پردازد جایی برای پرداختن به مسائل اخلاقی وجود ندارد.

۴) انتقال ژاکوپ متغیر/ انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال از طریق خون: تکنولوژیهای ارزیابی خطر انتقال عفونت در کشورهای مختلف

الف) اروپا

در اروپا، هم توسط جامعه اروپا (کمیته‌های علمی وابسته به کمیته سازماندهی علمی و کمیته علمی در امور فرآورده‌های دارویی و وسایل پزشکی؛ کمیته فرآورده‌های دارویی تجاری و گروههای کاری علمی آژانس ارزیابی فرآورده های دارویی اروپا) و هم توسط برخی کشورهای عضو (انگلستان، فرانسه و آلمان) مستقلاً ارزیابی‌هایی بعمل آمده است.

- کمیته علمی در امور فرآورده‌های دارویی و وسایل پزشکی گروهی کاری متشکل از متخصصان را تشکیل داده که به سؤالات مورد نظر کمیسیون اروپا در رابطه با خطر انتقال ژاکوپ متغیر از طریق مواد با منشاء انسانی بپردازند. پاسخ‌های این سؤالات مورد بحث قرار گرفته و در پرتوی مطالعه و بررسی دقیق و جامع اطلاعات علمی موجود تدوین گردید (AE_1- AE_3؛ مراجعه کنید به پیوست این گزارش علمی). نظر کارشناسی خاصی توسط کمیته سازماندهی علمی بعد از ارزیابی مقاله ای در مجله Lancet دارای گزارشی مقدماتی در زمینه انجام آزمایش روی گوسفند ها بعد از بحث و بررسی با یکی از نویسندگان این مقاله ارائه و به چاپ رسید (AE_3).
- آژانس ارزیابی فرآورده‌های دارویی اروپا نقطه نظرات خود را (AE_4) در زمینه ژاکوپ متغیر و فرآورده‌های دارویی حاصل از پلاسما در سال ۱۹۹۸ (201/98/ کمیته فرآورده‌های دارویی تجاری) به چاپ رساند که در آن هم مقالات علمی و هم اسناد نظارتی-قانونی قبلی مدنظر قرار گرفته و در آن ذکر شده بود که تشخیص ژاکوپ

تک‌گیر در اهداکنندگانی که از خون اهدایی آنها بعنوان ماده اولیه استفاده شده باعث ابطال و جمع آوری فرآورده‌های دارویی مربوطه نمی‌گردد. اگر چه توصیه شد که در صورت تشخیص ابتلای به ژاکوپ متغیر ابطال صورت پذیرد و از استفاده از آلبومین وارداتی از کشوری که موارد ژاکوپ متغیر در آن فراوان است جلوگیری بعمل آید. تعدادی کارگاه آموزشی توسط کمیته فرآورده‌های دارویی تجاری/ گروه Biotech سازماندهی شد که به تبع آن متخصصانی از تشکل‌های آکادمیک و نظارتی- قانونی و صنعتی گرد هم آمده و یافته‌های تجربی جدید و اطلاعات اپیدمیولوژیک جدید خود را ارائه کرده و پیامدهای فنی و نظارتی-قانونی آنرا هم مورد بحث قرار دادند. گزارشهایی هم در رابطه با وضعیت فعلی و نتیجه بحث و بررسی‌ها در مورد آن منتشر گردید (AE_2). کارگاه آموزشی دیگری هم طبق برنامه در بهار یا اوایل تابستان ۲۰۰۲ برگزار خواهد شد.

- انگلستان اولین عضو اتحادیه اروپا بود که در آن مشکلات بهداشتی حاصل از شیوع جنون گاوی و ژاکوپ متغیر پدیدار شد و بدین ترتیب اولین کشوری هم بود که به انجام ارزیابی های مرتبط با خطر انتقال عفونت خیلی زود و به شدت مبادرت ورزید. این ارزیابی‌ها بر اساس مشاهدات اپیدمیولوژیک و تجربی صورت پذیرفت. تنها فاکتورهای خطر از جهت ابتلا به ژاکوپ متغیر که تاکنون شناسایی شده عبارتند از: سن کم و اقامت در انگلستان. انگلستان از سال ۱۹۹۸ به بعد تصمیم به عدم استفاده از پلاسمای داخلی به جهت پالایش گرفت. برنامه‌های نظارتی-مراقبتی تاکنون این اجازه را نداده که بتوان در زمینه میزان شیوع ژاکوپ متغیر به نتیجه قطعی رسید و هیچ اطلاعات اپیدمیولوژیکی را هم در زمینه احتمال انتقال ژاکوپ متغیر از طریق خون یا فرآورده‌های دارویی حاصل از خون انسان بدست نمی‌داد. برنامه‌ها و ارزیابی‌های جامع و مفصلی در زمینه خطر انتقال ژاکوپ متغیر از طریق سلولها و اعضا و بافتهای انسان (A9)، وسایل پزشکی (A10) و همچنین مقاله‌ای در خصوص نحوه پرداختن به موارد انتقال ژاکوپ متغیر نهفته (A77) وجود دارد.
- در فرانسه، متخصصان توسط AFSSAPS گرد هم آمده و دو گزارش منتشره در فوریه ۲۰۰۰ و ۱۱ دسامبر ۲۰۰۰ را بررسی کردند. اولین گزارش (AE6) به این سئوال می‌پرداخت که آیا معیار معاف کردن (طبق پیشنهاد FDA (مدیریت غذا و دارو) که در

ذیـل آمـده) اهداکننـدگانی کـه بـیش از ۶ مـاه مـا بـین سـالهای ۱۹۸۰ و ۱۹۹۶ در انگلستان بوده‌اند در فرانسه هم قابـل اعمال و قابـل قبـول است. این گروه سعی کـرد تا خطر « درون کشوری » را بررسی کند یعنی مقایسه خطری کـه مـردم فرانسـه در مواجهه با مواد آلوده به جنون گاوی با آن روبرو بوده‌اند با خطری کـه افـراد مقـیم در انگلستان با آن مواجه بوده‌اند. این گروه تا سرحد امکـان زنجیـره غـذایی و بخصـوص واردات مواد گاوی از انگلستان به فرانسه را بررسی کرده و بـه ایـن نتیجـه رسـید کـه اجرای معیارهای FDA در زمینه معاف اهداکنندگان در کشور فرانسه کاهش نـاچیزی در خطر انتقال بیماری بوجود می‌آورد. از طرف دیگـر، برآوردهـا نشـان داد کـه بـرای ایجاد کاهش عمده در خطر انتقال باید تعداد واحدهای اهدایی زیادی را از دست داد. از آنجائیکه مواردی از ابتلا به بیماری ژاکوپ متغیر در فرانسه مشاهده شده، بنـابراین در گزارش دومی (AE_6) به اطلاعات آزمایشگاهی و تجربـی موجـود در زمینـه انتقـال پذیری انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال پرداخته شد و ایـن مسـاله مـورد توجـه قـرار گرفت که آیا فرآورده‌های خونی و پلاسمایی مورد استفاده در پالایش و فرآوری که در خود فرانسه تهیه شده هنوز قابل استفاده است یا خیر. ایـن گـروه براسـاس اطلاعـات موجود فرضیاتی را در رابطه با حداکثر بار عفـونی در خـون کامـل و انتشـار آن میـان سلولها و پلاسما مطرح ساخت و محاسباتی را در مورد مدل عفونت‌زایی فـرآورده‌هـای خونی و مشتقات پلاسمایی در بدترین موارد و مراحل ابتلا مطرح ساخت. این گروه به این نتیجه رسید که این امکان وجود نداشته تـا خطـر تئوریـک پـایین از نظـر خطـر انتقال عفونت را در فرآورده‌های خونی به صفر رساند و بـا توجـه بـه نبـود جـایگزینی مناسب باید همچنان از این فرآورده‌های خونی استفاده شود. علاوه بر این، ایـن گـروه نتیجه گرفت که هنوز از پلاسمای داخلی جهت پالایش می‌توان سود جست چـرا کـه حذف مواد واکنش‌پذیر که به رفع مؤثر عفونت در مرحله تولید اشاره دارد قابل انجـام بود. بعنوان اصولی کلی، این گروه توصـیه نمـود کـه اندیکاسـیونهای درمـانی شـدیداً مدنظر قرار داشته باشد و درضـمن در صـورت امکـان از جـایگزین‌هـای دیگـر ماننـد فاکتورهای انعقادی نوترکیب استفاده شود.

