جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی

دکتر سیاوش احمدی نوربخش
متخصص جراحی دامپزشکی

به نام خداوند جان و خرد
کزین برتر اندیشه برنگذرد

جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی

دکتر سیاوش احمدی نوربخش
متخصص جراحی دامپزشکی

مهر ماه ۱۳۹۹

سرشناسه	:	احمدی‌نوربخش، سیاوش، ۱۳۶۰-
عنوان و نام پدیدآور	:	جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی/ سیاوش احمدی‌نوربخش.
مشخصات نشر	:	تهران: انتشارات نوربخش، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	:	۵۰۴ ص.؛ ۱۲/۶×۱۹/۶ س‌م.
شابک	:	۹۷۸-۶۲۲-۶۷۷۷-۴۰-۷
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	ص. ع. به انگلیسی: Siavash Ahmadi-Noorbakhsh. Alternatives to Laboratory Animals.
یادداشت	:	کتابنامه.
یادداشت	:	نمایه.
موضوع	:	آزمایش‌های پزشکی ــ شبیه‌سازی
موضوع	:	Medical research -- Simulation methods
رده بندی کنگره	:	RC۷۱/۴
رده بندی دیویی	:	۶۱۶/۰۷۵
شماره کتابشناسی ملی	:	۷۳۵۴۷۹۵
وضعیت رکورد	:	فیپا

- **عنوان کتاب: جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی**
- **تألیف: دکتر سیاوش احمدی نوربخش**
- **ناشر: انتشارات نوربخش**
- **نوبت چاپ: اول، ۱۳۹۹**
- **شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۶۷۷۷-۴۰-۷** **قیمت: ۱۰۰۰۰۰ تومان**

تهران، خیابان انقلاب، ابتدای خیابان وصال شیرازی، بن‌بست قاجار، پلاک ۴، واحد ۲

تلفن: ۰۹۱۲۵۴۲۳۱۲-۰۲۱۶۶۹۷۸۸۳۰-۰۲۱۶۶۹۷۸۸۲۹

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر محفوظ و متعلق به مؤلف است

تقدیم به پدر فداکار، مادر مهربان و برادر عزیزم...

فهرست

پیش‌گفتار **۱۷**
حیوانات آزمایشگاهی ۱۸
پژوهش نوین و روش‌های جایگزین ۲۲
روال کتاب حاضر ۲۳
آدرس‌های اینترنتی کتاب حاضر ۲۴
فصل ۱: ضرورت تحول در روش‌کار پژوهش‌های زیست‌پزشکی.. **۲۷**
مقدمه ۲۸
نگرانی‌های مربوط به پژوهش بر روی حیوانات ۳۶
وجدان فردی و دین ۳۷
نگرانی‌های عموم جامعه ۳۷
منطق ۳۹
دانش ۳۹
قابلیت پیشگویی نامناسب مدل‌های حیوانی ۴۰
هزینه بالا و زمان‌بری مدل‌های حیوانی ۴۶
پیچیدگی ذاتی مدل‌های حیوانی ۴۶
قانون ۵۱
نتایج بی‌توجهی به اصول پژوهش بر روی حیوانات ۵۴
راه حل‌های موجود ۵۶
جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی ۵۹
روش‌های جایگزین نسبی ۶۰
روش‌های جایگزین مطلق ۶۰
استفاده آموزشی از حیوانات ۶۲
فصل ۲: پژوهش بر روی انسان **۶۹**
مقدمه ۷۰
روش میکرو دوزینگ (ریز تجویز) ۷۱
فرآیند سنتی کشف داروهای جدید ۷۱
علل ناکارآمدی روش سنتی کشف داروهای جدید ۷۴
روش نوین ارزیابی تعامل داروها با بدن انسان ۷۶
اصول کلی روش تجویز ریزدارو ۷۹
کاربردهای تجویز ریزدارو ۸۴
مزایا و معایب روش تجویز ریزدارو ۸۶
روش اجرای پژوهش مبتنی بر ریزدارو ۹۲
یک نمونه پژوهش تجویز ریزدارو ۹۸

استفاده از ریزدارو به منظور انجام جداگانه و همزمان مطالعات ۱۰۲
مطالعات تعادل جرمی ۱۰۲
مطالعات زیست‌فراهمی مطلق به دنبال تجویز خوراکی دارو ۱۰۴
تلفیق دو روش توسط تجویز ریزدارو ۱۰۴
الگوهای قابل استفاده در سایر انواع مطالعات تجویز ریزدارو ۱۰۵
روش‌های تصویربرداری غیر تهاجمی ۱۰۸
استفاده از پایگاه‌های داده اطلاعات افراد بیمار ۱۱۴
مطالعات اپیدمیولوژیک ۱۱۶
جمع‌بندی ۱۱۷
فصل ۳: استفاده از بافتها، سلول‌ها و ملکول‌های آلی **۱۱۹**
مقدمه ۱۲۰
مطالعات بعد از مرگ در انسان ۱۲۷
مطالعات بعد از مرگ در حیوانات ۱۲۸
مطالعه بر روی بافتهای با منشاء انسانی ۱۲۹
کشت سلولی ۱۳۱
کشت عضوی ۱۳۲
استفاده از داربست سنتزی ۱۳۴
عضو بر روی تراشه ۱۳۶
تراشه‌های DNA ۱۳۹
پرینت سه بعدی ساختارهای زیستی ۱۴۰
برخی مدل‌های شبیه‌سازی اعضاء مختلف بدن ۱۴۳
پوست ۱۴۵
مجاری هوایی و برونش‌ها ۱۵۰
دستگاه گوارش ۱۵۲
غشاهای مخاطی ۱۵۳
بیماری‌های پیرامون دندانی ۱۵۶
ارزیابی تحریک چشمی ۱۵۶
تست سمیت نوری مواد ۱۵۸
کبد ۱۵۸
سیستم ایمنی ۱۶۳
اسپرم ۱۶۳
قلب ۱۶۴
نورون‌ها ۱۶۵
مغز ۱۶۷
رگ‌های خونی ۱۶۷

روش‌های در معرض قرارگیری بدن با مواد شیمیایی ۱۶۸
تست‌های مربوط به حساسیت‌زایی ۱۶۹
روش‌های بر پایه واکنش‌پذیری پروتئین‌ها ۱۶۹
روش‌های مبتنی بر کراتینوسیت‌ها ۱۷۲
روش‌های مبتنی بر جایگزین‌های سلول‌های دندریتیک پوستی ۱۷۴
سایر روش‌ها ۱۷۷
کشت‌های بافتی ۱۸۰
منشاء تهیه بافت‌ها ۱۸۱
محیط‌های کشت بافتی ۱۸۳
پژوهش با استفاده از سلول‌های انسان ۱۸۵
منشاء سلول‌ها ۱۸۷
محیط کشت سلول‌ها ۱۹۰
مطالعه بر روی ملکول‌های آلی با منشاء انسانی ۱۹۳
فصل ۴: استفاده از موجودات فاقد قدرت ادراک درد و رنج ۱۹۹
مقدمه ۲۰۰
پروکاریوت‌ها ۲۰۱
مطالعات سم‌شناسی ۲۰۱
شناخت عوامل سرطان‌زا ۲۰۱
تحقیقات بر روی عوامل میکروبی ۲۰۲
مطالعات متابولیسم دارویی ۲۰۲
تولید مواد بیولوژیک ۲۰۲
یوکاریوت‌های ساده ۲۰۴
آمیب‌ها ۲۰۴
قارچ‌ها ۲۰۴
گیاهان ۲۱۰
بی‌مهره‌گان ۲۱۱
هیدرا ۲۱۳
جمع‌بندی ۲۱۳
فصل ۵: مطالعه با استفاده از روش‌های آماری ۲۱۵
مقدمه ۲۱۶
مطالعات متاآنالیز ۲۲۳
نقاط قوت و محدودیت‌ها ۲۲۵
نرم‌افزارهای قابل استفاده برای انجام متاآنالیز ۲۲۸
اصول کلی انجام متاآنالیز ۲۳۵
میزان تنوع قابل قبول پژوهش‌های قبلی ۲۳۶

طرح‌های آماری قابل قبول پژوهش‌های قبلی ۲۳۹
ارائه نتایج مطالعه متاآنالیز ۲۴۰
متاآنالیز مطالعات انسانی ۲۴۰
روش انجام متاآنالیز بر روی مطالعات انسانی ۲۴۲
منابع آموزشی جهت انجام متاآنالیز بر روی مطالعات انسانی ۲۴۴
متاآنالیز مطالعات حیوانی ۲۴۷
روش انجام متاآنالیز بر روی مطالعات حیوانی قبلی ۲۴۹
منابع آموزش انجام متاآنالیز بر روی مطالعات حیوانی ۲۵۰
مطالعات مرور نظام‌مند ۲۵۰
نقاط قوت و محدودیت‌ها ۲۵۳
روش انجام مرور نظام‌مند ۲۵۴
منابع آموزش انجام مرور نظام‌مند ۲۵۸
جمع‌بندی ۲۵۸
فصل ۶: مدل‌های کامپیوتری و محاسبات ریاضی ۲۶۱
مقدمه ۲۶۲
مدلهای شناسایی ویژگی‌های مواد شیمیایی ناشناخته ۲۶۶
مدل‌های کمّی ارتباط ساختار-عملکرد (QSAR) ۲۶۶
گروه‌بندی مواد شیمیایی (GRA) ۲۶۸
شناخت مسیرهای بروز عوارض جانبی (AOP) ۲۶۹
مدل‌های کینتیک بر پایه اطلاعات فیزیولوژی (PBK) ۲۷۰
روش IATA ۲۷۱
طراحی ملکول‌ها ۲۷۲
نرم‌افزارهای قدرتمند در تحقیقات مولکولی ۲۷۴
تعیین توالی پروتئینی ۲۷۴
شبیه‌سازی اتصالات بین آمینو اسیدها ۲۷۵
تعیین اندازه پروتئین‌ها ۲۷۵
تشخیص ناحیه حفظ شده از پروتئین ۲۷۶
ارزیابی تمایل داروها برای اتصال به پروتئین‌های هدف ۲۷۶
پیش‌بینی اپی‌توپ‌های سلولهای لنفوسیت-B ۲۷۷
پیش‌بینی اپی‌توپ‌ها بر پایه ساختار آنها ۲۷۹
پیش‌بینی اپی‌توپ‌ها بر پایه سمیت سلولی ۲۸۰
پیشگویی اپی توپ‌های لنفوسیتهای-T کمک‌کننده ۲۸۰
جهت:MHC II ۲۸۰
جهت MHC I و MHC II: ۲۸۱
بررسی پوشش جمعیتی اپی‌توپ‌های انتخاب شده ۲۸۱

بررسی غربالگری اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی ۲۸۱
انتخاب نواحی دارای غالبیت ایمونولوژیک ۲۸۱
ارزیابی پپتیدها ۲۸۲
جهت بررسی آلرژنیسیتی ۲۸۲
جهت بررسی توپولوژی غشایی ۲۸۳
جهت بررسی میزان حلالیت ۲۸۳
ارزیابی مشخصه‌های فیزیکی-شیمیایی ۲۸۳
ارزیابی آداپتاسیون کدون ها ۲۸۴
میزان تهاجم بودن میکروبی ۲۸۵
ارزیابی سمیت باکتریایی ۲۸۵
طراحی واکسن‌ها ۲۸۶
ارزیابی میزان اتصال پپتید-گیرنده ۲۸۶
شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ۲۸۶
روش‌های مفید در روند اکتشافات دارویی ۲۸۷
توکسیکولوژی (سم‌شناسی) محاسباتی ۲۸۹
ارتباط ساختار-عملکرد / ساختار-ویژگی ۲۸۹
مجموعه داده‌های مربوط به خواص شیمیایی مواد (ICE) ۲۹۰
مدل‌های کامپیوتری سم‌شناسی ۲۹۱
سیستم‌های کامپیوتری متخصص ۲۹۲
تکنولوژی ریزآرایه ۲۹۲
روند وقوع عوارض نامطلوب (AOP) ۲۹۲
پایگاه‌های داده مطالعات سم‌شناسی ۲۹۳
تعمیم نتایج برون‌تنی به درون‌تنی ۲۹۴
طراحی سلول‌ها و شبیه‌سازی تعاملات بیوشیمیایی ۲۹۴
روش آزمون مجازی بر پایه سلولی ۲۹۶
شبیه‌سازی یک باکتری کامل ۲۹۶
شبیه‌سازی تعاملات سلولی و رشد سلولها ۲۹۶
مدل‌های کامپیوتری بدن انسان ۲۹۷
سایت SimTK ۲۹۹
بسته نرم‌افزاری CHASTE ۳۰۰
مدل‌سازی فعالیت الکتروفیزیولوژی قلبی ۳۰۱
مدلسازی جمعیت‌های سلولی مختص هر فرد ۳۰۱
مدلسازی تهویه ریوی ۳۰۲
مجموعه‌ای از ابزارهای مدل‌سازی مربوط به بافت استخوانی ۳۰۳
نرم‌افزارهای مدل‌سازی پتانسیل عمل عصبی در انسان ۳۰۴

نرم‌افزارVirtual Assay ۳۰۴
مدل‌های پتانسیل عمل سلول‌های بطن قلب ۳۰۷
مدل‌های پتانسیل عمل دهلیز قلب..... ۳۰۷
مدل‌های شبکه پورکنژ قلب انسان..... ۳۰۸
مدل‌های گره سینوسی دهلیزی..... ۳۰۸
مدل‌های سلول‌های قلبی مشتق از سلول‌های بنیادی..... ۳۰۹
شبیه‌سازی القاء پالس‌های الکتروفیزیولوژی و مکانیکی در آکسون‌ها..... ۳۰۹
شبیه‌سازی مکانیک و دینامیک سیستم‌های زیستی ۳۱۰
نرم‌افزار شبیه‌سازی فعالیت الکترومکانیکی قلب..... ۳۱۰
نرم‌افزار شبیه‌سازی حرکت جریان خون در استنت مغزی ۳۱۱
شبیه‌سازی حرکت سوسپانسیون‌های سلولی غلیظ..... ۳۱۲
شبیه‌سازی جریان خون در فضای یک بعدی..... ۳۱۳
شبیه‌سازی جریان خون/ پیش‌بینی رفتار سیمان استخوانی ۳۱۳
شبیه‌سازی جریان خون در یک شبکه مویرگی واقعی ۳۱۴
مدل‌سازی قلب انسان..... ۳۱۴
شبیه‌سازی رفتار مکانیکی بافت‌های نرم..... ۳۱۵
پیش‌بینی قدرت بیومکانیکی استخوان‌ها..... ۳۱۶
تجزیه و تحلیل تصاویر زیست‌پزشکی ۳۱۷
تصویربرداری عملکردی..... ۳۱۷
مدل سر انسان..... ۳۱۸
اطلس آناتومی و بافت‌شناسی موش..... ۳۱۸
پایگاه‌های اطلاعاتی بیمار- دارو و نظارت پس از فروش داروها .. ۳۱۹
جمع‌بندی..... ۳۱۹
فصل ۷: یافت روش جایگزین معتبر برای یک پژوهش **۳۲۱**
مقدمه..... ۳۲۲
دسته‌بندی روش‌های جایگزین..... ۳۲۴
نشریات..... ۳۲۷
کتاب روش‌های مهندسی زیستی..... ۳۲۷
ژورنال‌های مرتبط با موضوع سم‌شناسی (توکسیکولوژی) ۳۲۸
ژورنال Alternatives to Animal Experimentation..... ۳۲۹
ژورنال Alternatives to Animal Testing and Experimentation ۳۲۹
ژورنال Alternatives to Laboratory Animals..... ۳۳۰
ژورنال Animal Law Review..... ۳۳۰
ژورنال Animal Science..... ۳۳۱
ژورنال Animal Welfare Journal..... ۳۳۱

ژورنال Applied Animal Welfare Science ۳۳۱
ژورنال In Vitro Cellular–Developmental Biology–Animal ۳۳۲
ژورنال Institute for Laboratory Animal Research ۳۳۲
ژورنال Lab Animal ۳۳۳
ژورنال Laboratory Animals ۳۳۳
ژورنال Toxicology and Applied Pharmacology ۳۳۳
ژورنال Toxicology in Vitro ۳۳۴
ژورنال Toxicology Methods ۳۳۴
پایگاه‌های داده ۳۳۵
پایگاه داده AGRICOLA ۳۳۶
پایگاه داده AGRIS ۳۳۷
پایگاه داده ALTBIB ۳۳۷
پایگاه داده AnimAlt–ZEBET ۳۳۸
پایگاه داده CAB Abstracts و CAB Direct ۳۳۹
پایگاه داده DB–ALM (آزمایشگاه مرجع اروپا) ۳۴۰
پایگاه داده EMBASE ۳۴۱
پایگاه داده MedLine ۳۴۲
پایگاه داده NORECOPA ۳۴۲
پایگاه داده ScienceDirect ۳۴۴
پایگاه داده SciSearch ۳۴۴
پایگاه داده ToxNet و PubChem ۳۴۵
پایگاه داده PROSPERO ۳۴۷
پایگاه داده SYRCLE ۳۴۸
مخازن داده‌ها ۳۴۸
Dryad ۳۴۹
Figshare ۳۴۹
Zenodo ۳۵۰
سایر پایگاه‌ها ۳۵۱
فرا پایگاه داده ۳۵۳
PubMed ۳۵۳
Scopus ۳۵۵
Web of Science ۳۵۵
میزبانهای پایگاه داده ۳۵۶
DIMDI ۳۵۶
Ovid Technologies ۳۵۷

ProQuest Dialog ۳۵۷
STN International ۳۵۸
منابع با دسترسی آزاد ۳۵۸
BioMed Central ۳۵۸
DOAJ ۳۵۹
HighWire Press ۳۵۹
PMC ۳۶۰
سازمان‌ها، انجمن‌ها و همایش‌های مرتبط ۳۶۰
بنیاد تحقیقات بدون نیاز به حیوانات (AFR؛ با نام قبلی DHT) ۳۶۰
مرکز جایگزین‌های تست بر روی حیوانات (CAAT) ۳۶۱
شبکه جایگزین‌ها (AltWeb) ۳۶۲
مرکز اطلاعات مربوط به رفاه حیوانات (AWIC) ۳۶۳
گروه اتحاد اروپا برای پایان آزمایش بر روی حیوانات (ECEAE) ۳۶۵
چارچوب توافق نظر اروپا در زمینه روش‌های جایگزین (ECOPA) ۳۶۵
چارچوب همکاری اروپا در روش‌های جایگزین (EPAA) ۳۶۶
انجمن سم‌شناسی برون‌تنی اروپا (ESTIV) ۳۶۶
آزمایشگاه مرجع اروپا در روش‌های جایگزین (EURL ECVAM) ۳۶۷
بنیاد جایگزینی حیوانات در تحقیقات پزشکی (FRAME) ۳۶۷
واحد تحقیقات حیوانی انجمن شفقت (HSUS) ۳۶۸
انجمن ملی آموزش مشفقانه ۳۶۹
شورای بین‌المللی حفاظت از حیوانات (ICAPO) در برنامه‌های OECD .. ۳۶۹
انستیتو علوم برون‌تنی (IIVS) ۳۷۰
شبکه بین‌المللی در زمینه آموزش مشفقانه (InterNICHE) ۳۷۱
انجمن جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی در ژاپن (JSAAE) ۳۷۲
مرکز ملی جایگزینی، کاهش و بهینه‌سازی (NC3Rs) ۳۷۲
مرکز اعتبارسنجی روش‌های جایگزین در سم‌شناسی (NICEATM) ۳۷۳
کمیته اعتبار سنجی روش‌های جایگزین (ICCVAM) ۳۷۳
مرکز اطلاعات روش‌های جایگزین در دانشگاه UC Davis ۳۷۴
مرکز ثبت و اعتبار سنجی روش‌های جایگزین آلمان (ZEBET) ۳۷۵
انجمن ملی مخالفان زنده شکافی حیوانات (NAVS) ۳۷۶
انجمن خیریه اخلاق [در تعامل] با حیوانات ۳۷۶
انجمن بیولوژی برون‌تنی (SIVB) ۳۷۷
انجمن سم‌شناسی (SOT) ۳۷۷
کمیته پزشکانِ [ملتزم به] پزشکی پاسخگو (PCRM) ۳۷۸
بنیاد توسعه وِ تحقیقات روش‌های جایگزین (ARDF) ۳۸۰

آموزش با شفقت ۳۸۱
انجمن مشفقانه سازمان دامپزشکی (HSVMA) ۳۸۱
برنامه «قانون و خط مشی مربوط به حیوانات» ۳۸۲
کنگره جهانی جایگزین‌ها و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ۳۸۳
موتورهای جستجوی اینترنتی ۳۸۴
نحوه عملکرد یک موتور جستجو ۳۸۴
Ask.com ۳۸۸
Google.com ۳۸۹
جستجوی کتاب‌ها با گوگل ۳۹۰
جستجوی اختراعات با گوگل ۳۹۰
جستجوی منابع علمی و احکام حقوقی دادگاه‌ها با گوگل ۳۹۰
جستجوی آثار هنری و فرهنگی با گوگل ۳۹۱
MetaCrawler ۳۹۱
Wolfram Alpha ۳۹۲
Yahoo ۳۹۲
وب‌سایت‌ها ۳۹۳
برنامه ملی توکسیکولوژی (سم‌شناسی) ۳۹۳
AAVS ۳۹۴
وب‌سایت AltTox ۳۹۵
وب‌سایت PeTA ۳۹۹
وب‌سایت Science bank ۳۹۹
گایدلاین‌های مرتبط ۴۰۰
نحوه اعتبارسنجی روش‌های جایگزین ۴۰۱
اصول اعتبارسنجی ۴۰۳
تناقض جامعه علمی در موضوع اعتبارسنجی ۴۰۵
انواع مطالعات اعتبارسنجی ۴۰۶
آزمایشگاه مرجع اروپا جهت اعتبارسنجی روش‌های جایگزین ۴۰۸
اعتبارسنجی در سازمان OECD ۴۱۱
شیوه جستجوی روش‌های جایگزین ۴۱۲
مرحله ۱. تعیین دقیق اطلاعات مورد نیاز ۴۱۴
مرحله ۲. تعیین اجزای اصلی اقدام علمی مورد نظر ۴۱۴
مرحله ۳. انتخاب مناسب‌ترین منبع اطلاعات ۴۱۵
مرحله ۴. جمع‌بندی کلمات جستجوی ضروری و مرتبط ۴۱۷
مرحله ۵. آغاز جستجو با یک سؤال ساده در یک منبع اختصاصی ۴۱۸
مرحله ۶. محدود کردن نتایج جستجو ۴۱۹

مرحله ۷. گسترده‌تر کردن حیطه جستجو ۴۲۰
جمع‌بندی ۴۲۱
منابع ۴۲۳
واژه‌یاب ۴۶۳

پیش گفتار

حیوانات آزمایشگاهی

سالانه بیش از ۱۰۰ میلیون حیوان آزمایشگاهی در جهان تولید شده و سپس در تحقیقات مختلف مورد تزریق، عفونی شدن، جراحی، ایجاد تغییرات ژنتیکی، خوردن اجباری داروها یا مواد شیمیایی قرار گرفته و در نهایت نیز بدون آنکه از نتیجه این تحقیقات بهره‌ای به آنها برسد، کشته می‌شوند (۱). حیوانات مذکور شامل انواع گونه‌های حیوانات آزمایشگاهی نظیر جوندگان آزمایشگاهی، خرگوش‌ها، سگ‌ها، گربه‌ها، پرندگان و نخستینی‌ها می‌باشند (۱). در منبع دیگر این رقم معادل ۱۱۵ میلیون حیوان آزمایشگاهی در سال تخمین زده شده است (۲) و سایر منابع غیر رسمی نیز به آمار بسیار بالاتری اشاره دارند. در حدود ۹۵ درصد از حیوانات آزمایشگاهی استفاده شده، شامل موش بزرگ آزمایشگاهی، موش کوچک آزمایشگاهی، و سایر جوندگان کوچک می‌باشند (۱) و ۰/۳۳ درصد از حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده در جهان در دسته پریمات‌ها قرار می‌گیرند (۲). با توجه به اینکه هر کدام از این حیوانات، سیستم عصبی بسیار تکامل یافته‌ای دارند و قادر به احساس انواع حالات ناخوشایند نظیر درد، اضطراب، ترس، ناامیدی، و سایر حالات ناخوشایند می‌باشند، شدت آسیبی که به این تعداد زیاد از حیوانات توسط بشر وارد می‌شود، از نظر اخلاقی موضوعی بسیار بحث برانگیز است (۳). به بیان دیگر، در هر ثانیه در حدود ۴ حیوان آزمایشگاهی به دلایل علمی نظیر تحقیقات، آموزش یا تست مواد شیمیایی و دارویی در مراکز علمی جهان کشته می‌شود و یا در مثالی ملموس‌تر، در مدت زمانی که برای خواندن این پاراگراف از ابتدا تا اینجا صرف نمودید، حدود ۱۸۸ حیوان در آزمایشگاه‌های مختلف جهان، پایان عمر خود را تجربه کردند؛ عمری که در اغلب موارد همراه با تحمل رنج و درد یک بیماری تحمیل شده از سوی بشر سپری شده است. بیماری‌هایی که برای آزمون و خطا به حیوان تحمیل شده‌اند و تضمینی نیست که روش درمانی به کار رفته در مورد این حیوانات، اصولاً تأثیر مثبتی بر بهبود بیماری داشته باشد؛ چرا که در اینجا اساساً هدف، «یافتن یک روش درمانی» است.

آنچه گفته شد را می‌توان مقایسه کرد با حساسیت بسیار زیادی که اغلب افراد بشر در مورد سلامت خود و عزیزانشان نشان می‌دهند و چنانچه دچار بیماری شوند، به دنبال بهترین و مؤثرترین روش درمانی

هستند که کارایی عالی آن کاملاً اثبات شده باشد. و در اینجا این سؤال مطرح می‌شود که آیا این تبعیض در بهره‌مندی از لذت حیات و رفاه که توسط بشر بر دیگر جانداران تحمیل می‌شود، از نظر اخلاقی موضوعی قابل قبول است؟ جاندارانی که خودشان نیز به حیات خود علاقه دارند، و حتی اگر در مقیاس یک مورچه باشند از خطر پرهیز می‌کنند و در مواقع لزوم برای حفظ حیات خود فرار کرده یا حتی برای حفظ حیات خود یا سایر حیواناتی که برایشان اهمیت دارند، می‌جنگند.

در آمار مربوط به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در اروپا در سال ۲۰۰۵، مشخص شد که از مجموع ۱۲/۱ میلیون حیوان استفاده شده در ۲۵ کشور عضو اتحادیه اروپا، ۷۹ درصد از آنها جزو دسته پستانداران بوده که جوندگان (موش کوچک آزمایشگاهی و موش بزرگ آزمایشگاهی) ۷۵ درصد از تعداد کل حیوانات و خرگوش‌ها ۲/۶ درصد از این تعداد را تشکیل داده بودند. حیطه اصلی استفاده از حیوانات شامل علوم پایه (۳۳ درصد) بود و در رتبه‌های بعدی پژوهش و توسعه (۳۱ درصد) و تولید و کنترل کیفی محصولات پزشکی، مواد، یا ابزارها (۱۵ درصد) را تشکیل می‌دادند (۴). با این حال می‌توان این سؤال را مطرح کرد که با وجود این حجم زیاد مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی و این آسیب وسیع که به مجموعه وسیعی از حیوانات در آزمایشگاه‌های علم وارد می‌آید، آیا تغییرات آنچنان مؤثری در کیفیت زندگی انسان یا درمان بیماری‌های لاعلاج در دهه‌های اخیر اتفاق افتاده است؟ میزان ناشناخته‌های دانش زیست‌پزشکی ما اکنون در چه حدی است؟ برای چند بیماری درمان مؤثر یافته شده؟ مکانیزم کامل بیماری‌زایی چند بیماری تا کنون به خوبی شناخته شده؟ و با وجود این حجم زیاد داروها، مکانیزم اثر چه تعداد از آنها را توانسته‌ایم به طور کامل درک کنیم؟ متأسفانه پاسخ تمام سؤالات فوق دو کلمه است: «بسیار کم»!

به طور کلی دلیل این امر آن است که پژوهش بر روی حیوانات در موارد متعدد منجر به اطلاعات ضد و نقیض با نتایج پژوهش به عمل آمده بر روی انسان شده است. به عنوان مثال، سالها قبل مطالعات بر روی جمعیت انسانی نشان داد که اشعه یونیزان حتی با مقادیر کم (نظیر آنچه در تصویر برداری تشخیصی اشعه ایکس استفاده می‌شود) برای انسان خطرناک می‌باشد. با این حال مطالعات بر روی حیوانات

آزمایشگاهی نتایج متضادی به همراه داشت و به این ترتیب موجب سالها تأخیر در قانونگذاری و ارائه اخطار کافی به افراد برای پیشگیری از حوادث نامطلوب ناشی از اشعه‌های یونیزان شد. در مثال دیگر، بر اساس نتایج مطالعات انسانی ارتباط بین مصرف مشروبات الکلی و بروز سیروز کبدی موضوعی کاملاً روشن و غیر قابل انکار است، لیکن تلاش‌های مکرر برای ایجاد سیروز کبدی به واسطه استفاده از الکل در حیوانات آزمایشگاهی (به جز بابون‌ها) همواره با شکست مواجه شده است. حتی در مورد بابون‌ها نیز، نتایج آزمایش‌های مختلف ضد و نقیض بوده است (۱). داروهایی نظیر تالیدومایید، زومپیراک، روفه کوکسیب، ریمونابانت، و دی‌اتیل‌استیل‌بسترول همگی در حیوانات آزمایشگاهی تست شده و ایمن به نظر رسیدند، در حالی که پس از استفاده در انسان موجب عواقب وخیم و فجایعی برای انسان شدند (۱).

در مواردی نیز نتایج حاصل از تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی موجب تولید اطلاعات گمراه‌کننده و تأخیر در پیشرفت‌های پزشکی شده‌اند (۱). به عنوان مثال مدلسازی بیماری فلج اطفال در حیوانات آزمایشگاهی موجب ایجاد درک نادرستی از مکانیسم بروز این عفونت گردید. مطالعات در میمونها به اشتباه نشان داد که ویروس فلج اطفال از راه تنفسی قابل انتقال بوده؛ این در حالی است که راه اصلی انتقال ویروس در انسان به صورت گوارشی است. درک نامناسب از مکانیسم بروز این بیماری، موجب هدایت اشتباه فعالیت‌های پیشگیری از این بیماری شده و باعث تأخیر در توسعه متدولوژی‌های کشت بافتی برای کشف واکسن این بیماری گردید. در مثالی دیگر، پژوهش برای یافتن روش جراحی مناسب جهت جایگزین کردن شریان‌های بسته شده انسان با وریدهای همان فرد، به دلیل نتایج ناامید کننده آزمایش‌های بعمل آمده بر روی سگ‌ها -که به اشتباه نشان می‌داد که از ورید نمی‌توان به این منظور استفاده کرد- به تاخیر افتاد. و به عنوان مثالی دیگر، می‌توان به مطالعات اپیدمیولوژیک در رابطه با اثر مصرف دخانیات و بروز سرطان در انسان اشاره کرد که پژوهشهای انسانی نشان داد بین این دو ارتباط مستقیم وجود دارد، در حالی که شرکت‌های سازنده دخانیات با استناد به اطلاعات گمراه کننده به دست آمده از تحقیقات بر روی حیوانات آزمایشگاهی، حتی تا سال ۱۹۹۴ از پذیرش ارتباط بین مصرف دخانیات و سرطان امتناع می‌ورزیدند (۱). به گفته یکی از دانشمندان برجسته انستیتو ملی سرطان آمریکا (دکتر

ریچارد کلاسنر): «تاریخ تحقیقات سرطان ما تبدیل شده است به تاریخ درمان سرطان در موش آزمایشگاهی! اکنون دهه‌های متمادی است که ما سرطان در موش را درمان می‌کنیم؛ در حالی که روش‌های درمانی مؤثر در موش آزمایشگاهی، برای انسان کاربردی ندارند» (۱).

در برخی موارد نیز اساساً بهتر است از حیوانات آزمایشگاهی در پژوهش استفاده نشود؛ به عنوان مثال آسیب عروقی ناشی از دارو به عنوان یک عارضه کلینیکی جدی ناشی از داروهای تحریک کننده عروق -بویژه در اطفال- حاصل می‌شود. این عارضه به طور معمول در جوندگان و برخی حیوانات بزرگ‌تر در اثر داروهایی که میزان تون عروقی را متأثر می‌سازند، رخ می‌دهد، لیکن مکانیزم اثر آن در انسان متفاوت است. لذا ممکن است دارویی که در حیوان آزمایشگاهی موجب بروز آسیب عروقی می‌شود، در انسان چنین اثری نداشته باشد. با این حال، امروزه اگر در مسیر ساخت داروهای جدید این عارضه در حیوانات مشاهده گردد، در کار بر روی ماده کاندید داروی مذکور خاتمه یافته و این ماده از فرایند پژوهش خارج می‌گردد. به عبارت دیگر، ممکن است دارویی که اساساً در انسان خاصیت ایجاد آسیب عروقی ندارد، به دلیل اینکه در حیوان آزمایشگاهی موجب این عارضه شده به اشتباه از مسیر پژوهش خارج شود. بنابراین صنعت داروسازی بسیار نیازمند به یافتن مدلهای مناسب بررسی آسیب عروقی است که با انسان تناسب بیشتری داشته باشند و از گمراه کردن پژوهش‌ها جلوگیری نمایند (۵).