× در آلمـان، مسـئله معـاف سـاختن اهداکننـدگانی کـه بـیش از ۶ مـاه را در انگلسـتان گذرانده‌اند بلافاصله بعد از پیشنهاد FDA در اواخر سال ۱۹۹۸ در گروه مشـاوره خـون در

آلمان که وزارت بهداشت دولت فدرال آن را تشکیل داده بود مطرح گردید، این گروه قادر به اتخاذ چنین معیاری در آن زمان نشد. تا اینکه این موضوع مجدداً در نوامبر ۲۰۰۰ مطرح شد یعنی بعد از مشاهده اولین مورد جنون گاوی و پس از انجام مطالعه‌ای توسط سازمانهای اهدای خون که آشکار ساخت که از دست دادن خونهای اهدایی منابع و ذخایر خون را به خطر نمی‌افکند. بنابراین توصیه شدکه سیاست FDA در آن زمان در آلمان هم اجرا شود که به تبع آن افرادی که بیش از ۶ ماه طی سالهای ۱۹۸۰ و ۱۹۹۶ در انگلستان اقامت داشته‌اند از اهدای خون معاف می‌شدند. چنین توصیه‌ای می‌توانست علت دیگری هم داشته و آن جلوگیری از بروز تفاوت بین استانداردهای پلاسمای با منبع آلمانی و آمریکایی بود. در اوایل سال ۲۰۰۰، وزارت بهداشت آلمان گروهی از متخصصان را مسئول ایجاد استراتژی حفظ منابع خون در مواجهه با ژاکوپ متغیر نمود. این گروه مطالعه و بررسی کاملی روی اپیدمیولوژی جنون گاوی در اروپا، انتقال مواد گاوی و خطرناک، اپیدمیولوژی ژاکوپ متغیر، خطرات درون و برون کشوری در زمینه انتقال عفونت اولیه ژاکوپ متغیر از زنجیره غذایی، اطلاعات تجربی و آزمایشگاهی موجود در زمینه‌های بیماریزایی ژاکوپ متغیر و بروز عفونت ژاکوپ متغیر نهفته در خون انجام داد. بر اساس این مطالعات و فرضیات حاصله، ارزیابی خطر بالقوه انتقال عفونت از طریق فرآورده‌های خونی و مشتقات پلاسمایی تحت بدترین مراحل ابتلا و بدبینانه‌ترین شرایط صورت پذیرفت. حاصل نتایج این مطالعات، توصیه‌هایی در زمینه اتخاذ استراتژی حاوی اقدامات پیشگیرانه (برای مثال معاف کردن افرادی که قبلاً خون احتمالاً آلوده دریافت کرده بودند)، ارتقاء انگیزه اهداکنندگان بعنوان بستری در جهت امکان اجرای چنین اقداماتی و استفاده بهینه از فرآورده‌های خونی بود.

ب) کشورهای خارج از اروپا (آمریکا، کانادا و نیوزیلند)

× در ایالات متحده امریکا وضعیت بسیار متفاوت از اروپاست چرا که هنوز هیچ موردی از جنون گاوی در آن کشور گزارش نشده و واردات عمده مواد یا خوراکیهای گوشتی به آن کشور صورت نگرفته است. اما بهرحال FDA خیلی زود رویکردی احتیاطی و پیشگیرانه را اتخاذ کرد تا از خطر انتشار انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال انسانی از طریق فرآورده‌های خونی جلوگیری شود. در سال ۱۹۹۶، FDA توصیه (AO_8) به

پیش‌گیری هر سری محموله‌ای کرد که بعداً آلوده بودن اهداکننده یا اهداکنندگان ماده اولیه آن به بیماری ژاکوپ مشخص می‌شد (در آن زمان تمایزی میان ژاکوپ و ژاکوپ متغیر وجود نداشت) و یا مشخص می‌شدکه اهداکننده مربوطه در معرض ابتلا به بیماری ژاکوپ بوده است. این سیاستها بعدها تغییر یافت (AO9) چرا که به کمبود منابع خون بخصوص کمبود ایمنوگلوبین های وریدی می‌انجامید و ادله ایپدمیولوژیک نیز نشان داد که حتی در صورت وجود خطر انتقال ژاکوپ از طریق خون آنقدر مقدار عفونت ناچیز است که قابل شناسایی نخواهد بود.

در آگوست FDA،۱۹۹۹ توصیه (AO10) به معاف کردن اهداکنندگانی کرد که بیش از ۶ ماه ما بین سالهای ۱۹۸۰و۱۹۹۶ در انگلستان مقیم بوده اند. اساس این توصیه ارزیابی انجام شده بروی فاکتورهای خطر انتقال ژاکوپ متغیر بود چرا که تا آنزمان بغیر از کودکان فقط افراد مقیم در انگلستان بعنوان مبتلایان شناسایی شده بودند. بنابراین، این فرضیه ایجاد شد که خطر ابتلا به ژاکوپ متغیر به زمان اقامت در انگلستان بستگی دارد. صلیب سرخ آمریکا از اهدا کنندگان خود درباره سفر و اقامت آنها در انگلستان پرس و جو مینمود. بر اساس این اطلاعات و تعریف اقامت یک روزه در انگلستان بعنوان « یک واحد خطر»، محاسبات مربوط به مدل خطر انتقال صورت پذیرفت واینکه چندین مورد معافیت اهداکنندگان از اهدای خون چگونه هم بر خطر فرضی انتقال عفونت و هم بر منابع خون تأثیر می گذارد. از این محاسبات توصیه های فوق ناشی شد که در آن کاهش منطقی خطر فرضی انتقال عفونت به نسبت هدر رفتن مستمر تعداد خونهای اهدایی مورد ارزیابی قرار گرفته و متوازن می‌گردید. این روش ارزیابی و بخصوص فرضیه اساسی اقامت یکروزه در انگلستان بعنوان «واحد خطر» مورد انتقاد برخی قرار گرفت اما کم و بیش در ارزیابی های انجام شده در فرانسه و کانادا(AT6/AO3) از محاسبات مشابهی در مدل انتقال عفونت استفاده گردید.

تحت تاثیر افزایش مدام بیماری ژاکوپ متغیر در انگلستان، بروز این بیماری در کشورهای اروپایی دیگر (فرانسه و ایرلند)، زمینه بروز موارد جدید جنون گاوی در سراسر اروپا و نتایج اولیه آزمایشهای انجام شده روی گوسفندها، FDA توصیه های خود مبنی بر معافیت اهداکنندگان را در آگوست ۲۰۰۱ اصلاح (AO12) و محدود تر ساخت و صلیب سرخ آمریکا حتی از این هم فراتر رفته و معیارهای سخت‌تری را اعمال نمود (AO13).

زمینه ایجاد اصلاحات در توصیه های FDA همانا میزان شیوع جنون گاوی در کشورهای مختلف، زمان انجام اقدامات مؤثر در کشورهای مختلف جهت پیشگیری از انتقال جنون گاوی به انسانها، این نکته که احتمال انتقال عفونت نهفته ژاکوپ متغیر از طریق فراورده های سلولی نسبت به پلاسما بیشتر است و تعداد موارد ابتلا به ژاکوپ متغیر بود. برخی از این توصیه های ارائه شده توسط FDA عبارتند از: معاف کردن اهداکنندگانی که سه ماه یا بیشتر بطور مستمر در انگلستان بوده اند(از ۱۹۸۰تا ۱۹۹۶)، معاف کردن اهداکنندگانی که پنج سال یا بیشتر بطور مستمر در فرانسه بوده اند(از ۱۹۸۰تا حال) و معاف کردن اهداکنندگان خون کامل و نه پلاسمای منبع[1] که پنج سال یا بیشتر را بطور مستمر در اروپا سپری کرده اند(از ۱۹۸۰تا بحال).

با ارائه این توصیه ها، FDA تلاش نمود تا تفاوتهای موجود تخمین زده شده در کشورهای مختلف از نظر خطر انتقال ژاکوپ متغیر را با اقداماتی پیشگیرانه متوازن سازد. تاکنون FDA هیچ سیاستی جهت اجرای کاهش لکوسیتها بعنوان اقدامی پیشگیرانه در برابر ژاکوپ متغیر اتخاذ نکرده اگرچه استفاده از کاهش لکوسیتها در موارد دیگر را توصیه کرده است(AO11). دیدگاها و سیاستهای فعلی در رابطه با ژاکوپ متغیر در ایالات متحده وکشورهای دیگر اخیرا توسط Brown وهمکاران(۲۰۰۱) مورد بررسی قرار گرفت که ادله مستحکمی در جهت حرکت بسوی حذف بیماری انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال حیوانی در سطح جهان بود.

• در باره سیستم انتقال خون کانادا بعد از تکمیل گزارش Krever[2] در سال ۱۹۹۷ مباحث عمده‌ای مطرح شد. مجمع مشاور Bayer در امور اصول اخلاقی زیستی اولین گروهی بود که پیشنهاد کرد افراد مقیم مناطقی که میزان شیوع ژاکوپ متغیر در میان اهداکنندگان آن بالاست از اهدای خون معاف شوند (AO_2). ارزیابی‌های نظارتی – قانونی (AO_3) کم و بیش به مانند خط مشی FDA پیگیری می شد که این امر بعد از در میان گذاشتن زمینه‌ها و یافته‌های جدید بیماری با سهامداران بوقوع پیوست و به اجرا در آمد.

---

1. source plasma

پلاسمای انسانی حاصل از پلاسما فرزیس

۲- فصلهایی از این گزارش در جزوات آموزشی معاونت آموزشی و پژوهشی سازمان انتقال خون ایران به شماره‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ بصورت ترجمه منعکس شده است.

جدیدترین و دقیق‌ترین دستورالعمل (AO_4) در زمینه معافیت اهداکنندگان با توجه به مدت اقامتشان در کشورهای اروپایی در مجله Canada Health در آگوست ۲۰۰۱ منتشر شد. در ارزیابی های صورت گرفته، روابط تاریخی کانادا با فرانسه، که مواردی از بیماری ژاکوپ متغیر در آن گزارش شده بود، هم حائز اهمیت بود. این سیاست اخیراً در کانادا مورد بررسی مجدد قرار گرفته (Wilson و همکاران، ۲۰۰۱) و در این بررسی به برخی پیشرفتها در تصمیم‌گیری‌ها در دوره زمانی ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۹ در کانادا اشاره گردید که از این میان می‌توان به مرحله گذار از رویکردی واکنش پذیر به نگرشی پیشگیرانه، انجام ارزیابی‌های مفصل‌تر و سیر روندی شفافتر و مشاورانه‌تر با مشارکت سهامداران و مصرف‌کنندگان اشاره نمود.

- نیوزیلند کشوری است که بسیار تحت تأثیرصنعت دام و گاوداری است. اخیراً ارزیابی مبسوطی از خطرات احتمالی حاصل از انتقال جنون گاوی از طریق فرآورده‌ای غذایی وارداتی صورت پذیرفته و منتشر گردید (Ao^6). تصمیمات اتخاذ شده در رابطه با خطرات انتقال ژاکوپ متغیر و ابطال فرآورده‌ها (Ao_5) و منابع احتمالاً آلوده (Ao_6) کم و بیش مشابه با روند جهانی است.

با توجه به تمام روشهای مورد استفاده در انجام ارزیابی‌ها، بطور کلی مشکل تصمیم‌گیری در فقدان ادله ای قطعی و قابل قبول مشهود است. در چنین وضعیتی تنها راه ممکن فرا خواندن متخصصان با تجربه جهت بررسی اطلاعات اپیدمیولوژیک و تجربی موجود و نیل به فرضیات منطقی بر اساس آن است. از این روش می‌توان جهت مبادرت مبادرت به انجام اقدامات پیشگیرانه و شناسایی اولویتهای تحقیقاتی سود برد. چنین رویکرد و نگرشی بخصوص توسط گروههای متخصص اروپایی دنبال و اجرا گردید.

اما در رابطه با اسناد و مدارک موجود و توصیه‌های ارائه شده در کشورهای مختلف از نقطه نظر گستره و نگرشهایی که به ارائه آنها انجامیده برخی مسائل قابل توجه است. در ارزیابی‌های صورت گرفته توسط کمیته علمی در امور فرآورده‌های دارویی و وسایل پزشکی بر برآورد علمی پایه‌ای و افتراقی خطر انتقال تأکید شده بود در حالیکه آژانس ارزیابی فرآورده‌های دارویی اروپا به تبع مسئولیت مستقیمش در قبال فرآورده‌های دارویی با منشأ انسانی رویکردی عملی‌تر و نظارتی‌تر در این ارتباط داشته است. از طرف دیگر، در ارزیابی‌های صورت گرفته در فرانسه و آلمان به تجزیه و تحلیل کاملی از

وضعیت خاص آن کشورها با توجه به رشد جنون گاوی و ژاکوپ متغیر در اروپا و بخصوص در انگلستان پرداخته شده است. آمریکا و کانادا و همچنین نیوزیلند در این میان نگرشی تدافعی داشته‌اند چرا که آنها معتقدند با خطر درون کشوری عمده‌ای از این جهت مواجه نبوده و بنابراین توجه و تأکیدشان بیشتر بر پیشگیری از ورود بیماری ژاکوپ متغیر به کشورشان می‌باشد.

جدول یک

اقدامات انجام شده در سطح ملی در رابطه با واحد خونهای اهدایی در کشورهای اروپایی

	معیار معافیت اهداکنندگان با توجه به تعریفی که از حداقل مدت اقامت در انگلستان شده است(۱۹۹۶-۱۹۸۰)	انجام عملیات کاهش لکوسیتها
یونان	۶ ماه اقامت (در ۲۰۰۱-۱/۳/۱ به اجرا در آمد)	که در تمام فرآورده‌های خونی توصیه می شود (اجرای مرحله‌ای آن از سال ۲۰۰۱). پیشنهاد استفاده از این روش در پلاسمافرزیس درمانی و دیگر شیوه‌های آفرزیس.
پرتغال	۶ ماه	برای تمامی فرآورده‌های خونی
انگلستان	پلاسمای انگلستان مورد استفاده قرار نمی‌گیرد؛ هیچ محدودیتی جهت تهیه فرآورده‌های خونی سلولی از اهداکنندگان در انگلستان وجود ندارد.	برای فرآورده‌های خونی و برای پلاسمایی که در پالایش ازان استفاده می‌شود
اتریش	۶ ماه	برای فرآورده‌های خونی ناپایدار
فنلاند	۶ ماه	برای ترومبوسیتها
بلژیک	۶ ماه پیشنهاد شده	برای تمام پلاکتها و گلبولهای قرمز متراکم؛ برای تمام فرآورده‌های خونی هم پیشنهاد شده
هلند	معافیت اهداکنندگان بر اساس این معیار وجود ندارد	صورت می‌پذیرد
آلمان	۶ ماه برای فرآورده‌های خونی؛ قصد آن است که در مورد فرآورده های دارویی حاصل از پلاسما هم در نظر گرفته شود	صورت می‌پذیرد
سوئد	معافیت اهداکنندگان بر اساس این معیار وجود ندارد	تا حدودی صورت می پذیرد.
اسپانیا	معافیت اهداکنندکان بر اساس این معیار	استفاده از آن شروع شده است

	وجود ندارد	
دانمارک	معافیت اهداکنندکان بر اساس این معیار وجود ندارد	برای فرآورده‌های ناپایدار پیشنهاد شده
لوکزامبورگ	احتمالاً کمتر از یکسال	در فیلتراسیون ویژه پلاسما استفاده می‌شود
فرانسه	یکسال	برای تمام فرآورده‌های خونی استفاده می شود
ایرلند	۵ سال (از ۳۱/۳/۲۰۰۱ به اجرا درآمد)	برای فرآورده‌های ناپایدار استفاده می‌شود. ایرلند در حال حاضر پلاسما جهت پالایش تولید نمی‌کند.
نروژ	معافیت اهداکنندگان بر اساس این معیار وجود ندارد	برای فراورده‌های خونی و نه برای پلاسمایی که جهت پالایش مورد استفاده قرار می‌گیرد
ایتالیا	۶ ماه	صورت نمی‌گیرد
این اطلاعات موقت توسط G. Silvester از آژانس ارزیابی فرآوره‌های دارویی اروپا ارائه شده است. جدول فوق وضعیت کشورها در سال ۲۰۰۱ را به نمایش می گذارد و نیاز است که برای سال ۲۰۰۲ هم دوباره تأیید شود و یا اطلاعات جدید در آن درج گردد.		

۵-تطابق ارزیابی های مختلف در زمینه خطر انتقال بیماری

ارزیابی های انجام شده در زمینه خطر انتقال عفونت در کشورهای عضو اتحادیه اروپا و همچنین در کشورهای دیگر شامل دو بخش مجزاست:

۱) ارزیابی این نکته که آیا عفونت انسفالوپاتی اسفنجی از طریق خون (از طریق فراورده های خونی و مشتقات پلاسما) افراد آلوده به عامل ایجاد کننده ژاکوپ متغیر منتقل می شود یا خیر.

۲) ارزیابی احتمال این خطر که واحد خونی توسط فرد مبتلا به ژاکوپ متغیر از جمعیتهایی در مناطق جغرافیایی مختلف اهدا شده باشد(پراکندگی اهداکنندگان آلوده به ژاکوپ متغیر).

توضیح مورد ۱):

این ارزیابی کلاً بر اساس بررسی و ارزشیابی موارد ذیل دنبال میشود:

- انتشار پریون PrPsc و عفونت در بافتهای محیطی بیماران مبتلا به ژاکوپ متغیر،
- نتایج مطالعات انجام شده در مورد انتقال عفونت از طریق خون و همچنین مطالعات انجام شده در زمینه عفونت زایی انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال در خون تعدادی از حیوانات تحت آزمایش،

- انتشار عفونت در پلاسما و فرآورده‌های سلولی در خون حیوانات تحت آزمایش.

فقط اطلاعات محدودی که به مسائلی از این دست می پردازد منتشر شده است. این اطلاعات در ارزیابی های انجام شده توسط کشورهای مختلف عضو اتحادیه اروپا و همچنین کشورهای دیگر مدنظر قرار می گیرد تا نتایجی هماهنگ کسب شود. در تمام ارزیابی ها فرض بر این است که وجود عفونت ژاکوپ متغیر در خون افراد مبتلا محتمل است و اکثر این عفونت احتمالی در فراورده های سلولی قرار دارد تا در بخش مایع خون اگرچه این بخش نیز عاری از عفونت نمی باشد.

توضیح مورد۲):

ارزیابی میزان پراکندگی اهداکنندگان آلوده به ژاکوپ متغیر که به نظر باید با میزان پراکندگی افراد مبتلا به ژاکوپ متغیر در جمعیت مورد نظر همبستگی آماری مستقیم داشته که کمتر اینگونه نشان می دهد. معمولاً پایه و اساس این فرضیه‌ها کمتر بطور کامل تبیین شده اما بطور کلی پارامترهای ذیل مد نظر قرار می‌گیرند:

- تعداد موارد ابتلا به ژاکوپ متغیر تأیید شده و مشکوک
- تعداد موارد پیش بینی شده ابتلا به ژاکوپ متغیر در کشوری معین
- میزان شیوع بیماری همه گیر جنون گاوی در دام گاوی کشوری معین.

در حالیکه تعداد موارد تأیید شده و مشکوک ابتلا به ژاکوپ متغیر بصورت اعداد و ارقام انکار ناپذیری منتشر میشود، در عین حال می‌توان تعداد آتی موارد ابتلا به ژاکوپ متغیر را برآورد نمود که این امر از طریق روشهای پیچیده آماری (Ghani و همکاران،۲۰۰۰ وValleron و همکاران، ۲۰۰۱) انجام گرفته تا روشهای ساده استنتاج از اطلاعات مربوط به بریتانیا (AE6/AE8) قابل حصول است. اما بهرحال تمام نتایج حاصله با شک و تردید فراوان روبروست.