در تمام موارد فوق، استفاده از حیوانات «ذاتاً» و به دلیل مسائل زیست‌شناختی با موضوع پژوهش متناسب نبوده و در نتیجه منجر به حصول نتایج نامناسب شده است. یکی دیگر از زمینه‌های تولید نتایج نامناسب در پژوهش بر روی حیوانات، اشکال در طراحی و اجرای این پژوهش‌ها است. همانگونه که در فصل یک خواهیم دید (صفحه۲۷)، پژوهش بر روی حیوانات اساساً موضوعی پیچیده است که پژوهشگر کنترل محدودی بر ابعاد مختلف آن دارد. بر این اساس، احتمال حصول نتایج غیر دقیق یا نتایج خلاف واقع در طیف وسیعی از پژوهش‌های بعمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد. این موضوع در مطالعات مختلف مرور نظام‌مند که برروی اطلاعات به دست آمده از پژوهش‌های حیوانی انجام شده‌اند، نشان داده شده است (صفحه ۲۱۸

را ببینید). در مطالعه وسیعی (۶) نشان داده شد که از ۲۰ مطالعه مرور نظام‌مند به عمل آمده بر روی پژوهش‌های حیوانات آزمایشگاهی، صرفاً در دو مورد از پژوهش‌ها، داده‌های حاصل از حیوانات قادر بودند استفاده مناسبی برای طراحی کارآزمایی بالینی بر روی انسان داشته باشند که البته از این دو مورد نیز یک مورد از آنها نتایج ضد و نقیضی به همراه داشت. به عبارت دیگر، می‌توان گفت که بسیاری از پژوهش‌های بعمل آمده بر روی حیوانات، به دلیل اشکال در اجرای آنها پیش‌بینی مناسبی از احتمال وقایع در انسان به عمل نمی‌آورند.

پژوهش نوین و روش‌های جایگزین

بر اساس آنچه گفته شد، هرچند پژوهش بر روی حیوانات آزمایشگاهی در چند سده اخیر توانسته اطلاعات ذیقیمتی را به دانش بشری بیافزاید، لیکن به نظر می‌رسد که پژوهش بر روی حیوانات در حد توان خود سهمش را ادا کرده و با پیشرفت دانش بشری، مشکلات پیش‌روی او نیز پیچیده‌تر از قبل شده‌اند. مشکلاتی که حل آنها به ابزار دیگری نیاز دارد. ابزاری که قوی‌تر و دقیق‌تر از پژوهش بر روی حیوانات بوده و ضمناً نیازی به آزار موجودات زنده نداشته باشد. بر این اساس، تلاش برای کشف و ارائه روشهای جایگزین استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در تحقیقات و آموزش از سالها قبل مورد توجه مراجع قانونگذاری قرار گرفته است ۷، ۸). روند پیشرفت روش‌های جایگزین آنقدر سریع بوده است که امروزه انجام برخی تحقیقات بر روی حیوانات آزمایشگاهی به شکل «از مد افتاده» و «واپس‌گرا» دیده می‌شود و ژورنالهای منتشر کننده این نوع تحقیقات معمولاً به دنبال پژوهشهای بعمل آمده با روش‌های «به‌روز» و «مدرن» – که بالطبع ساختار پیچیده‌تر و علمی‌تر دارند– می‌باشند و از پذیرش مقالات بعمل آمده با روشهای سنتی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی امتناع می‌ورزند.

اغلب روش‌های جایگزین به طور معمول پیچیده‌تر و اختصاصی‌تر از روش‌های سنتی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی می‌باشند. در بسیاری از این روش‌های ترکیبی از علوم مختلف نظیر کامپیوتر، الکترونیک، بافت‌شناسی، کشت سلولی و سلوهای بنیادی، روش‌های آماری، دانش

ریاضی و سایر علوم به کار می‌رود. در مقابل، قدرت این روش‌ها در تولید اطلاعات دقیق‌تر در رابطه با اثرات بیولوژیکی یک ماده تحت آزمون، معادل یا حتی بیشتر از پژوهش‌های به عمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی برآورد شده است (۱).

بر این اساس در کتاب حاضر انواع روش‌های نوین در پژوهش‌های زیست‌پزشکی در قالب روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی و در فصول مختلف -با عنایت به ماهیت هر روش- تقسیم‌بندی گردیده‌اند. فصل یک از کتاب حاضر به ارائه مقدماتی در رابطه با خصوصیات روش‌های جایگزین پرداخته و لزوم وارد شدن به این حیطه را برای پژوهشگران علوم زیست پزشکی مطرح می‌نماید. در این رابطه مثال‌های متعددی ارائه می‌گردد که نشاندهنده نیاز حتمی دانش فعلی بشر به وارد شدن به عرصه نوین پژوهش و استفاده از روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد. در فصل دوم استفاده از انسان به عنوان روش جایگزین بحث می‌گردد. در فصل سوم نحوه استفاده از بافت‌های انسان و سایر جانداران به جای استفاده از حیوانات زنده، بحث و بررسی خواهند گردید. در فصل چهارم استفاده از برخی گونه‌های جانداران که نسبت به حیوانات آزمایشگاهی قدرت ادراک پایین تری دارند (نظیر باکتریها، قارچها، و گیاهان) مورد بررسی قرار می‌گیرد. در فصل پنجم به روش‌های قدرتمند آماری که به جای حیوانات آزمایشگاهی قادر به تولید نتایج معتبر علمی می‌باشند، پرداخته می‌شود و انواع نرم افزارها و روش‌هایی که در این رابطه قابل استفاده هستند، ارائه می‌گردند. در فصل ششم روش‌های کامپیوتری و ریاضی که عمدتا بر پایه نرم افزارهای کامپیوتری قادر به شبیه‌سازی وضعیت بدن جانداران هستند، ارائه می‌شوند. نهایتاً در فصل هفتم روش‌های مختلف یافتن جایگزین مناسب به جای حیوانات آزمایشگاهی ارائه گردیده و انواع منابع اطلاعاتی که در این زمینه می‌توانند استفاده شوند معرفی می‌گردند.

روال کتاب حاضر

هدف این کتاب ارائه تمام روش‌های جایگزین موجود به جای آزمایش‌هایی که در حال حاضر بر روی حیوانات انجام می‌شود، نبوده است. چرا که به دلیل گستردگی روش‌های جایگزین و جزئیات تکنیکی اجرای هر کدام از آنها، جمع آوری تمام این روش‌ها در یک کتاب امکان

پذیـر نبـوده و حتـی اگـر چنیـن کاری صـورت گیـرد، مسـلماً کتـاب مذکـور در مـدت زمـان کوتاهـی نیـاز بـه ویرایـش مجـدد و افـزودن حجـم وسـیعی از روش‌هـای جایگزیـن تازه‌یافته‌شـده، خواهـد داشـت. در کتـاب حاضـر هـدف بـر ایـن قـرار داده شـد کـه ضمـن ارائـه انـواع روش‌هـای جایگزیـن مهـم در قالـب هـر یـک از دسـتجات فـوق، مخاطبـان بـا تنـوع و قـدرت روش‌هـای جایگزیـن آشـنا شـوند. همچنیـن بـا هدایـت مخاطبـان بـه سـوی منابـع اطلاعـات اینترنتـی در مـورد روش‌هـای جایگزیـن، امیـد مـی‌رود کـه مباحـث پایـه‌ای ارائـه شـده در کتـاب حاضـر بتوانـد تـا سـال‌ها بعـد مخاطبـان را بـه سـوی جدیدتریـن روش‌هـای کشـف شـده هدایـت کنـد.

آدرس‌های اینترنتی کتاب حاضر

در برخـی قسـمت‌های کتـاب، آدرس اینترنتـی بـرای مراجعـه شـما ارائـه شـده اسـت. در ایـن گونـه مـوارد ابتـدا آدرس اینترنتـی نوشـته شـده و سـپس یـک علامـت کیـو آر کـد QR Code ارائـه گردیـده اسـت. بـه عنـوان مثـال:

https://www.google.com

در صورتـی کـه از نسـخه الکترونیکـی کتـاب اسـتفاده می‌کنیـد، بـا کلیـک کـردن بـر روی آدرس مذکـور قـادر خواهیـد بـود بـه ایـن آدرس مراجعـه نماییـد. در صورتـی کـه از نسـخه چاپـی کتـاب اسـتفاده می‌نماییـد می‌توانیـد آدرس اینترنتـی را دقیقـاً همـان گونـه کـه ذکـر شـده اسـت در مرورگـر اینترنتـی کامپیوتـر خـود وارد کـرده و دکمـه اینتـر را فشـار دهیـد تـا بـه آدرس مذکـور مراجعـه نماییـد. در مـورد تایـپ کـردن آدرس‌هـا لطفـاً توجـه داشـته باشـید کـه درسـت وارد کـردن حـروف کوچـک و بـزرگ انگلیسـی بسـیار مهـم بـوده و چنانچـه مثـلاً بـه جـای حـرف a (حـروف کوچـک)، حـرف A (حـرف بـزرگ) تایـپ شـود، آدرس تایـپ شـده کار نخواهـد کـرد و پیغـام خطـا نشـان خواهـد داد. همچنیـن برخـی علائـم نظیـر- (خـط تیـره) یـا _ (خـط تیـره پایین‌تـر از

سطر)[1] در هنگام تایپ آدرس باید عیناً مشابه آنچه که در متن کتاب آورده شده است وارد گردند؛ در غیر این صورت آدرس وارد شده به احتمال زیاد کار نکرده و پیغام خطا خواهد داد. همچنین در صورت استفاده از نسخه چاپی کتاب می‌توانید با اسکن کردن کیو آر کد مربوطه توسط تلفن همراه هوشمند خود، بدون نیاز به تایپ آدرس، به سایت مذکور مراجعه کنید. اپلیکیشن‌های متعدد تلفن همراه برای اسکن کیو آر کد وجود دارد. برای یافتن این نرم افزارها می‌توانید اگر از تلفن همراه بر پایه سیستم iOS اپل استفاده می‌کنید، به App Store مراجعه کرده و در قسمت Search عبارت QR Code Scanner را تایپ کنید. در اینجا انواع اپلیکیشن‌هایی که قادر به خواندن کیو آر کد می‌باشند، برای نصب به شما نشان داده می‌شود.یکی از آنها را به دلخواه خود انتخاب کرده و روی علامت GET انگشت بزنید تا نرم افزار مذکور بر روی تلفن همراه شما نصب شود. سپس با وارد شدن به نرم افزار مذکور قادر خواهید بود از طریق دوربین تلفن همراه از کیو آر کد عکس گرفته و پس از این که نرم افزار محتوای آن را خواند به آدرس اینترنتی مورد نظر مراجعه نمایید. لازم به ذکر است که در نسخه‌های اخیر سیستم عامل تلفن‌های همراه اپل ویژگی خواندن کیو آر کد به صورت پیش فرض در اپلیکیشن عکسبرداری تلفن همراه قرار داده شده و نیازی به نصب نرم‌افزار اضافه نمی باشد. در مورد تلفن‌های همراه که بر پایه سیستم اندروید کار می‌کنند نیز به طور مشابه لازم است واردPlay Store شده و در قسمت Search عبارت QR Code Scanner را تایپ کرد و بقیه مراحل بالا را تکرار نمایید. تمامی آدرس‌های اینترنتی ارائه شده در هنگام نگارش کتاب (تیر ماه ۱۳۹۹) فعال بودند. با این حال چنانچه در هنگام مراجعه شما، لینک مربوطه غیر فعال شده بود، می‌توانید با جستجوی موضوع مربوطه به لینک، در موتور جستجوی مورد علاقه خود (نظیر google.com) آدرس جدید را بیابید. به عنوان مثال در جایی از کتاب، نرم افزار HemoCell برای شبیه‌سازی حرکت سوسپانسیون‌های سلولی غلیظ نظیر خون معرفی شده و آدرس دسترسی به آن https://www.hemocell.eu ذکر شده است. لیکن احتمال دارد شما این کتاب را یک یا چند سال پس از انتشار آن مطالعه نمایید و در این مدت سازندگان نرم‌افزار مذکور به هر دلیلی ممکن است تصمیم گرفته باشند که محل قراردهی آن را در اینترنت تغییر

1 underscore

دهند. در اغلب موارد پس از تغییر ادرس مذکور، آدرس قبلی از کار انداخته می‌شود و لذا مراجعه به https://www.hemocell.eu دیگر شما را به این نرم افزار هدایت نمی کند. چنانچه این اتفاق افتاد، همانگونه که در بالا ذکر شد، لطفاً وارد مرورگر اینترنتی خود (مثلاً اینترنت اکسپلورر، گوگل کروم، فایرفاکس و نظایر آنها) شده و به یک موتور جستجو نظیر google.com مراجعه کنید. سپس در محل جستجوی سایت مذکور، عبارت HemoCell را تایپ کرده و سرچ کنید. اگر عبارت جستجو شده یک اسم خاص و مشخص باشد، معمولاً نخستین نتایج جستجو شما را به محل جدید نرم‌افزار مذکور هدایت می‌کند. در مواردی که عبارت مورد نظرتان یک اسم خاص و مشخص نیست و ممکن است تشابهات زیادی داشته باشد (مثلاً عبارت meta-analysis) لازم است عبارات بیشتری را از قسمت مربوط به این موضوع در متن کتاب پیدا کرده و به همراه آن تایپ کنید تا نتیجه جستجو با احتمال بیشتری شما را به آنچه در کتاب حاضر ذکر شده هدایت نماید. البته همه اینها در صورتی است که گردانندگان سایت مذکور آدرس ذکر شده در کتاب را تغییر داده باشند. اگر این اتفاق نیافتاده باشد (که امیدوارم اینگونه باشد)، به سادگی از آدرس ارائه شده در کتاب استفاده نمایید.

****

امید می‌رود که مباحث ارائه شده در کتاب حاضر بتواند پایه‌های مناسب برای گذار از روش‌های سنتی پژوهش‌های زیست پزشکی را فراهم آورده و مخاطبان را به سوی استفاده و نیز «ابداع» روش‌های جایگزین نوین هدایت نماید. فراموش نکنیم که حتی اگر فقط «یک» موجود زنده نیز کمتر دچار درد و رنج شود، خود موفقیتی بزرگ است.

فصل ۱:
ضرورت تحول در روش کار پژوهش‌های زیست‌پزشکی

مقدمه

در یک عصرگاه سرد پاییزی، مردی طنابی را به دور گردن سگی بسته بود و او را در امتداد راهروی دانشکده با خود می‌برد. آفتاب رنگ و رو پریده‌ای که به داخل راهرو تابیده بود چهره حیوان را روشن می‌کرد. سگی به ظاهر جوان؛ با شور و اشتیاقی که در چشم حیوانات جوان برای بازی و جنب و جوش دیده می‌شود. اینها در کنار تکان دادن سریع دمش وقتی به اون نگاه کردم، حکایت از اشتیاقی داشت که به مرد و محیط اطراف در دلش موج می‌زد. دیدن این حیوان در این وقت روز و این محل، عجیب به نظر می‌رسید. با پرس و جویی کوتاه در موردش مشخص شد که پنجمین و آخرین سگی است که باید امروز روی او کار شود. لاشه چهار سگ دیگر در فرغونی برای بردن به سردخانه آماده بودند. سگ از کنار فرغون رد شد ولی همچنان اشتیاق خود را از حاضرین دریغ نمی‌کرد. شاید اعتمادی قوی نسبت به مرد همراهش داشت. شاید پیش از این، هیچ بدی از انسان ندیده بود. شاید هم فقط نمی‌دانست و تاوان ناتوانی غریضی‌اش در تعقل را می‌پرداخت. اکنون که این سطرها را می‌نگارم از این واقعه ۷ سال و ۱۲ روز گذشته است؛ ولی –به عنوان پژوهشگری که بیش از ۱۴ سال با حیوانات آزمایشگاهی همراه بوده است– در کوران حوادث فراوان که روزگار با خود می‌آورد و می‌برد، هنوز آخرین صحنه غمناک قدم زدن سرخوش این حیوان در امتداد راهرو را به یاد دارم.

***

در طول تاریخ حیات بشر بر روی این کره آبی‌رنگ، ذهن جستجوگر او در تلاش برای یافت پاسخ سؤالات متعددی که با آن‌ها مواجه می‌شده، به آزمایش فرضیات خویش پرداخته و از این راه دامنه دانش بشری را افزایش داده است. برخی از این آزمایشات از محدوده ذهن او فراتر نرفته‌اند؛ همانگونه که مثلاً آلبرت انیشتین با انجام آزمایشات ذهنی[1] ظاهراً ساده، موفق به کشف پیچیده‌ترین اسرار عالم هستی نظیر ارتباط جرم و انرژی[2] و نسبیت عام گردید. در مواردی دیگر، به ناچار به انجام آزمایش بر روی خود پرداخته است؛ همانگونه که دکتر بری مارشال[3] با سرکشیدن محلول محتوی باکتری هلیکوباکتریوم پیلوری به جهان پزشکی اثبات نمود که این باکتری عامل بروز زخم معده در انسان می‌باشد و بدینوسیله به سالها بحث و جدل در این موضوع پایان داده و البته جایزه نوبل پزشکی سال ۲۰۰۵ را نصیب خود ساخت. در مواردی دیگر، بشر به انجام آزمایش بر روی همنوعان خود پرداخته است. در این زمینه طیف وسیعی از پژوهشگران به چشم می‌خورد که از پزشکان انسان‌دوستی چون دکتر محمد قریب و دکتر آلبرت شوایتزر، تا افرادی نظیر دکتر ژوزف مِنگِل (معروف به فرشته مرگ)[4] در دوران جنگ جهانی دوم، قابل مشاهده هستند.

انسان جستجوگر برای یافت پاسخ سؤالات خود بدین‌ها بسنده نکرده و به محیط پیرامون خود و البته جاندارانی که در آن زندگی می‌کنند، نیز روی آورده است. جاندارانی که بدون خواست خود در کالبد «جانور» به این دنیا آمده‌اند. جاندارانی که مادر و پدرشان برای حفاظت و تغذیه آن‌ها از جان خود مایه گذاشته‌اند، به آن‌ها عشق ورزیده‌اند و ادامه حیات آن‌ها را به مادر طبیعت واگذار کرده‌اند. جاندارانی که امروزه اثبات شده قادر به ادراک حالت ناخوشایندی نظیر درد، غم، رنج، افسردگی، ناامیدی، اضطراب، ترس، خستگی، و کسالت هستند. و چنانچه در شرایط خوب زندگی کنند، می‌توانند حالات خوشانیدی چون راحتی، شادی، رفاه، سرزندگی، امید، آرامش، شادی، اطمینان، و احساس خوشآیند سلامتی را نیز تجربه نمایند. در حقیقت تمامی این احساسات –خوشایند

1 gedanken experiment

۲ با فرمول معروف E=MC2

3 Barry Marshal

4 Death Angel

و ناخوشایند- احساساتی است که نیازی به قدرت تعقّل و مثلاً توانایی در خواندن و نوشتن ندارد. با این حال در بسیاری موارد استفاده انسان از حیوانات، این توانایی احساسی حیوانات نادیده گرفته شده و حیوانات بدون خواست خودشان در پشت میله‌های سرد قفس قرار داده می‌شوند، به اجبار زندگی را تحت شرایط سخت تجربه می‌کنند، جان خود را پس از یک عمر گاهی پر درد و رنج از دست می‌دهند و نهایتاً نیز بقایای آن‌ها در یک کوره لاشه‌سوز به دود تبدیل می‌شود.

آغاز و انجام شکوهمندی به نظر نمی‌رسد و ایرادات فراوانی به آن وارد است. لیکن باید توجه داشت که در کنار معایب آن، در طول قرون گذشته، اغلب تنها ابزاری بوده که بشر در اختیار داشته و در برخی موارد موجب پیشرفت‌های مهم علمی برای بشر شده است. در حقیقت، بخش عظیمی از آسایش امروز بشر و سایر موجودات زنده در گرو سختی و رنج فراوانی است که این حیوانات در دهه‌ها و قرون گذشته متحمل شده‌اند.

در اینجا لازم است گذری بر موضوع استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در علم نیز داشته باشیم. البته در تطابق با هدف کتاب حاضر، مبنی بر بررسی روش‌های نوین پژوهش با محوریت روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی، در این مجال کوتاه قصد نداریم موضوع پر جدال اخلاقی بودن یا غیر اخلاقی بودن استفاده از حیوانات در علم را مورد بررسی موشکافانه قرار دهیم. چه اگر هم این کار را می‌کردیم، نهایتاً شاید به نتیجه مشخصی نمی‌رسیدیم -لااقل بزرگترین اندیشمندان تاریخ که تا کنون در این زمینه به نتیجه واحدی نرسیده‌اند! لیکن به عنوان افراد جویای دانش و حقیقت، لازم است ابعاد مختلف موضوع را -فارغ از اینکه چه حسی در ما ایجاد می‌کنند- بررسی نماییم. در این راه لازم است، بدون تعصّب، از نظرات دانشمندان و متفکرینی که هر یک از زاویه‌ای متفاوت موضوع را تحلیل کرده‌اند، آگاهی یابیم.

نگاه تک بعدی به مسائل علمی، نه تنها راهکاری به ما ارائه نمی‌نماید، بلکه همواره موجب دردسرهای عظیمی شده است. در این حین باید توجه داشته باشیم که در هر دو دسته افراد مخالف یا موافق استفاده از حیوانات، صاحب‌نظرانی وجود دارند که متعاقب سالها تفکر و تجربه، دیدگاهی ژرف نسبت به موضوع پیدا کرده‌اند. برای آگاهی از دیدگاه‌های این صاحب‌نظران چاره‌ای جز عمیق شدن به همان میزان ژرفای دید

ایشـان نیسـت. نهایتـاً بـا آگاهـی دقیـق از نظـرات مختلـف می‌توانیـم بـر پایـه قضـاوت فـردی خـود، دیـدگاه مختـص خودمـان را در رابطـه بـا موضـوع مـورد بحـث شـکل دهیـم.

در ادامـه موضـوع، بـه برخـی مـوارد اسـتفاده از حیوانـات در علـم می‌پردازیم. اگـر بـه چنـد صـد سـال قبـل بـاز گردیـم، بـه زمانـی می‌رسـیم کـه بشـر حتـی از درک دلیـل وجـود خـون و قلـب در بـدن خـود عاجـز بـود. در ایـن دوره، هیـچ روشـی –جـز مشـاهده مسـتقیم عملکـرد قلـب و سیسـتم گـردش خـون در بـدن یـک موجـود زنـده– بـرای کشـف ایـن حقایـق در دسـت نداشـت. در اعصـار بعـدی، کشـف و تولیـد واکسـنهای سـیاه زخـم، آبلـه، هـاری، تـب زرد، تیفـوس، فلـج اطفـال، سـاخت انسـولین، آنتی‌بادی‌هـا، کمپلمان‌هـا و تهیـه سـلولها، ابـداع روشـهای پیونـد اعضـاء، دیالیـز خونـی، و بسـیاری تحـولات بنیادیـن دیگـر در علـم پزشـکی مرهـون حیواناتـی شـد کـه درد و رنـج زیـادی را در راه خدمـت بـه دانـش بشـری متحمـل شـدند. حتـی در قـرن گذشـته نیـز دو–سـوم از برنـدگان جایـزه نوبـل در رشـته‌های فیزیولـوژی و پزشـکی، پژوهش‌هـای خـود را بـر پایـه داده‌هـای بـه دسـت آمـده از حیوانـات آزمایشـگاهی انجـام داده بودنـد (۲).

از ایـن میـان، بـه عنـوان مثـال بـه بررسـی بیمـاری آبلـه کـه همه‌گیری‌هـای آن را می‌تـوان از هولناک‌تریـن پاندمی‌هـای تاریـخ حیـات بشـر بـر روی کـره زمیـن دانسـت می‌پردازیـم. ایـن بیمـاری کـه مبتلایـان خـود را دچـار عارضه‌هـای پوسـتی می‌کـرد کـه از نظـر ظاهـری بسـیار زننـده و بـرای فـرد بسـیار آزار دهنـده بودنـد. بیمـاری مذکـور در برخـی مـوارد مـورد موجـب کـور شـدن فـرد مبتـلا می‌شـد و میـزان مـرگ و میـر ناشـی از آن معـادل ۳۰ درصـد بـود. در طـول فقـط ۱۰۰ سـال پایـان حضـور ایـن ویـروس در جهـان، ایـن بیمـاری جـان ۵۰۰ میلیـون نفـر انسـان را گرفـت. شـاید اکنـون کـه جهـان در پاندمـی ویـروس کرونـا بـه سـر می‌بـرد بتـوان وضعیـت مردمانـی کـه در جهـان قـرن هجدهـم بـه ایـن عارضـه مبتـلا بودنـد را بهتـر درک کـرد. بـا ایـن حـال بایـد توجـه داشـت اگـر بـه نظـر می‌رسـد ویـروس کرونـا یـک یـا دو سـالی در جهـان مـا مسـتولی باشـد، بیمـاری آبلـه سـیطره فرمانروایـی خـود را بـر جهـان در حـدود ۲۳۰۰ سـال گسـترده بـود! ایـن موضـوع از بقایـای ویـروس آبلـه از اجسـاد مومیایـی شـده مصری‌هـا بـه دسـت آمـده اسـت، تاییـد شـده اسـت. آنچـه کـه باعـث پایـان دوران طولانـی کشـتار ایـن ویـروس در جهـان

شد تلاش‌های دانشمندی به نام ادوارد جنر بود. وی موفق شد واکسن قابل اطمینان و و موثر این بیماری را در سال ۱۷۹۶ میلادی با استفاده از آبله گاوی تولید نماید. استفاده وسیع و گسترده از این واکسن در جهان موجب شد که سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۸۰ میلادی رسماً ریشه کنی کامل این بیماری را از روی کره زمین اعلام نماید. تصور اینکه یک بیماری مهلک مدت تقریباً ۲۳۰۰ سال بر روی کره زمین جولان می‌داد و هیچکس جلودار آن نبود، سیار غم‌انگیز و هشدار دهنده است. بیماری که حسب آمار موجود فقط در صد سال آخر حضور خود بر روی کره زمین موجب مرگ ۵۰۰ میلیون انسان شده بود. لیک نهایتاً در اینجا استفاده از حیوانات به کمک بشر آمده و موجب شد که بتواند بر این معضل فائق آید.

در مثالی مشابه، محققی از دانشگاه آکسفورد چنین می‌نویسد که در تاریخ فعلی دانش بشر، بدون استفاده صحیح از حیوانات پیشرفت بسیار محدودی در برابر بیماری‌های نظیر سرطان، حمله قلبی، سکته مغزی، دیابت، و ایدز امکان پذیر است. وی ادامه می‌دهد که باید توجه داشت تحقیق بر روی حیوانات موجب منفعت رسیدن به خود حیوانات نیز می‌شود؛ چرا که بیش از نیمی از داروهایی که توسط دامپزشکان مورد استفاده قرار می‌گیرد، ابتدا برای انسان طراحی شده بودند (۹).

در جای دیگر سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) چنین عنوان می‌کند که استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در تستهای داروها و مواد بیولوژیک به منظور بررسی ماهیت دارو، اثرات شیمیایی، تاثیرات فارماکولوژیک، و اثرات مخرب احتمالی آن بر روی بدن می‌باشد. این سازمان همچنین عنوان می‌کند که استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در آزمون ابزارهای پزشکی جدید با هدف بررسی قابلیت ابزار در کار با بافت‌های زنده، بدون آسیب زدن به این بافت‌ها صورت می‌گیرد. این سازمان همچنین عنوان می‌کند که هنوز در بسیاری از حیطه‌های علمی، آزمون بر روی حیوانات آزمایشگاهی ضروری بوده و روش آزمون بدون استفاده از حیوانات، هنوز به عنوان یک گزینه علمی معتبر و فراهم برای انواع تستهای مورد نیاز وجود ندارد. با این حال این سازمان تاکید می‌نماید که در مواردی که روش‌های جایگزین وجود داشته باشد، یا بتوان روش جایگزینی برای یک تست یافت، تلاش‌های به عمل آمده در این راستا را قویاً حمایت

می‌نماید (۱۰). در حقیقت نیز نمی توان سازمان‌هایی نظیر FDA را دچار اختلال حیوان آزاری دانست! بلکه اینگونه سازمان‌ها به دلیل رسالت ذاتی خود موظف هستند اطمینان حاصل نمایند که تولید یک ماده دارویی جدید یا ابزار جدید پزشکی موجب آسیب غیر منتظره به بیماران و افرادی که از این داروها و وسایل استفاده می‌کنند، نخواهد شد. هرچند استفاده از حیوانات آزمایشگاهی نیز همانگونه که در ادامه مباحث این فصل خواهیم دید روش کاملا مناسبی نیست، لیکن فعلاً در سال ۲۰۲۰ میلادی به نظر می‌رسد که در برخی موارد این سازمان‌ها گزینه بهتری در دست ندارند. هرچند همانگونه که در این کتاب خواهیم دید، در مواردی که روش معتبری به جز حیوانات آزمایشگاهی وجود داشته باشد، بسیاری از سازمانهای نظارت کننده این روشها را ملاک کار قرار داده و نیاز به استفاده از حیوانات را منتفی می‌دانند.

لذا در اینجا یک دو راهی عظیم برای دانشمندان علوم پزشکی و عموم مردم به وجود آمده است. در حقیقت عموم مردم از دانشمندان و تولید کنندگان مواد و وسایل پزشکی انتظار دارند که بهترین، موثرترین و کم خطرترین داروها و ابزار پزشکی را تولید نمایند. از سوی دیگر دانشمندان و تولیدکنندگان اذعان می‌دارند که برای تولید بهترین، موثرترین و کم خطرترین داروها و ابزارها در حال حاضر مجبور هستند در موارد خاص از حیوانات آزمایشگاهی استفاده کنند و راه دیگری هنوز پیش پای آن‌ها وجود ندارد. لیکن مجدداً مردم اصرار می‌کنند که نباید از حیوانات برای این امور استفاده شود. نمونه این موضوع را می‌توان در نامه‌ای که سال ۲۰۱۵ به امضای بیش از یک میلیون نفر از شهروندان ۲۶ کشور اروپایی رسیده و به اتحادیه اروپا ارائه شد، مشاهده کرد. در این نامه افراد خواسته بودند که از انجام هرگونه تحقیقات بر روی حیوانات در اتحادیه اروپا جلوگیری شود. در مقابل ۱۶ نفر از برندگان جوایز نوبل نامه‌ای به اتحادیه اروپا تهیه نموده و نسبت به ضرورت حیاتی استفاده صحیح و اخلاقی از حیوانات در برخی امور علمی پشتیبانی نمودند. در بخشی از این نامه چنین عنوان شده است که «ما آرزوی آن را نداریم که حیوانات برای همیشه در تحقیقات استفاده شوند و جامعه علمی متعهد به یافتن روش‌های جایگزین مناسب می‌باشد. با این حال ما در زمان حاضر هنوز در چنین این وضعیتی قرار نداریم» (۱۱).

به طور مشابه، ۶۰۰ دانشمند ایالات متحده شامل چهار برنده جایزه نوبل در سال ۲۰۱۸ در نامه‌ای سرگشاده (۱۲) به حمایت از انجام تحقیقات ضروری بر روی حیوانات آزمایشگاهی پرداختند. یکی از دانشمندان امضا کننده این نامه در مصاحبه‌ای می‌گوید: «تحقیقات زیست پزشکی، نیاز مبرمی به انجام پژوهش‌های مسئولانه و صحیح بر روی حیوانات آزمایشگاهی دارد. اکنون دهه‌های متمادی است که در ایالات متحده این نوع تحقیقات در وضعیت محاصره به سر می‌برد». وی ادامه می‌دهد که: «فعالان حیوانات موجب قطبی شدن عقاید جامعه در رابطه با تحقیق بر روی حیوانات شده و این امر موجب بروز موانع زیادی برای تحقیقات بحرانی و حیاتی شده است». یکی دیگر از امضا کنندگان نامه که برنده جایزه نوبل فیزیولوژی در سال ۲۰۰۹ می‌باشد نیز چنین عنوان می‌کند که: «تحقیق صحیح بر روی حیوانات اهمیت بسیار زیادی برای درک مکانیسم‌های بیولوژیک بنیادی داشته و موجب فهم بهتر بیماری‌ها و کشف روش‌ها درمان آنها می‌شود» (۱۳).

سایر مراکز علمی معتبر جهان نظیر دانشگاه استنفورد (۱۴)، و انجمن ملی تحقیقات زیست پزشکی آمریکا (۱۵) نیز در این زمینه نظرات خود را اعلام نموده اند. انستیتو ملی سلامت در ایالات متحده نیز با تهیه نوشتاری به بررسی نقش حیوانات آزمایشگاهی در پیشرفت دانش پرداخته است. در ابتدای نوشتار چنین عنوان شده که: «امروز اگر کودکی در آمریکا متولد شود امید می‌رود تا پایان دهه هفتاد سالگی زندگی خود را ببیند. این در حالی است که حدود ۱۰۰ سال قبل همین کودک در هنگام متولد شدن فقط امید می‌رفت تا حدود ۴۰ سالگی زنده بماند». انستیتو ملی سلامت چنین عنوان می‌کند که انجام تحقیقات پزشکی با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی عامل اساسی در کسب چنین نتیجه‌ای می‌باشد (۱۶).

در حقیقت از دید این گروه دانشمندان، توقف پژوهش بر روی حیوانات آزمایشگاهی در وضعیت فعلی دانش بشر به معنی آزاد گذاشتن بیماری‌ها در جهت آسیب به انسانها و حیوانات می‌باشد؛ چرا که راه جایگزین دیگری برای تحقیق در مورد آنها هنوز کشف نشده است (۱۷). مسلماً «نبود راه جایگزین دیگر» موضوعی نیست که با فشار و زور یا از روی احساسات بتوان آن را حل کرد. بلکه نیازمند انجام تحقیقات، تلاش و کشف روش‌های جدید جایگزین می‌باشد؛ چیزی که در حال حاضر در بسیاری از مراکز تحقیقاتی مدرن جهان در حال انجام است.

البته پیرو مطالب ذکر شده، توجه به این نکته حائز اهمیت است که آن چیزی که منظور یک دانشمند برنده جایزه نوبل پزشکی از تحقیق بر روی حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد، شاید با آن چیزی که به طور معمول در بسیاری از مراکز تحقیقاتی بر روی حیوانات اجرا می‌شود متفاوت باشد. همچنین باید به این موضوع توجه داشت که دانشمندان و سازمان‌های فوق که تاکید بر استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در تحقیقات دارند، تحت شرایط بسیار کنترل شده قانونی و علمی عمل کرده و در برخی موارد قوانین ناظر بر استفاده آنها از حیوانات آزمایشگاهی بیش از ۱۰۰ سال قدمت دارد. در مراکز تحقیقاتی که این افراد عمل می‌کنند، ارگانهای نظارتی مختلفی نظیر کمیته اخلاق نظارت بر تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی، ممیزین مراکز حیوانات آزمایشگاهی، بازرسان کمیته اخلاق، مسئولین رفاه حیوانات آزمایشگاهی، تکنسین‌های آموزش دیده که واجد تحصیلات دانشگاهی در رابطه با اصول اخلاقی نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی هستند، فعالیت دارند. عملکرد این افراد با جزئیات بسیار زیادی تحت نظارت بوده و هر گونه اقدام ظاهراً جزئی که بخواهند حتی بر روی «یک» سلول حیوانی انجام دهند، تحت نظارت دقیق اخلاقی و علمی قرار می‌گیرد.

نهایتا اینکه آیا انجام تحقیق بر روی حیوانات آزمایشگاهی از نظر اخلاقی امری پذیرفتنی است یا خیر، موضوعی نیست که در حد چند صفحه مجال کتاب حاضر بتواند پاسخ داده شود. در حقیقت دانشمندان برجسته و اندیشمندان بزرگی در طول دهها سال اخیر در این رابطه به بحث و تبادل نظر پرداخته اند و کتابها و مقالات متعددی در این زمینه نگاشته شده است، لیکن نهایتاً هیچکدام از طرفین به نتیجه مشخصی نرسیده‌اند! به عنوان مثال، عقاید و دلایل متضاد با آنچه در بالا گفته شد، در مقاله‌ای (۱۸) مورد بحث قرار گرفته است. برای مطالعه بیشتر در رابطه با دیدگاه‌های مختلف در زمینه استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی می‌توانید به منبع (۱۹) مراجعه نمایید. همچنین مطالب دیگری در این زمینه در سایر منابع (۲۰-۲۴) نگاشته شده است.

از رویکردی دیگر، هرچند صدها سال مطالعه، مشاهده، آزمون و خطا در زمینه‌های مختلف علمی پیشرفتهای وسیعی را در دانش بشر ایجاد کرده، لیکن به نظر می‌رسد که این سیر پیشرفت

به طور متقارن و همه جانبه صورت نگرفته است. به عنوان مثال در برخی شاخه‌های دانش -نظیر علوم کامپیوتر و ارتباطات- نوآوری‌ها و تحولات آنچنان سریع و لحظه‌ای است که امکانات امروز با حتی یک هفته قبل از آن قابل مقایسه نمی‌باشد. لیکن در برخی شاخه‌های دیگر نظیر علوم پزشکی، پیشرفت دانش در طول چند دهه اخیر حالت توسعه بسیار آرام داشته و صرفاً تعداد اندکی نوآوری‌های ریشه‌ای به خود دیده است.

در واقع می‌توان گفت که «روح کلی» و روش کار اصلی حاکم بر بسیاری از تحقیقات زیست‌پزشکی در قرن بیست و یکم، حقیقتاً تفاوت چندانی با تحقیقات قرن هفدهم و هجدهم میلادی ندارد؛ هرچند شکل ظاهری این تحقیقات تا حدودی تغییر یافته است و مثلاً امروزه به جای استفاده از ستون جیوه‌ای از دستگاه پاورلب[1] برای اندازه‌گیری فشار خون استفاده می‌شود. شاید این عدم تغییر در «روش کار»، یکی از دلایل عدم تغییر شگرف در سیر تحولات علمی در این شاخه از علم بوده، همانطور که آلبرت انیشتین گفته است: «غیرعاقلانه است که کاری را بارها و بارها به طرز مشابه تکرار کنیم و انتظار نتیجه متفاوتی داشته باشیم»[2]. لذا امروزه از دیدگاه علمی، به نظر می‌رسد برای ایجاد تحولات بنیادین جدید در علوم پزشکی، تغییر در روش کار پژوهش‌ها ضروری باشد.

نگرانی‌های مربوط به پژوهش بر روی حیوانات

موضوع نگرانی در رابطه با درستی پژوهش‌های حیوانی را می‌توان از دیدگاه‌های مختلف مورد بحث قرار داد. در این رابطه می‌توان به وجدان فردی، دین، نگرانی‌های جامعه، منطق، دانش، و مسائل قانونی اشاره کرد که در ادامه به بررسی هر یک از آنها می‌پردازیم.

1 AdInstruments Powerlab

2 Insanity is doing the same thing over and over again and expecting different results.

وجدان فردی و دین

از دیدگاه وجدانی، برای اغلب افراد خوشایند نیست که موجود زنده‌ای را دچار رنج و درد کنند تا خود در آسایش به سر برده یا به اهداف خود برسند. در حقیقت، هرچند قیمت ریالی یک حیوان آزمایشگاهی ممکن است بسیار ناچیز باشد، لیکن موجودی که با همین قیمت ناچیز به تصرف انسان در می‌آید، موجودی است دارای احساس، موجودی که می‌تواند درد بکشد، بترسد، دچار اضطراب شود، امید خود را از زندگی از دست بدهد یا بالعکس آرامش و زندگی خوشایندی را تجربه کند. لذا در مقام مقایسه ظاهری، می‌توان خرید یک حیوان آزمایشگاهی را به خرید یک کتاب تشبیه کرد: هرچند با خرید یک کتاب ما صاحب ماهیت فیزیکی آن شده و می‌توانیم از مطالب آن نیز استفاده کنیم، لیکن مالکیت محتوای کتاب متعلق به خالق آن اثر است. هرچند با خرید حیوانات نیز انسان «ظاهراً» صاحب جسم آن‌ها می‌شود، لیکن مالکیت روح و جان حیوان که جسم او را قادر به ادراک جهان می‌سازد، متعلق به «آفریدگار» او می‌باشد. اینجا است که از منظر دینی، ادیان مختلف، بشر را به مدارا و دوست داشتن حیوانات و پرهیز از ایجاد رنج و درد بی‌مورد برای آن‌ها فرا خوانده‌اند.

نگرانی‌های عموم جامعه

نگرانی‌های روز افزون عموم جامعه در مورد آنچه پشت درهای بسته آزمایشگاه‌ها به سر حیوانات می‌آید، در سطح جهانی موضوعی چالش برانگیز شده است. دانشمندانی که نیّت و خواست قلبی آن‌ها کمک به سلامت و حفظ رفاه بشر و سایر موجودات زنده است، اکنون خود را در مقابل سؤالات عموم مسئول می‌بینند و قصد دارند که شبهات بوجود آمده در مورد اقدامات خود یا همکارانشان را برطرف سازند. در حقیقت امروزه بحث «اخلاق» در استفاده بشر از حیوانات، مورد توجه محافل عمومی و علمی جهان قرار گرفته است، به طوری که هیچ فرد حقیقی یا حقوقی در هر سطح علمی یا اجرایی از این موضوع مستثنی نیست.

ایـن موضـوع همچنیـن موجـب تصمیمـات سیاسـت‌گذاری توسـط دولت‌هـا در جهـان شـده و مثـلاً دولـت انگلسـتان تـا سـال ۲۰۱۳ میـلادی مبلـغ ۱/۵ میلیـون پونـد بـرای تحقیقاتـی کـه در زمینـه جایگزینـی، کاهـش و بهینه‌سـازی اسـتفاده از حیوانـات آزمایشـگاهی صـورت گرفـت، اختصـاص داده بـود (۲۵). در اتحادیـه اروپـا نیـز از سـال ۲۰۱۳ فـروش لـوازم آرایشـی کـه بـر روی حیوانـات آزمایشـگاهی آزمـوده شـده باشـند -چـه ایـن آزمـون در قلمـرو اتحادیـه اروپـا صـورت گرفتـه و چـه در سـایر کشـورها انجـام شـده باشـد- ممنـوع اعـلام شـد (۲). مطابـق قوانیـن هندوسـتان نیـز از سـال ۲۰۱۴ میـلادی هیـچ فـرد حقیقـی یـا حقوقـی مجـاز بـه اسـتفاده از حیوانـات آزمایشـگاهی بـرای انجـام تسـت‌های مـواد آرایشـی نمی‌باشـد. چنانچـه لازم اسـت ارزیابـی ایمنـی محصـولات آرایشـی و بهداشـتی صـورت گیـرد لازم اسـت اطلاعـات مربـوط به‌ایمنـی مـواد بـا اسـتفاده از تسـت‌هایی کـه در آن‌هـا از حیوانـات اسـتفاده نمی‌شـود، فراهـم گـردد. همچنیـن مطابـق ایـن قوانیـن، واردات هرگونـه مـواد آرایشـی -کـه در قسـمت‌های دیگـر جهـان بـر روی حیوانـات آزمایشـگاهی تسـت شـده باشـند- بـه هندوسـتان ممنـوع اسـت (۲۶). در ژاپـن نیـز مأموریـت تدویـن روش‌هـای تسـت جایگزیـن (کـه در آنهـا از حیوانـات اسـتفاده نمی‌شـود) بـرای ارزیابـی ایمنـی مـواد بهداشـتی، آرایشـی و محصـولات شـبه-دارویی[1] مطابـق قوانیـن وزارت بهداشـت، کار، و رفـاه اجتماعـی بـه مرکـز اعتبـار سـنجی روش‌هـای جایگزیـن حیوانـات آزمایشـگاهی در ژاپـن سـپرده شـده اسـت. بـر ایـن اسـاس متخصصیـن صنایـع دارویـی، اداره تجهیـزات پزشـکی، و انسـتیتو ملـی علـوم سـلامت ژاپـن ضمـن همـکاری بـا پزشـکان متخصـص پوسـت و مـو (درماتولوژیسـت‌ها) و نماینـدگان شـرکت‌های آرایشی-بهداشـتی، گروهـی را تشـکیل دادنـد. گـروه مذکـور بـر پایـه دسـتورالعمل‌های سـازمان توسـعه و همکاری‌هـای مشـترک اقتصـادی و مرکـز اعتبارسـنجی روش‌هـای جایگزیـن حیوانـات آزمایشـگاهی در ژاپـن، سـند راهنمایـی بـرای تعدادی از روشـهای تسـت جایگزیـن ارائـه نمـوده اسـت کـه در منبـع (۲۷) مـورد بررسـی قـرار گرفتـه اسـت. مشـابه ایـن مـوارد در بسـیاری از کشـورهای دیگـر جهـان نیـز صـورت گرفتـه که ذکـر تمامـی آنهـا در ایـن مجـال نمی‌گنجـد.

1 quasi-drug products

از سوی دیگر در هنگام تدوین خط‌مشی‌های مدیریتی مرتبط با تحقیقات بر روی حیوانات آزمایشگاهی باید توجه داشت که نفع بردن احتمالی جامعه از این تحقیقات، صرفاً یک سوی قضیه است. در سوی دیگر قضیه، آنجا که صحبت از استانداردهای کافی تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی است، معمولاً بیشترین میزان منابع مالی، زمانی، انرژی و نیروی انسانی هنوز کافی نیست. این موضوع به حدی است که حتی در کشورهای پیشرفته نیز منابعی که توسط این نوع تحقیقات لازم است مورد استفاده قرار گیرند، معمولاً برای سایر شاخه‌های بهداشت –نظیر پیشگیری، درمان یا تحقیقات بالینی انسان– فراهم نمی‌باشد. به عبارت دیگر، انجام پژوهش‌های غیر ضروری بر روی حیوانات آزمایشگاهی موجب می‌شود که بیمارانی که دچار بیماری‌های جدی هستند از دریافت مراقبت‌های کافی محروم بمانند؛ چراکه منابع جامعه که می‌توانست به این بیماران اختصاص یابد، در اختیار تحقیقات بر روی حیوانات قرار گرفته است (۲۸). لذا در این مورد نیز افراد جامعه ممکن است راجع به چرایی این نوع سیاست‌گذاری که بهداشت و سلامت جامعه را تحت تأثیر قرار می‌دهد، انتقاداتی داشته باشند.

منطق

منطق انسان استدلال‌گر نیز او را از ایجاد رنج بی‌مورد برای حیوانات باز می‌دارد؛ بویژه اینکه در ارزیابی منطقی فواید و مضرات یک پیشنهادیه[1] علمی، در اغلب موارد فواید پژوهش در هاله‌ای از ابهام بوده و شبهات زیادی در مورد حصول نتایج مفید از آن وجود دارد.

دانش

در دانش نوین پزشکی، پژوهش بر روی حیوانات از نظر علمی نیز مورد تردیدهای متعدد قرار گرفته است. این موضوع از چند منظر قابل بحث می‌باشد:

1 proposal

قابلیت پیشگویی نامناسب مدل‌های حیوانی

مدل‌های حیوانی عموماً ابزار خوبی برای پیشگیری از بیماری‌های انسان، کشف روش‌های درمان بیماری‌های انسانی، یا پیشگویی سمیت مواد شیمیایی برای انسان نیستند (۱، ۲، ۲۹-۳۱). در حقیقت با وجود حجم زیاد مطالعات حیوانات آزمایشگاهی که در حال حاضر صورت می‌گیرد، هنوز انجام کارآزمایی‌های بالینی بر روی انسان لازم است؛ چرا که جامعه علمی این را می‌داند که مطالعات حیوانات آزمایشگاهی نمی‌تواند با قطعیت کافی آنچه را که در انسان رخ می‌دهد، پیشگویی نماید (۳۲). از سوی دیگر اینکه ما حیوانات را به بیماری‌های دچار کنیم که هرگز در حالت طبیعی با آن‌ها مواجه نمی‌شوند و سپس بخواهیم بر روی این بیماریها تحقیق انجام دهیم، به نظر می‌رسد که پایه‌های علمی درستی نداشته باشد (۳۳).

در امور علمی که هدف آن‌ها یافت پاسخی برای معضلات بشر می‌باشد (مثلاً درمان سرطان پستان انسان)، حیوانات صرفاً به عنوان یک مدل مطرح هستند و مهمترین ویژگی یک مدل، تفاوت آن با «اصل» است. لذا نتایجی که از کار بر روی حیوانات حاصل می‌شود، هرگز نمی‌تواند پیشگویی بسیار دقیق وقوع همین نتایج در انسان باشد. به عنوان مثال در حال حاضر ۹۶ درصد از تمام حیواناتی که در تحقیقات استفاده می‌شوند، شامل موش بزرگ آزمایشگاهی و موش کوچک آزمایشگاهی هستند. این در حالی است که مشخص شده است این حیوانات مدل ایده‌الی برای روش‌های تجویز غیر تهاجمی (نظیر تجویز پوستی، خوراکی، و استنشاقی) در انسان نیستند (۲۹). مطالعات مقایسه‌ای نشان داده‌اند که مکانیسم‌های پاسخ ژنومی به التهاب در انسان و موش کوچک آزمایشگاهی تشابه چندانی با یکدیگر نداشته و به میزان بسیار کمی به هم مرتبط هستند (۲). همچنین مشخص شده است که مدل‌های موش کوچک آزمایشگاهی ممکن است در مورد سه دسته از بیماری‌های عمده کشنده انسان -شامل سپسیس[1]، سوختگی و تروما- گمراه‌کننده بوده و به نظر می‌رسد تحقیقات بشر در این زمینه‌ها موجب به هدر رفتن میلیاردها دلار پول و تضییع سالها وقت و تلاش دانشمندان شده است (۱). یا مطالعات متاآنالیز مختلف نشان داده‌اند که

---

۱ sepsis: وضعیت ایجاد شده در نتیجه پاسخ بدن انسان در مقابل یک عفونت.

تستهای سمیت که به صورت سنتی بر روی حیوانات آزمایشگاهی یا بر روی کشت‌های سلول حیوانی -در محیط کشت حاوی سرم جنین گوساله- انجام شده‌اند، نتایج متفاوت از آنچه در بدن انسان رخ می‌دهد را به دست آورده‌اند. نتیجه اینکه، بسیاری از داروها و محصولات آرایشی که این تستها بر روی آن‌ها با موفقیت انجام شده بودند، در مراحل آخرِ بررسی در سازمان غذا و داروی ایالات متحده[1]، شکست خورده و مجوز دریافت ننمودند (۲).

یا در مثالی دیگر مشخص شده که آنزیم P450 که نقش بسیار مهمی در متابولیسم و فارماکوکینتیک زنوبیوتیک‌ها دارد، در انسان بسیار متفاوت از موش بزرگ آزمایشگاهی است (۲). حتی در مواردی هم که بخشی از مدل با انسان شباهت دارد، در بخش‌های دیگر خود تفاوت چشمگیری با انسان نشان‌می‌دهد. به عنوان مثال، هرچند حیوانی نظیر سگ، از نظر تولید صفرا و حجم معده نسبت به حیوانات کوچک آزمایشگاهی شباهت بیشتری به انسان دارد، لیکن در مورد این حیوان نیز زیست فراهمی داروها پس از تجویز نمی‌تواند پیشگویی مناسبی در مورد انسان به عمل آورد (۲۹).

به عنوان مثال دیگری در خصوص دشواری انتقال دانش به دست آمده از حیوانات آزمایشگاهی به انسان می‌توان به موضوع سکته ایسکمیک حاد مغزی اشاره کرد. در حقیقت تا کنون در حدود ۵۰۰ استراتژی درمانی حفاظت‌کننده از نورون‌ها ارائه شده است که در حیوانات آزمایشگاهی با موفقیت قادر به بهبود عوارض سکته ایسکمیک حاد بوده‌اند. با وجود انجام تعداد بسیار زیادی کارآزمایی بالینی در رابطه با استراتژی‌های درمانی مذکور، تا کنون فقط داروی آسپرین و یک داروی دیگر که نیاز به تجویز بسیار زودهنگام پس از بروز سکته دارد (فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی نوترکیب)[2] دارای اثرات اثبات شده در انسان بوده‌اند (۳۲). در مطالعه‌ای که با هدف شناسایی تفاوت‌های اصلی بین دستگاه گوارش انسان و حیوانات آزمایشگاهی -که می‌توانند جذب مواد پس از تجویز خوراکی را تحت تأثیر قرار دهند- انجام شد، مشخص گردید که تفاوت‌های دستگاه گوارش حیوانات آزمایشگاهی و انسان نه تنها

1 FDA
2 recombinant tissue plasminogen activator

مربوط به تفاوتهای آناتومیک آن‌ها می‌باشد، بلکه تفاوتهای فیزیولوژیک و بیوشیمی بالینی آن‌ها را نیز در بر می‌گیرد و در نتیجه باعث تغییر در جذب داروها و متابولیسم آن‌ها می‌شود (۲).

به منظور ارزیابی قابلیت پیشگویی مطالعات حیوانات آزمایشگاهی در مورد انسان، بررسی بر روی مطالعات مرور نظام‌مند منتشر شده در پایگاه اسکوپوس[1] که کاربرد مطالعات حیوانی در توسعه تکنولوژی‌های پزشکی و استفاده در بالین انسان را سنجیده بودند، صورت گرفت. در بین ۲۰ مرور نظام‌مند بررسی شده، محققان به این نتیجه رسیدند که مدل‌های حیوانی فقط در دو مورد اساساً مورد استفاده قرار گرفته و سبب پیشرفت دانش بالینی گردیدند. نتیجه‌گیری درباره یک مورد مطالعه دیگر، ضد و نقیض بود. جالب توجه اینکه در میان مطالعات بررسی شده، مواردی وجود داشت که کاربرد بالینی مطالعه در زمان بررسی پروپوزال در کمیته اخلاق چنین عنوان شده بود که «می‌تواند به پیشرفت‌های پزشکی منتج شود». باید توجه داشت که مطالعات بررسی شده، مواردی بود که در ژورنال‌های عمده علمی جهان چاپ شده و ارجاعات بسیاری دریافت کرده بودند. همچنین برخی از مطالعات مذکور بر روی شامپانزه‌ها –به عنوان گونه‌ای که به نظر می‌رسد بیشترین قابلیت پیشگویی را در رابطه با نتایج در انسان داشته باشد– انجام شده بود. با این حال، کیفیت متدولوژیک ۱۱ مورد از ۲۰ مورد مرور نظام‌مند بررسی شده بسیار ضعیف ارزیابی گردیده بود و در بررسی‌های صورت گرفته، مرور نظام مندی دیده نشد که در آن اکثریت موارد تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی مورد بررسی، دارای کیفیت خوب ارزیابی شده باشند (۳۱).

در یک مطالعه مروری دیگر، مقالات مربوط به تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی در هفت نشریه پیشرو علمی با ضریب تأثیرگذاری (ایمپکت فاکتور)[2] بسیار بالا مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه مشخص شد که در حدود یک سوم از مقالات مورد بررسی طی سال‌های بعد در کارآزمایی‌های تصادفی انسان[3] به کار گرفته شدند و فقط یک دهم از مداخلاتی که بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شده بود، نهایتاً برای

1 Scopus
2 impact factor
3 human randomised trials

استفاده در بیماران مجوز دریافت کردند. در اینجا باید توجه داشت که مطالعه مذکور صرفاً مقالات با ضریب تأثیرگذاری بسیار بالا را مورد بررسی قرار داده بود؛ به نحوی که مقدار «میانه» تعداد ارجاعات به هر کدام از این مقالات معادل ۸۸۹ ارجاع بود که اغلب مطالعات حیوانات آزمایشگاهی هرگز به چنین مقداری از ارجاعات دست پیدا نمی‌کنند. لذا در شرایطی که ۹۰ درصد از مقالات با حدود ۹۰۰ ارجاع، نهایتاً در انتقال دانش به دست آمده از حیوانات آزمایشگاهی به انسان ناموفق بوده‌اند، می‌توان انتظار داشت که سایر تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی که به طور معمول ارجاعات بسیار کمتری دریافت می‌کنند، با احتمال بسیار کمتری نیز قابل انتقال به بالین بیماران انسان باشند (۳۲). این بدین معنی است که چنانچه انجام این پژوهش‌ها با هدف رفع مشکلی از سلامت انسان صورت گرفته باشد، نتیجتاً انجام پژوهش مذکور بیهوده بوده است.

در این رابطه باید توجه داشت که هرچند نفس علم بر پایه تلاش، شکست و ادامه دادن تلاش تا حصول موفقیت است، لیکن باید تفاوت واضحی بین «تلاش علمی اصیل» و «اقدام غیر مرتبط»، قائل شد. در تلاش علمی اصیل، از روش علمی صحیح و مرتبط برای آزمودن فرضیات مختلف استفاده می‌شود. در این راه ممکن است تلاش‌های زیادی صورت بگیرد، لیکن بسیاری از آنها با شکست مواجه شود. هر کدام از این شکست‌ها، راه‌هایی را که به موفقیت نمی انجامد، به پژوهشگر نشان خواهد داد. نهایتاً این پژوهشگران با آزمودن راه‌های مختلف می‌توانند راه صحیح حصول موفقیت را کشف نمایند. در چنین تلاش اصیلی، شکست در یک پروژه می‌تواند نتیجه بسیار مفید برای یک پژوهشگر و نیز جامعه علمی به همراه داشته باشد. این امر موجب می‌شود که پژوهشگران از پیمودن راه‌هایی که قبلاً پیموده شده و به نتیجه نرسیده، اجتناب کرده و زمان، انرژی، و سرمایه مالی خود را برای کشف راه‌های جدید استفاده نمایند. به همین دلیل است که امروزه بحث انتشار مقالات با نتایج منفی به طور جدی مورد توجه قرار گرفته است.

به عنوان مثال فرض کنید که در یک منطقه طبیعی ناشناخته قصد داریم از نقطه‌ای که در آن هستیم به سمت نقطه‌ای در شمال جغرافیایی حرکت کنیم. ممکن است ابتدا راهی را در پیش بگیریم و در میانه راه به

دره‌ای برسیم که قادر به عبور از آن نباشیم. در چنین شرایطی فرد نسبت به نقشه جغرافیایی منطقه تسلط بیشتری پیدا کرده و ضمناً می‌تواند از مسیر دیگری برای رسیدن به شمال جغرافیایی حرکت کند. چنانچه مجدداً در مسیر جدید مثلاً با یک رود خروشان و عمیق برخورد کنیم که قابل گذر نباشد، می‌توان مجدداً راه جدیدی را در پیش گرفته و نهایتاً با آزمودن راه‌های مختلف و تلاش شاید بتوان به نقطه مورد نظر در شمال جغرافیایی دست پیدا کرد. از سوی دیگر، اقدام غیر مرتبط به مواردی گفته می‌شود که روش به کار گرفته شده توسط پژوهشگر، اساساً روشی صحیح نبوده است. در چنین مواردی، نتیجه بدست آمده چه منفی بوده و چه مثبت باشد، نهایتاً نمی‌تواند به حل مسئله اصلی کمک کند. این موضوع به طور ویژه در رابطه با تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند صدق کند. به عنوان مثال در مواردی که حیوانات نمی‌توانند مدل خوبی برای انسان باشند، اساساً استفاده از آنها فاقد موضوعیت است؛ چرا که نتیجه به دست آمده از آن‌ها اصولاً ارتباطی با انسان ندارد. در چنین مواردی حتی شکست در پژوهش‌ها می‌تواند گمراه کننده باشد. به عبارت دیگر ممکن است یک داروی تازه کشف شده حقیقتاً برای انسان مفید بوده، لیکن به عنوان مثال در موش کوچک آزمایشگاهی اثرات منفی داشته باشد. چنانچه پژوهشگر تمام کوشش خود را برای اثبات نتیجه مثبت در موش کوچک آزمایشگاهی صرف کند، می‌توان گفت که اساساً از مسئله اصلی فاصله گرفته و نتایجی که به دست می‌آورد غیر مرتبط خواهد بود. در همان مثال فوق، فرض کنید که فرد برای حرکت به نقطه مورد نظر در سمت شمال جغرافیایی، به سمت جنوب حرکت کند! این فرد نیز ممکن است در مسیر خود با مشکلات زیادی (نظیر دره‌های عمیق و رودهای خروشان) مواجه شده و با تلاش فراوان آنها را با موفقیت پشت سر بگذارد. لیکن این موفقیت‌ها کمکی به دستیابی به هدف اصلی (یعنی رسیدن به نقطه‌ای در شمال جغرافیایی) نمی‌کند. در بهترین شرایط شاید بتوان فرض کرد که فرد با گذر از موانع بسیار زیاد و طی کردن مسافت فوق‌العاده طولانی، کل کره زمین را دور زده و از سمت دیگر به نقطه مورد نظر در شمال جغرافیایی برسد! هرچند روش قابل قبولی به نظر نمی‌رسد، لیکن موضوعی است که در مورد انجام برخی از پروژه‌های حیوانات آزمایشگاهی با هدف درمان عارضه‌ای در انسان –نظیر یافت درمان سرطان– در حال رخ دادن است. عمده دلیل آن

این است که هنوز روش‌های مناسب و مرتبط برای مطالعه دقیق عارضه مذکور در انسان فراهم نشده و از سویی، استفاده از حیوانات آزمایشگاهی نیز در این موارد ارتباطی با عارضه انسانی ندارد. موارد فوق را می‌توان در نقل قولی از یکی از دانشمندان برجسته انستیتو ملی سرطان آمریکا (دکتر ریچارد کلاسنر) خلاصه کرد (۱): «تاریخ تحقیقات سرطان ما تبدیل شده است به تاریخ درمان سرطان در موش کوچک آزمایشگاهی! اکنون دهه‌های متمادی است که ما سرطان در موش کوچک آزمایشگاهی را درمان می‌کنیم؛ در حالی که روش‌های درمانی مؤثر در موش کوچک آزمایشگاهی، برای انسان کاربردی ندارند».

در حقیقت مبنای استفاده وسیع از حیوانات در تحقیقات زیست‌پزشکی و آزمون‌های سم‌شناسی، «تصور» سنتی مبتنی بر این است که مدل‌های حیوانی عموماً می‌توانند پیشگویی مناسبی در رابطه با نتایج تحقیقات در انسان به عمل آورند. با این حال باید توجه داشت که استفاده از حیوانات در واقع بر پایه دلایل تاریخی و فرهنگی بنا نهاده شده؛ نه اینکه واقعاً از نظر علمی نشان داده شده باشد که همه مدل‌های حیوانی می‌توانند مدل‌های مناسبی برای انسان باشند.

به عنوان مثال بسیاری از ارگان‌های نظارتی در صورتی که داده‌های مربوط به حیوانات به آن‌ها ارائه شود، صرفاً «احساس بهتری دارند»[1]. برخی از این ارگان‌ها نیز اعتقاد دارند که تست بر روی حیوانات به صورت ذاتی معتبر است؛ چرا که خیلی ساده تصور می‌کنند چون این تست‌ها بر روی حیوانات انجام شده و جواب داده، حتماً در مورد انسان هم همین جواب را خواهد داد (۶).استفاده از این روش ناکارآمد برای کشف و آزمون داروها موجب شده که کمتر از ۱۰ درصد مواد کشف شده به عنوان کاندیدای دارویی، قادر به طی کردن مراحل مختلف تحقیق بر روی حیوانات بوده و به مرحله کارآزمایی بالینی فاز ۱ (آزمون بر روی انسان) برسند. اهمیت این موضوع تا آن حد بود که سازمان غذا و داروی ایالات متحده در سال ۲۰۰۳ نیاز اضطراری به کشف روشهای جدید برای اصلاح فرآیند کشف داروها را اعلام نمود و در این رابطه تمرکز زیادی بر توسعه روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی داشت (۳۴).

1 “feel more comfortable”

هزینه بالا و زمان‌بری مدل‌های حیوانی

تحقیقات حیوانی بسیار زمان‌بر و پرهزینه هستند. به عنوان مثال، پژوهش‌های اخیر در زمینه گیرنده‌های سلولی هدف به منظور درمان توده‌های سرطانی، منجر به پیدایش تعداد زیادی از مواد شیمیایی با پتانسیل درمانی برای سرطان شده است. با این حال روش فعلی کشف و توسعه داروها (به ویژه داروهای ضد سرطان) فرایندی بسیار ناکارآمد بوده که با وجود صرف هزینه‌های هنگفت و چالش‌های اخلاقی فراوان، برای تبدیل یک ماده شیمیایی تازه کشف شده به داروی قابل استفاده توسط انسان، تقریباً به ۱۰ تا ۱۵ سال زمان نیاز دارد (۳۴). به عنوان مثال در پژوهشی به بررسی میزان اثر بخشی مطالعات حیوانات آزمایشگاهی که تعداد زیادی ارجاع دریافت کرده بودند (تعداد ارجاعات بین ۶۳۹ تا ۲۲۳۳ ارجاع به ازای هر مقاله) پرداخته شد. مشخص شد که حدود ۱۴ سال پس از انتشار این مقالات –که به نظر می‌رسد زمان مناسبی برای انتقال دانش از مرحله کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی به مرحله کار بر روی انسان باشد– هنوز مفاهیم ۴۵ درصد از این مقالات بر روی انسان آزموده نشده بودند، ۱۸ درصد از آن‌ها در انسان دچار نتایج متناقض شده و فقط ۳۷ درصد آن‌ها در انسان قابل تکرار بودند (۳۵).