تاکنون، ۱۱۵ مورد ژاکوپ متغیر در انگلستان (تا ۳ دسامبر ۲۰۰۱ که دو مورد آن یکی در ایرلند و دیگری در هنگ‌کنگ رخ داده که بیمارانی بوده‌اند که زمان چشمگیری را در انگلستان سپری کرده‌اند) و ۵ مورد در فرانسه (تا اول دسامبر ۲۰۰۱) گزارش شده است. این آمار و اطلاعات ناخواسته FDA را وا داشته تا کشورهای اروپایی را تحت ۳

مقوله مجزا از نظر خطر انتقال عفونت دسته‌بندی نماید: انگلستان بالاترین میزان خطر، فرانسه در حد وسط و بقیه اروپا دارای خطر کمتر. بقیه کشورهای اروپایی از آن جهت در گروه خطر قرار گرفته‌اند که در اکثر آنها موارد جنون گاوی مشاهده شده است (شامل کشورهایی که از نظر شیوع خطر جغرافیایی این بیماری در رده ۲ قرار دارند مانند فنلاند و اتریش که پیدایش اولین موارد جنون گاوی در آنها در ۷ دسامبر ۲۰۰۱ گزارش شد). بنابراین، میزان شیوع بیماری همه‌گیر جنون گاوی در گله‌های مختلف کشورها می‌تواند پارامتری جهت دسته‌بندی آن کشورها از نقطه نظر خطر انتقال باشد. اگر چه بعلت وجود تفاوت در شمارش [مثلاً به لحاظ صرف شمارش موارد بالینی، یا شمارش موارد بالینی به همراه شمارش مواردی که با آزمایشهای سریع مثبت از آب در می‌آید، و یا تفاوت در تعداد نفرات تحت آزمایش (در مدت بیش از ۳۰ ماه در مقایسه با مدت بیش از ۲۴ ماه] ، اعداد و ارقام منتشر شده توسط دفتر بین‌المللی بیماریهای همه‌گیر را بندرت می‌توان در زمانهای مختلف و در میان کشورهای مختلف به قیاسی برابر گذارد چرا که بعلت تفاوتهای فوق الذکر مقایسه زمانی و مکانی میسر نیست.

کمیته سازماندهی علمی در نظر کارشناسی‌اش در مورد خطر مواجهه انسان با انسفالوپاتی اسفنجی گاوی از طریق غذا (در ۱۰ دسامبر ۱۹۹۹) به روشنی بیان نمود که این خطر (که با تعدد موارد مبتلا به ژاکوپ ارتباط دارد) نه تنها به میزان احتمال ورود گوشت آلوده به چرخه غذایی انسان (میزان شیوع بیماری همه‌گیر جنون گاوی در دام‌ها) بلکه به عوامل دیگری هم بستگی دارد.

جهت مدیریت خطر، تنها ارزیابی خطر انتقال از طریق کشورهای خارجی کفایت نکرده بلکه لازم است که خطر انتقال در درون کشور نیز بررسی شود تا آنگاه کشور مربوطه در جایگاهی قرار گرفته که بتوان میزان کاهش خطر انتقال با استفاده از اقدامات ممکن را برآورد کرد (برای مثال برآورد اینکه معاف ساختن اهداکنندگانی که دوره‌ای را در کشوری با خطر انتقال بالا سپری کرده‌اند به چه میزانی خطر انتقال را کاهش خواهد داد). البته معیارهای مورد استفاده جهت ارزیابی میزان خطر در کشوری خارجی باید به مانند معیارهای مورد نظر در ارزیابی خطر انتقال در خود کشور مربوطه باشد.

بطور خلاصه، روشهای مختلف در ارزیابی خطر انتقال که توسط کشورهای عضو اتحادیه اروپا جهت تعیین تعداد و پراکندگی اهداکنندگان مبتلا به ژاکوپ متغیر بکار

گرفته شده با هم متفاوت است. مشکل اساسی در میان کشورهای عضو اتحادیه اروپا تخمین خطر نسبی آلوده شدن اهداکنندگان به ژاکوپ متغیر است.

به منظور اخذ تصمیمات درست در زمینه مدیریت خطر عفونت، توصیه میشود که مناطق پر خطر از نظر بیماری ژاکوپ متغیر در اروپا ترسیم گردد.

۶)راههای انتقال ژاکوپ متغیر: عوامل خطر در رابطه با اهداکنندگان

با توجه به دانسته های موجود، اساساً دو راه ابتلا به ژاکوپ متغیر وجود دارد که یکی استفاده از مواد گاوی حامل عفونت انسفالوپاتی اسفنجی گاوی و دیگری تماس با مواد با منشأ انسانی حامل عفونت ژاکوپ متغیر است. راه انتقال اول اصلی و راه انتقال دوم ثانویه نامیده میشود.

اقداماتی جهت جلوگیری از انتقال اولیه صورت پذیرفته که شاخص آن کنار گذاشتن مواد گوشتی آلوده در کشتارگاه‌ها و از گردونه خارج ساختن حیواناتی که آزمایش سریع جنون گاوی آنها مثبت از آب در آمده است. از اکتبر ۲۰۰۰ به این طرف نسبت به کنار گذاشتن تمام مواد گوشتی آلوده در تمام کشورهای عضو اتحادیه اقدام شده است. حیوانات با بیش از ۳۰ ماه عمر یا در کشتارگاه از دور مصرف خارج می‌شوند یا تحت آزمایش سریع جنون گاوی قرار می‌گیرند و فقط در صورت منفی بودن به چرخه غذایی انسان وارد می‌شوند. با فرض عملی شدن تمام این اقدامات، احتمال خطر انتقال عفونت ژاکوپ متغیر از طریق مواد گوشتی آلوده به صفر نزدیک شده و اگر جنون گاوی در گوسفندها در شرایط غیر آزمایشی حادث نشود، انتقال عفونتهای جدید از طریق چرخه غذا محتمل نیست. اگر چه قبل از اجرای این گونه اقدامات مطلوب، تعداد نامشخصی از افراد در انگلستان، فرانسه و تعداد دیگری از کشورهای عضو اتحادیه اروپا آلوده شده‌اند.

مایه امیدواری است که تعداد افراد مبتلا به عفونت از طریق غذا افزایش نخواهد یافت اما راه انتقال ثانویه یا همان ابتلا از طریق مواد با منشاء انسانی بخصوص خون و اعضای پیوندی همچنان هموار است. علاوه بر این، ابزار پزشکی که با بافتهای آلوده در تماس بوده می‌تواند باعث انتقال ثانویه شود. افرادی هم که اینچنین آلوده می‌شوند خود منبع انتقال ثانویه هستند. بدین ترتیب، اگر چنین مواردی از طریق انتقال ثانویه اتفاق می‌افتد (که در حال حاضر این احتمال را نمی‌توان منتفی دانست)، آنگاه موارد ابتلا به

ژاکوپ متغیر علیرغم شناسایی تمام افراد مبتلا به عفونت از طریق غذا همچنان بروز خواهد نمود.

در ابتدای دور دوم از انتقال ژاکوپ متغیر (انتقال ثانویه)، احتمال خطر انتقال ثانویه صرفاً به تعداد افراد آلوده به عفونت از راه انتقال اصلی بستگی دارد. اگر میان مناطق مختلف از نظر تعداد پراکندگی اینگونه افراد تفاوت عمده وجود داشته باشد، آنگاه منطقی است که اجازه استفاده از مواد با منشاء انسانی گرفته شده از مناطق پر خطر را در مناطق کم خطر ندهیم. این نکته توجیه کننده تلاشهایی است که جهت ارزیابی یا حتی کمیت‌یابی میزان شیوع ژاکوپ متغیر از طریق راه انتقال اصلی در کشورهای مختلف عضو اتحادیه اروپا بعمل می‌آید.

کمیته سازماندهی علمی در نظر کارشناسی‌اش در زمینه خطر انتقال عفونت جنون گاوی به انسان از طریق چرخه غذایی (۱۰ دسامبر ۱۹۹۹) عواملی را ذکر می‌کند که خطر انتقال عفونت در هر کشور و در هر زمانی به آنها بستگی دارد:

۱- احتمال وارد شدن حیوان آلوده به جنون گاوی به چرخه غذایی انسان
۲- میزان عفونت و نحوه انتشار آن در حیوان آلوده
۳- روشهای استفاده از بافتهای مختلف احتمالاً عفونی در چرخه غذایی انسان
۴- خرید و فروش غذاهای آلوده تولید شده در کشورهای دیگر.