پیچیدگی ذاتی مدل‌های حیوانی

از منظر علمی، پژوهش بر روی حیوانات با وجود ظاهر ساده‌ای که دارد، امری بسیار پیچیده است که برخی از پیچیدگی‌های آن حداقل از لحاظ تئوری قابل شناسایی و اجرا بوده و برخی دیگر چنین نمیباشند (۲۸). در حقیقت بدن حیوانات را می‌توان به ساختار «بسیار پیچیده‌ای» تشبیه کرد که در برابر انواع ورودی‌هایی که دریافت می‌کند، پاسخ یا پاسخهای وسیعی را ممکن است بروز دهد. پیچیدگی این ساختار تا آنجا زیاد است که حتی با یک ساختار ماشینی پیچیده نظیر کامپیوتر نیز قابل مقایسه نیست؛ چرا که افزون بر ماهیت مادی خود دارای ابعاد غیرمادی نیز می‌باشد.

به عنوان مثال اگر پژوهشگری به دنبال کشف اثر یک داروی جدید در کاهش فشار خون مدل‌های حیوانی است، باید توجه داشته باشد که در پژوهش وی تنها داروی مورد پژوهش نیست که می‌تواند بر فشار خون

حیوانات اثر بگذارد. در حقیقت، طیف وسیعی از بسیاری اتفاقات مادی و غیر مادی دیگر نیز تعیین‌کننده فشار خون این حیوان هستند. به عنوان مثال:

- اینکه حیوان از چه سویه و گونه و با چه سابقه ژنتیکی تولید شده، خود می‌تواند اثر مستقیم بر فشار خون پایه او داشته باشد. اینجا است که لزوم کنترل علمی دقیق بر نحوه تهیه حیوانات آزمایشگاهی اهمیت بسیار بالایی می‌یابد و روش غیر علمی (لیکن نسبتاً متداول) جفت‌اندازی تصادفی حیوانات با سابقه ژنتیکی ناشناخته با یکدیگر، می‌تواند تمام زنجیره پژوهش را تا انتها متأثر سازد.
- اینکه حیوان از چه مواد غذایی استفاده می‌کند، می‌تواند فشار خون او را از اساس یا به طور ناگهانی در میانه راه پروژه دچار تغییر نماید. لذا کنترل بسیار دقیق بر کلیه روند تهیه، توزیع و نگهداری مواد غذایی برای انجام یک پژوهش صحیح امری اجتناب‌ناپذیر می‌شود.
- ایجاد صحیح مدل بیماری (مثلاً فشار خون) در حیوانات، موضوعی چالش‌برانگیز است. پژوهشگران این عرصه به خوبی می‌دانند که یکی از حیاتی‌ترین مراحل پژوهش، ایجاد صحیح مدل در حیوانات می‌باشد که حتی گاهی با وجود اجرای دقیق روش‌های ارائه شده در متون مرجع معتبر، مدل مورد نظر ایجاد نمی‌گردد (۳۰). دلایل این موضوع بسیار وسیع است؛ مثلاً تجربه ناکافی پژوهشگر یا تفاوتهای ناشناخته بین حیوانات مختلف که منجر به بروز پاسخ‌های مختلف آن‌ها به فرآیند «مدل‌سازی» می‌گردد.
- در برخی موارد نیز اساساً امکان ایجاد مدل مناسب وجود ندارد. به عنوان مثال، تحقیقات در زمینه بیماری‌های کلیوی انسان به دلیل نبود مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی که مرتبط با بیماری‌های انسانی باشند، بسیار محدود می‌باشد (۳۶). در پژوهش‌های متاآنالیز مختلف نشان داده شده که حیوانات مدل خوبی برای بررسی فیزیولوژی انسان نیستند (۲). یا در مطالعه‌ای

نشـان داده شـده اسـت کـه آنچـه کـه تاکنـون بـه نظـر می‌رسـید مـدل سِپسـیس در مـوش کوچـک آزمایشـگاهی باشـد، در حقیقـت موضوعـی بسـیار متفـاوت بـوده و ایـن امـر توضیـح می‌دهـد کـه چـرا درمان‌هایـی کـه بـر پایـه ایـن مـدل بـرای سپسـیس کشـف شـده بودنـد، در انسـان کارایـی نداشـتند (۳۷). واضـح اسـت کـه چنانچـه مـدل بـه درسـتی ایجـاد نشـده یـا در بیـن حیوانـات مختلـف متفـاوت باشـد، بررسـی اثـر داروی مـورد پژوهـش بـر روی آن نمی‌توانـد پاسـخ صحیحـی را فراهـم نمایـد.

- نگهـداری صحیـح حیوانـات خود مقوله بسـیار وسـیعی اسـت کـه اثرات بسـیار جـدی بر صحـت داده‌هـای حاصلـه دارد. در پژوهـش فرضی ذکر شـده، تصـور نماییـد کـه هواکـش مـورد اسـتفاده در محـل نگهـداری حیوانات صدا (نویز) بسـیار زیادی داشـته باشـد، یا شـدت نـور لامپ‌های مـورد اسـتفاده در اتـاق نگهـداری حیوانـات بـه درسـتی انتخـاب نشـده باشـد؛ هـر دو ایـن عوامـل می‌تواند بـا ایجاد دیسـترس[۱]، درد یـا رنج در حیوانـات موجـب افزایش فشـار خون حیوانات شـده و چـون این موضوع ربطـی بـه موضـوع مـورد پژوهـش نـدارد، منتـج بـه حصـول داده‌هـای غیرحقیقـی (کاذب) می‌گـردد. شـدت ایـن اثـرات تا حدی اسـت که حتی ممکـن اسـت اثـر داروی مورد اسـتفاده پژوهشـگر را به طـور کلی خنثی کـرده و در حقیقـت بـا وجـودی کـه داروی مذکـور می‌توانسـت داروی کاهنـده فشـار خـون مناسـبی باشـد، اثـر آن در طول پژوهش محو شـده و هرگـز کشـف نشـود. در ایـن رابطـه، امروزه اثبات شـده که دیسـترس حیوانـات، آثار وسـیعی بـر بسـیاری از فرآیندهای داخل بـدن موجود زنده دارد کـه از آن جملـه می‌تـوان بـه چنـد مـورد زیر اشـاره نمـود (۱۹):
  - تأثیـر بـر سیسـتم نوروآندوکرینولوژیـک (کورتیـزول، کورتیکواسـترون؛ رفرنـس ۳۸)
  - تأثیر بر تعداد گلبولهای قرمز، میزان هموگلوبین، و حجم طحال
  - سرکوبی سیستم ایمنی
  - بروز طیف وسیعی از بیماری‌ها و حتی ناتوانی در تولید مثل
  - کاهش تراکم نورورسپتورهای سیستم اعصاب مرکزی (CNS)

---

۱ distress: استرس بد یا عامل استرس‌زایی که باعث به هم خوردن تعادل درونی بدن موجود زنده می‌شود به نحوی که نتیجه این امر به ضرر حیوان باشد.

ترس در حیوانات نیز واجد آثار وسیعی بر پارامترهای مختلف می‌باشد که برخی از آنها عبارتند از (۱۹، ۳۹):

- افزایش عیار نورآدرنالین، آدرنالین، و دوپامین
- افزایش ضربان قلب، فشار خون، و قند خون
- تغییرات بیولوژیک و رفتاری وسیع

درد کشیدن حیوانات نیز می‌تواند اثرات بسیار وسیع بر ابعاد مختلف بیولوژیک و رفتاری حیوانات داشته باشد که به برخی از آنها در زیر اشاره شده است (۱۹):

- انقباض عروق (افزایش فشار خون)، افزایش ضربان قلب، افزایش حجم ضربه‌ای، افزایش برونده قلبی،
- تنفس سریع و کم عمق، کاهش حجم جاری تنفسی، کاهش ظرفیت باقیمانده عملکردی[1]، کمبود اکسیژن خون (هیپوکسمی)، افزایش دی‌اکسید کربن خون (هیپرکپنی)،
- کاهش تعداد سلولهای لنفوسیت خون (لنفوپنی) و ائوزینوفیل خون (ائوزینوپنی)،
- افزایش تعداد سلولهای نوتروفیل خون (نوتروفیلی)،
- افزایش غلظت پلاسمایی اپینفرین، نوراپینفرین، کورتیزول، کورتیکواسترون، گلوکز، گلوکاگون، سدیم، اندورفین‌ها، انکفالین‌ها، رنین، آنژیوتانسین- ۲، آلدُسترون، وازوپرسین، هورمون ضدادراری (ADH)، لیپوتروپین، ماده P، آمینواسیدها، لیپیدها، و کتونها،
- کاهش غلظت پلاسمایی فسفر، منیزیم، تستسترون، انسولین

- همچنین باید توجه داشت که شرایط آزمایشگاهِ محل انجام تحقیق یا نحوه کار با حیوانات، می‌تواند باعث تفاوت‌هایی وسیع در نتایج به دست آمده از آزمایشگاه‌های مختلف شود. به عنوان مثال مشخص شده که شرایط محیطی، پارامترهای فیزیولوژیک مرتبط با استرس، سن حیوانات، و بسیاری موارد دیگر می‌توانند باعث روشن و خاموش شدن ژن‌های خاصی شده که متعاقباً اثر نامطلوب خود را در نتایج پژوهش نشان خواهند داد (۲).

1 functional residual capacity

همانگونه که دیده می‌شود، دیسترس، درد، یا ترس می‌توانند اثرات بسیار وسیعی بر ساختار بیولوژیک و رفتاری پیچیده حیوانات داشته باشند. در این رابطه باید توجه داشت که بروز دیسترس، درد یا ترس در اماکن نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی، موضوعی است که به سادگی تمام ممکن است رخ دهد. در حقیقت وقایع محیطی ظاهراً بی‌اهمیت نظیر جابه‌کردن نادرست حیوانات، مقید کردن غیراصولی آن‌ها به نحوی که موجب درد و ترس حیوان شود، خونگیری دردناک از حیوان، صدای کوبیده شدن درب ورودی محل، صدای کشیده شدن قفسها بر روی زمین، صدای شیر آب و تمیزکاری قفسها، بلند صحبت کردن در راهروی محل، تراکم زیاد حیوانات در یک قفس، تهویه ناکافی محیط و بوی شدید آمونیاک و بسیاری موارد مشابه، اتفاقات است که می‌تواند با ایجاد دیسترس، درد، یا ترس در حیوانات موجب تغییر در داده‌های علمی بدست آمده از آن‌ها شود. این در حالی است که موارد فوق به صورت رایج در بسیاری از مراکز نگهداری و استفاده از حیوانات رخ داده و حقیقتاً جلوگیری از تمامی آن‌ها اگر ناممکن نباشد، امری بسیار دشوار بوده و به ندرت امکان‌پذیر است.

واضح است که هرکدام از موارد فوق‌الذکر می‌توانند آثار بسیار وسیعی بر سایر پارامترهای بدن موجود زنده داشته و نتایج اقدامات علمی بعمل آمده بر روی حیوانات را دستخوش تغییرات وسیع نماید. این تغییرات می‌توانند به حدی باشد که نتایج بدست آمده از مطالعه بر روی حیوانات، به میزان زیادی با واقعیت فاصله پیدا کند. تمام اینها نشان می‌دهد که انجام مطالعه بر روی حیوانات از نظر علمی موضوعی بسیار پیچیده و با ظرافتهای بسیار است که در شرایط فعلی مراکز تحقیقاتی بشر، فراهم نمودن این امکانات و رعایت ظرافتهای آن اگر ناممکن نباشد، امری بسیار دشوار می‌باشد.

قانون

تقریباً تمامی حیوانات در برابر انسان آسیب‌پذیر بوده و از طرفی توانایی احقاق حق خود را نیز ندارند. این موجودات زنده توسط انسان برای تولید خوراک، مواد اولیه پوشاک، و استفاده در امور علمی پرورش داده می‌شوند. موجودات زنده‌ای که هرچند توانایی نوشتن یا حل فرمول ریاضی یا شیمی را ندارند، لیکن قادر به ادراک درد و رنج می‌باشند و با نگاهی به جزئیات زندگی آنها می‌توان درجات بالایی از درک را در رفتارهایشان مشاهده کرد. لیکن همین موجودات زنده از ابتدای پا گذاردن به این جهان، توسط انسان در قفس نگهداری شده و جان و کالبد آنها با قیمت‌های اندک خرید و فروش می‌شود. به آن‌ها آموزش داده می‌شود که با انجام حرکات نمایشی موجب تفریح و سرگرمی انسان‌ها شوند یا به عنوان یک سرگرمی غیرانسانی با حیوانات دیگر بجنگند. و همه اینها در حالی است که حیوانات مذکور تقریباً هیچ قدرتی برای احقاق حق خود و جلوگیری از ستمی که به آنها می‌شود، ندارند.

این موجودات زنده بی‌دفاع از نظر قانون به عنوان «موجودات آسیب‌پذیر» تلقی شده و بر همین اساس در قوانین کیفری و حقوقی اکثر کشورها به هر فرد حقیقی یا حقوقی اجازه داده می‌شود که از حق حیوان مورد ستم به روش قانونی دفاع کند. قانون حمایت از حیوانات در این کشورها، نفوذ زیادی در قوانین مختلف –نظیر قانون مالکیت، قراردادها، جرایم خانواده، جزا– داشته و در تمامی محدوده‌های قضایی نظیر محلی، استانی، کشوری، و بین المللی قابل اجرا می‌باشد. جزئیات قوانین مربوط به حیوانات نظیر قوانین جلوگیری از حیوان آزاری؛ قوانین مربوط به رفاه حیوانات؛ قوانین مربوط به کنترل و مدیریت حیوانات وحشی، حیوانات اهلی، و کنترل جمعیت آنها؛ و قوانین مربوط به صاحبان حیوانات در کتاب «مقدمه‌ای بر حیوانات و قانون» (۴۰) آورده شده است.

استفاده از موجودات زنده در امور علمی نیز امروزه در جهان به موضوعی حساس از دیدگاه قانونی تبدیل شده است و کشورهای جهان برای باقی ماندن در گردونه پیشرفتهای دانش، به موضوع استفاده از حیوانات در امور علمی به شکلی جدّی نگاه کرده و قوانین و زیرساخت‌های استاندارد این امر را فراهم آورده‌اند. مطابق آمار موجود، در سال ۲۰۰۵ میلادی بیش از ۱۲۷ میلیون حیوان مهره‌دار در جهان به منظور تحقیقات مورد

استفاده قرار گرفتند (۲۸). صد و بیست و هفت میلیون موجود زنده که در اغلب موارد درد و رنج زیادی را در مسیر پژوهش تجربه کرده و نهایتاً نیز تقریباً تمام آنها بدون بهره‌مندی از هرگونه نتایج این پژوهش‌ها جان خود را از دست دادند. این موضوع از نظر اخلاق زیستی و مسئولیت‌های بشری، موضوعی نیست که بتوان به سادگی از کنار آن گذشت. بر این اساس است که حتی کشوری با جمعیت اندکی بیش از یک میلیون نفر در میانه اقیانوس هند[1] قانون کار با حیوانات آزمایشگاهی را در سطوح بالای قانونگذاری تصویب نموده، یا قانون مربوط به نگهداری و استفاده از حیوانات در امور علمی در برخی کشورهای جهان[2] بیش از ۱۴۰ سال سابقه دارد.

مطابق الزامات قانونی، نگهداری و کار با حیوانات می‌باید تحت نظارت ارگان‌های ویژه و صرفاً توسط افراد آموزش‌دیده صورت گیرد. به طور خلاصه، اقدام مورد نظر پژوهشگر برای انجام بر روی حیوانات، می‌باید ابتدا توسط یک کمیته متشکل از اعضای متخصص و غیرمتخصص مورد بحث و بررسی قرار گرفته تا ابعاد مختلف آن به صورت شفاف دیده شود. سپس لزوم انجام این کار بررسی شده و آنگاه روش انجام کار مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. در صورت پذیرش انجام پروژه، در طول انجام آن نیز با درخواست گزارش از پژوهشگران یا بازرسی سرزده، نسبت به تطابق وقایعی که در عمل رخ می‌دهد با آنچه در پروژه مصوب ذکر شده بود، اطمینان حاصل می‌گردد. کمیته تصویب‌کننده طرح دارای اختیار تام برای تعلیق یا توقف انجام پروژه در هر مرحله از اجرای آن می‌باشد. فرآیند مذکور به نحوی است که هیچ فرد حقیقی یا حقوقی از آن مستثنی نبوده و حتی اگر فردی در این مرحله بتواند به نحوی از قانون فرار کند، در حین ارائه نتایج در منابع علمی معتبر، یا حتی سال‌ها پس از ارائه نتایج با مشکلات عمده مواجه خواهد شد.

از سوی دیگر مطابق برخی قوانین نظارتی مربوط به تضمین بی‌خطر بودن مواد غذایی، مواد شیمیایی، یا داروهای جدید (مثلاً فارماکوپه اروپا[3] (۴۱)

---

۱ جمهوری موریس

۲ مثلا انگلستان

۳ این مجموعه توسط اتحادیه اروپا تهیه شده و علاوه بر ۳۸ کشور اروپایی، در بیش از ۱۰۰ کشور دیگر جهان مورد استناد قرار می‌گیرد.

یـا قوانیـن مربوط به سـازمان غـذا و داروی ایالات متحده و سـازمان‌های مشـابه در سـایر کشـورها) لازم اسـت تسـت‌هایی بـر روی حیوانات انجـام شـود. در این موارد ممکـن اسـت قانـون دربـاره حمایـت از حیوانـات به صورت شمشـیر دو لبـه اثر کند بـه ایـن صـورت که متأسـفانه سـرعت وضع یـا ابطـال قوانین با سـرعت پیشـرفت دانـش معمـولاً انطباق نداشـته و تغییـر در قوانین بسـیار به کندی صـورت می‌گیرد.

لـذا چنانچـه قوانیـن مطلـق بـدون در نظرگیـری تغییـرات روزمـره دانـش وضـع شـود، ایـن امـر می‌توانـد موجـب اشـکالات اساسـی در اسـتفاده از جدیدتریـن روش‌هـای علمـی در اقدامـات نظارتـی گـردد. بـه عنـوان مثـال، در مـورد ارزیابـی ایمنـی آفت‌کش‌هـا قانونـی مبنـی بـر انجـام تسـت یک‌سـاله بـر روی سـگ‌ها وجـود دارد، لیکـن مطابـق آخریـن نتایـج معتبـر علمـی، حداکثـر مـدت زمـان انجـام ایـن تسـت فقـط لازم اسـت سـه مـاه باشـد (۴۲). ایـن یعنـی تحمیـل نـه مـاه رنـج و درد اضافـه بـه حیـوان توسـط قانـون بـا وجـودی کـه آخریـن دسـتاوردهای دانـش نشـان می‌دهـد کـه ایـن کار اساسـاً لازم نیسـت. بـا ایـن حـال در برخـی از کشـورها بـه اثـرات منفـی ایـن نـوع قوانیـن جزمـی و دسـت و پاگیـر پـی بـرده و قوانیـن دیگـری را وضـع نموده‌انـد کـه تـا حـد امـکان ورود روش‌هـای علمـی تـازه یافتـه شـده بـه قوانیـن را تسـهیل نمایـد. بـه عنـوان مثـال در مـورد تمامـی واکسـن‌های تولیـد شـده در اتحادیـه اروپـا، فارماکوپـه اروپـا انجـام تسـت عمومـی ایمـن بـودن واکسـن[1] را از دسـته تسـت‌های رایـج[2] خـارج نمـوده اسـت[3] (۴۳).

1 general safety test

2 routine testing

۳ در عمل انجام این تست برای تمام واکسن‌های جدید حذف شده است، لیکن در مورد واکسن‌هایی که از قبل تولید می‌شدند به دلیل نیازهای قانونی کشوری در مورد تست آن‌ها، هنوز زمان لازم برای تغییر در قوانین همه کشورها فراهم نشده است (۴۳).

نتایج بی‌توجهی به اصول پژوهش بر روی حیوانات

آنچه که تا کنون ذکر شد نشان می‌دهد که انجام امور علمی بر روی حیوانات، موضوعی کاملاً تخصصی بوده و امروزه واجد ابعاد بسیار وسیع می‌باشد و مانند هر کار دیگری، عدم آشنایی با زوایای مختلف آن می‌تواند نتایج نامطلوب به بار بیاورد. برخی از این نتایج نامطلوب عبارتند از:

- بروز بحران‌های روحی برای پژوهشگران یا حتی کارگران استفاده‌کننده از حیوانات (۴۴)؛
- بروز دوگانگی (تناقض) اخلاقی و دینی در افرادی که از نظر شخصیتی انسانهای با اخلاق یا متدین هستند (۴۵)؛
- واکنش‌های نامطلوب از طرف عموم؛
- حصول داده‌های نامعتبر علمی که متعاقب خود می‌تواند پژوهشگر را تشویق به داده‌سازی نماید، یا
  - عدم انتشار نتایج پژوهش به دلیل تکیه به داده‌های حقیقی ولی نامعتبر بدست آمده، یا
  - تلاش در جهت انتشار داده‌های موجود و عدم پذیرش آن‌ها توسط مراجع علمی، یا
  - در مواردی انتشار مطالب و استرداد[1] متعاقب آن‌ها توسط مرجع علمی منتشرکننده داده‌ها.
- بروز مسائل قانونی در:
  - مرحله انجام پژوهش: نظیر عدم کسب مجوز انجام پژوهش، تعلیق طرح پژوهشی، ابطال کامل طرح پژوهشی یا حتی در مواردی ارجاع موضوع به مراجع قضایی برای اعمال مجازات‌های کیفری علیه مرتکبین حیوان‌آزاری.
  - مرحله انتشار نتایج پژوهش: ارائه اقدامات غیر اخلاقی در سطح جهانی موجب نمایش وجهه نامطلوبی از وضعیت اخلاقی و علمی یک فرد، مؤسسه تحقیقاتی یا حتی یک کشور در انظار جهانی

1 retraction

می‌گردد. این امر به نوبه خود می‌تواند موجب سوگیری نامناسب برخی ناشران بین‌المللی علیه یک فرد، مؤسسه تحقیقاتی یا حتی یک کشور شود که متعاقباً می‌تواند اثر مستقیم بر کاهش تولیدات علمی ایشان در عرصه جهانی داشته باشد.

واضح است که عدم توجه به موارد فوق می‌تواند رشد علمی یک فرد، مؤسسه تحقیقاتی یا حتی یک کشور را با مشکل جدی مواجه نماید. در حقیقت چنانچه انجام کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی به درستی صورت نگیرد، فارغ از اینکه یک پروژه چقدر پیشرفته و واجد مزایای متعدد برای سلامتی بشر باشد، قادر نخواهد بود آثار خود را در مرحله پژوهش بر روی حیوانات به درستی نشان دهد. حتی در صورت مشاهده آثار مطلوب در چنین پژوهشی، متعاقباً به دلایل اخلاقی از انتشار نتایج آن در سطح جهانی جلوگیری خواهد شد. در مقام مقایسه می‌توان این موضوع را به اتومبیلی تشبیه کرد که با وجود دارا بودن پیشرفته‌ترین موتور و سیستمهای کامپیوتری، لیکن بر روی لاستیک پوسیده و معیوبی حرکت می‌نماید: صرف نظر از اینکه این اتوموبیل چقدر پیشرفته باشد، احتمالاً هرگز قادر به ارائه بهترین عملکرد خود نبوده یا ممکن است حتی سالم به مقصد نرسد.

بر این اساس به نظر می‌رسد که یک تغییر دیدگاه جدّی در استفاده علمی از حیوانات کاملاً ضروری باشد. در حقیقت به جای آنکه فرض بر این گذاشته شود که تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی خودبه‌خود دارای فواید ذاتی هستند، باید این موضوع تحت ارزیابی نقادانه و جدّی‌تری قرار بگیرد. چنانچه هرکدام از این تحقیقات قادر به برآورده کردن استانداردهای هزینه–فایده مورد انتظار جامعه نیستند، می‌باید از اجرای آنها جلوگیری نموده و منابعی که ممکن بود توسط آن‌ها مصرف شود به سمت سایر شاخه‌های تحقیقات و مراقبتهای بهداشتی –که امید بیشتری برای خدمت به جامعه داشته و قابل توجه هستند– سوق داده شود (۲۸).

راه حل‌های موجود

با در نظر گرفتن شرایط فوق، این سؤال مطرح می‌شود که برای رفع این معضلات چه می‌توان کرد؟ یکی از دیدگاه‌های موجود در این زمینه، بحث «حقوق حیوانات[1]» است. دیدگاه حقوق حیوانات ریشه در تفکرات امانوئل کانت دارد که موضوع حقوق انسان را مطرح نموده و متعاقباً تام رگان عقاید وی را به قلمرو ارتباط انسان با حیوانات نیز بسط داد. در تفکر حقوق حیوانات، رفتار ابزاری با یک موجود زنده دارای احساس برای رسیدن به هدفی خاص همواره غیر قابل قبول است. این بدان معنا است که هرگونه استفاده از حیوانات در امور علمی –که تقریباً در تمام موارد موجب بروز درجاتی از ناراحتی برای حیوانات می‌شود– قابل قبول نمی‌باشد. از این دیدگاه، لازم است بشر به کشف و توسعه «روش‌های جایگزین» استفاده از حیوانات پرداخته و صرفاً از آن‌ها در امور علمی خود استفاده کند. این موضوعی است که در کتاب حاضر نیز بدان پرداخته شده است.

در منظر دیگر، طرفداران دیدگاه «رفاه حیوانات» قرار دارند. این دیدگاه که ریشه در تئوری یوتیلیتاریانیسم[2] (فایده‌گرایی) دارد، چنین بیان می‌کند که چنانچه فدا شدن رفاه یک موجود موجب افزایش رفاه موجودات دیگر شود، این امر از نظر اخلاقی موجه است. این دیدگاه امروزه در جامعه دانشگاهی جهان طرفداران نسبتاً بیشتری دارد و اساس کار پژوهش‌های «سنتی» علوم پزشکی بر روی حیوانات آزمایشگاهی و ساختار کمیته‌های نظارت بر استفاده اخلاقی از حیوانات در امور علمی، بر این پایه بنا شده است. در این دیدگاه، نیازهای روزافزون بشر به انجام پژوهش و در عین حال آسیب‌زا بودن این پژوهش‌ها برای حیوانات مد نظر قرار داده شده است. دیدگاه رفاه حیوانات، دشواری‌های متعدد علمی و قانونی کار با حیوانات را در کنار «ضعف» فعلی دانش بشر در توسعه روش‌های جایگزین مورد توجه قرار داده و نهایتاً اصلی معروف به 3Rs[3] را برای انجام پژوهش تدوین کرده است. مفهوم 3Rs راهکاری

---

1 animal rights

2 utilitarianism

۳ معروف به Rهای سه‌گانه که در سال ۱۹۵۸ توسط ویلیام راسل و رکس بورک ارائه گردید (۴۶). باید توجه داشت که سایر انواع استانداردهای R نظیر 4Rs (۳۳، ۴۷) و 5Rs و نظایر آنها نیز پیشنهاد

برای پژوهشگران تدوین می‌نماید که مبتنی بر سه اصل می‌باشد که هر کدام با یک R آغاز می‌گردند. بدین مفهوم که پژوهشگر در هنگام طراحی یک پژوهش لازم است هر یک از اصول زیر –که ترتیب آن‌ها واجد اهمیت می‌باشد– را مورد توجه قرار دهد:

- R1: جایگزینی (Replacement): در این مرحله پژوهشگر تلاش می‌کند تا روش جایگزین مناسب که نیازی به حیوانات آزمایشگاهی نداشته باشد را بیابد. این موضوع در ادامه کتاب حاضر به تفصیل مورد بحث قرار گرفته است.
- R2: کاهش (Reduction): در اینجا پژوهشگر اگر به هر دلیل نتوانست روش جایگزین مناسب را بیابد، می‌باید از کمترین تعداد ممکن حیوانات استفاده کند (۴۸).
- R3: بهینه‌سازی تکنیکهای آزمایش (Refinement): بر پایه این اصل، تمامی حیوانات مورد استفاده باید از حداکثر ممکن رفاه برخوردار بوده و میزان رنج و درد آن‌ها به کمترین میزان ممکن رسانده شود.

یکی از دلایل وجود R2 و R3، پیچیدگی بسیار زیاد سیستمهای زنده و ناتوانی دانش کنونی بشر در یافتن روشهای جایگزین مناسب برای پژوهش بر روی این سیستمها است که مجبور می‌شود به استفاده از مدل این سیستم‌ها (حیوانات زنده) روی آورد. با این حال، همانگونه که گفته شد مدل مذکور نیز در موارد زیادی، شبیه‌سازی ناکارآمد برای بدن انسان می‌باشد. همان گونه که رئیس سابق انستیتو ملی سلامت ایالات متحده[1] (دکتر الیاس زرهونی) گفته است (۴۹): «ما از مطالعه بیماری‌های انسان در انسان فاصله گرفته‌ایم ...، مشکل اینجا است که تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی پاسخ مناسبی نداده‌اند و اکنون زمان آن است که از طفره رفتن از این مشکل اجتناب کنیم ...، نیاز است که مجدداً بر روی مسئله اصلی تمرکز کرده و متدولوژی‌های جدیدی برای تحقیقات پزشکی بر روی انسان طراحی کنیم تا بتوانیم بیولوژی بیماریهای انسان را در انسان درک کنیم».

شده‌اند که به دلیل پذیرش نسبی محدود در جامعه علمی، موضوع بحث حاضر نمی‌باشند.

1 National Institute of Health (NIH)

از دیدگاه علمی نیز در حال حاضر حداقل دو مکتب فکری بر تحقیقات زیست‌پزشکی حاکم هستند (۱):

۱. مکتب فکری دانشمندان سنتی که تاکید بر استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در تحقیقات داشته و مخالف حذف حیوانات از پژوهش‌های پزشکی هستند. عقیده این گروه بر این است که در حال حاضر بشر نیاز به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی دارد تا بتواند شواهد علمی کافی مبنی بر ایمن بودن و کارایی مواد کاندید دارویی را به دست آورد و این امر در تطابق با دستورالعمل‌های قانونی می‌باشد (۱).

۲. مکتب فکری دانشمندان انقلابی که عقاید سرسختانه‌ای در مخالفت با استفاده از حیوانات در پژوهش‌های زیست‌پزشکی داشته و اعتقاد دارند که استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در طول زمان باید به کلی متوقف شده و لازم است شرکت‌های داروسازی از تکنولوژی نوین برای انجام تست‌های دارویی استفاده کنند. این گروه اعتقاد دارند که تحقیقات بر روی حیوانات آزمایشگاهی روشی بسیار ناکارآمد برای توسعه مداخلات بالینی جدید بر روی انسان بوده و داده‌های حاصل از این پژوهش‌ها –مثلاً در زمینه تحقیقات سمیت مواد برای انسان– قابلیت اعتماد بسیار کمی دارند؛ چرا که مثلاً حساسیت حیوانات به طیف وسیعی از سموم، تطابق بسیار ضعیفی با حساسیت انسان نسبت به این سموم دارد (۱). در محافل علمی این دانشمندان، بسیاری از تستهای سمیت به روش سنتی –که بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام می‌شدند– از مد افتاده تلقی می‌شوند. تست‌های سنتی مذکور به طور معمول موجب مرگ تعداد زیادی از حیوانات می‌شود و نهایتاً نیز داده‌هایی را فراهم می‌آورد که در بسیاری موارد با واکنش‌های انسان به یک ماده شیمیایی مرتبط نیستند. یک مثال از تست‌های سمیت که در حیوانات انجام می‌شود دوز مرگ آور ۵۰ درصد (LD50) است. در این تست غلظت‌های مختلف مواد شیمیایی به جمعیتی از حیوانات آزمایشگاهی تجویز می‌شود تا مشخص شود چه غلظتی از ماده مذکور موجب مرگ ۵۰ درصد از حیوانات خواهد شد. روش جایگزینی که امروزه

به جای این تست استفاده می‌شود، تست IC50 است که برای تعیین میزان سمیت سلولی یک ماده شیمیایی انجام شده و عبارت است از غلظتی از یک ماده شیمیایی که می‌تواند موجب مهار رشد نیمی از جمعیت سلول‌ها شود (۱). در مکتب فکری دانشمندان انقلابی اعتقاد بر این است که مدل‌های حیوانی مورد استفاده در تحقیقات زیست پزشکی به شدت دچار اشکال می‌باشند؛ چرا که حیوانات و انسان‌ها در زمینه‌های مختلف (نظیر متابولیسم و حذف ترکیبات دارویی) به طور چشمگیر با یکدیگر متفاوت هستند (۱).

جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی

با عنایت به آنچه گفته شد، استفاده از روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی مورد تأکید طرفداران حقوق حیوانات بوده و ضمناً اولین اصل پژوهش از دیدگاه طرفداران رفاه حیوانات می‌باشد. این امر در حال حاضر موضوعی فراتر از صرفاً مسائل اخلاقی، وجدانی و علاقه به حفظ حقوق حیوانات بوده و در بالاترین سطوح نظارتی و قانونی نیز اهمیت پیدا کرده است. در این رابطه می‌توان به مقایسه آماری در رابطه با تعداد مداخلات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی در ایالات متحده اشاره نمود. مطابق آمار رسمی، در سال ۱۹۷۲ معادل یک و نیم میلیون مداخله بر روی حیوانات آزمایشگاهی متداول در این کشور انجام شده بود لیکن با وجود پیشرفت‌های وسیع علمی و رشد بسیار زیاد مراکز علمی و تحقیقاتی، این میزان در سال ۲۰۱۴ میلادی به کمترین حد خود یعنی ۸۳۴ هزار مداخله رسید. به عقیده پژوهشگران، بخش عمده این کاهش به دلیل اجرای اصول Rهای سه‌گانه و توجه بیشتر به استفاده از روش‌های جایگزین بوده است (۲۹).

روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی به هرگونه روش علمی گفته می‌شود که بدون نیاز به موجودات زنده واجد ادراک، قادر به حصول نتایج علمی می‌باشد. دو دسته اصلی از جایگزین‌های عبارت از روش‌های جایگزین نسبی و روش‌های جایگزین‌های مطلق می‌باشد که در ادامه مورد بررسی قرار می‌گیرند (۵۰، ۵۱):

روش‌های جایگزین نسبی

روش‌های جایگزین نسبی به روش‌هایی گفته می‌شود که انجام بخشی از پژوهش را بدون نیاز به حیوانات میسر ساخته، موجب کاهش تعداد حیوانات مورد استفاده شده، یا موجب کاهش رنج و درد حیوانات مورد استفاده در یک پژوهش خاص می‌شوند. به عنوان روش‌های کاهش رنج و درد حیوانات مورد استفاده، می‌توان به استفاده از حیوانات پایین‌تر در رده‌بندی تکاملی -که قدرت ادراک درد و رنج پایین‌تری دارند- یا استفاده از روش‌های نوین علمی (نظیر انجام تعداد زیادی تست بر روی حجم بسیار اندک خون با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر[1]) برای کاهش درد و رنج حیوانات مورد استفاده در پژوهش اشاره کرد.

روش‌های جایگزین مطلق

روش‌های جایگزین مطلق روش‌هایی هستند که در آنها از هیچگونه جاندار واجد ادراک یا مواد بیولوژیک مشتق از حیوانات استفاده نمی‌شود. این روش‌ها را می‌توان به دستجات کلی زیر تقسیم‌بندی نمود:

- مطالعه بر روی داوطلبان انسانی
- مطالعه بر روی بافتها و سلولهای انسانی
- مطالعه با استفاده از موجودات زنده فاقد قدرت ادراک درد و رنج
- مطالعه با استفاده از روشهای آماری
- مطالعه با استفاده از مدلهای کامپیوتری و ریاضی

در رابطه با روش‌های جایگزین مطلق باید توجه داشت که روشهایی که تاکنون یافته شده‌اند قادر به پاسخگویی به تمام سؤالات بشر نبوده یا در مواردی به تنهایی برای پاسخ به یک سؤال پژوهشی کفایت نمی‌نمایند. به عنوان مثال، مدل‌های برون‌تنی سد [دفاعی] تنفسی[2] هنوز پیشرفت زیادی نداشته‌اند. هرچند ساختارهای بافتی بازسازی شده به منظور استفاده

1 AutoAnalyzer
2 respiratory barrier

در تست‌های در معرض قرارگیری داروها به روش استنشاقی و خوراکی تولید شده‌اند، لیکن این مدل‌ها خواص مسدودکنندگی و ترکیبات اصلیِ خود را فقط برای مدت زمان کوتاهی حفظ می‌کنند. این امر احتمالاً به این دلیل است که بافتهای این نواحی در موجودات زنده پیچیدگی بیشتری دارند و هنوز دانشمندان قادر به شبیه‌سازی آنها نشده‌اند. از طرف دیگر در صورتی که بخواهیم تست برون‌تنی در این نواحی، از نظر مفاهیم فیزیولوژیک با بدن موجود زنده تناسب داشته باشد، لازم است از سیستمهای ویژه در معرض قراردهی دارو[1] در برابر این‌گونه بافت مدل -نظیر تولیدکننده‌های افشانه (آئروسول)[2]، محفظه‌های جریان هوا یا مایعات[3] -استفاده کنیم (۲۹). با این حال، تلاشهای موفقیت‌آمیز زیادی برای ابداع روشهای جایگزین جدید صورت گرفته و روز به روز بر تعداد این روش‌ها افزوده می‌گردد. این موضوع همچنین مورد توجه محافل علمی و اخلاقی جهان قرار گرفته و ژورنال‌های معتبر و همایش‌های علمی، علاقه زیادی به ارائه نتایج تحقیقات بعمل آورده در این زمینه نشان می‌دهند. به عنوان مثال بحث‌های جالبی در رابطه با مسائل اخلاقی و علمی مرتبط با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی یا روش‌های «جایگزین» در کنفرانس علمی که بدین منظور توسط اتحادیه اروپا در دسامبر سال ۲۰۱۶ در بلژیک برگزار شد (۵۲) صورت گرفت.

در حال حاضر بسیاری از پژوهشگران، دولت‌ها و قانونگذاران اعتقاد دارند که روش‌های جایگزین مطلق حیوانات آزمایشگاهی در اغلب موارد تناسب بیشتری با سؤالات پژوهشها داشته، قابل اطمینان‌تر بوده، و اثرات تیمار را بهتر نشان می‌دهند. همچنین اغلب این روش‌ها مقرون به صرفه‌تر از کار بر روی حیوانات بوده، و تکرار پذیری بالاتری نسبت به مطالعات حیوانی نشان داده‌اند (۵۳). شاید به همین دلیل است که با وجود افزایش هزینه‌های تحقیق و توسعه در شرکت‌های داروسازی اروپایی، میزان استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در این شرکتها بین سالهای ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۸ بیش از ۲۵ درصد کاهش یافته است. در آمریکا نیز سرمایه گذاران دربخش تحقیقات پزشکی توجه خود را به سمت تحقیقاتی که بر پایه روش انسان-بر روی-تراشه عمل می‌کنند، معطوف نموده‌اند (۲).

1 specific exposure systems
2 aerosol generators
3 flow chambers

از سوی دیگر، ذکر این نکته حائز اهمیت است که در صورت عدم استفاده از روش‌های جایگزین، روش چندان بهتری نیز به جای آن‌ها موجود نمی‌باشد. در حقیقت پژوهش بر روی حیوانات آزمایشگاهی -آنگونه که در قسمت‌های قبل این فصل گفته شد- فارغ از مسائل اخلاقی، از نظر علمی نیز موضوعی بسیار چالش برانگیز است. در این رابطه حتی با وجود رعایت تمامی اصول طاقت‌فرسای انجام یک پژوهش ایده‌آل حیوانی، نتیجه حاصله از پژوهش بر روی حیوانات آزمایشگاهی، صرفاً نمودی از عملکرد تیمار در بدن حیوان آزمایشگاهی است و دلیلی ندارد که همین نتایج در انسان نیز حاصل گردد. حتی با وجودی که نتایج بدست آمده از حیوانات دقیقاً با نتایج تیمار در انسان تطابق داشته باشد، و پژوهش در تمام مراحل آتی خود موفق عمل کند، تا رسیدن نتایج به بالین بیماران انسانی حدود ۱۵-۱۰ سال فاصله وجود دارد (۵۳). بر این اساس لزوم توسعه روش‌های نوین پژوهش در مباحث زیست‌پزشکی از نظر علمی نیز مورد توجه جدّی دانشمندان و ساز و کارهای نظارتی قرار گرفته است.

استفاده آموزشی از حیوانات

آنچه تا اینجا ذکر شد، عمدتاً مبنی بر استفاده از حیوانات در امور پژوهشی، تست ایمنی مواد و تولید مواد جدید بیولوژیک بود. در اینجا لازم است سخن کوتاهی نیز در زمینه استفاده آموزشی از حیوانات داشته باشیم.

معمولاً استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در مصارف پژوهشی با هدف کشف یک حقیقت جدید و ناشناخته صورت می‌گیرد. بر خلاف موضوعات پژوهشی، استفاده از حیوانات در موارد آموزشی محدود به یک سری اعمال تکراری و با نتایج کاملاً قابل پیش‌بینی است؛ چرا که در اینجا هدف شناسایی یک پدیده ناشناخته نیست، بلکه مقصود این است که مثلاً عملکرد فیزیولوژیک شناخته شده بدن موجود زنده یا اثرات فارماکولوژیک یک ماده شیمیایی شناخته شده بر بدن موجود زنده، به دانش‌آموزان یا دانشجویان نشان داده شود.

بـر ایـن اسـاس، در رابطه بـا اسـتفاده آموزشـی از حیوانات زنـده، بحث اخلاق جلـوه بسـیار واضح‌تـری می‌یابـد. بـه عنـوان مثـال ممکن اسـت بـاز کردن قفسـه سـینه یـک موجـود زنـده صرفاً با هـدف نشـان دادن ضربـان قلب و توضیـح اینکه ضربـان قلـب عامـل حرکـت خـون در بـدن موجود زنده اسـت، صـورت گیـرد. این روش شـاید در حـدود ۳۰ یـا ۴۰ سـال قبل کـه وسـایل ارتباط جمعی و رسـانه‌های صوتـی و تصویـری نظیـر تلویزیـون بـه گسـتردگی امـروز وجـود نداشـت، روشـی غیـر قابـل اجتنـاب بـه نظـر می‌رسـید. در حقیقـت هـر بـار لازم بـود کـه قفسـه سـینه و شـکم حیـوان نگون‌بختـی بـاز شـده و قسـمتهای مختلف دسـتگاه تنفس، گـردش خـون، گـوارش و احشـاء دیگر بـه دانش‌آمـوزان و دانشـجویان نشـان داده شـود. لیکـن امـروزه بـا ظهـور تکنولوژی‌هـای نویـن و انـواع رسـانه‌های صوتـی و تصویـری، ایـن موضـوع اهمیـت خـود را از دسـت داده اسـت و دیگـر نشـان دادن ضربـان قلـب یـا احشـای مختلـف شـکمی بـه دانش‌آمـوزان و دانشـجویان اهمیت آنچنـان زیـادی نـدارد و جزو بدیهیات علمی محسـوب می‌شـود. در ایـن زمینه حتی نرم‌افزارهـای تلفـن همـراه مخصـوص کـودکان طراحـی شـده کـه بـه کودکی که هنوز وارد سیسـتم آموزشـی مدرسـه نشـده نیز مفاهیم سـاده و مهم زیست‌شناسـی نظیـر نـام و عملکـرد اندامهـای بـدن، سـاختار داخل بـدن موجـودات زنـده و نظایر آنهـا را بـه زبـان کودکانـه، لیکـن کامـلاً علمـی آمـوزش می‌دهـد. علاوه بـر آن با یـک جسـتجوی سـاده در اینترنـت بـه سـادگی می‌توان بـه تعـداد بیشـماری فیلم، انیمیشـن، و نرم‌افـزار آموزشـی بـه رایـگان دسترسـی پیـدا کـرد که نحـوه عملکرد دسـتگاه‌های مختلـف بـدن، آناتومـی، بافت‌شناسـی، و پاتولوژی آن‌ها را در سـطوح مختلـف علمـی (از پیـش دبسـتانی تا دکتـری تخصصی) بـا بهتریـن کیفیت صوتی و تصویـری ارائـه می‌دهنـد. بـا توجـه بـه ایـن کـه مـوارد مذکـور همـواره تکراری بـوده و اتفـاق جدیـد و ناشـناخته‌ای در آن‌هـا رخ نمی‌دهد، بسـیاری از سیسـتم‌های آموزشـی برتر در رشـته‌های علوم زیسـت پزشـکی (مثلاً دانشکده پزشـکی دانشگاه هـاروارد) تصمیـم گرفته‌انـد کـه اقدامـات آموزشـی را توسـط روشـهای جایگزیـن حیوانـات بـه انجـام برسـانند. از سـوی دیگـر، زمانی که حتـی اسـاتید دوره دکترای حرفـه‌ای دامپزشـکی کشـور در حـال روی آوردن به اسـتفاده از نرم افزارهای شـبیه سـاز بـه جای اسـتفاده از حیوانات در امر آمـوزش دروس فیزیولـوژی و فارماکولوژی می‌باشـند، ایـن سـؤال مطرح می‌شـود که آیـا واقعاً ضرورتـی برای تشـریح حیوانات در کلاس‌هـای درس سـایر رشـته‌های دانشـگاهی یـا حتـی مدارس وجـود دارد؟

این موضوع خود بحث سلامت روانی نوجوانان و جوانان را مطرح می‌نماید که موضوع بسیار مهمی است. در روزگاری که بیش از هر زمان دیگر جامعه بشری نیازمند مدارا و آشتی با حیات می‌باشد، آیا صحیح است که یک نوجوان یا جوان با صحنه مثله شدن یک حیوان زنده در کلاس درس مواجه شود؟ این فرد ممکن است ناخودآگاه از خود بپرسد: آیا واقعاً نیاز بود یک موجود زنده کشته شود تا من همان موضوعی که بارها در برنامه‌های تلویزیون و نرم افزار کامپیوتر و اپلیکیشن موبایل و انیمیشن‌های متعدد دیده بودم را دوباره ببینم؟ چه تفاوتی وجود داشت اگر من به جای نگاه کردن به پایین (حیوان در حال کالبدگشایی شدن)، روبه‌روی خود (مانیتور کامپیوتر) را نگاه می‌کردم؟ نهایتاً پاسخ این پرسش آن خواهد بود که یا روش آموزشی به کار رفته درست نبوده است یا اینکه اهمیت حیات یک موجود زنده واقعاً آنقدر کم است که می‌توان به هر دلیلی زندگی را از او گرفت. هر چند فرد مذکور با به یاد آوردن آخرین تقلاهای حیوان که می‌خواست از مرگ فرار کند، احتمالاً پاسخ دوم را نیز نمی‌پذیرد و احساس می‌کند که در این میان روش نامناسب آموزشی و کار اخلاقی نادرستی انجام شده است. این موضوع نهایتاً می‌تواند باعث ایجاد تردید اخلاقی در فرد شده و او را نسبت به اعمال خود و دیگران (که حتی در مقام تعلیم‌دهنده اون هستند) دچار شک و بدبینی نماید. افرادی که به طور مکرر در مقابل چنین حالاتی قرار می‌گیرند، نهایتاً احساس شفقت خود را از دست داده یا دچار حالتی به نام فرسودگی (خستگی) عاطفی[1] می‌شوند. نتیجه بی‌توجهی به این موضوعات ممکن است تربیت درمانگرانی بی‌احساس یا پژوهشگرانی بی‌توجه به اصول اخلاقی برای آینده باشد. پژوهش‌ها حتی نشان داده است که ارتکاب به حیوان‌آزاری می‌تواند زمینه بروز جرایم جدی‌تر را در جامعه فراهم آورد. به عنوان مثال مشخص شده است که بسیاری از قاتلان زنجیره‌ای کار خود را ابتدا با حیوان‌آزاری آغاز کرده و نهایتاً به جایی رسیدند که دست بردن به جان انسانها نیز برای آن‌ها آسان شد.

از سوی دیگر تحقیقات نشان داده که بسیاری از حیوانات (بویژه تمامی پستانداران) از نظر تکامل سیستم عصبی، موجودات بسیار پیشرفته‌ای هستند که نه تنها قادر به ادراک درد هستند، بلکه قادر به احساس

1 emotional exhaustion

اضطـراب، نگرانـی، وحشـت‌زدگی، ناامیـدی، تـرس، و احسـاس درماندگـی نیـز می‌باشـند و در حقیقـت ادراک رنـج و درد نیـازی بـه دارا بـودن قـدرت اسـتدلال یـا تکلـم نـدارد. بـر ایـن اسـاس در دامپزشـکی از انـواع داروهـای تسـکین‌دهنده، آرام‌بخـش، ضـد درد، و بیهوش‌کننـده بـرای کار بـا حیوانـات اسـتفاده می‌شـود تـا میـزان رنـج و درد مذکـور بـه حداقـل ممکـن کاهـش داده شـود. واضـح اسـت کـه اسـتفاده از ایـن داروهـا، نیـاز بـه دانـش تخصصـی داشـته و امکانـات و ابـزار ویـژه‌ای را می‌طلبـد. بویـژه اینکـه تقریبـاً تمامـی داروهـای فوق‌الذکـر جـزو رده داروهـای تحـت کنتـرل بـوده و تهیـه، حمـل و اسـتفاده از آن‌هـا نیازمند کسـب مجـوز قانونـی اسـت کـه از ایـن لحـاظ نیـز اسـتفاده از آن‌هـا توسـط بسـیاری از مدرسـان ناممکـن اسـت[1]. لـذا بـا عنایـت بـه عـدم امـکان بیهـوش نمـودن و ایجـاد بـی‌دردی کافـی بـرای بسـیاری از حیوانـات مـورد اسـتفاده در امـور آموزشـی، ایـن سـؤال مطـرح می‌شـود کـه آیـا تشـریح کـردن حیوانـی کـه قـادر بـه ادارک درد اسـت، مصـداق ایـن حدیـث شـریف از پیامبـر اسـلام (ص) نیسـت کـه فرموده‌انـد: «لَعـنَ اللّهُ مَـن مَثَّـلَ بالحَیـوان»؛ «لعنـت خـدا بـر کسـی کـه حیوانـی را مُثْلـه کنـد» (کنـز العمّـال/ ۲۴۹۷۱). الَبتـه شـاید صحبـت از درد در شـرایطی کـه فـرد دردی در بـدن خـود احسـاس نمی‌کنـد، موضـوع چنـدان بـا اهمیتـی بـه نظـر نیایـد. در حقیقـت درد بـه دلیـل ماهیـت غیرمـادی خـود نمـود ظاهـری نداشـته و تجسـم آن –در لحظـه‌ای کـه همـه چیـز آرام و مطلـوب اسـت– شـاید کاری دشـوار باشـد. لیکـن زمانـی کـه مثـلاً در مطـب دندانپزشـکی، درد وحشـتناکی در هنـگام کار بـا دندانـی کـه به‌خوبـی بی‌حـس نشـده در بـدن تیـر کشـد، می‌تـوان احسـاس موجـود زنـده‌ای کـه معمـولاً بـا بـی‌دردی یـا بیهوشـی ناکافـی در کلاسـهای آموزشـی کالبدگشـایی می‌شـود را بـه خـود یـادآوری کـرد. هرچنـد بایـد توجـه داشـت کـه درد ناشـی از دندانـی کـه ناکامـل بی‌حـس شـده، ذره‌ای بـا درد ناشـی از پـاره شـدن پوسـت و عضـلات

---

۱ در مواردی مشاهده شده که مدرس به منظور ایجاد بیهوشی از ماده «اتر» استفاده می‌کند که این موضوع نیز خود معضلات دیگری بهمراه دارد. اتر موجب التهاب سوزناک مخاطات انسان و حیوان می‌شود. به دلیل درد و رنج شدید در فاصلهٔ زمانی بین آغاز استنشاق این ماده تا محو هوشیاری، حیوان دچار درد بسیار شدیدی شده، به طوری که استفاده از این ماده برای بیهوشی از حدود ۱۰۰ سال قبل رسماً متوقف گردیده و امروزه طبق قوانین جهانی استفاده از اتر حتی برای کشتن حیوانات نیز ممنوع اعلام شده است. اتر جهت سیستم اعصاب انسان مسمومیت‌زا بوده و خواص موتاژنیک (ایجاد جهش‌های ژنتیکی) دارد. همچنین طبق آخرین پژوهشها، اثرات سرطان‌زایی اتر رد نشده است. این ماده قابل اشتعال و انفجار بوده و موارد متعددی از انفجار یخچال‌ها یا فریزرهای محل نگهداری لاشهٔ حیوانات کشته شده با اتر گزارش شده است.

حیوان هوشیاری که دست و پایش بسته شده و لازم است مدت طولانی در این حالت بماند، شباهت ندارد.

یکی از دلایلی که برخی برای نفی استفاده از روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی در آموزش بیان می‌کنند، کاهش کیفیت آموزش است. این در حالی است که امروزه تعداد زیادی از دانشکده‌های پزشکی مطرح جهان (نظیر هاروارد، استنفورد و ییل) استفاده از حیوانات در کلاسهای فیزیولوژی و فارماکولوژی یا تمرینات آموزش جراحی را متوقف نموده‌اند و به جای آن از روشهای جایگزین آموزشی بهره می‌برند. این روشها شامل مشاهده جراحی‌های بعمل آمده بر روی انسان، شبیه سازهای بیمار، اجساد انسانی، برنامه‌های شبیه‌سازی کامپیوتری و بسیاری موارد دیگر می‌باشد (۱). در این رابطه باید توجه داشت که اگر دانشکده پزشکی دانشگاه هاروارد (که شاید بتوان آن را به عنوان یکی از معتبرترین و باکیفیت‌ترین دانشکده‌های پزشکی در جهان قلمداد کرد) با بررسی‌های کافی به این نتیجه رسیده است که روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی در آموزش (نظیر نرم‌افزارها)، می‌توانند کیفیت مناسبی را ارائه دهند، در چنین شرایطی اصطلاحاً حجت بر سایر مراکز آموزشی تمام است. این امر نه فقط در کشورهای توسعه یافته، بلکه در بسیاری از کشورهای در حال توسعه – نظیر هندوستان – نیز رواج پیدا کرده و استفاده از روشهای جایگزین حیوانات زنده در آموزش این کشورها، اکنون به عنوان یک روال معمول تلقی می‌شود.

بر این اساس، با ورود به قرن ۲۱ و پیشرفتهای وسیع در تمام شئون زندگی بشر، تغییر در رویکرد آموزشی نیز امری ضروری به نظر می‌رسد. چنانچه مثلاً ۴۰ سال قبل برای نمایش حرکات قلب در یک کلاس ۴۰ نفره، لازم بود که هر فرد یک قورباغه را تشریح کند، امروزه می‌توان با نشان دادن یک انیمیشن برای کل کلاس، تمامی حقایق فیزیولوژیک و آناتومیک مورد نظر را به مخاطبان آموزش داد. در حقیقت، اگر توجیه انجام تشریح در زمان‌های گذشته این بود که امکاناتی نظیر تلویزیون، کامپیوتر، پروژکتور و نظایر آن وجود نداشت؛ لیکن امروزه این امکانات به وفور در همه اماکن آموزشی یافت شده و می‌توانند به بهترین شکل در آموزش نوین مورد استفاده قرار گیرد. پیشرفت در زمینه‌های مدلهای کامپیوتری قابل استفاده در آموزش علوم زیستی بسیار گسترده‌تر از موارد پژوهشی

بوده و حقیقتاً در رابطه با امور آموزشی امروزه روش‌های جایگزین حیوانات برای تقریباً همه کلاس‌های درسی موجود می‌باشد (۵۴). به عنوان مثال، فهرست بسیار کاملی از انواع نرم‌افزارهای کامپیوتری قابل استفاده برای آموزش مباحث دروس فیزیولوژی و فارماکولوژی در وب سایت زیر آمده است. با استفاده از نرم‌افزارهای مذکور می‌توان کلاس‌های فیزیولوژی و فارماکولوژی و حتی در مواردی آناتومی را بدون نیاز به استفاده از حیوانات زنده به نحو اخلاقی و علمی برگزار کرد.

http://www.animalsimulator.com/ListofExperiments.aspx

امید بر این است که اطلاعات بیشتر در زمینه روش‌های جایگزین حیوانات در آموزش، در مجموعه دیگری که توسط این قلم در حال نگارش است ارائه گردد.

فصل ۲:
پژوهش بر روی انسان

مقدمه

همانگونه که در فصل ۱ گفته شد، چنانچه هدف یک پژوهش، گونه «انسان» باشد، انجام این پژوهش بر روی موجودات زنده دیگر به غیر از انسان منجر به نتایجی می‌شود که وارد شدن آن‌ها به بالین انسان شاید سالها زمان نیاز داشته باشد. در حقیقت علت این موضوع آن است که موجودات زنده دیگر غیر از انسان و روش‌های تحقیقاتی که از انسان استفاده نمی‌کنند، به احتمال زیاد نمی‌توانند شرایط واقعی بدن انسان را شبیه‌سازی نمایند. چنانچه هدف یک مطالعه، کشف روش درمانی یا تشخیصی جدید در انسان باشد، انجام پژوهش بر روی گونه هدف (انسان) نتایج موثّق‌تری نسبت به انجام پژوهش بر روی گونه‌های مدل (حیوانات) به دست می‌دهد. همچنین پژوهش بر روی انسان، معمولاً هزینه کمتری داشته و به زمان کمتری نیاز دارد. ضمناً نتایج حاصل از این پژوهش‌ها (نسبت به پژوهش‌های بعمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی) با سرعت بیشتری در بالین بیماران انسانی استفاده خواهد شد (۴۹).

واضح است که در رابطه با پژوهش بر روی انسان، لازم است کلیه مسائل اخلاقی پیرامون این قبیل پژوهش‌ها در نظر گرفته شود. بسیاری از بیماران انسانی که مبتلا به بیماری‌های عادی یا لاعلاج هستند تمایل دارند که در پژوهش‌هایی که به منظور شناخت بیماری یا کشف روش‌های درمانی برای آن صورت می‌گیرد، به صورت داوطلبانه شرکت کنند. تعداد موارد پژوهش‌های ثبت شده بر روی آزمودنی انسانی گواه این موضوع هستند که در اغلب موارد برای یافت داوطلبان مشکلی وجود ندارد. چنانچه این پژوهش‌ها به درستی طراحی شده و هدایت گردند، می‌توان بدون آسیب زدن به حیوانات آزمایشگاهی و انسان‌های داوطلب، به نتایج بسیار ارزشمندی دست یافت که مستقیماً از گونه انسان به دست آمده و ممکن است در آینده نسبتاً نزدیک قابل استفاده در بالین بیماران انسان باشند (۱). روش‌های غیر تهاجمی پژوهش بر روی انسان را می‌توان در قالب آزمون‌های میکرو دوز (ریزدارو)[1]، روش‌های تصویربرداری غیرتهاجمی، استفاده از پایگاه‌های داده اطلاعات افراد، مطالعات اپیدمیولوژیک و نظایر آنها دسته‌بندی نمود.

1 microdose

روش میکرو دوزینگ (ریز تجویز)

فرآیند سنتی کشف داروهای جدید

فرایند سنتی کشف تا عرضه داروها به بالین بیماران، فرآیندی طولانی و بسیار گرانقیمت است. در ابتدا لازم است تحقیقات بر روی پاتوفیزیولوژی بیماری صورت گرفته تا بتوان مولکول‌های هدف یک ماده دارویی -که معمولاً پروتئین هستند- را شناسایی کرد. سپس لازم است ترکیبات عملکردی[1] که قادر به تعامل با این اهداف بوده و آثار درمانی از خود به جای می‌گذارند را به روش‌های مختلف شناسایی نمود. برخی از این روشها عبارتند از: غربالگری پرتعداد[2] یا روشهای کامپیوتری به منظور طراحی دارو بر پایه ساختار آن[3]. پس از شناسایی تعدادی از ترکیبات برتر، بهینه‌سازی آن‌ها با سنتز صدها یا هزاران ترکیب مشتق از این ترکیبات اولیه صورت می‌گیرد. پس از اینکه یکی از این ترکیبات بهینه‌سازی شده به عنوان نامزد مطالعه دارویی شناسایی گردید، تحقیقات زیادی بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته تا ویژگی‌های فیزیکی و توکسیکولوژیک این ترکیب جدید در حیوانات شناسایی شود. در این حین چندین سال زمان لازم است تا ترکیب مذکور برای استفاده در مطالعات کارآزمایی بالینی بر روی انسان آماده شود.

در فاز یک کارآزمایی بالینی، تمرکز مطالعه بر ویژگیهای فارماکولوژیک داروی مورد نظر بوده و نسبت به اثرات بالینی مفید آن کمتر توجه می‌شود. مطالعات کارآزمایی بالینی فاز دو که در آن اثبات مفهوم[4] صورت می‌گیرد، نیز چندین سال پس از شناسایی اولیه مولکولهای هدف انجام می‌شود (۳۶). در فاز سه کارآزمایی بالینی، کارایی و ایمنی ترکیب مورد بررسی تأیید شده و در فاز آخر (فاز چهار کارآزمایی بالینی)، مطالعات ایمنی بر روی داروی نهایی که در حال عرضه به عموم بیماران می‌باشد، صورت می‌گیرد.

---

1 hit compounds
2 High Throughput Screening
3 structure-based drug design
4 proof of concept

در جریان مطالعات بعمل آمده بر روی ترکیبات کاندیدای دارویی[۱]، اثرات این ترکیبات بر بدن معمولاً در طی دو فرایند بررسی می‌گردد:

۱. فرایند فارماکوکینتیک که شامل جذب، پخش، متابولیسم، و دفع ترکیب می‌باشد. این فرایند همچنین موضوع پروفایل غلظت–زمان دارو در دستگاه گردش خون و بافت هدف را بررسی می‌نماید.

۲. فرایند فارماکودینامیک که عبارت از تعامل دارو با موضع هدف آن می‌باشد.

در این رابطه، با توجه به تفاوت فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها در بدن انسان و حیوانات، برخی ترکیبات ممکن است در مطالعات پیش‌بالینی (بر روی حیوانات آزمایشگاهی) اثرات مثبت از خود نشان داده، لیکن در فازهای آتی کارآزمایی بالینی شکست بخورند. در این زمینه، بیشترین میزان شکست ترکیبات دارویی در فاز دو کارآزمایی بالینی (به میزان ۶۲ درصد) می‌باشد (۳۶).

فرآیند ساخت داروهای جدید به روش فوق، اقدامی بسیار طولانی، پیچیده و پرهزینه است. در حقیقت ارائه یک داروی جدید به بازار حدوداً ۱۰ تا ۱۵ سال زمان نیاز داشته و بین ۵۰۰ میلیون تا یک میلیارد پوند هزینه به همراه دارد. مطابق یک ارزیابی که در سال ۲۰۱۷ صورت گرفت، میزان موفقیت برای دریافت تأییدیه نهایی ارائه یک داروی جدید به بازار در حدود فقط ۵ درصد می‌باشد (۵۵) و به عبارت دیگر ۹۵ درصد از تحقیقات بعمل آمده برای کشف داروهای جدید با شکست مواجه می‌شوند! مطالعات سالهای اخیر نشان داده که با وجود افزایش روز به روز سرمایه گذاری دربخش توسعه دارویی، لیکن تعداد داروهایی که مجوز ورود به بازار را دریافت می‌کنند، همچنان ثابت بوده یا حتی در مواردی کاهش یافته است. به عنوان مثال با وجود ۷۰ درصد افزایش سرمایه گذاری در تحقیقات و توسعه داروهای جدید در بین سال‌های ۱۹۹۴ تا

---

۱ ماده شیمیایی که به تازگی کشف یا ساخته شده و احتمال دارد در آینده بتوان آن را به عنوان یک دارو مورد استفاده قرار داد. با این حال تا زمان تبدیل این ماده به دارویی که در بازار قابل دسترس باشد، راه بسیار طولانی در پیش است که مستلزم صرف هزینه هنگفت، ارزیابی هزاران ماده مشابه و سالها مطالعه و بررسی می‌باشد.

۲۰۰۴، مشخص شد که عرضه داروهای جدید به بازار به میزان ۴۰ درصد کاهش یافت (۵۶).