کمیته سازماندهی علمی در مورد میزان تماس انسان با عفونت اظهار نظر نکرده، عمدتاً به این علت که یکی از مهمترین پارامترها یعنی حداقل دوز عفونی که در انسان باعث عفونت می‌شود هنوز مشخص و تعیین نشده است. اگر چه در این نظر کارشناسی نیازی به برآورد میزان خطر قطعی انتقال نبوده بلکه هدف دستیابی به میزان خطر نسبی در کشورهای مختلف است. از طرف دیگر می توان فرض کرد که حداقل دوز عفونی در تمام مناطق یکی بوده و بنابراین لازم نیست که جهت برآورد خطر نسبی انتقال، مقدار و میزان این دوز را دانست. به همین دلیل هم لازم نیست که میزان و انتشار عفونت در حیوانی را (عامل ۲ در فهرست عوامل فوق‌الذکر) طی دوره کمون دانست چرا که فرض بر این است که میزان این دوز در تمام گله یکی است. عامل دیگری که اظهار نظر درباره آن مشکل به نظر می رسد استفاده از بافتهای مختلف حاوی عفونت درچرخه غذایی است. به نظر اهمیت دارد که بدانیم آیا تفاوت عمده‌ای در استفاده از بافتهای بسیار

عفونی مانند مغز و نخاع در کشورهای مختلف وجود دارد یا خیر. اگر چه بنا بـه روشـهای سنتی مبنی بر استفاده تا سر حد امکان از حیوانات ذبح شـده و همچنـین بخـاطر منـافع اقتصادی در استفاده از موارد گوشتی ارزان، ممکن است اینچنین تصور شود که ایـن نـوع بافتها جهت تهیه غذا در تمام کشورها (برای مثال در تهیه پاته و سوسیس) به یک میزان بکار گرفته میشود. بنابراین درنگاه اول این تفاوتهای منطقه ای قابل اغماض است.

میزان شیوع بیماری همه گیر جنون گاوی در کشورها و همچنین استفاده از مـواد گـاوی وارداتی از کشورهای پر خطر عوامل دیگر دخیل در انتقال عفونتنـد. در گزارشـهای ارائـه شده در فرانسه فرض بر این بود که موارد ابتلا به ژاکوپ متغیر در این کشور از تمـاس بـا مواد گاوی وارداتی از انگلستان حاصل شده است. طـی سـالهای ۱۹۸۰ تـا ۱۹۹۶ بـرآورد شده که میزان مواد گاوی وارداتی از انگلستان که در فرانسه به مصرف رسیده ۵ درصـد از واردات گوشتی را تشکیل می داده است. همزمان بـا ایـن بـرآورد، تعـداد مـوارد ابـتلا بـه ژاکوپ متغیر در فرانسه ۵ درصد تعـداد مبتلایـان در انگلسـتان بـوده اسـت (در حالیکـه جمعیت هر دو کشور برابر است). تا بحال، نسبت بـین مـوارد ابـتلا بـه ژاکـوپ متغیـر در فرانسه و انگلستان تقریباً ثابت مانده است(۵ به ۱۱۵ = ۴درصد به ۳۵ درصد).

میزان شیوع بیماری همه گیر جنون گاوی در کشور های مختلف به بهترین شـکل از طریق استفاده از آزمایشهای سریع جنون گاوی قابل برآورد است. به کمک اعـداد و ارقـام جمع آوری شده نه تنها میتوان میزان شیوع بیماری همه گیر جنون گاوی را در کشـوری در زمان انجام آزمایش سریع تعیین کرد بلکه با جمع آوری داده ها طی یـک دوره زمـانی می توان سیر زمانی این بیماری همه گیر در گذشته را هم محاسبه کرد.

اطلاعات مربوط به تجارت مواد گاوی در دسترس است. البته تفسیر این اطلاعـات بـا اشکال روبروست چرا که در اطلاعات جمع آوری شده محموله های مواد گاوی آلوده بطور مستقیم منعکس نمیباشد و بجای اینکه بتوان دربارهٔ این محموله ها بطور وضوح اطلاعات کسب کرد باید از ردیف کالاهایی که در جمع آوری اطلاعات مربوط به واردات و صـادرات از آن استفاده شده و ممکن است در کشورهای مختلف هم با هم یکـی نباشـد دربـارهٔ آن حدسی زد. البته این مشکل را می توان تا حدی رفع کرد بدین طریـق کـه فقـط تجـارت بین کشورهایی که شیوع بیماری جنون گاوی در آنها با هم تفاوت عمـده داشـته در نظـر گرفته شود.

تعیین میزان نسبی (به نسبت کشور انگلستان) شیوع بیماری ژاکوپ از طریق راه انتقال اصلی در کشورهای مختلف عضو اتحادیه اروپا بر اساس تجزیه و تحلیل بیماری همه‌گیر جنون گاوی در کشور مربوطه و تجارت مواد گاوی آن کشور با کشورهای دارای شیوع بیشتر راه حل و امکانی درست فراهم آورده تا تعداد نسبی افراد آلوده به عامل ایجاد کننده ژاکوپ متغیر برآورد شود.

راه حل دیگر که باید مد نظر قرار گیرد برآورد تعداد نسبی افراد آلوده از میان تعداد افرادی است که از نظر بالینی بیمارند. چنین نگرشی در برآورد میزان خطر جنون گاوی از نظر جغرافیایی کارایی نداشت که عمدتاً علتش نظارت ناکافی و نامطلوب بر موارد ابتلا به جنون گاوی بود. در نقطه مقابل، نظارت بر موارد ابتلا به ژاکوپ و همچنین ژاکوپ متغیر در کشورهای عضو به نظر به خوبی اجرا می شود(Van Duijn و همکاران،۱۹۹۸). بنابراین این امکان وجود داشته که کشورهای عضو را طبق موارد درون کشوری ابتلاء به ژاکوپ متغیر طبقه بندی نمود. در هر دو رویکرد و نگرش(راههای اصلی و ثانویه انتقال) باید در نظر داشت که ژنها آسیب پذیری نسبت به عامل ایجاد کننده ژاکوپ متغیر را تعیین می نمایند. تاکنون، تمام بیماران مبتلا به ژاکوپ متغیر درکدنی(codon) که در متیونین (methionine) موقعیت ۱۲۹ ژن پروتئین پریون کد می‌شود، هموزیگوس (homozygous) بوده‌اند. در حالیکه تعدد این هموزیگوس شدنها در جمعیت اروپایی حدود ۴۰ درصد است. بدین ترتیب، خطر نسبی در دو جمعیت اروپائی می تواند به توزیع ژنوتایپهای مختلف در کدن ۱۲۹ آنها بستگی داشته باشد. اگرچه اطلاعاتی دراین زمینه از گروههای کنترل حاوی بیماران ژاکوپ و ژاکوپ متغیر(Alperovitch ، ۱۹۹۹) بدست آمده، اما تاکنون مطالعه روش مندی در این رابطه بر روی جمعیت سالم تمام کشورهای عضو انجام و یا منتشر نشده است.

۷- ***روشهای فرآوری خون و فراورده های خونی و خطرات انتقال ژاکوپ متغیر***

الف) کاهش لکوسیتها در فراورده‌های خونی

حتی با استفاده از حساسترین آزمایشهایی که تا کنون عرضه شده هیچ عامل عفونتزایی در خون بیماران مبتلا به ژاکوپ متغیر یافت نشده است(Wadsworth و همکاران، ۲۰۰۱). شناسایی چنین عامل عفونتزا در خون بیماران مبتلا به ژاکوپ متغیر پیش‌نیازی جهت

انجام آزمایشها برای پی‌بردن به این نکته بوده که آیا عفونت ژاکوپ متغیر در حیطه سلولهای خون قرار داشته یا از آن طریق انتقال می‌یابد و یا خیر؟ اگر اینچنین است با چه شدتی همراه می‌باشد.

اگر چه مطالعه بر روی سیستم‌های گردش خون جوندگان دال بر قرار داشتن اکثر عوامل عفونتزا در قسمت بافی‌کوت خون بوده که خود شامل حجم زیادی از گلبولهای سفید خون (لکوسیتها) و پلاکتها می‌باشد. در برآورد صورت پذیرفته توسط P.Brown و ارزیابی‌های انجام شده در فرانسه و آلمان، حدوداً ۹۰ درصد عوامل عفونتزا در بافی‌کوت نشان داده شده است. در خون عادی، PrP^c (فرم سلولی پروتئین پریون) سلولی فیزیولوژیک عمدتاً در پلاکتها قرار دارد. هر چند اکثر عوامل عفونت‌زای موجود در بافی‌کوت در سیستم های گردش خون جوندگان تحت آزمایش در سلولهای سفید مشاهده شده است (2000; Cervanakova, Brown). به همین دلیل کاهش لکوسیتها به میزان ۳ الی ۴ لگاریتم بعنوان اقدامی پیشگیرانه در مقابل انتقال ژاکوپ متغیر از طریق انتقال خون پیشنهاد شده است.

کاهش لکوسیتها از لحاظ فنی روندی دشوار و پر هزینه بوده و معمولاً با استفاده از فیلترهای خاصی صورت می‌گیرد که البته سایز منفذ این فیلترها در کارکرد آن مطرح نیست بلکه کارایی این فیلترها حاصل چسبیدن گلبولهای سفید به سطح مواد سازنده فیلتر است. در مورد جمع‌آوری فرآورده‌های خونی یا پلاسما از طریق آفرزیس، می‌توان لکوسیتها را هم با استفاده از برنامه‌های نرم‌افزاری دستگاههای آفرزیس کاهش داده بدون آنکه به وجود فیلترها نیاز باشد. روش کاهش لکوسیتها تاکنون در چندین کشور عضو مورد استفاده قرار گرفته است (جدول ۱)، همچنین قبلاً نیز در انتقال خون برای مدت زمانی در موارد خاصی کاربرد داشته است. برخی سیستم‌های تجاری کاهش لکوسیتها در فرآورده‌های خونی وجود داشته که تعداد زیادی از آنها در تشکیلات انتقال خون استفاده شده که کارایی و درستی آنها مورد تأیید قرار گرفته است. می‌توان اعلام نمود (Prowse و همکاران، ۱۹۹۹) که انواع مختلف فیلترهای تجاری کاهش لکوسیتها توانایی کاهش تعداد گلبولهای سفید باقیمانده به حد $۱۰^۶$در هر واحد را بدون مشاهده آشکار تجزیه سلولی دارا می‌باشند.