در حقیقت مشخص شده که در حدود ۷۵ درصد از کل هزینه کشف داروهای جدید، مربوط به «شکست» در مراحل اولیه ساخت دارو می‌باشد. این امر نشان دهنده میزان بالای هدر رفت منابع در راه کشف مواد شیمیایی است که اساساً آینده‌ای برای تبدیل شدن به دارو ندارند (۵۷). هرچند دلیل شکست داروها در طول زمان نیز تغییر کرده است. به عنوان مثال در سال ۱۹۹۱ میلادی عمده دلیل شکست داروها، مربوط به ویژگی‌های فارماکوکینتیک نامطلوب آن‌ها بود که در آن زمان در حدود ۴۰ درصد از موارد شکست دارویی را شامل می‌شد. در طول یک دهه بعد از آن، این میزان کاهش پیدا کرده و به کمتر از ۱۰ درصد رسید (۳۶) که یکی از دلایل این امر، ارائه روشهای جدید ارزیابی فارماکوکینتیک یک ماده تازه کشف شده، پیش از جدی شدن کار بر روی آن بوده است. در حدود سال ۲۰۱۱ میلادی، عمده دلیل شکست ترکیبات دارویی تغییر چشمگیری پیدا کرده و به موضوع «عدم کارایی این داروها در انسان» تبدیل شده است (۳۶). به طور کلی از نظر نوع و علت شکست داروها در هنگام تست بر روی انسان، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد (۵۸):

- اشکال در ایمنی دارویی: ممکن است به دلیل رسیدن غلظت نامناسب از دارو به بافت هدف، یا رسیدن دارو به بافتی که اساساً هدف آن نبوده است، یا زمان طولانی در معرض قرارگیری بافت با دارو، رخ دهد.
- اشکال در کارایی دارو: ممکن است به واسطه دوز بسیار کم داروی رسیده به هدف یا زمان کوتاه در معرض قرارگیری دارو با بافت هدف، خود را نشان دهد.
- سمیت مواد: ممکن است به دلیل متفاوت بودن مسیرهای متابولیک در حیوانات و انسان بروز پیدا کند. این موضوع تا آنجا مهم است که یکی از دانشمندان برجسته این علم، ارزش استفاده از حیوانات در مراحل کشف داروها را به این گونه زیر سؤال برده است: «تمرکز بسیار زیادی در حال حاضر بر روی مدل‌های حیوانی [سمیت مواد] گذاشته شده است، در حالی

که ممکن است این مدل‌ها اساساً انعکاس درستی از آنچه در انسان اتفاق می‌افتد، نباشند».

شاید بتوان علت کلی شکست داروها در روش فعلی را تمرکز بیش از حد بر انجام مطالعات داروهای جدید بر روی حیوانات و غافل شدن از هدف اصلی پژوهش -که همانا تولید دارویی برای استفاده انسان می‌باشد- دانست. در ادامه این موضوع مورد بررسی بیشتر قرار می‌گیرد.

علل ناکارآمدی روش سنتی کشف داروهای جدید

مجموعه عوامل فوق دانشمندان را بر آن داشت که به بررسی عللی بپردازند که سبب می‌شود ویژگیهای مهم یک ماده شیمیایی در مراحل اولیه مشخص نشده و حجم وسیعی از پژوهش‌های بی‌حاصل بر روی ترکیباتی صورت گیرد که اساساً ترکیبات مناسبی نیستند. برخی علل شناسایی شده در این رابطه عبارتند از (۵۷):

- قابلیت پیشگویی ضعیف مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی در رابطه با نحوه عملکرد دارو در انسان.
- قدیمی بودن روش کشف و توسعه داروها، که برای بیش از سه دهه نوآوری چشمگیری در آن صورت نگرفته است.
- لحاظ نکردن فارماکودینامیک ماده مورد بررسی در فازهای اولیه کارآزمایی بالینی بر روی انسان.
- در دسترس نبودن نشانگرهای زیستی[1] معتبر که بتواند موجب تسریع در فرآیند تأیید اثرات دارو شوند؛ چراکه پیشگویی زودهنگام اثرات بالینی دارو بر پایه سیگنال‌های زیست‌مولکولی، می‌تواند موجب تسریع فرآیند مذکور گردد.

فاکتورهای فوق منجر به تولید و کار بر روی مواد شیمیایی می‌شود که نهایتاً قابلیت تبدیل شدن به داروی قابل ارائه در بازار را ندارند. این فاکتورها باعث می‌شود که ویژگی‌های نامطلوب مواد کاندید دارویی در مراحل اولیه شناخته نشده و کار بر روی ماده نامناسب ادامه یابد. در این

1 biomarker

رابطه، یکی از ویژگی‌های نامطلوب ترکیبات شیمیایی در مراحل اولیه ساخت داروهای جدید، فارماکوکینتیک نامناسب آن‌ها است. همچنین اشکالات ایمنی، کارایی و سمیت مواد جزو عمده دلایل پایان کار بر روی بسیاری از مواد شیمیایی کاندید تبدیل به داروهای آینده می‌باشد. تمامی موارد فوق را می‌توان در قالب «نامناسب بودن متابولیسم ماده شیمیایی» جمع‌بندی نمود (۵۸).

لذا درک صحیح از متابولیسم ماده شیمیایی در حال مطالعه، نکته کلیدی در تعیین این است که آیا این ماده شیمیایی قابلیت تبدیل به دارو را دارد یا خیر. روش‌های فعلی مطالعه مسیرهای متابولیسمی دارویی «پیش از آزمون بر روی انسان»، شامل استفاده از حیوانات، روش‌های برون‌تنی[1]، یا روش‌های کامپیوتری[2] است. با این حال زمانی که برای نخستین بار دارو از فاز «پیش از آزمون بر روی انسان»[3] به فاز «آزمون بر روی انسان»[4] برده می‌شود، همواره این نگرانی وجود دارد که مسیرهای متابولیسمی دارو و فارماکوکینتیک آن در انسان، ممکن است به طور اساسی با آنچه که توسط روشهای قبلی پیش‌بینی شده است، تفاوت داشته باشد. در حقیقت مشخص شده که روش مقیاس‌گیری آلومتریک (۱۹) که به طور گسترده برای پیش‌بینی فارماکوکینتیک دارو در انسان (برپایه اطلاعات به دست آمده از حیوانات آزمایشگاهی) به کار می‌رود و نیز روشهای برون‌تنی، دقت مناسبی نداشته و حدوداً از هر سه مورد، یک مورد آن‌ها صحیح نمی‌باشد (۵۸، ۵۹). در پژوهشی، علت این موضوع را همبستگی[5] نامناسب بین زیست‌فراهمی داروها در انسان و هریک از گونه‌های مورد مطالعه (شامل جوندگان، سگ‌ها و پریمات‌ها) دانسته‌اند. بدین صورت که مشخص شد در مورد برخی از مواد دارویی، پارامترهای فارماکوکینتیک ممکن است همبستگی نشان داده، حال اینکه در مورد بعضی ترکیبات دیگر اینگونه نیست (۵۹).

در حقیقت اشکال آنجا بروز می‌کند که مطابق روشهای سنتی داروسازی، مواد شیمیایی در مراحل اولیه بر روی حیوانات آزمایش شده و بر

1 in vitro
2 in silico
3 preclinical phase
4 clinical phase
5 correlation

اساس نتایج تحقیق بر روی حیوانات، ماده شیمیایی مذکور در مراحل بعدی با دوز بالاتر بر روی انسان آزمایش می‌گردد. با این حال، طبق گزارش ارائه شده توسط سازمان غذا و دارو آمریکا، ۹۲ درصد از ترکیبات شیمیایی کاندید دارویی که به این ترتیب آزمون بر روی حیوانات آزمایشگاهی را پشت سر گذاشته‌اند، نهایتاً در فاز یک کارآزمایی بالینی شکست خورده و ادامه پژوهش بر روی آن‌ها متوقف می‌شود (۵۳). با در نظر گرفتن اینکه مطابق آمار سال ۲۰۰۵ تعداد ۵۲۸۱۸۹ حیوان آزمایشگاهی صرفاً در تستهای آزمون ایمنی مواد دارویی در قلمرو اتحادیه اروپا استفاده گردیدند (۵۳)، این موضوع می‌تواند نشانه‌ای از آن باشد که هر ساله تعداد بسیار زیادی حیوان آزمایشگاهی در پژوهش‌هایی استفاده می‌شوند که نهایتاً نتیجه‌ای به همراه ندارد. این امر نه تنها از بعد مادی، ضرر و زیان بسیار زیادی برای پژوهشگران و شرکت‌های داروسازی به همراه دارد (هدر رفتن منابع مالی، زمان، انرژی و نیروی انسانی)، بلکه مهمتر از آن نشان دهنده یک چالش اخلاقی بسیار بزرگ است: صدها هزار حیوان آزمایشگاهی زندگی پر از درد و رنجی را تجربه می‌کنند بدون اینکه اساساً این کار توجیه اخلاقی یا علمی داشته باشد و تمام اینها از آنجا منتج می‌شود که روش کار سنتی برای کشف و توسعه داروهای جدید، روشی ناکارآمد در پاسخگویی به چالش‌های امروزی در مبارزه با بیماریها است و لازم است هرچه سریعتر تغییر یابد.

روش نوین ارزیابی تعامل داروها با بدن انسان

همانگونه که گفته شد، شناخت ناکافی از یک ماده شیمیایی در مراحل اولیه ساخت دارو و ادامه کار بر روی آن تا زمان فاز یک کارآزمایی بالینی، می‌تواند موجب شکست‌های پرهزینه‌ای برای شرکت‌های داروسازی شود. به عنوان مثال در مطالعه‌ای میزان ضرر ناشی از مردود شدن داروها در فاز یک کارآزمایی بالینی تقریباً معادل ۳ تا ۵ میلیون پوند ضرر اقتصادی و ۱۸ ماه ضرر زمانی برای یک شرکت برآورد شده است (۶۰). بر این اساس، کشف روش‌های نوین که بتواند مواد نامناسب را در مراحل اولیه شناسایی کند، حائز اهمیت بسیار می‌باشد.

در ایـن رابطـه، سـازمان غـذا و داروی ایـالات متحـده در سـال ۲۰۰۴ بـه ارائـه گـزارش ویـژه[1] بـا عنـوان «نـوآوری در مسـیر بحرانـی[2]» پرداخـت. هـدف از گـزارش «نـوآوری در مسـیر بحرانـی»، کاهـش رکـود و شکسـت‌های مربـوط بـه توسـعه داروهـای جدیـد بـوده اسـت. «مسـیر بحرانـی» بـه بـازه زمانـی بیـن آغـاز مطالعـات پیش‌بالینـی تـا رسـیدن دارو بـه بـازار گفتـه می‌شـود. ایـن برهـه زمانـی از ایـن لحـاظ اهمیـت دارد کـه تخمیـن‌زده می‌شـود بیشـترین میـزان افزایـش هزینه‌هـای تولیـد دارو در سـال‌های اخیـر مربـوط بـه افزایـش هزینه‌هـا در مسـیر بحرانـی بـوده اسـت. لـذا روش‌هـای نوآورانـه‌ای کـه بتوانـد موجـب کاهـش هزینه‌هـا در ایـن مرحلـه شـود، از اهمیـت بسـیار بالایـی برخـوردار می‌باشـند (۵۶). یکـی از مهمتریـن تحـوّلات در ایـن خصـوص، تغییـر در سـاختار فکـری حاکـم بـر کشـف و توسـعه داروهـای جدیـد بـوده اسـت؛ چـرا کـه عمـوم اندیشـمندان ایـن حـوزه بدیـن نتیجـه رسـیده‌اند کـه لازم اسـت بـا اسـتفاده از روش‌هـای صحیـح علمـی، مـواد کاندیـد دارویـی کـه آینـده روشـنی بـرای آن‌هـا متصـور نیسـت را سـریعتر شناسـایی نمـوده و کار بـر روی آنهـا را متوقـف کـرد[3] (۶۱).

یکـی از مـواردی کـه در سـند «نـوآوری در مسـیر بحرانـی» بـه آن اشـاره شـده اسـت، لـزوم اسـتفاده از مقادیـر میکـرودوز (ریـزدارو) بـا روش «میکـرو دوزینـگ (تجویـز ریـزدارو)[4]» در تحقیقـات و توسـعه داروهـا اسـت (۶۱). مفهـوم «تجویـز ریـزدارو» نخسـتین بـار در سـال ۲۰۰۳ مطـرح شـد. بیـن سـالهای ۲۰۰۳ تـا ۲۰۰۹ ایـن مفهـوم بـه سـرعت در گایدلاین‌هـای آژانـس پزشـکی اروپـا[5]، سـازمان غـذا و داروی آمریـکا[6]، و گایدلایـن M3 شـورای بیـن المللـی یکسان‌سـازی ملزومـات تکنیکـی در داروهـای بـا مصـرف انسـانی[7] مطـرح شـده و ضوابـط ویـژه‌ای در مـورد آن تدویـن گردیـد (۶۲). تأییـد روش تجویـز ریـزدارو در کنفرانـس بیـن المللـی یکسان‌سـازی[8] موجـب شـد تـا زمینه‌هـای قانونـی بـرای اسـتفاده از ایـن روش در صنعـت داروسـازی فراهـم شـود و بدیـن

1 white paper
2 Critical Path Initiative
۳ اصل «اتمام–سریع، اتمام–ارزان»
4 microdosing
5 European Medicine Agency
6 Food and Drug Administration
7 The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
8 The International Conference on Harmonization

صورت مطالعات لازم در مورد مواد کاندید دارویی جدید بر روی انسان با سهولت بیشتری صورت گیرد (۶۳). روش تجویز ریزدارو امروزه به نام روش «نخست-در-انسان»[۱] نیز شناخته شده و به عنوان یکی از روشهای «فاز صفر کارآزمایی بالینی»[۲] مطرح است (۶۱).

در روش تجویز ریزدارو می‌توان اطلاعات بسیار مهمی در رابطه با ایمنی و نحوه متابولیزاسیون یک داروی تحت مطالعه به دست آورد (۶۵). در این روش به طور خلاصه دوز بسیار اندکی از یک ماده کاندید دارویی تحت مطالعه، به تعداد اندکی افراد سالم یا بیمار تجویز می‌شود (۳۴). دوز مذکور در حدی است که اثرات سیستمیک (درمانی یا مضر) نداشته، بلکه صرفاً آثار خود را در سطح سلولی نشان می‌دهد (۶۶). متعاقباً، روش مذکور قادر است از بین مواد مختلف کاندید دارویی، آنهایی که مناسب انسان نبوده و با احتمال زیاد با شکست مواجه می‌شوند را سریعتر، زودتر و ارزان‌تر غربال کرده و از انجام بسیاری موارد کارآزمایی‌های بالینی بی‌ثمر بر روی این مواد، پیشگیری نماید. این روش فقط ۴ تا ۶ ماه زمان برده و هزینه متوسط آن به ازای هر دارو حدود ۲۵۰ هزار پوند می‌باشد (۶۰). سایر روش‌هایی که در کنار تجویز ریزدارو می‌توانند به تعیین پروفایل ایمنی یک دارو کمک کرده و کیفیت پیشگویی اثرات یک دارو در جمعیت انسانی را افزایش دهند در منبع (۶۷) مورد اشاره قرار گرفته‌اند.

در صورتی که روش تجویز ریزدارو حتی فقط بتواند موجب ۱۰ درصد بهبود در شناسایی کاندیداهای دارویی نامناسب (پیش از ورود آن‌ها به کارآزمایی بالینی) شود، می‌تواند به ازای هر ماده دارویی موجب جلوگیری از هدر رفتن ۱۰۰ میلیون دلار سرمایه شود (۵۳) که رقم بسیار بالایی به

---

۱ First-in-Human (FIH) testing: به دلیل اینکه این روش به منظور بررسی زودهنگام اثر یک ماده کاندید دارویی بر روی انسان به کار می‌رود.

۲ Clinical Trial Phase ۰؛ فاز صفر کارآزمایی بالینی را می‌توان به سه دسته اصلی زیر تقسیم‌بندی نمود (۶۴):

- مطالعاتی که هدف آن‌ها تعیین فارماکوکینتیک داروها می‌باشد (مطالعات ریزتجویز) ،
- مطالعاتی که هدف آن‌ها تعیین دوزهای مؤثر فارماکولوژیک دارو می‌باشد، و
- مطالعاتی که هدف آن‌ها تعیین مکانیزم عملکرد دارو می‌باشد.

– روش‌های قابل استفاده در کارآزمایی بالینی فاز صفر که قادر به بررسی فارماکودینامیک دارو هستند، در منبع دیگر (۵۷) ارائه شده است.

ویـژه بـرای شـرکت‌های بیوتکنولـوژی کوچـک تـا متوسـط محسـوب می‌گـردد (۵۸). ضمنـاً بـا اسـتفاده از روش تجویـز ریـزدارو، الـزام مبنـی بـر اجـرای یـک سـری کامـل از تسـت‌های حیوانـات آزمایشـگاهی پیـش از ورود بـه فـاز یـک کارآزمایـی بالینـی در حـال برچیـده شـدن اسـت (۶۱) کـه ایـن امـر نویدبخـش رویکـردی اخلاقـی در پژوهش‌هـای دارویـی می‌باشـد.

اصول کلی روش تجویز ریزدارو

«تجویـز ریـزدارو» بـه معنـی پژوهشـی می‌باشـد کـه بـا اسـتفاده از دوز بسـیار کـم (در حـد میکروگـرم) یـک مـاده انجـام شـود. طبـق تعریف، «ریـزدارو» مـاده مـورد بررسـی عبـارت اسـت از دوز کمتـر از یـک صـدم دوز یـک مـاده شـیمیایی کـه می‌توانـد در انسـان اثـرات فارماکولوژیـک ایجـاد کنـد (۶۸) بـه نحـوی کـه حداکثـر دوز مـورد اسـتفاده مسـاوی یـا کمتـر از ۱۰۰ میکروگـرم باشـد. تخمیـن دوزی «کـه می‌توانـد در انسـان اثـرات فارماکولوژیـک ایجـاد کنـد» معمـولاً بـا انجـام محاسـبات تعمیم‌دهـی دوز بیـن حیـوان و انسـان[1] (۱۹) و بـا اسـتفاده از داده‌هـای حاصـل از مطالعـات حیوانـات آزمایشـگاهی صـورت می‌گیـرد (۶۸).

هـر چنـد روش تجویـز ریـزدارو در ابتـدا عمدتـاً در رابطـه بـا مولکولهـای آلی کوچـک بـه کار میرفـت، امـروزه تلاش‌هـای زیـادی در جهـت اسـتفاده از ایـن روش در رابطـه بـا ترکیبـات بـا پایـه پروتئینـی در حـال انجـام اسـت. بـه دلیـل تفاوت‌هـای وزن مولکولـی پروتئین‌هـا و داروهـای سـنتزی، حداکثـر دوز مجـاز بـرای فرآورده‌هـای پروتئینـی کمتـر یـا مسـاوی ۳۰ نانومـول بایـد باشـد (۶۸). بـا ایـن حـال، ایـن دسـت از مطالعـات –نسـبت بـه مطالعـات بعمـل آمـده بـر روی مولکولهـای آلـی کوچـک– نیازمنـد ملاحظـات بیشـتر در رابطـه بـا مسـائل ایمنـی دارویـی و تفسـیر نتایـج میباشـند (۶۳). تفاوتهـای انجـام تجویـز ریـزدارو بـا اسـتفاده از مولکولهـای آلـی کوچـک و مولکولهـای پروتئینـی بـزرگ در منبـع دیگـر (۶۳) مـورد بحـث قـرار گرفتـه اسـت.

همانگونـه کـه گفتـه شـد در مطالعـات ریـزدارو، دوز کمتـر از مقـدار ایجادکننـده اثـرات فارماکولوژیـک (معـروف بـه دوز تحـت درمانـی[2]) مـورد

1 dose conversion between animals and human
2 sub-therapeutic doses

استفاده قرار می‌گیرد. به این ترتیب امکان آزمون ایمن، سریع، و ارزان یک ماده دارویی را فراهم آورده و در عین حال پژوهش به روشی صورت می‌گیرد که بهتر از حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند اثرات یک ماده شیمیایی را در انسان نشان دهد (۶۱). به دلیل استفاده از دوز بسیار پایین داروی مورد مطالعه، خطر این مطالعات جهت انسان بسیار کم است. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای (۶۹)، یک ماده پپتیدی از ویروس بیماری تب برفکی[1] به دست آمده و پس از نشاندار شدن با ماده رادیو اکتیو، در یک مطالعه ریزدارو به انسان تجویز گردید تا با استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری، عیار یک اینتگرین[2] خاص در بدن انسان اندازه‌گیری شود. پژوهشگران در این مطالعه نشان دادند که روش تجویز ریزدارو مذکور فاقد هر گونه عوارض فارماکولوژیک نامطلوب بوده و تغییر قابل توجهی در علایم حیاتی، نتایج تست‌های آزمایشگاهی یا الکتروکاردیوگرافی افراد ایجاد نکرد. در عین حال، روش ریزداروی به کار رفته در پژوهش مذکور توانست ضوابط سم‌شناسی مربوط به ماده مصرفی را با موفقیت پشت سر گذارده و دوز کافی از ماده مذکور جهت چندین مرتبه اسکن از یک فرد را فراهم نماید (۶۹).

بر پایه موارد فوق، می‌توان بدون تهدید ایمنی انسانهای وارد شده در آزمون ریزدارو، محافظت بهتری از سلامت انسانهای وارد شده به فاز یک کارآزمایی بالینی را نیز بعمل آورد. به عنوان مثال چنانچه در سال ۲۰۰۶ از روش تجویز ریزدارو برای مطالعه ماده TGN1412 پیش از ورود به فاز یک کارآزمایی بالینی استفاده شده بود، می‌شد از بروز یک تراژدی انسانی که موجب مرگ و بروز عوارض جانبی خطرناک برای انسانهای مورد استفاده در پژوهش مذکور شده بود، جلوگیری کرد. این در حالی است که تست‌های بسیار وسیع در مورد ماده مذکور بر روی حیوانات آزمایشگاهی –حتی میمونهای رزوس و سینومولگوس (که به نظر می‌رسید شباهت بسیار زیادی به انسان داشته باشند) صورت گرفته و هیچگونه آثار نامطلوبی در این تستها مشاهده نشده بود؛ لیکن ماده‌ای که به نظر می‌رسید برای انسان بسیار بی‌خطر باشد، تراژدی ناگواری را به بار آورد (۵۳). در مثالی دیگر، یکی از محدودیت‌های عمده در توسعه داروهای ضد

1 foot and mouth virus
2 integrin

سرطان، ارتباط ضعیف بین پروفایل فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک این داروها در فاز پیش بالینی و فاز بالینی است. به عنوان مثال فارماکوکینتیک پلاسمایی ماده EO9 که در فاز یک کارآزمایی بالینی برای نخستین بار در انسان مورد بررسی قرار گرفت، نشان داد که ماده مذکور به طرز سریع و وسیعی به متابولیت‌های غیرفعال تجزیه می‌شود. این امر باعث شد که مدتی پس از انجام کارآزمایی بالینی بر روی انسان با استفاده از دوزهای بالا، ادامه کار بر روی این ماده نامناسب شناخته شده و متوقف گردد. این امر نه تنها هزینه‌های زیادی را بر شرکت سازنده وارد نمود، بلکه موجب شد که بیماران سرطانی شرکت‌کننده در کارآزمایی بالینی مربوطه، در مدت انجام پژوهش از دریافت درمان مناسب محروم شوند. همه اینها در حالی است که در صورت انجام یک مطالعه ریزدارو بر روی این عامل دارویی می‌شد از تمام موارد فوق جلوگیری نمود (۳۴).

برای انجام مطالعه ریزدارو نیاز است ابتدا مطالعه پیش‌بالینی محدودی در زمینه ایمنی ماده مورد نظر برای تجویز به صورت ریزدارو، انجام داد. در این رابطه سازمان غذا و داروی آمریکا پذیرفته است که تست تک–دوز سمیت مواد که بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام می‌گیرد، می‌تواند انجام مطالعات تک دوز در انسان را پشتیبانی نماید. به عبارت دیگر، برخلاف اصول ورود به فاز یک کارآزمایی بالینی در روشهای سنتی (که نیازمند انجام حجم نسبتاً زیادی از مطالعات حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد)، در مورد روش تجویز ریزدارو صرفاً یک تست تک–دوز ماده دارویی بر روی مثلاً جوندگان آزمایشگاهی (چنانچه تست مذکور قابلیت نمایش ایمنی ماده مورد آزمون را دارا باشد) می‌تواند جواز انجام تست ریزدارو بر روی انسان را فراهم نماید. به همین دلیل است که آژانس پزشکی اروپا چنین نتیجه‌گیری کرده که روش تجویز ریزدارو در کنار سایر روش‌های کارآزمایی بالینی اکتشافی می‌تواند موجب کاهش چشمگیر در تعداد حیوانات مورد استفاده در فرآیند کشف داروهای جدید شود (۳۶، ۵۳، ۶۸).

برای انجام مطالعات پیش‌بالینی تجویز ریزدارو، چنانچه یافته‌های متابولیسم و فارماکودینامیک حاصل از پژوهش‌های «برون‌تنی» توجیه مناسبی فراهم نماید، می‌توان صرفاً از یک گونه پستاندار (از هر دو جنس نر و ماده) برای انجام پژوهش پیش‌بالینی استفاده کرد (۶۸). این موضوع

در منبع دیگر به این نحو بیان شده که چنانچه ایمنی ماده تجویزی به واسطه یک مطالعه سم‌شناسی تک دوز گسترش‌یافته[۱] فقط در یک گونه جانوری (معمولاً جوندگان) مورد بررسی قرار گرفته و ماده مذکور ایمن تشخیص داده شده باشد، روش تجویز ریزدارو را می‌توان به صورت یک بار تجویز ماده دارویی با دوز کمتر از یک صدم دوز درمانی، یا حداکثر ۱۰۰ میکروگرم انجام داد. در مواردی که ایمنی دارو به واسطه یک مطالعه سم‌شناسی هفت روزه با تجویز مکرر[۲] در یک گونه جانوری (معمولاً جوندگان) بررسی شده و ماده مذکور ایمن تشخیص داده شده باشد، می‌توان حداکثر ۵ بار تجویز دوز ۱۰۰ میکروگرمی (مجموعه ۵۰۰ میکروگرم) را نیز به انجام رساند (۳۶).

در روش تجویز ریزدارو، پس از تجویز ماده شیمیایی، از تکنیک‌های خاص سنجش مواد (مثلاً تصویربرداری)، برای بررسی نحوه رفتار دارو در بدن (مثلاً فارماکوکینتیک[۳] دارو) استفاده می‌شود. بدین وسیله داروهایی که فاقد عملکرد مناسب در انسان هستند، از همان آغاز شناسایی شده و نیازی به آزمودن غیرضروری آن‌ها در حیوانات آزمایشگاهی نخواهد بود. هرچند مطابق قوانین لازم است پیش از تست دوز درمانی[۴] داروها در فاز بالینی انسان، برخی مطالعات دیگر بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شود، لیکن فقط داروهایی به این مرحله خواهند رسید که عملکرد نهایی آن‌ها بر روی انسان قبلاً تا حدودی مشخص شده باشد. بدین وسیله هزاران ترکیب دارویی که ممکن است هیچگونه عملکرد مناسبی در آینده بر روی انسان نداشته باشند، از ابتدا از چرخه پژوهش حذف شده و حیوانات بسیار زیادی از به‌کارگیری در پژوهش‌هایی بی‌فایده نجات خواهند یافت (۴۹).

---

۱ extended single–dose toxicity study: در این نوع مطالعه ارزیابی هماتولوژی، بیوشیمی بالینی، نکروپسی، و هیستوپاتولوژی پس از تجویز یک تک دوز ماده مورد آزمون صورت گرفته و سپس ارزیابی های بعدی دو هفته پس از آن به منظور بررسی عوارض مسمومیت متأخر و یا بهبود مسمومیت صورت می گیرد. انتخاب واژه «گسترش یافته» در برگردان اصطلاح مذکور به این منظور صورت گرفت که «گسترش» ارزیابی های بعمل آمده بر روی اثرات مسمویت ماده مورد بررسی را نشان دهد.

2 seven-day repeated-dose toxicity study

3 pharmacokinetic information

۴ منظور دوز دارویی است که به نظر می‌رسد بتواند آثار درمانی در انسان ایجاد نماید. این دوز معمولاً بسیار بیشتر از دوز «ریزدارو» می‌باشد.

از سوی دیگر، روش تجویز ریزدارو برپایه حساسیت بسیار بالای سیستم‌های اسپکترومتری عمل می‌کند. میزان دقت اندازه‌گیری این سیستم‌ها، در حد اندازه‌گیری پیکوگرم (یک هزارم نانوگرم) ماده مورد پژوهش در میلی‌لیتر از خون یا پلاسما است (۶۰، ۶۶). قدرت تشخیص یکی از روش‌های اندازه‌گیری به کار رفته در تجویز ریزدارو (روش AMS)[1] به حدی است که اگر یک لیتر از یک ترکیب مایع در وسعت کل اقیانوس‌های کره زمین حل شود، روش مذکور قادر خواهد بود وجود آن مایع را در یک نمونه آب اقیانوس در سوی دیگر کره زمین تشخیص دهد (۶۶)! تجویز ریزدارو مورد تأیید ارگان‌های مهم بین‌المللی نظیر سازمان غذا و داروی ایالات متحده و اداره ارزیابی محصولات دارویی اروپا قرار گرفته است (۶۸، ۷۰–۷۲) و دقت این روش در پیش‌بینی متابولیسم داروها در انسان «عالی» ارزیابی شده است (۶۰). برخی مقررات استفاده از روش تجویز ریزدارو که توسط اداره غذا و داروی ایالات متحده و آژانس ارزیابی محصولات دارویی اروپا[2] طرح شده، در منبع دیگر (۳۴) مورد بحث قرار گرفته است. در مقایسه با روش‌های برون‌تنی، روش‌های کامپیوتری و روش آلومتریک، مشخص شده است که روش تجویز ریزدارو داده‌های مطمئن‌تری را فراهم می‌آورد (۵۹).

با این وجود، متأسفانه روش مذکور در کشورمان کمتر شناخته شده و با یک بررسی اجمالی در پایگاه داده PubMed که توسط نگارنده در دی‌ماه ۱۳۹۸ انجام گردید، هیچگونه مقاله‌ای در این رابطه با وابستگی پژوهشگر به کشورمان یافت نگردید. تنها در موضوعی با نام مشابه، شش مقاله مشاهده شد که به بحث تجویز دوز اندک هورمون‌ها با هدف دیگری پرداخته بودند. در این رابطه باید توجه داشت که مفهوم ریزدارو توسط برخی پژوهشگران در مطالعاتی که با تعریف «میکرو دوز (ریزدارو)» ارائه شده در این کتاب همخوانی ندارند به کار گرفته شده است. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای (۷۳) ابزار پیزو الکتریک برای تجویز دقیق داروی چشمی فنیل افرین ساخته شده و مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که ابزار مذکور می‌تواند با دقت بسیار زیادی مقدار ریزدارو از دارو را به صورت سطحی بر روی چشم تجویز نموده به

1 accelerated mass spectroscopy
2 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

نحوی که اثرات بیولوژیک آن معادل اثر دوز تجویز شده توسط یک قطره چکان معمولی می‌باشد و در عین حال به دلیل کاهش جذب عمومی دارو، می‌تواند باعث کاهش خطرات مربوط به عوارض جانبی دارو شود. در مطالعه مذکور، روش تجویز به عنوان روش تجویز «ریزدارو» عنوان شده است که ارتباطی با روش «ریزدارو» ذکر شده در کتاب حاضر ندارد (۷۳).

کاربردهای تجویز ریزدارو

یکی از کاربردهای روش تجویز ریزدارو، محاسبه پارامترهای اساسی فارماکوکینتیک نظیر پاکسازی دارویی، حجم توزیع، یا تصویر برداری از اهداف مشخص در بدن انسان بوده و هدف این مطالعات ایجاد آثار فارماکولوژیک درمانی یا تشخیصی در افراد مورد مطالعه نمی‌باشد (۵۹، ۶۸). علاوه بر اندازه‌گیری فارماکوکینتیک پلاسمایی دارو، مطالعات ریزدارو به منظور بررسی «انتشار دارو» در بافتهای مختلف نیز قابل انجام است. در این رابطه چنانچه در روش تجویز ریزدارو از تکنیک‌های تصویربرداری مولکولی استفاده شود، می‌توان میزان انتشار بافتی دارو را معین کرد (۳۶). این روش که به تازگی ابداع شده است، روش «تجویز ریزدارو داخل بافت هدف»[1] نام داشته و در آن نمونه‌های بافتی به منظور به دست آوردن اطلاعات اولیه در مورد انتشار دارو در بافت هدف، جمع‌آوری می‌شوند. هدف روش «تجویز ریزدارو داخل بافت هدف»، افزایش کارایی تست‌های مواد دارویی جدید به شیوه «نخست در انسان» می‌باشد. در این روش از ترکیب دو تکنیک رساندن دارو به بافت هدف و تجویز ریزدارو استفاده شده و از بافت‌های هدف با وسعت کم (در حدود یک صدم جرم کلی بدن) استفاده می‌گردد. روش مذکور قادر است بافت مورد آزمون را در معرض دوز درمانی دارو قرار داده، لیکن از نظر عمومی (سیستمیک) دوز بسیار کمی (در حد دوز ریزدارو) برای کل بدن ایجاد می‌کند. تجویز ریزدارو داخل بافت هدف به طور مشروح در منابع دیگر (۷۴، ۷۵) توصیف شده است. از روش تجویز ریزدارو همچنین برای مطالعات داروهای بر پایه پروتئین در اطفال و نیز بررسی فارماکودینامیک موضعی داروها (توسط روش جدیدی به نام تجویز ریزدارو داخل شریانی) استفاده شده است (۶۲). تجویز ریزدارو داخل بافت هدف به همراه روش تجویز ریزدارو داخل

1 Intra-Target Microdosing

شـریانی نشـان داده کـه چگونـه مفهـوم ریـزدارو می‌توانـد در بعـدی وسـیع‌تر، بـه روشـی بـرای ارزیابـی کارایـی و سـمیت بالقـوه مـواد نیـز تبدیـل شـود (۶۲). در حـال حاضـر اطلاعـات محـدودی نیـز در رابطـه بـا توانایـی تجویـز ریـزدارو در پیش‌بینـی متابولیـت داروهـا وجـود دارد (۵۹).

در روش تجویـز ریـزدارو همچنیـن می‌تـوان ترکیبـی از چندیـن مـاده آزمودنـی –بـا تشـابه ملکولـی نزدیـک بـه هـم– را اسـتفاده کـرد (۳۴). بـرای انجـام تجویـز ریـزدارو بـر روی ترکیبـی از مـواد کاندیـد دارویـی، می‌تـوان تعـداد بسـیار زیـادی دارو را همزمـان در یـک کوکتـل ریـزدارو بـه فـرد تجویـز نمـوده و بـدون ایجـاد عـوارض نامطلـوب بـرای فـرد مـورد آزمـون، اثـرات متقابـل داروهـا را نسـبت بـه یکدیگـر بررسـی کـرد. ایـن امـر ممکـن اسـت بـه منظـور کشـف بهتریـن مـاده کاندیـد بـرای تبدیـل شـدن بـه دارویـی جدیـد صـورت گرفتـه (۳۴) یـا بـا هـدف بررسـی تداخـلات دارویـی انجـام شـود (۷۶). در ایـن رابطـه، جزئیـات اسـتفاده از روش تجویـز ریـزدارو در تحقیقـات بـه عمـل آمـده بـر روی ترکیبـات مختلـف کاندیـد داروهـای جدیـد در منبـع دیگـر (۶۳) آورده شـده اسـت. همچنیـن روش اندازه‌گیـری و تحلیـل مقادیـر داروهایـی کـه همزمـان بـه صـورت ریـزدارو بـه انسـان تجویـز شـده‌اند، در مطالعـات دیگـر (۷۶، ۷۷) ارائـه گردیـده اسـت.

در خصـوص بررسـی تداخـلات دارویـی، بـه عنـوان مثـال در پژوهشـی (۷۸) کـه بـه ایـن منظـور انجـام گردیـد از شـش نفـر داوطلـب مذکـر بـرای بررسـی تداخـل دارویـی بیـن امپـرازول و فلوکونـازول و شـش نفـر داوطلـب دیگـر بـرای بررسـی تداخـل دارویـی بیـن امپـرازول و ریفامپیـن اسـتفاده گردیـد. در ایـن مطالعـه از ریـزدارو (۱۰۰ میکروگـرم) امپـرازول اسـتفاده شـده و نتایـج آن بـا اثـر دوز معمـول امپـرازول (۲۰ میلـی گـرم) مقایسـه شـد. بررسـی روش کار مـورد اسـتفاده در پژوهـش مذکـور (۷۸) می‌توانـد راهنمـای خوبـی بـرای پژوهش‌هـای متشـابه بعـدی باشـد. توضیحـات بیشـتر در رابطـه بـا ایـن روش به‌کارگیـری ریـزدارو در منبـع دیگـر (۷۶) آورده شـده اسـت.

مزایا و معایب روش تجویز ریزدارو

همانند هر روش علمی دیگر، روش تجویز ریزدارو نیز واجد مزایا و معایبی می‌باشد که در ادامه به آنها اشاره می‌شود (۳۴، ۷۹):

- مزایای روش تجویز ریزدارو

- کاهش طول دوره زمانی کشف یک داروی جدید؛ چرا که حذف مواد نامناسب کاندید دارویی در مراحل اولیه ساخت دارو موجب می‌شود که ماده مناسب سریعتر شناسایی شده و ارزیابی اثرات فارماکولوژیک آن زودتر از روشهای قدیمی آغاز می‌شود.
- تسریع کلی در فرایند ساخت داروهای جدید به واسطه تمرکز بیشتر بر روی ترکیباتی که امید بیشتری در مورد آن‌ها وجود دارد. با استفاده از روش تجویز ریزدارو، مواد کاندیدای احتمالی برای ساخت یک دارو سریعتر انتخاب شده و زودتر به مرحله ارزیابی در فازهای بالینی یک تا سه می‌رسند. به این ترتیب از اتلاف وقت و صرف هزینه‌های هنگفت و آسیب رسیدن به تعداد زیاد حیوانات یا انسان‌ها جلوگیری می‌شود.
- در معرض قرار ندادن شرکت کنندگان فاز یک کارآزمایی بالینی در برابر ترکیباتی که امید چندانی برای تبدیل شدن به دارو در مورد آن‌ها وجود ندارد.
- خطر بسیار کم مسمومیت افراد شرکت‌کننده در تحقیقات به روش تجویز ریزدارو؛ چرا که دوز ماده مورد آزمون بسیار پایین است، تعداد بسیار کمی از افراد در تحقیق شرکت می‌کنند، مدت زمان در معرض قرارگیری افراد با ترکیب شیمیایی اندک است. علاوه بر اینها، در اغلب مطالعات تجویز ریزدارو، تجویز دارو صرفاً یک بار صورت گرفته که در مقایسه با مطالعات کارآزمایی بالینی فاز یک که از دوزهای متعدد و افزایش یابنده دارو استفاده می‌کنند، روش تجویز ریزدارو ایمنی بیشتری دارد.
- استفاده از تعداد بسیار کمتر حیوانات.
- نیاز به ساخت میزان بسیار اندکی از ماده شیمیایی برای استفاده در مطالعات تجویز ریزدارو که باعث کاهش پیچیدگی‌های مطالعه شده و هزینه‌های اولیه را نیز در حداقل نگاه می‌دارد.
- قابلیت انتخاب مواد شیمیایی بهتر و با امید بیشتر برای تبدیل شدن به دارو در آینده از میان طیفی از مواد شیمیایی مناسب، که

موجب می‌شود داروهای بهتر و مؤثرتری نهایتاً به بازار برسند.

- قابلیت آزمون ترکیبات مختلف بر روی بیماران حساس؛ نظیر بیماران دچار اختلال عملکرد کلیوی، زنان در سن تولید مثل، بیماران سرطانی و نظایر آن‌ها.
- قابلیت استفاده از روش تجویز ریزدارو برای کشف نشانگرها (مارکرها) ی زیستی درون‌زا به منظور ارزیابی اثرات کمی ماده مورد آزمون.
- کمک بسیار زیاد به محاسبه دوز درمانی تقریبی قابل استفاده در انسان که متعاقباً می‌توان از دوز به دست آمده برای تخمین دوز مورد نیاز در فاز یک کارآزمایی بالینی استفاده کرد.
- قابلیت کسب اطلاعات فارماکوکینتیک دارو در روش تجویز ریزدارو ظرف مدت ۶ ماه؛ این موضوع را می‌توان با ۱۸ ماه زمان مورد نیاز برای کسب اطلاعات فارماکوکینتیک به روش مرسوم فاز یک کارآزمایی بالینی مقایسه کرد.

- معایب روش تجویز ریزدارو

با وجود مزایای بسیار زیاد روش تجویز ریزدارو، این روش واجد محدودیتهایی نیز می‌باشد. هرچند نتایج فعلی بدست آمده از روش تجویز ریزدارو نویدبخش آن است که در آینده این روش به عنوان استاندارد طلایی مطرح شود، با این حال به نظر می‌رسد نتایج فعلی در مواردی هنوز قطعیت خیلی زیادی ندارند. چرا که مثلاً ممکن است تحت شرایطی، پروفایل فارماکوکینتیک دوز دارویی (دوز بالا) یک ماده متفاوت از ریزدارو (دوز پایین) آن باشد. همچنین قابلیت انحلال ماده می‌تواند یک فاکتور مهم به حساب آید و مثلاً موادی که در مقادیر ریزدارو به راحتی در حلال دارویی حل می‌شوند، ممکن است در دوزهای درمانی چنین ویژگی نداشته باشند (۶۶). با این حال، مشابه تمام پیشرفتهای دانش بشری، یک تکنیک تازه ابداع شده الزاماً فرم نهایی و ایده‌آل نداشته و اگر از زاویه دیگر به موضوع نگاه شود، مسائل فوق‌الذکر می‌تواند خود به عنوان ایده‌های جدید انجام پژوهش‌های نوآورانه به حساب آید. آنچه اهمیت دارد این است که پژوهش به روش تجویز ریزدارو مستقیماً بر روی گونه انسان انجام می‌شود، نتایج اولیه

پژوهش‌های بعمل آمده با این روش بسیار امیدبخش بوده و قدرت تکنیک‌های به کار رفته در آن، در نوع خود بی‌نظیر است. در ادامه برخی معایب روش تجویز ریزدارو فهرست شده‌اند (۴۳، ۹۷):

- در هنگام استفاده از روش ریزدارو، فواید درمانی و تشخیصی برای افراد وجود ندارد. البته توجیه مناسبی برای این امر وجود دارد و آن اینکه با وجود نبود مزایای درمانی در مطالعات ریزدارو، لیکن این مطالعات خطر بسیار کمی نیز برای بیماران دارند. باید توجه داشت که در مطالعات فاز یک بالینی هر چند «احتمال» کسب نتایج درمانی وجود دارد، لیکن بررسی‌ها نشان داده که این «احتمال» فقط در حدود ۵ درصد است (۳۴).
- استفاده از بیمار در مطالعه ریزدارو ممکن است موجب تأخیر در مشارکت احتمالی وی در سایر کارآزمایی‌های بالینی شود –هرچند که کارآزمایی‌های بالینی مذکور نیز با احتمال اندکی ممکن است فواید درمانی داشته باشند. در این رابطه، هر چند کل مدت زمان مشارکت فرد در مطالعه ریزدارو انتظار نمی‌رود بیش از یک هفته باشد، با این حال استفاده از بیمار در یک پژوهش موجب بروز مقداری تأخیر برای آماده‌سازی وی جهت شرکت در پژوهشی دیگر می‌شود. از طرفی نیز برای ورود بیمار به یک کارآزمایی بالینی گاهی لازم است مدت زمانی برای پاک شدن[1] اثرات داروی قبلی از بدن بیمار در نظر گرفته شود که این امر می‌تواند در امکان ورود بیمار به مطالعات آتی مشکلاتی ایجاد نماید.
- نبود فواید درمانی و تشخیصی موجب می‌شود که در برخی موارد، تشویق افراد داوطلب به شرکت در مطالعات تجویز ریزدارو دشوار باشد.
- در حال حاضر نشانگرهای زیستی (بیومارکرهای) اعتبارسنجی شده محدودی برای پیش‌بینی فعالیت ضد سرطانی برخی مواد کاندید دارویی وجود دارد.
- روش تجویز ریزدارو نیازمند استفاده از تجهیزات بسیار حساس و با تکنولوژی بالا بوده که ممکن است برخی پژوهشگران به آن‌ها دسترسی نداشته باشند.

1 wash-out

- با توجه به اینکه روش تجویز ریزدارو در حال حاضر در مراحل اولیه توسعه خود می‌باشد، پیش از به کارگیری این روش، لازم است مراقب بروز فارماکوکینتیک غیر خطی یا موارد فارماکوکینتیک پیچیده در مورد برخی مواد کاندید دارویی بود. در حقیقت، احتمال وقوع فارماکوکینتیک غیر خطی بین دوزهای مختلف دارو (دوز ریزدارو در مقایسه با دوز درمانی)، نگرانی اصلی پژوهشگران در رابطه با روش تجویز ریزدارو می‌باشد. بر اساس ارزیابی‌هایی که تا سال ۲۰۱۵ انجام شده بود، ۸۰ درصد از داروهایی که به روش خوراکی تجویز شده بودند و ۱۰۰ درصد از داروهایی که به روش داخل وریدی تجویز شده بودند، دارای فارماکوکینتیک قابل مقایسه بین دوز ریزدارو و دوز درمانی (با مقیاس ۲) بودند (۶۲). علت اصلی وقوع رفتار غیر خطی در فارماکوکینتیک داروهای تجویز شده به روش ریزدارو از راه خوراکی، عمدتاً به دلیل اثرات دستگاه گوارش بر دارو، یا متابولیسم گذر اول دارو از کبد بوده است. با این حال، روشهای جدیدی در حال کشف است که می‌توانند اثرات مذکور را شناسایی و پیامدهای نامطلوب آن‌ها را از مطالعه حذف کنند (۶۲). به دلیل موارد فوق، شرکت‌های داروسازی بزرگ و مراکز دانشگاهی در اروپا کنسرسیوم‌هایی تشکیل دادند تا قابل استفاده بودن مطالعات ریزدارو را در سطحی بسیار تخصصی بررسی نمایند. نهایتاً بررسی‌های بعمل آمده نشان داد که روش تجویز ریزدارو برای مطالعات پروفایل فارماکوکینتیک در انسان روش مفیدی است (۳۶)، هرچند لازم است میزان توانایی‌ها و محدودیت‌های این روش همواره مد نظر قرار داده شود.

لاپین و گارنر با بررسی پژوهش‌های متعدد که اثرات ریزدارو و دوز درمانی ۸۱ داروی مختلف را بررسی کرده بودند، به این نتیجه رسیدند که در ۵۱ مورد از آن‌ها فارماکوکینتیک دوز ریزدارو و دوز درمانی اساساً دارای ارتباط خطی بوده؛ بدین معنی که در ۳۸ درصد از داروهای پژوهش شده، روش ریزدارو توانسته است پیش‌بینی بسیار خوبی از فارماکوکینتیک دوز درمانی دارو به عمل آورد. در مورد سه دارویی که کینتیک غیر خطی نشان دادند، یکی از آن‌ها (XNLM) صرفاً در دوز بسیار بالا رفتار غیرخطی داشت، داروی دیگر (متورپرولول)[1] داده‌های مشکوک به دست

1 metorprolol

آورده بود، و فقط یکی از آن‌ها (وارفارین)[1] اساساً رفتار غیر خطی داشت (۹۵). به عقیده متخصصین فوق شواهد روز به روز بیشتری بر کاربرد مناسب روش تجویز ریزدارو در حال پدید آمدن است. با این حال لازم است برخی مسائل موجود جهت استفاده تمام‌عیار از این روش پاسخ داده شوند؛ مثلاً اینکه چرا برخی ویژگی‌های داروها موجب بروز تفاوتهای غیر خطی چشمگیر بین دوز ریزدارو و دوز درمانی آن‌ها می‌شود (۹۵)؟

- با توجه به اینکه برخی مواد شیمیایی در دوز کم به راحتی حل شده، لیکن در دوزهای بالاتر حلالیت کمتری از خود نشان می‌دهند، ممکن است پیش‌بینی ویژگی‌های جذب مواد در مقادیر ریزدارو دشوار باشد.
- با وجود انجام روش تجویز ریزدارو همچنان لازم است فاز یک کارآزمایی بالینی نیز انجام شود. این امر در برخی موارد ممکن است موجب افزایش هزینه‌ها یا افزایش مدت زمان پروژه شود (۷۹). لیکن باید توجه داشت که در اغلب موارد، استفاده از روش تجویز ریزدارو موجب می‌شود که از کار بر روی ترکیباتی که به نظر نمی‌رسد آینده امیدوارکننده‌ای برای تبدیل به دارو داشته باشند، جلوگیری گردد. لذا بر این اساس می‌توان گفت که در اغلب موارد روش تجویز ریزدارو موجب کاهش هزینه‌ها و کاهش مدت زمان ساخت داروهای جدید می‌گردد.
- مطابق قوانین ناظر بر ساخت داروها در برخی کشورها، عموماً توصیه می‌شود که پیش از انجام مطالعات ریزدارو بر روی انسان، دوزهای بالاتر مواد کاندید دارویی حداقل به تعداد کمی از حیوانات تجویز و اثرات آن بررسی شود. لذا در وضعیت فعلی، روش تجویز ریزدارو هنوز قادر به حذف کامل استفاده از حیوانات نمی‌باشد، هرچند می‌تواند باعث کاهش تعداد حیوانات مورد استفاده شود (۶۶). با این حال باید توجه داشت که روش مذکور در حال حاضر در مراحل اولیه کشف و توسعه بوده و با توجه به پتانسیل‌های بسیار زیادی که برای توسعه آن وجود دارد، به نظر می‌رسد که با انجام پژوهش‌های بیشتر بتواند نیاز به استفاده از حیوانات را کاهش داده، یا حتی استفاده از حیوانات را به کلی حذف نماید. از طرف دیگر، مشخص شده که روش تجویز ریزدارو می‌تواند باعث کاهش استفاده از حیوانات دارای

1 warfarin

سطوح بالاتر تکامل سیستم عصبی شود. این حیوانات به دلیل درک بیشتری که نسبت به محیط پیرامون خود دارند، به نظر می‌رسد که بیش از سایر حیواناتی که در سطوح پایین‌تر تکامل سیستم عصبی هستند، رنج و ناراحتی ناشی از پژوهش‌ها را درک می‌نمایند. به عنوان مثال، کمیته تحقیقات حیوانی[1] در دولت انگلستان -که وظیفه هدایت مطالعات به عمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی را بر عهده دارد- در گزارشی در سال ۲۰۰۲ نشان داد که روش تجویز ریزدارو می‌تواند استفاده از نخستی‌ها[2] را در تست‌های سمیت دوز مکرّر[3]، مطالعات فارماکوکینتیک، و بررسی‌های ایمنی دارویی کاهش دهد (۵۳). در این رابطه باید توجه داشت که استفاده از پریمات‌ها به دلیل تکامل بسیار زیاد سیستم اعصاب مرکزی و توانایی‌های ادراکی بسیار بالای این گونه‌های حیوانی، موضوع بسیار چالش برانگیزی بوده و قوانین اخلاقی سختگیرانه‌ای در رابطه با آن در سطح جهانی اجرا می‌شود.

- هنوز تردیدهایی وجود دارد که آیا مطالعات ریزدارو می‌تواند باعث کاهش چشمگیر طول دوره زمانی معرفی یک داروی جدید به بازار شود یا خیر. برخی چنین عنوان می‌کنند که مطالعات ریزدارو قادر به جایگزین کردن پژوهش‌های با دوز بالای ماده کاندید دارویی، مطالعات ایمنی، مطالعات تست تحمل دارویی، و بررسی‌های کارایی دارویی نمی‌باشند و لذا شاید تفاوت آنچنانی در طول دوره زمانی ساخت یک داروی جدید حاصل نشود (۳۴). با این حال مراجع معتبر جهانی نظیر آژانس پزشکی اروپا، گایدلاین M3، و بویژه گزارش ویژه سازمان غذا و داروی آمریکا با عنوان «نوآوری در مسیر بحرانی»، تأکیدات مکرر بر استفاده از روش تجویز ریزدارو داشته و استفاده از این روش را موجب تسریع ساخت داروهای جدید می‌دانند.
- اطلاعات محدودی در رابطه با این روش تحقیقاتی در مجلات علمی به چاپ می‌رسد. باید توجه داشت که روش تجویز ریزدارو اصولاً به طور وسیع در صنعت داروسازی استفاده می‌شود. با این حال یکی از دلایلی که انتشارات کمی در رابطه

1 Animal Procedures Committee
2 primates
3 repeated dose toxicity

با این روش وجود دارد، شاید به دلیل حساسیت‌های تجاری و موارد محرمانگی مربوط به مراحل اولیه کشف و ساخت داروها باشد (۵۹). به عنوان مثال در یک مطالعه بعمل آمده بر روی شرکت‌های پژوهش و تولید مواد دارویی آمریکا[1] مشخص شد که کارآزمایی بالینی اکتشافی -که روش تجویز ریزدارو یکی از زیر مجموعه‌های آن می‌باشد- در پنج مورد از هفت مورد شرکت‌های مورد بررسی، موجب پیشرفت ترکیب مورد مطالعه به مرحله بعدی توسعه دارو شده است (۳۶). در بررسی دیگری که از تولیدکنندگان و مراکز تحقیقاتی صنایع دارویی در آمریکا بعمل آمد، مشخص شد که ۹ شرکت از ۱۶ شرکت بررسی شده، به انجام مطالعات ریزدارو پرداخته یا قصد داشتند به آن اقدام کنند. با این حال نتایج اغلب این مطالعات به صورت محرمانه در شرکت مذکور نگهداری شده و در جایی منتشر نگردیده است (۳۶).

روش اجرای پژوهش مبتنی بر ریزدارو

اصول کلی استفاده از روش تجویز ریزدارو توسط اداره ارزیابی محصولات دارویی اروپا (۷۰-۷۲) و اداره غذا و داروی ایالات متحده (۶۸) ارائه شده است. همچنین روش کلی انجام یک مطالعه ریزدارو در منبع دیگر (۸۰) تشریح شده است.

به طور خلاصه، اساس روش تجویز ریزدارو به این گونه است که یک دوز بسیار کم ماده دارویی معمولاً به صورت وریدی به انسان تجویز می‌شود. سپس نمونه‌هایی (معمولاً نمونه پلاسمای خون یا ادرار) از فرد در زمان‌های مشخص برداشت می‌گردد. متعاقباً با اندازه‌گیری میزان داروی تجویز شده در نمونه‌های برداشتی، نسبت به محاسبه پارامترهای فارماکوکینتیک اقدام می‌شود (۵۹).

1 Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

برای اندازه‌گیری میزان دارو در نمونه‌های به دست آمده در روش تجویز ریزدارو، از یک یا ترکیبی از روش‌های اندازه‌گیری زیر استفاده می‌شود (۵۵، ۵۹، ۶۱، ۶۶):

۱. طیف سنجی جرمی شتاب دهنده (AMS)[۱]
۲. روش کمی پرتونگاری مقطعی گسیل پوزیترون (qPET)[۲]
۳. مقطع‌نگاری رایانه‌ای تک‌فوتونی (SPECT)[۳]
۴. کروماتوگرافی مایع- طیف سنجی جرمی (LC–MS/MS)[۴]
۵. طیف‌سنجی اوپتوگالوانیک[۵]
۶. طیف‌سنجی Cavity Ring–Down

جزئیات بسیار دقیق به کارگیری هریک از روشهای فوق در منبع دیگر (۵۵) آورده شده است. به طور خلاصه، در بین روشهای فوق، AMS و qPET بیشترین استفاده را دارند (۵۵، ۵۸). در هر دو روش AMS و qPET، اساس کار بر پایه ایزوتوپ‌های رادیواکتیوی[۶] است که در ساختار داروی تحت مطالعه قرار داده می‌شوند و سپس از روشهای دقیق برای ردیابی این مواد در بدن استفاده می‌گردد (۵۵، ۵۸). به عنوان مثال کربن ۱۴ فقط یک‌دهم درصد از کل کربن موجود در کره زمین را تشکیل میدهد و به ندرت در مولکول‌های محیط اطراف موجودات زنده وجود دارد. لذا درصورت نشان دار کردن یک مولکول با وارد کردن کربن ۱۴ در ساختار آن، می‌توان با استفاده از روش‌های حساس اشعه‌سنجی نسبت به ردیابی ملکول مذکور در زمانهای مختلف، قسمتهای مختلف بدن، یا نمونه‌های مختلف حاصل از موجود زنده اقدام کرد (۸۱).

---

1 accelerator mass spectroscopy
2 Quantitative Positron Emission Tomography
3 Single-Photon Emission Computed Tomography
۴ نام‌های دیگر آن Liquid Chromatography Triple Quadrupole Mass Spectrometry یا liquid Chromatography–Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry یا Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry می‌باشد.
5 optogalvanic spectroscopy
6 radio-isotope

روش AMS یکی از پیشرفته‌ترین روش‌های اندازه‌گیری است که در زمینه پژوهش‌های ریزدارو تاکنون ابداع شده است. این روش می‌تواند تک‌تک مولکول‌های نشاندار[1] شده با کربن ۱۴ را تشخیص دهد. همانگونه که پیشتر نیز گفته شد، میزان قدرت روش AMS به حدی است که اگر یک لیتر از یک ترکیب مایع نشاندار شده در وسعت کل اقیانوس‌های کره زمین حل شود، تکنولوژی AMS قادر است وجود آن مایع را در یک نمونه آب اقیانوس در سوی دیگر کره زمین تشخیص دهد (۶۶). از روش AMS می‌توان برای اندازه‌گیری کل محتوای کربن ۱۴ (به عبارتی مجموع میزان داروی اولیه و متابولیت‌های نشاندار با کربن ۱۴ که از داروی اولیه مشتق شده‌اند) استفاده کرد. همچنین در صورت جداسازی مواد با استفاده از تکنیک HPLC، می‌توان میزان داروی اولیه و متابولیت‌های آن را جداگانه نیز محاسبه کرد. ضمناً مقایسه غلظت کل کربن ۱۴ موجود در گردش خون با غلظت کل داروی اولیه، می‌تواند اطلاعات مهمی در رابطه با میزان متابولیسم دارو و اثر گذر اول دارو از کبد را نیز به دست دهد. این در حالی است که روش LC–MS/MS به تنهایی قادر به کسب این نتایج نمی‌باشد (۵۹). لذا بر پایه موارد فوق هرچند تولید داروی نشاندار شده با کربن ۱۴ موجب پیچیده‌تر شدن فرایند و افزایش هزینه‌ها می‌شود، ارزش مزایای حاصل از این روش در پژوهش‌های مشخص می‌تواند بیش از میزان هزینه‌های آن باشد.

در روش PET از ایزوتوپ کربن ۱۱ استفاده می‌گردد. همانگونه که گفته شد در روش AMS معمولاً از ایزوتوپ کربن ۱۴ برای مطالعه متابولیسم دارویی استفاده می‌شود. در این رابطه باید توجه داشت که تفاوت قابل توجهی بین نیمه عمر رادیو اکتیو دو ایزوتوپ کربن ۱۴ و ۱۱ وجود دارد. در حقیقت نیمه عمر کربن ۱۴ در حدود ۵۷۴۰ سال بوده، در حالی که نیمه عمر کربن ۱۱ در حدود ۲۰ دقیقه است. لذا در صورت استفاده از کربن ۱۱، لازم است آزمایشگاه محل اندازه‌گیری نمونه‌های به دست آمده از افراد شرکت‌کننده در مطالعه، در فاصله نزدیکی نسبت به محل انجام مطالعه قرار داشته باشد. این در حالی است که چنانچه از کربن ۱۴ استفاده شود –به فرض آنکه تجزیه شیمیایی ماده دارویی یا اضمحلال خواص رادیو

1 radiolabelled

اکتیو[1] رخ ندهد- مولکول‌های نشاندار شده با ماده رادیو اکتیو برای سالهای زیادی پایدار خواهد ماند. بر این اساس در روش PET، اطلاعات فارماکوکینتیک صرفاً در طول زمان دو ساعت پس از تجویز دارو (تقریباً معادل ۶ نیمه عمر از ماده رادیو اکتیو نشاندارکننده ماده دارویی) قابل برداشت می‌باشند. این در حالی است که در روش AMS تا ۱۰۰ روز پس از تجویز دارو، اطلاعات فارماکوکینتیک قابلِ دسترسی است. لذا در روش PET، اطلاعات فارماکوکینتیک دارویی معمولاً به واسطه تصویربرداری حین مطالعه به دست می‌آید، لیکن در روش AMS اطلاعات فارماکوکینتیک به واسطه برداشت نمونه (مثلاً نمونه خون) از بدن بیماران در زمان‌های مشخصی از مطالعه، فرآوری نمونه‌ها، و سپس اندازه‌گیری و تجزیه و تحلیل میزان داروی نشاندار شده در نمونه‌ها صورت می‌گیرد (۵۸).

روش PET همانگونه که گفته شد، یک تکنیک تصویربرداری است که در آن داروی مورد مطالعه، گیرنده، یا لیگاند خاص ماده دارویی توسط یک ایزوتوپ کم عمر تابش‌کننده پوزیترون نشاندار می‌شود. یکی از نخستین لیگاندهای نشاندار شده، C–raclopride بود که برای اندازه‌گیری میزان اشغال شدن گیرنده D2 مغزی استفاده گردید (۵۹). علاوه بر کربن ۱۱، سایر انواع ایزوتوپ‌های رادیواکتیو قابل استفاده در روشPET عبارتند از (۵۵):

۱. اکسیژن ۱۵ با نیمه عمر دو دقیقه؛
۲. نیتروژن ۱۳ با نیمه عمر ۱۰ دقیقه؛
۳. فلوئور ۱۸ با نیمه عمر ۱۱۰ دقیقه.

مزیت روشPET این است که در مقایسه با سایر روشهای تجزیه و تحلیل مورد استفاده در مطالعات ریزدارو، این روش می‌تواند فارماکوکینتیک یک دارو را در بافت هدف نیز تعیین نماید (۸۲). همچنین، استفاده از روش PET در تجویز ریزدارو، کاربردهای بسیاری در سرطان‌شناسی بالینی داشته و کمک‌های شایانی به توسعه داروهای مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی نموده است. در حال حاضر استفاده از این روش در حال گسترش به سایر شاخه‌های داروسازی نیز می‌باشد (۸۲). اصول استفاده از روش PET در

1 radiolytic activity

تجویز ریزدارو و نیز همراه نمودن این روش با سایر تکنیک‌ها نظیر AMS در منبع دیگر (۸۲) به تفصیل بحث شده است. با این حال استفاده از روش PET در تحقیقات تجویز ریزدارو دارای محدودیت‌هایی است که در منبع دیگر (۵۹) به طور مشروح به آن‌ها پرداخته شده است.

روش SPECT از ایزوتوپ‌های رادیو اکتیو بهره برده و در روش LC–MS/MS امکان استفاده از ایزوتوپ‌های پایدار و نیز رادیو اکتیو وجود دارد (۵۵). لازم به ذکر است که دوز ماده رادیواکتیو تجویزی در روش ریزدارو، معمولاً بسیار کمتر از حد مجاز قانونی تجویز مواد رادیواکتیو به انسان می‌باشد (۵۹). با توجه به غلظت بسیار کم مواد تجویز شده در روش تجویز ریزدارو، در صورتی که این مواد با ماده رادیو اکتیو نشاندار شده باشند، دوز اشعه این ماده آنقدر کم است که در مورد روش AMS چیزی در حدود اندکی بیش از تابش زمینه سالانه[۱] بوده و در روش PET تقریباً ۵ تا ۶ برابر تابش زمینه سالانه می‌باشد (۵۵). روش تجویز ریزدارو در کودکان با استفاده از نشاندار کردن مواد با کربن ۱۴ از نظر عملی و اخلاقی موضوعی قابل انجام است (۸۳).

در روش LC–MS/MS نیازی به تجویز داروهای علامت‌گذاری شده با ایزوتوپ نمی‌باشد (۵۹). هر چند روش LC–MS/MS تکنیک اندازه‌گیری بیولوژیک بسیار پر مصرفی در تحقیقات محیطی و داروسازی است، لیکن در حیطه تجویز ریزدارو کاربرد محدودی دارد؛ چرا که در اینجا حساسیت این روش آنچنان پایین است که قادر به شناسایی سرنوشت متابولیک مولکول اصلی تجویز شده نمی‌باشد. در حقیقت به دلیل دوز بسیار کم داروهای تجویز شده در روش تجویز ریزدارو (حداکثر ۱۰۰ میکروگرم)، لازم است روش اندازه‌گیری بسیار حساسی برای تعیین غلظت دارویی استفاده شود (۵۵). حساسیت روش LC–MS/MS به طور معمول در محدوده ۱۰ تا ۱۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر بوده و حتی در روش‌هایی که به تازگی کشف

---

۱ yearly background: تابش رادیواکتیو زمینه، مقدار اشعه یونیزان است که در محیط پیرامون ما وجود دارد و با وارد کردن عمدی منابع رادیو اکتیو به محیط ایجاد نشده است. تابش رادیواکتیو زمینه از منابع مختلفی سرچشمه می گیرد که ممکن است طبیعی یا مصنوعی باشند. به عنوان مثال می‌توان به تابش اشعه کیهانی یا اشعه رادیواکتیو محیطی –که از مواد رادیواکتیوی که به صورت معمول در طبیعت وجود دارند (نظیر رادون، تورون و رادیوم) – مشتق می‌شود، اشاره کرد. مواد تابش کننده اشعه رادیواکتیو زمینه در هوا، آب، خاک، مواد غذایی و حتی درون بدن ما وجود دارند.