تاکنون هیچ دلیلی مبنی بر اینکه کدام یک از روشهای مورد استفاده در کاهش لکوسیتها از جهت پیشگیری از انتقال ژاکوپ متغیر مؤثرترند، ارائه نشده است.

کاهش لکوسیتها دارای چندین مزیت مستدل شامل کاهش موارد واکنش‌های غیر همولوتیک تب‌زای ناشی از انتقال خون (NHFTR)[1]، آلوایمونیزاسیون (alloimmunisation) دریافت کنندگان خون، کاهش تولید پلاکتهای ناهنجار در بیماران دارای چندین تزریق خون و کاهش انتقال عوامل عفونتزای داخل سلولی مانند سایتومگالوویروسها (CMV) می گردد. این اثرات دلیل مستحکمی فراهم آورده تا استفاده از روش کاهش لکوسیتها در فرآورده‌های سلولی خون برای مثال در آلمان اجباری شده و دلایل توصیه شده به استفاده از آن (Nightingale ، ۲۰۰۱) در آمریکا می‌باشد.

روش کاهش لکوسیتها برای مدت زمانی جهت فراهم آوردن فرآورده‌های خونی کم لکوسیت برای موارد مصرف خاص اجرا می‌شد: بعنوان مثال، برخی بیماران بطور خاصی در برابر اثرات جانبی مانند واکنش‌های غیر همولوتیک تب‌زای ناشی از انتقال خون (NHFTR) آسیب‌پذیرند، همچنین باید از بروز آلوایمینیزاسیون در بیمارانی که به دفعات نیاز به تزریق خون دارند جلوگیری شود. برخی بیماران هم بخصوص آنهایی که به نقص سیستم ایمنی دچارند در معرض خطر ابتلا به عفونتهای حاصل از سایتومگالویروس (CMV) قرار دارند. بطورکلی، لکوسیتها بعنوان « ناخالصی‌ها» در فرآورده‌های خونی در انتقال خون مطرحند (به استثناء گرانولوسیتها یا سلولهای پایه‌ای متراکم) و کاهش آنها حداقل برای زیر مجموعه قابل توجهی از بیماران مفید است. تصمیم بر استفاده اجباری از روش کاهش لوکوسیتها در کل جهان هم اکنون توسط اکثر کشورهای عضو اتحادیه اروپایی یا اتخاذ شده و یا تحت بررسی است (جدول ۱) اما روشهای مختلفی در راستای استفاده از آن مد نظر آنها قرار گرفته بدین‌ترتیب که برخی کشورهای عضو فقط در مورد فرآورده‌های سلولی خون یا فقط در مورد پلاکتها آنرا انجام می‌دهند و در برخی کشورهای عضو علت استفاده نه پیشگیری از انتقال ژاکوپ متغیر بلکه منافع حاصل از آن است. مزایا و مضرات استفاده از این روش در جدول ۲ بطور خلاصه آمده است.

نمی‌توان از اطلاعات و دانش علمی موجود نتیجه‌ای قطعی حاصل نمود همانطور که

---

1. non- haemolytic febrile transfusion reactions

در ارزیابی های انجام شده در فرانسه و آلمان (AE6, AE8) آشکار گردید. اما بـه نظـر مـی رسد که (اگر چه هنوز در حد فرضیه بوده و قابل اندازه‌گیری نیست) خطر انتقال عفونـت ژاکوپ متغیر از طریق فرآورده‌هـای خـونی در تزریـق خـون بـا اسـتفاده از روش کـاهش لکوسیتها کاسته شده اگر چه بطور کامل از بین نمی‌رود. از آنجائیکـه در حیوانـات تحـت آزمایش، دوز عفونتزا با دوره کمون رابطه عکس داشته (یعنی هر چـه دوز عفـونتزا کمتـر باشد دوره کمون طولانی‌تر خواهد بود)، بنابراین کاهش عمـده عفونـت ژاکـوپ متغیـر در فرآورده‌های خونی بطور بالقوه دوره کمون را طولانی‌تـر مـی‌سـازد بطوریکـه در نهایـت از طول عمر طبیعی دریافت کنندگان مربوطه هم فراتر می‌رود.

بطور خلاصه، نقطه نظر ارائه شده ذیل که درمتن نظر کارشناسـی کمیتـه علمـی در امور فرآورده‌های دارویی و وسایل پزشکی که در آن یافته‌های جدیدی بر نظر کارشناسـی قبلی همین کمیته در مورد کمیت‌یابی خطر انتقال ژاکوپ از طریق مواد با منشاء انسـانی (بتاریخ ۱۶ فوریه ۲۰۰۰) افزوده شده هنوز هم معتبر اسـت:« هنـوز هـم ناشـناخته هـای بسیاری وجود دارد اما با فرض اینکه، بر خلاف اشکال مرسـوم ژاکـوپ، عفونـت در خـون محیطـی افـراد مبـتلا بـه ژاکـوپ متغیـر موجـود اسـت(آنچنانکـه از مـدلهای حیوانـات آزمایشگاهی کوچک با توزیع محیطی اشکال پاتولوژیک پروتئین پریون در آنها بـه مشـابه آنچه که در بیماران مبتلا به ژاکوپ متغیر وجود دارد بر می آیـد) و بـا فـرض اینکـه ایـن عفونت عمدتاً در گلبولهای سفید قرار دارد (که این نکته باز هم از آزمایش روی حیوانـات کوچک آزمایشگاهی بدست آمده است)، می‌توان حذف گلبولهای سـفید خـون را تـا حـد امکان به منظور جلوگیری از انتقال احتمالی ولی به اثبات نرسیده ژاکوپ متغیر از طریـق فرآورده‌های خونی را بعنوان اقدامی پیشگیرانه در نظر گرفت. توصیه بـه اسـتفاده کلـی از روش گذراندن لکوسیتها از فیلتر در راستای این باور بوده که اکثر دریافت کنندگان خون (اگر نگوییم تمام آنها) از حذف گلبولهای سفید خون بدلایل مختلف دیگر هـم بهـره‌منـد خواهند شد. اگر چه در رابطه با ژاکوپ متغیر تعدادی نکته قابل ذکـر وجـود دارد: فقـدان دلایل تجربی (در سیستم گردش خـون حیوانـات آزمایشـگاهی) در مـورد تـأثیر کـاهش لکوسیتها بر انتقال عفونت انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال، فقـدان دانـش لازم در مـورد اینکه کدام نوع از سلولها عامل عفونتند و تا چه میزان می‌توان آنهـا را از میـان برداشـت،

تأثیرات نامشخص انواع مختلف فیلترها و عدم تأئید درستی و دقت این روشها از این مواردند ».

جدول ۲- دلایل موافق و مخالف استفاده از تکنیک کاهش لکوسیتها در تمام فرآورده‌های خونی

دلایل موافق	دلایل مخالف
کارایی آن در کاهش گلبولهای سفید تا کمتر از $۱۰^{۶}$ در هر واحد فراورده خونی به اثبات رسیده وتأیید شده است.	از نظر فنی مشکل بوده، نیاز به مجموعه مرکبی از کیسه، فیلتر و لوله دارد، خطر نشت(عفونت و آلودگی باکتریایی) وجود داشته؛ نیاز به آموزش گسترده کارکنان مربوطه دارد.
فن‌آوری پیشرفته ای بوده و چندین سیستم تجاری در انجام آن وجود دارد.	هزینه فوق العاده بالایی داشته که با توجه به بازارهای داخلی کشورها در حدود ۲۰ تا ۳۰ یورو قیمت دارد.
مزایای مقبولی در پی دارد: کاهش واکنش‌های تب آلود(NHFTR)، آلوایمونیزاسیون و عفونت سایتومگالوویروس(CMV).	مزایای بالینی آن فقط در برخی از بیماران مفید واقع شده است.
اقدامی پیشگیرانه در جهت جلوگیری از انتقال عفونت ژاکوپ متغیر است.	وجود عفونت ژاکوپ متغیر در خون فرضیه بوده و کارایی این روش در جلوگیری از انتقال آن به اثبات نرسیده است.

ب) روش کاهش لکوستیها یا پالایش پلاسما با استفاده از روش فیلتراسیون

کارایی روش کاهش لکوسیتها در پلاسمای مورد استفاده در صنعت پلاسما به منظور کاهش خطر انتقال عفونت ژاکوپ متغیر نسبت به کارایی آن در فرآورده‌های خونی دیگر با شک و تردید بیشتری همراه بوده همانطور که برای مثال در گزارش مربوط به کارگاه آموزشی متخصصان آژانس ارزیابی فرآورده‌های دارویی اروپا در زمینه انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال انسانی و فرآورده‌های داوریی گرفته شده از پلاسما بدین نکته اشاره شده است (با AE5 مقایسه نمائید). در سیستم های گردش خون جوندگان تحت آزمایش، عفونت حتی بعد از کاربرد روش کاهش لکوسیتها در پلاسمای کم پلاکت مشاهده شده ولی این عفونت در سلولها یا بقایای سلولهای مرده دیده نشده است (Brown و همکاران، ۱۹۹۹). عفونت موجود در پلاسمای کم پلاکت موشهایی که بطور درون مغزی تلقیح در آنها صورت گرفته بعد از بکارگیری روش کاهش لکوسیتها فقط کاهش ناچیزی داشته

(موشهای دارای آثار و علائم بروز عفونت و بیماری در آنها) یا حتی بالعکس باعث افـزایش عمده آن هم شده بود (در موشهای بدون آثار و علائم). این مسئله باعث بروز این نگرانـی شده که ایـن روش حتـی ممکـن اسـت عفونـت را آزاد سـازد. ارتبـاط ایـن آزمایشـها در پیشگیری از انتقال ژاکوپ متغیر در انسانها به اثبات نرسیده است. تاکنون، حـداقل هـیچ دلیل خاصی مبنی بر اینکه کاهش لکوسـیتها در خـون انسـان بـه تجزیـه عمـده سـلولی (Prowse و همکاران، ۱۹۹۹) یا به آزاد سـازی پریونهـا (Brown و همکـاران، ۱۹۹۹) مـی انجامد، بدست نیامده است.

همچنین استفاده از فیلتراسیون غشایی جهت حذف سلولها و حـذف عناصـر سـلولی حاصل از پلاسمای مورد استفاده در پالایش، پیشنهاد شـده اسـت. کـارایی ایـن روش در کاهش عفونت ژاکوپ متغیر در پلاسما در مقایسه بـا فیلترهـای کـاهش لکوسـیتها هنـوز مشخص نگردیده است. علاوه بر این، تأثیر است. این سئوالات بایـد بیشـتر مـورد مطالعـه قرار گیرد قبل از آنکه فیلتراسیون خاص پلاسما تصـفیه غشـایی بـر یکپـارچگی و کامـل بودن پروتئین‌های ناپایدار پلاسما با شک و تردید همراه می‌باشد. باید این سـئوالات قبـل از آنکه فیلتراسیون خاص پلاسما بعنوان ماده اولیه توصیه شود مورد مطالعه قرار گیرد.

این سئوال که آیا سانتریفوژ کردن باید قبل از فیلتراسیون انجام شود یا نه و در چند نوبت (یکبار یا دوبار؟) باز هم مرتبط با این سئوال کلـی بـوده کـه آیـا در صـورت وجـود عفونت ژاکوپ متغیر در پلاسمای مورد استفاده در پالایش، این عفونت در اجـزای سـلولی قرار دارد یا خیر؟ اطلاعات موجود در این زمینه تنها حاصـل آزمایشـهای انجـام شـده بـر روی جوندگان بـوده کـه حکایـت از وجـود عفونـت در خـارج از سـلولها دارد. در یکـی از آزمایشها مشاهده گردید که این عفونت خارج سلولی از طریق سانتریفوژ با دور زیاد قابل رسوب نیست (Brown و همکاران، ۱۹۹۹). سانتریفوژ کردن حداقل اثرات مضـری در پـی نداشته چرا که در شکل کامل پروتئین پلاسما خللـی وارد نمـی‌سـازد. اگـر چـه، شـرایط خاص استفاده از سانتریفوژ یا ارزش استفاده از آن به تنهایی یـا بصـورت مرکـب بـا روش فیتراسیون هنوز مشخص نشده است. در مجموع، دلایل علمی قانع‌کننده‌ای تـا بـه امـروز بدست نیامده تا به تبع آن استفاده از روش کاهش لکوسیتها در پلاسمای مـورد اسـتفاده در پالایش را آغاز کرده یا به استفاده از روشـهای دیگـر حـذف سـلولها و باقیمانـده آنهـا

بعنوان اقدامی پیشگیرانه در برابر انتقال عفونت ژاکوپ متغیر متوسل شد. این موضوع و سئوالات مربوطه را باید با انجام آزمایشهای مناسب بیشتر بررسی کرد.

ج) گذراندن مشتقات پلاسما از فیلترهای نانو

استفاده از فن‌آوری فیلترهای نانو جهت حذف اجزای عفونتزا بسیار کوچک مانند پارووویروس B_{19} آغاز شده است. ادعاهایی در زمینه حذف عفونت انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال در فرآورده‌های مشتق از پلاسما با استفاده از فیلترهای نانو وجود دارد. این ادعا باید با استفاده از مواد هموژنیزه شده مغزی یا ساختمانهای فیبریلی پریون بعنوان ماده واکنش‌زا در فیلترهای ۳۵ نانومتری مورد آزمایش و ارزیابی قرار گیرد. بهرحال تأثیر آن در برخی آزمایشها بعلت استفاده از ماده شوینده (سارکوزیل) که فیبریل‌های پریون را پراکنده می‌سازد تقریباً از بین می‌رود. این اتفاق دال بر این است که وجود عفونت در توده‌های کوچکتر یا حتی تک مولکولها ممکن است باعث عبور آن از غشای فیلترهای نانو شود (برای بررسی بیشتر به پیوستD مربوط به ارزیابی انجام شده در آلمان، AE8، مراجعه شود). همانطور که اخیراً در یکی از ارزیابی‌های کمیته سازماندهی علمی(گزارش جدید و نظر کارشناسی علمی در زمینه ایمنی پروتئین‌های هیدرولیز شده حاصل از پوست گاو، ۲۵-۲۶ می ۲۰۰۰) مطرح شده، برخی از اطلاعات حاصله از تعدادی روش مورد استفاده نشان داده که اندازه اجزای پریون عفونتزا باید بین ۱۵ تا ۴۰ نانومتر باشد.

بدین ترتیب، استفاده از فیلترهای نانو رویکردی نوید بخش بوده اما عملی بودن آن نیاز به بررسی بیشتر دارد. تاکنون یک تولید کننده فرانسوی با استفاده از این روش نسبت به تولید فاکتور VIII جدید از ژانویه ۲۰۰۱ اقدام کرده است. از آن زمان تاکنون، ۳۰۰ الی ۳۵۰ بیمار یا به استفاده از این نوع فاکتور تولیدی تمایل پیدا کرده و از ابتدا تحت درمان با این فاکتور قرار گرفته و یا بطور روزانه آنرا دریافت می‌دارند. تاکنون هم گزارشی از وجود مهار کننده‌ها یا واکنش‌های حساسیت‌زا آنافیلاکسیک متعاقب استفاده آن و عدم تأثیر بخشی آن یا نیاز به افزایش دوز آن ارائه نشده، همچنین در این ارتباط گزارشی به سیستم ملی نظارت بر فرآورده‌های دارویی فرانسه،بخش نظارت برداروی خود شرکت مربوطه و مرکز پیگیری هموفیلی‌های فرانسه (Reseau France Coag) داده نشده است. بنابراین بر اساس این تجربه زود هنگام (پیگیری ۱۱ماهه) در تهیه فاکتور VIII

تصفیه شده با استفاده از فیلترهای ۱۵ نانومتری، به نظر نشانه‌ای از اثرات مخرب روش استفاده از فیلترهای نانو بر یکپارچگی مولکولی فاکتور VIII به چشم نمی‌خورد. شایان ذکر بوده که همین نتیجه را می‌توان برای فاکتور IX هم قائل شد که گذراندن آن از فیلترهای نانو از سال ۱۹۹۹ آغاز شده است.

پیوست ۹: مدارک رسمی منتخب (ارزیابی‌ها، رهنمودها)

علامت # جهت نقل قول مدارک موجود در متن مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ **AE** به معنای ارزیابی انجام شده توسط کشور یا موسسه ای اروپایی است؛ **AO** به معنای ارزیابی انجام شده توسط کشور یا موسسه غیر اروپایی است. در هر دو جدول ارزیابی های اروپایی و غیر اروپایی و فهرست موسسات و کشورها بترتیب حروف الفبا آمده است.

#	کشور/ موسسه	مدرک(عنوانی که تحت آن مدرک مربوطه قابل شناسایی است)	تاریخ	نقطه نظر
		اروپا:		
AE_1	کمیسیون اروپا- کمیته علمی در امور فراورده های دارویی و وسایل پزشکیscmpmd	نظر کارشناسی در مورد کمیت یابی خطر انتقال ژاکوپ از طریق مواد با منشأ انسانی (XXIV/98.048 نسخه نهایی)	مصوبه SCMPMD scmpmd بتاریخ ۲۱ اکتبر۱۹۹۸	ارزیابی علمی انجام شده جهت پاسخگویی به سئوالات مطروحه کمسیون اروپا
AE_2	کمیسیون اروپاSCMPMD	نظر کارشناسایی حاوی نقطه نظرات جدید وارد شده بر نظر کارشناس قبلی SCMPMDدر زمینه کمیت یابی خطر انتقال ژاکوپ از طریق مواد با منشأ انسانی (SANLO/SCMPMD/2000 نسخه نهایی 0006/)	مصوبه SCMPMD به تاریخ ۱۶ فوریه ۲۰۰۰	ارزیابی علمی انجام شده جهت پاسخگویی به سئوالات مطروحه کمیسیون اروپا
AE_3	کمیسیون اروپا SCMPMD	نظر کارشناسی در مورد بازتابهای مقاله Houston و همکارانش در مجله The Lancet به تاریخ ۱۶ سپتامبر ۲۰۰۰ در زمینه انتقال جنون گاوی از طریق تزریق خون در گوسفندها	مصوبه کمیته سازماندهی علمی (SSC) در جلسه‌اش به تاریخ ۲۶ الی ۲۷ اکتبر ۲۰۰۰	حاصل بحث و بررسی در مورد موضوع با یکی از نویسندگان این مقاله
AE_4	آژانس ارزیابی فرآورده‌های داوریی	موضع کمیته فرآورده‌های دارویی تجاری (CPMP)در مورد گونه جدید ژاکوپ و فرآورده‌های دارویی مشتق از	۲۵ فوریه ۱۹۹۸	گزارشی در زمینه سیاست ابطال و استفاده از آلبومین بعنوان ماده حامل

	اروپا(EMEA)	پلاسما		
AE_5	EMEA	کارگاه آموزشی تخصصی در زمینه انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال انسانی و فرآورده‌های دارویی مشتق از پلاسما -گزارش آن ۱۵-۱۶ می ۲۰۰۰ (CPMP/BWP/1244/00)	۲۷ ژولای ۲۰۰۰	موضوعات بدیع ارائه شده و نقد و بررسی آن
AE_6	فرانسه Agence Français de Secuitrte Sanitare des froduits de Sante (Afssaps)	گزارش-مروری بر اقدامات جهت کاهش خطر انتقال انسفالوپاتی قابل انتقال از طریق فرآورده‌های خونی	فوریه ۲۰۰۰	ارزیابی انجام شده در زمینه تأثیر خطر اقامت در انگلستان در مقایسه با خطر درون کشوری در خود فرانسه
AE_7	فرانسه (Agence Français de secuitrte sanitare des Froduits de sank (Afssaps)	تجزیه و تحلیل خطر انتقال بیماری ژاکوپ متغیر جدید از طریق خون و فرآورده‌های خونی-توصیه‌ها	۱۱ دسامبر ۲۰۰۰	تجزیه و تحلیل مفصل انجام شده در مورد خطر انتقال بیماری، ارزیابی فرآورده‌های مختلف، نتیجه اینکه استفاده بیشتر از پلاسمای داخلی قابل توجیه و منطقی است.
AE_8	آلمان (مؤسسه Paul-Ehrlich و مؤسسه Robert Koch)	گزارش فعالیت در زمینه « استراتژی کامل نگهداری و ایمنی خون در برابر بیماری ژاکوپ متغیر»	اگوست ۲۰۰۱	ارزیابی کامل خطر انتقال عفونت و استراتژی ایمنی منابع خون
AE_9	انگلستان (وزارت بهداشت)	دستورالعمل ایمنی میکروبیولوژی اعضاء بافتها و سلولهای انسانی مورد استفاده در پیوند (کمیته مشاور در امور ایمنی میکروبیولوژی خون و بافتهای مورد استفاده در پیوند MSBT)	اگوست ۲۰۰۰	
AE_{10}	انگلستان (وزارت بهداشت)	ارزیابی احتمال خطر انتقال ژاکوپ متغیر از طریق وسایل جراحی: نگرشی در جهت ترسیم مدل مربوطه و احتمالات عددی-بخش تحقیقات اقتصادی و عملکردی (EOR4)	فوریه ۲۰۰۱	تجزیه و تحلیل بسیار مسبوطی از خطرات و مداخلات احتمالی؛ ارزیابی احتمالات و حالات و شرایط ممکن
AE_{11}	انگلستان (وزارت بهداشت)	دسته‌ای از اتفاقات که به انتقال ژاکوپ می‌انجامد- مدیریت احتمال تماس با ژاکوپ از طریق روشهای پزشکی- مقاله‌ای حاوی نظرات مشاوره‌ای	اکتبر ۲۰۰۱	ارزیابی احتمال خطر انتقال عوارض جانبی درمان و توصیه‌هایی برای پرداختن به اتفاقات احتمالی
		کشورهای غیر اروپایی		
AO_1	استرالیا	وزرای بهداشت استرالیا با اقدامات پیشگیرانه در مورد احتمال وجود رابطه میان ژاکوپ متغیر و خون موافقند.	۲۱ سپتامبر ۲۰۰۰	کنفرانس از راه دوری که بعد از چاپ مقاله مربوطه در مجله Lancet برگزار شد؛ متعاقب اقداماتی است که در آمریکا، نیوزیلند و کانادا اجرا شد.
AO_2	کانادا (مجمع مشاور Bayer در امور خلاقیات بیولوژیک)	بیماری ژاکوپ، خون و فرآورده‌های خونی: در چارچوب اخلاقیات بیولوژیک (مقاله‌ای تحقیقی)	۱۵ اکتبر ۱۹۹۸	اولین توصیه در جهت معاف ساختن شهروندان دارای آثار و علائم بیماری.بروز بیماری ژاکوپ متغیر
AO_3	کانادا (وزارت بهداشت کانادا)	خطر جنون گاوی و ژاکوپ متغیر برای کانادایی‌ها؛ اسلایدهای مربوطه در اینترنت به آدرس ذیل وجود دارد:	۲۴ ژولای ۲۰۰۱	جزعیات ارزیابی انجام شده در زمینه احتمال خطر انتقال عفونت

		. ca/sab-http://www.hc-sc.gc ccs/sep2000-BSE-vCGD-slid e11 -e. html		
AO_4	کانادا (وزارت بهداشت کانادا)	معافیت اهداکنندگان در جهت پرداختن به احتمال تئوریک خطر انتقال ژاکوپ متغیر از طریق منابع خون انگلستان، فرانسه و اروپای غربی (دستورالعمل)	۳۰ اگوست ۲۰۰۱	کاهش بیشتر احتمال خطر تئوریک تا ۱۶ الی ۱۸ درصد افزون بر ۷۲ درصد کاهشی که بواسطه دستورالعمل‌های ۱۹۹۹و ۲۰۰۰حادث شد.
AO5	نیوزیلند (وزارت بهداشت)	سیاست ارطال خونهای آلوده به ژاکوپ به ترتیب اولویت در سطح بین‌الملل	۲۶ می ۱۹۹۹	پیروی از سیاستهای کشورهای دیگر، ابطال بعلت وجود ژاکوپ متغیر و نه بعلت وجود ژاکوپ
AO6	نیوزیلند (وزارت بهداشت و خدمات انتقال خون نیوزیلند)	اقدامات جاری جهت حفاظت منابع خون	۱۸ نوامبر ۱۹۹۹	پیروی از آمریکا و کانادا؛ معافیت افرادی که بیش از ۶ ماه در انگلستان بوده‌اند؛ ۱۰ درصد اهداکنندگان بدین ترتیب از چرخه خارج می‌شوند، فعالیت جهت جذب اهداکنندگان
AO7	نیوزیلند (وزارت بهداشت)	اقدامی در جهت اعمال مدیریت بطور مدام بر خطرات تهدید کننده معافیت انسان که حاصل از فرآورده‌های غذایی وارداتی حاوی عامل جنون گاوی بطور نهفته است.	اکتبر ۲۰۰۱	تجزیه و تحلیل مفصلی از خط جنون گاوی حاصل از فرآورده‌های غذایی وارداتی
AO8	امریکا (FDA/CBER)	اطلاحیه اقدامات پیشگیرانه جهت کاهش احتمال خطر انتقال ژاکوپ و ژاکوپ متغیر از طریق خون و فراورده‌های خونی	۱۱ دسامبر ۱۹۹۶	فرنطینه فرآورده‌های حاصل از اهداکنندگانی که ژاگوپ مرسوم در آنها بوجود آمده است.
AO9	امریکا (FDA/CBER)	تغییر در دستورالعمل تحت عنوان «اصلاحیه اقدامات پیشگیرانه جهت کاهش احتمال خطر انتقال ژاکوپ و ژاکوپ متغیر از طریق خون و فرآورده‌های خونی»	09/08/98	محدود کردن دستورالعمل قبلی در زمینه فرآورده‌ای حاصل از اهداکنندگان مبتلا به ژاکوپ متغیر
AO10	امریکا (FDA/CBER)	دستورالعمل صنعت خون-اطلاحیه اقدامات پیشگیرانه جهت کاهش احتمال خطر انتقال ژاکوپ و ژاکوپ متغیر از طریق خون و فراورده‌های خونی	نوامبر ۱۹۹۹	توصیه اولیه در زمینه معاف ساختن افرادی که بیش از ۶ ماه در انگلستان اقامت داشته‌اند؛ پیروی از توصیه TSEAC (کمیته ارزیابی انسفالوپاتی اسفنجی قابل انتقال)بر اساس مطالعه انجام شده روی اهداکنندگان و محاسبات مربوط به ترسیم مدل احتمال خطر انتقال عفونت
AO11	امریکا (FDA/CBER)	کاهش لکوسیتها در خون کامل و فرآورده‌های خونی مورد مصرف در انتقال خون قبل از مرحله ذخیره سازی انها (پیش‌نویس- نه جهت اجرا)	ژانویه ۲۰۰۱	کاهش ایمونیزاسیون و عفونت سایتومگالوویروس بعنوان بخشی از مزایای این تکنیک؛ اقدامات پیشگیرانه در زمینه انتقال عفونت ژاکوپ متغیر در این قضیه مد نظر نیست.

AO12	آمریکا (FDA/CBER)	دستورالعمل صنعت خون-اقدامات پیشگیرانه اصلاح شده در جهت کاهش خطر احتمالی انتقال ژاکوپ و ژاکوپ متغیراز طریق خون و فرآورده‌های خونی-پیش‌نویس دستورالعمل	اگوست ۲۰۰۱	مستحکم کردن توصیه‌های قبلی: تعویق اهداکنندگان دارای اقامت بیش از ۳ ماه در انگلستان، فرانسه و دیگر کشورهای اروپایی
AO13	آمریکا (صلیب سرخ امریکا)	صلیب سرخ آمریکا سیاست جدید تعویق اهداکنندگان را به اجرا می‌گذارد	۱۲ اکتبر ۲۰۰۱	توصیه‌های سفت و سخت تر نسبت به آنچه FDA توصیه کرده بود.