شده، این حساسیت به میزان یک پیکوگرم در میلی لیتر نیز افزایش داده شده است. با این حال باید توجه داشت که این موضوع به نوع ماده مورد بررسی ارتباط تنگاتنگ دارد و مثلاً بسته به فعالیت خاص یک داروی تجویزی، روش AMS ممکن است بتواند غلظت‌های دارویی در حد زپتو-مول[1] را اندازه‌گیری کند و بنابراین حساسیت صد هزار برابر یا بیشتر نسبت به روشه LC–MS/MS را ارائه نماید (۵۹). علاوه بر موضوع حساسیت نسبتاً پایین روش LC–MS/MS، در روش مذکور اندازه‌گیری کمی در بافت‌ها یا مایعات بیولوژیک اغلب نیازمند سنتز متابولیت‌های ماده کاندید دارویی می‌باشد -تا بتوان از آن‌ها به عنوان استانداردهای مرجع خارجی برای ارزیابی‌های بعمل آمده استفاده کرد- که این موضوع نیز معمولاً فرآیندی بسیار پیچیده است (۵۵).

همانگونه که گفته شد، روش‌های اندازه‌گیری مورد استفاده در تجویز ریزدارو حساسیت‌های مختلفی داشته و یکی از معیارهای انتخاب روش مناسب بر اساس «حساسیت مورد نیاز یک پژوهش خاص» می‌باشد. برای تعیین میزان حساسیت مورد نیاز در روش ریزدارو در یک پژوهش خاص به مثال ذیل توجه نمایید. فرض کنید که نیاز به انجام یک مطالعه ریزدارو بر روی دارویی باشد که دارای حجم توزیع متوسط ۵۰۰ لیتر است. تجویز وریدی ۱۰۰ میکروگرم از این دارو می‌تواند غلظت خونی ۲۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر را در لحظه صفر فراهم آورد. در صورتی که لازم باشد برای به دست آوردن معیار صحیحی از سطح زیر منحنی در مطالعات فارماکوکینتک[2] غلظت دارو در طول ۵ نیمه عمر از آن بررسی گردد، لازم است تست تشخیصی مورد استفاده قادر به اندازه‌گیری مقدار تقریباً ۵ پیکوگرم دارو در هر میلی لیتر باشد. البته باید توجه داشت که اگر همین دارو به صورت خوراکی تجویز شود و اطلاعات کافی از زیست فراهمی آن موجود نباشد، ممکن است حتی حساسیت ۵ پیکوگرم در میلی لیتر نیز برای انجام پژوهش فرضی فوق کافی نباشد (۵۹).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۹ انجام شده است، روشی نوین به جای استفاده از تکنیک‌های بر پایه AMS جهت ارزیابی زیست فراهمی مطلق[3]

1 zeptomole
2 AUC: area under the curve (pharmacokinetics)
3 absolute bioavailability

داروهـای مـورد اسـتفاده در مطالعـات ریـزدارو ارائـه شـده و اعتبـار آن در حیوانـات و انسـان اثبـات گردیـده اسـت (۸۴). در مطالعـه‌ای دیگـر (۸۵) نیـز یـک روش نویـن LC–MS بـرای اندازه‌گیـری مقادیـر بسـیار کـم دارو (در حـد پیکوگـرم در میلی‌لیتـر پلاسـمای خـون) بـرای اسـتفاده در مطالعـات ریـزدارو بـر روی انسـان، ارائـه شـده اسـت. بـه گفتـه محققـان مطالعـه اخیـر، نتایـج بـه دسـت آمـده در تطابـق بـا آخریـن ضوابـط اداره غـذا و داروی آمریـکا و گایدلاین‌هـای آژانـس پزشـکی اروپـا می‌باشـد.

یک نمونه پژوهش تجویز ریزدارو

در ادامـه یکـی از روش‌هـای اسـتفاده از تجویـز ریـزدارو بـا اسـتفاده از یـک مقالـه (۸۶) بـه عنـوان الگـو، شـرح داده می‌شـود. ایـن تکنیـک در پژوهشـی بـه منظـور ارزیابـی ویژگی‌هـای یـک مـاده احتمالـی مؤثـر علیـه بیمـاری مالاریـا اسـتفاده شـده بـود (۸۶). مـاده GSK3191607، مراحـل اولیـه اکتشـاف خـود را طـی کـرده و بـرای آزمـون بـر روی انسـان در نظـر گرفتـه شـده بـود. بـا ایـن حـال یکـی از مشـکلات اساسـی بـه وجـود آمـده در مرحلـه ارزیابـی پیـش بالینـی ایـن ترکیـب، پروفایـل فارماکوکینتیـک متناقـض ایـن دارو در گونه‌هـای مختلـف حیوانـات آزمایشـگاهی (مـوش کوچـک آزمایشـگاهی، مـوش بـزرگ آزمایشـگاهی و سـگ) بـود. بـر ایـن اسـاس پیش‌بینـی قابـل اطمینانـی از پارامترهـای فارماکوکینتیـک ایـن دارو در انسـان امکان‌پذیـر نشـده بـود و امـکان ارزیابـی دقیقـی از پتانسـیل اسـتفاده از ایـن دارو در بالیـن انسـان بـه دسـت نیامـده بـود (۸۶). در چنیـن شـرایطی، تیـم پژوهـش تصمیـم گرفـت کـه اقـدام بـه یـک پژوهـش تجویـز ریـزدارو بـر روی داوطلبـان انسـانی نمـوده تـا بتوانـد فارماکوکینتیـک ترکیـب مذکـور در انسـان را بـه دسـت آورد.

کمیتـه اخـلاق انسـتیتوی محـل انجـام پژوهـش، پیشـنهادیه (پروپـوزال) طـرح پژوهشـی مذکـور را مـورد تصویـب قـرار داد و طـرح حسـب اصـول مربوطـه در سـایت اینترنتـی clinicaltrials.gov بـا شـماره NCT02737007 ثبـت گردیـد. از داوطلبیـن شـرکت در پژوهـش رضایـت آگاهانـه دریافـت شـد و مطابـق اعـلام تیـم پژوهـش، نمونه‌هـای بیولوژیـک بـه دسـت آمـده از افـراد بـه روش اخلاقـی جمع‌آوری گردیـده و اسـتفاده از آن‌هـا در پژوهـش در تطابـق بـا رضایـت آگاهانـه دریافـت شـده از داوطلبـان صـورت گرفـت (۸۶).

کدهای اخلاقی و ضوابط مورد توجه در این پژوهش منطبق با منابع زیر بودند:

1) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH),
2) Good Clinical Practice (GCP),
3) The guiding principles of the Declaration of Helsinki.

این پژوهش بر روی ۶ نفر مرد سالم به سن بین ۱۸ تا ۵۵ سال و وزن بیش از ۵۰ کیلوگرم و شاخص توده بدنی بین ۱۹ تا ۳۱ کیلوگرم بر متر مربع انجام گردید (۸۶). برای انجام این مطالعه از افرادی که فاقد اختلال در پارامترهای آزمایشگاهی و فاقد ناهنجاری‌های بالینی مرتبط با موضوع اصلی مورد پژوهش (مثلاً اختلال در علائم حیاتی، الکتروکاردیوگرافی) بودند، استفاده گردید. افرادی که در ۱۲ ماه گذشته در معرض مقادیر زیادی از تشعشعات رادیواکتیو قرار گرفته بودند (به ویژه افراد در معرض تشعشعات کربن ۱۴) از این مطالعه مستثنی گردیدند؛ چرا که در غیر این صورت ممکن بود تجزیه و تحلیل نمونه‌های حاصله از این افراد –که وابسته به اندازه‌گیری میزان داروی نشان‌دار شده با کربن ۱۴ بود– دچار اختلال شود (۸۶).

برای انجام پژوهش مذکور، افراد داوطلب در طول ۳۰ روز قبل از تجویز دارو، فرایند غربالگری را طی کردند. در طول این فرآیند نمونه خون از افراد گرفته شده و میزان کربن ۱۴ موجود در خون آن‌ها پیش از تجویز ریزداروی نشاندار شده با کربن ۱۴، اندازه‌گیری گردید (۸۶).

داوطلبان مورد مطالعه یک روز قبل از دریافت دارو در واحد تحقیقاتی پذیرش شده و تا ۴۸ ساعت بعد از دریافت دارو در محل اقامت داشتند. پیش از تجویز دارو، افراد به مدت حداقل ۸ ساعت ناشتا نگه داشته شدند. نخستین نمونه خون پیش از تجویز دارو برداشت شده و سپس داوطلبان مقدار ۱۰۰ میکروگرم از ماده GSK3191607 که با کربن ۱۴ نشان دار شده بود (GSK3191607-[14C]) را از طریق انفوزیون وریدی ظرف مدت ۱۵ دقیقه دریافت نمودند (۸۶).

در رابطه با روشهای تجویز طولانی مدت ریزدارو، ذکر این نکته حائز اهمیت است که سازگاری فرمولاسیون ریزدارو با ظروف نگهداری و لوله‌های تجویز آن مورد بررسی قرار گیرد. در حقیقت مشخص شده که چنانچه ریزدارو واجد ماده پایه پلی‌اتیلن‌گلیکول[۱] بوده و چند ساعت در لوله‌های از جنس پلی‌وینیل‌کلراید[۲] باقی بماند، ممکن است به دلیل تجزیه دارویی ریزدارو، کاهش چشمگیری در توانایی داروی مذکور به وقوع بپیوندد و تعیین زیست فراهمی مطلق دارو در سطح بالینی را دچار اشکال نماید (۸۷). مکانیسم احتمالی تجزیه دارو در مجاورت مواد سازنده لوله‌ها در منبع دیگر (۸۷) مورد بحث قرار گرفته است.

پس از انجام تجویز وریدی در مطالعه مورد بحث، نمونه‌گیری خون برای ارزیابی میزان GSK3191607 و ماده رادیواکتیو متصل به آن صورت گرفت تا بدینوسیله نسبت به ارزیابی فارماکوکینتیک دارو اقدام شود. نمونه‌های خون بین زمان‌های ۱۵ دقیقه پس از تجویز دارو تا ۱۳ روز بعد از تجویز دارو (۳۳۶ ساعت؛ مجموعاً ۱۸ مورد خونگیری) نمونه‌برداری شدند. در طول این مدت، افراد داوطلب به مرکز تحقیقاتی مراجعه نموده تا نمونه‌برداری خون جهت انجام آزمایش‌های فارماکوکینتیک دارویی انجام شود. همچنین برای ارزیابی میزان دفع کلیوی ماده دارویی نشاندار شده با ماده رادیو اکتیو، نمونه‌برداری ادرار صورت گرفته و متعاقباً تجزیه و تحلیل رادیو اکتیویته تام انجام گردید. نمونه‌برداری ادرار در ۲۴ ساعت نخست و ۲۴ ساعت دوم صورت گرفت. همچنین ایمنی و قابل تحمل بودن ماده تجویزی در طول انجام مطالعه مورد ارزیابی قرار داده شد (۸۶).

روش‌های به کار رفته جهت اندازه‌گیری مقدار رادیو اکتیویته مربوط به داروی نشاندار شده در ادرار، خون کامل، و نمونه‌های پلاسمای خون به طور مشروح در گزارش پژوهش مذکور (۸۶) ارائه شده است. همچنین روش اندازه‌گیری مقدار ماده GSK3191607 در پلاسمای خون با استفاده از تکنیک کروماتوگرافی مایع و متعاقباً روش اسپکترومتری جرمی شتاب‌دهنده[۳] در مطالعه مذکور شرح داده شده است. نهایتاً پژوهشگران به

---

۱ از ماده پلی‌اتیلن‌گلیکول به طور معمول به عنوان پایه بسیاری از فرمولاسیون های دارویی استفاده می‌شود. همچنین لوله‌های ساخته شده از پلی‌وینیل‌کلراید به طور معمول در تجویز مواد دارویی به بیماران استفاده می‌گردند.

2 polyvinyl chloride

3 accelerator mass spectrometry

روش کامپیوتری میزان فارماکوکینتیک داروی مورد پژوهش را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. «پیش‌بینی دوز دارو»[1] در انسان، با استفاده از پارامترهای فارماکوکینتیک به دست آمده از مطالعه ریزدارو و پارامترهای پیش بالینی کارایی دارویی[2] صورت گرفت. هدف از «پیش‌بینی دوز دارو»، پیش‌بینی رژیم مورد نیاز برای تجویز دارو به انسان به نحوی است که بتواند غلظت خونی کافی از دارو به میزان بیش از غلظت حداقل انگل‌کش را برای سه روز فراهم آورده و در عین حال غلظت مذکور در محدوده ایمن قرار داشته باشد (۸۶).

نهایتاً نتایج مطالعه ریزدارو فوق نشان داد که ترکیب مورد پژوهش نمی‌تواند با یک بار تجویز شدن اثر درمانی خود را ایجاد نماید و بر این اساس پژوهشگران تصمیم گرفتند تا ادامه کار بر روی این ترکیب دارویی را متوقف نمایند (۸۶). آنچه در مورد این مطالعه اهمیت دارد آن است که به عنوان یک نمونه نشان داد که چگونه در مرحله بسیار حیاتی تصمیم‌گیری در رابطه با ادامه یا توقف کار بر روی یک ماده دارویی، می‌توان بدون استفاده از حیوانات یا آسیب زدن به انسان، داده‌های کاملاً موثق در رابطه با تعامل دارو با بدن انسان بدست آورده و با اطمینان خوبی نسبت به اتخاذ تصمیم مقتضی اقدام نمود. از دیگر نکات مهم پژوهش حاضر این بود که انجام پژوهش و کسب اطلاعات بسیار ارزشمند، با تعداد فقط شش نفر داوطلب امکان‌پذیر شد؛ کل مرحله بالینی پژوهش در طول یک ماه پایان یافت؛ بر اساس نتایج حاصله، تصمیم بسیار مهمی در رابطه با ادامه کار بر روی ماده مذکور اتخاذ گردید؛ و نهایتاً نیز نتایج بدست آمده –هرچند نتایج منفی بودند– در ژورنالی معتبر منتشر گردیدند. ضمناً مقایسه نتایج این مطالعه با سایر روش‌ها (نظیر تعمیم دوز دارویی به روش آلومتری)، نشان داد که پیشگویی فارماکوکینتیک دارو در انسان بر پایه مطالعات ریزدارو، می‌تواند توافق بهتری با نتایج مشاهده شده از فارماکوکینتیک واقعی حاصل از داده‌های بالینی داشته باشد (۸۶).

در رابطه با تعداد اندک افراد مورد استفاده در مطالعات تجویز ریزدارو، ذکر این نکته حائز اهمیت است که به منظور کسب توان آماری[3] کافی

1 dose prediction analysis
2 in vivo efficacy preclinical parameters
3 statistical power

در این مطالعات، می‌باید از طرح‌های آماری ویژه استفاده شود تا بتوان با وجود تعداد اندک نمونه‌ها، توانایی کافی در شناخت اثر تیمار مورد استفاده را بدست آورد. همچنین طرح‌های آماری لازم است تفاوت‌های بین فردی و درون‌فردی مربوط به بافت هدف تیمار را لحاظ نمایند. مدل تصمیم‌گیری برای انتخاب افراد شرکت‌کننده در مطالعات تجویز ریزدارو و نیز اقدامات آماری مرتبط با این نوع پژوهش، در منبع دیگر (۵۷) بحث شده است.

استفاده از روش تجویز ریزدارو به منظور انجام جداگانه و همزمان مطالعات

مطالعات «تعادل جرمی»[1] و «ارزیابی زیست‌فراهمی مطلق به دنبال تجویز خوراکی دارو»[2] معمولاً در پژوهش‌های جداگانه مورد بررسی قرار می‌گیرند. در ادامه مختصری در رابطه با هر کدام از این مطالعات ارائه شده و سپس به نقش تجویز ریزدارو در انجام همزمان این مطالعات می‌پردازیم.

مطالعات تعادل جرمی

مطالعات «تعادل جرمی» که با عنوان «مطالعات C-14» نیز شناخته می‌شوند، به مطالعاتی گفته می‌شود که هدف از آن‌ها تعیین میزان جذب، متابولیسم و دفع مواد در بدن بوده و در مراحل کشف داروهای جدید استفاده می‌گردند. در مطالعات مذکور، سرعت و روش حذف مواد دارویی از بدن تعیین شده و با استفاده از آن‌ها می‌توان مقادیر در–گردش و دفع شده از مولکول‌های دارویی را مشخص نمود (۸۸). بر این اساس اهداف اصلی یک مطالعه تعادل جرمی عبارت است از (۸۱):

- تعیین تعادل جرمی مواد مرتبط با دارو به دنبال تجویز دوز دارویی،
- تعیین نسبت میان داروی اولیه و متابولیت‌های آن در جریان خون، و
- تعیین روش اصلی دفع مواد مرتبط با دارو.

---

1 mass balance studies
2 assessment of absolute oral bioavailability

«تعیین تعادل جرمی مواد مرتبط با دارو به دنبال تجویز دوز دارویی» عبارت است از تعیین تعادل بین میزان داروی تجویز شده و نیز مواد مرتبط با دارو که از بدن انسان دفع شده‌اند. منظور از «دفع» عمدتاً دفع از طریق مدفوع و ادرار است که همچنین می‌تواند در مواردی شامل دفع از طریق هوای بازدم و عرق نیز باشد. به عنوان مثال اگر صد مولکول دارویی به یک فرد تجویز کنیم، انتظار داریم که پس از مدت مشخص معادل ۱۰۰ مولکول مرتبط با ماده دارویی اولیه از بدن فرد مذکور دفع شده و قابل اندازه‌گیری باشد. با این حال باید توجه داشت که روشهای اندازه‌گیری استفاده شده توسط بشر، به دلیل خطای ذاتی که در آن‌ها وجود دارد هرگز قادر به ردیابی و جمع‌آوری ۱۰۰ مولکول دفعی مذکور نمی‌باشند. بر این اساس به طور معمول چنانچه بیش از ۹۰ درصد ملکول‌های تجویز شده نهایتاً قابل جمع‌آوری باشند، گفته می‌شود که بازیابی مولکول‌ها تقریباً کامل انجام شده است. مقدار بیش از ۹۰ درصد در اینجا به عنوان مقدار رفرنس نامیده می‌شود.

محاسبه تعادل جرمی نیازمند استفاده از روش‌های بسیار دقیق اندازه‌گیری مواد مرتبط با دارو در ضایعات دفع شده از بدن انسان می‌باشد. با توجه به اینکه برخی از مواد دفعی اساساً در وهله‌ی اول ناشناخته بوده و درکی از ساختار آن‌ها وجود ندارد، روشهای نوآورانه‌ای برای شناسایی مواد پیشنهاد شده است. یکی از روش‌های مذکور نشاندار کردن مولکول دارویی با کربن ۱۴ است (۸۱). به عنوان مثال برای مطالعه تعادل جرمی می‌توان میزان کل رادیواکتیویته ماده تجویز شده به فرد را با میزان کل رادیواکتیویته تمامی مواد دفعی جمع‌آوری شده از فرد مقایسه کرده و بر این اساس به محاسبه تعادل جرمی ماده مورد نظر پرداخت. با توجه به اینکه اندازه‌گیری میزان رادیواکتیویته مواد کاملاً مستقل از ساختار شیمیایی آن‌ها است، لذا اندازه‌گیری رادیواکتیویته کلی یک ماده را می‌توان به عنوان مجموع ماده اصلی و تمام متابولیتهای آن قلمداد کرد.

مطالعات ارزیابی زیست‌فراهمی مطلق به دنبال تجویز خوراکی دارو

یکی از بهترین روش‌های «ارزیابی زیست‌فراهمی مطلق به دنبال تجویز خوراکی دارو»، بدین صورت است که ابتدا دوز فارماکولوژیک داروی غیر نشان‌دار به صورت خوراکی به سوژه آزمودنی تجویز شده و سپس ریزداروی همان ماده که با عنصر رادیو اکتیو نشاندار شده است، به صورت وریدی به همان آزمودنی تجویز می‌گردد (۸۸). مبانی علمی و مزایای تعیین زیست فراهمی خوراکی مطلق به روش مذکور در منابع دیگر (۸۹، ۹۰؛ ارجاع شده در ۸۸) مورد بحث قرار گرفته است.

تلفیق دو روش توسط تجویز ریزدارو

در پژوهشی که در سال ۲۰۱۳ انجام گردید (۸۸) نشان داده شد که در صورت استفاده از روش تجویز ریزدارو، می‌توان هر دو نوع مطالعه فوق‌الذکر را به صورت همزمان در یک پژوهش به انجام رساند. مطالعه مذکور بر روی شش نفر مرد سالم انجام شد. افراد به مدت حداقل ۸ ساعت پیش از دریافت دوز دارویی ناشتا بودند. در روز مطالعه، ابتدا دوز ۲۰ میلی گرمی از داروی توفوگلیفلوزین[1] را به شکل نوشیدنی از راه خوراکی دریافت نموده و ۴۵ دقیقه بعد از آن، مقدار یک‌دهم میلی گرم (دوز ریزدارو) از توفوگلیفلوزین نشاندار شده را به صورت تجویز وریدی با سرعت ثابت در ظرف ۱۵ دقیقه دریافت کردند (۸۸). روش تجویز داخل وریدی ریزداروی یک داروی نشاندار شده با ایزوتوپ رادیواکتیو، پس از تجویز دوز خوراکی از داروی مذکور –که با ماده رادیو اکتیو نشاندار نشده بود– به نام «ردیابی دوگانه»[2] نیز شناخته می‌شود. نمونه‌برداری‌های بعمل آمده در پژوهش مذکور بدین صورت انجام گردید:

- برداشت نمونه خون به میزان ۴ سی‌سی پیش از تجویز دوز خوراکی، و ۲۲ مرتبه دیگر در خلال ۱۶۸ ساعت پس از تجویز دوز خوراکی دارو.
- برداشت نمونه ادرار پیش از تجویز دوز خوراکی دارو، و پنج مرتبه نمونه‌گیری در خلال روز اول پس از تجویز دارو، و سپس نمونه‌برداری هر روز یک بار تا ۱۶۸ ساعت بعد از تجویز دارو.

---

1 tofogliflozin
2 double-tracer approach

افـرادی کـه در مطالعـه وارد شـده بودنـد، پیـش از آغـاز مطالعـه مـورد معاینـه کامـل بالینـی قـرار گرفتـه و ایـن معاینـات در طـول مطالعـه نیـز ادامـه پیـدا کـرد. برخـی از معاینـات مذکـور عبـارت بودنـد از: بررسـی علایـم حیاتـی و الکتروکاردیوگـراف بـا ۱۲ انشـقاق، معاینـات فیزیکـی، و همچنیـن تسـت‌های ایمنـی آزمایشـگاهی (۸۸). نتایـج بررسـی‌های بعمـل آمـده در پژوهـش مذکـور نشـان داد کـه بـا اسـتفاده از روش تجویـز ریـزدارو و ردیابـی دوگانـه می‌تـوان عـلاوه بـر مطالعـات تعـادل جرمـی و ارزیابـی زیسـت‌فراهمی مطلـق، چندیـن بررسـی دیگـر را نیـز بـه طـور همزمـان بـر روی داوطلبـان سـالم انجـام داد که از آن جملـه می‌تـوان بـه ارزیابـی میـزان متابولیت‌هـای اصلـی دارویـی در گـردش خـون سیسـتمیک، و میـزان مشـارکت تصفیـه کلیـوی در تصفیـه تـام داروی توفوگلیفلوزیـن اشـاره نمـود (۸۸).

الگوهـای قابـل اسـتفاده در سـایر انـواع مطالعـات تجویـز ریـزدارو

در ادامـه مطلـب، برخـی دیگـر از انـواع تحقیقاتـی کـه بـا اسـتفاده از روش تجویـز ریـزدارو انجـام شـده‌اند، بـه اختصـار مـورد بررسـی قـرار داده می‌شـوند تـا پژوهشـگران حسـب شـباهت مطالعـه مـورد نظـر خـود بـا یکـی از پژوهشـهای عنـوان شـده، بتواننـد الگـوی مناسـبی بـرای طراحـی مطالعـه خـود بدسـت آورند.

در زمینـه **روانشناسـی**، اثـرات اسـتفاده از روش تجویـز ریـزدارو در تجویـز بالینـی داروهـای روانشناسـی و برخـی مزایـا و معایـب اسـتفاده از ایـن روش در مطالعـه‌ای (۹۱) بررسـی شـده اسـت. بـه عنـوان مثـال در پژوهشـی کـه توسـط چنـد مرکـز دانشـگاهی مهـم انگلسـتان انجـام شـد، اثـرات مـاده توهـم‌زای LSD[1] بـر ادراک زمانـی در ۴۸ نفـر فـرد سـالم بـه سـن ۵۵ تـا ۷۵ سـال بـا اسـتفاده از یـک مطالعـه ریـزدارو ارزیابـی گردیـد (۹۲).

در زمینـه **تربیت‌بدنـی**، اثـر تجویـز اریتروپوئیتیـن انسـانی نوترکیـب[2] بـر حداکثـر جـذب اکسـیژن در خـون[3] ورزشـکاران، توسـط یـک مطالعـه ریـزدارو بررسـی شـده اسـت (۹۳).

---

1 lysergic acid diethylamide
2 recombinant human erythropoietin
3 maximal oxygen uptake ($V_{O_2}max$)

در زمینه **سرطان‌شناسی**، از روش تجویز ریزدارو به عنوان یک روش پیشگویی پاسخ بیماران دچار لوسمی میلوئید حاد به روش درمانی استاندارد، استفاده شده است. روش درمانی استاندارد در این سرطان بر پایه استفاده از شیمی درمانی با داروهای تخریب‌کننده DNA سلولی (سیتارابین[1] و ایدا روبیسین[2]) می‌باشد. با این حال داروهای مذکور در برخی افراد به ویژه در افراد مسن، نسبتاً ناکارآمد بوده و مسمومیت‌های جدی ایجاد می‌نمایند. با استفاده از روش تجویز ریزدارو می‌توان دوز بسیار اندکی از ماده درمانی را به فرد تجویز نموده و اثرات خاصی را بررسی نمود و مشخص کرد که آیا تجویز دوز بالاتر برای این فرد ایمن است؟ مطالعات بعمل آمده نشان داده که روش تجویز ریزدارو می‌تواند روش مفیدی برای پیشگویی پاسخ بیمار به روش درمانی بوده و این امر می‌تواند مدیریت درمانی بیماران دچار لوسمی میلوئید حاد را بهبود بخشد. همچنین این روش می‌تواند موارد مرگ و میر و ابتلاء به عوارض جانبی ناخواسته که ممکن است به دلیل اثرات داروهای مذکور رخ دهند، را کاهش دهد (۹۴). به عنوان مثالی دیگر از کاربرد روش تجویز ریزدارو در مطالعات سرطان‌شناسی، می‌توان به داروهایی که بر پایه پلاتینیوم ساخته شده‌اند، اشاره نمود. داروهای مذکور –نظیر سیس‌پلاتین[3]، کربوپلاتین[4]، و اوگزالی‌پلاتین[5]– که عموماً به منظور شیمی‌درمانی استفاده می‌شوند، همواره موفق عمل نکرده و برخی افراد نسبت به آن‌ها مقاومت نشان می‌دهند. پیشگویی احتمال بروز مقاومت در افراد با استفاده از روش‌های ژنومیک، موضوعی چالش برانگیز می‌باشد؛ چراکه در این رابطه صدها ژن ممکن است دخالت داشته باشند. در پژوهشی از تجویز ریزدارو به داوطلبین انسانی برای تعیین پروتکل درمانی و جمع‌آوری اطلاعات اولیه در رابطه با قدرت پیشگویی ریزدارو در رابطه با احتمال بروز مقاومت دارویی استفاده شد. نکته جالب توجه این بود که نیمه عمر پلاسمایی داروی کربوپلاتین متصل به کربن ۱۴ که به روش ریزدارو تجویز شده بود، با فارماکوکینتیک دوز درمانی دارو همخوانی داشت. در مطالعه ریزدارو مذکور هیچگونه علائم مسمومیت مرتبط با تجویز دارو در بیماران مشاهده

1 cytarabine
2 idarubicin
3 cisplatin
4 carboplatin
5 oxaliplatin

نشـد و بـه بیانـی دیگـر، امـکان پیش‌بینـی اثـرات دارو –بـدون اینکـه بیمـار در معـرض دوز بـالای آن قـرار گرفتـه و عـوارض نامطلـوب نشـان دهـد– فراهـم گردیـد (۹۵). در مطالعـه دیگـری نیـز از روش تجویـز ریـزدارو بـه عنـوان یـک «اقـدام تشـخیصی» بـرای تعییـن اینکـه بیمـاران دچـار سـرطان مثانـه ممکـن اسـت بـه کـدام داروی شـیمی‌درمانی پاسـخ بهتـری نشـان دهنـد، اسـتفاده شـده اسـت (۹۶).

در زمینـه **بیماریهـای عفونـی**، از روش تجویـز ریـزدارو در راه یافت درمان هپاتیـت–C اسـتفاده شـده اسـت (۹۷). در پژوهـش مذکـور، مـاده ITMN-8187 بـه صـورت ریـزدارو بـه افـراد تجویـز شـده و بررسـی فارماکوکینتیـک ریـزداروی مذکـور نشـان داد کـه تفـاوت بیـن فـردی اندکـی در مـورد فارماکوکینتیـک ایـن دارو وجـود داشـته، جـذب خوراکـی آن در انسـان طولانـی بـوده و کینتیـک حـذف اول[1] مـاده مذکـور بـا تجویـز روزی یـک بـار دارو تطابـق دارد (۹۷).

در زمینـه **فارماکولـوژی**، اضافـه بـر مـوارد پیـش گفتـه، از روش تجویـز ریـزدارو بـرای بررسـی تغییـرات احتمالـی در متابولیسـم داروهـا در طـول مراحـل مختلـف زندگـی (بـه طـور ویـژه گلوکورونیداسـیون و سولفاسـیون) اسـتفاده شـده اسـت. بـرای ایـن منظـور، داروی اسـتامینوفن نشـاندار شـده بـا کربـن شـماره ۱۴، بـه ۵۰ نـوزاد و کـودک پذیـرش شـده دربخـش مراقبت‌هـای ویـژه بیمارسـتان بـه صـورت یـک تـک دوز خوراکـی ریـزدارو تجویـز گردیـد. افـراد مذکـور هـر شـش سـاعت یکبـار دوز درمانـی اسـتامینوفن را بـه صـورت وریـدی دریافـت می‌نمودنـد. در نتیجـه ایـن پژوهـش مشـخص شـد کـه بـا اسـتفاده از روش تجویـز ریـزدارو بـه روش نشـاندار کـردن بـا کربـن ۱۴، می‌تـوان اثـرات سـن بـر متابولیسـم داروی اسـتامینوفن تجویـز شـده بـه روش خوراکـی را در پلاسـما و ادرار تعییـن کـرد. نتیجـه مطالعـه مذکـور نشـان داد کـه روش تجویـز ریـزدارو در کـودکان بـرای بررسـی اثـر سـن بـر متابولیسـم دارویـی، روشـی کـم خطـر و بـا کمتریـن میـزان دشـواری‌های تکنیکـی اسـت (۹۸). در مطالعـه‌ای دیگـر، از تجویـز ریـزدارو بـه روش تجویـز همزمـان چندیـن دارو بـه یـک فـرد (تجویـز کاسِـت)[2] بـه منظـور بررسـی فارماکوکینتیـک دو داروی نویـن

1 first-order elimination kinetics

۲ cassette microdose strategy: روش تجویز دوز کاست (cassette dosing) تکنیکی است که در مطالعات اولیه کشف داروهای جدید از آن استفاده می‌شود. در این تکنیک چندین داروی مختلف همزمان به یک سوژه تحقیق (معمولاً حیوانات آزمایشگاهی؛ یا در مطالعات ریزدارو: به

مهارکننـده آروماتـاز[1] اسـتفاده شـد. در مطالعـه مذکـور داروهـای مـورد بررسـی بـه صـورت خوراکـی و داخـل وریـدی بـه شـش فـرد سـالم تجویـز گردیـد (۹۹). روش تجویـز ریـزدارو در مطالعـه‌ای دیگـر (۱۰۰) موجـب شـد کـه پیـش از وارد شـدن بـه فـاز یـک کارآزمایـی بالینـی، پژوهشـگران متوجـه شـوند کـه داروی مـورد بررسـی –برخـلاف انتظـار– در بـدن انسـان بـه غلظـت کمتـری نسـبت بـه غلظـت ایجـاد شـده در بـدن موش‌هـا و سـگ‌ها می‌رسـد. بـه نظـر می‌رسـد کـه ایـن موضـوع بـه دلیـل متابولیسـم متفـاوت آلدهیـد اکسـیداز[2] و اثـر آن بـر بیوترانسفورماسـیون داروی مـورد بررسـی در انسـان بـوده اسـت.

روش‌های تصویربرداری غیر تهاجمی

از روش‌هـای تصویربـرداری تشـخیصی غیـر تهاجمـی نظیـر مـوارد زیـر می‌تـوان بـرای مشـاهده درون بـدن انسـان اسـتفاده کـرد:

- رادیوگرافی[3]،
- سی‌تی اسکن[4]،
- تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)،
- تصویر برداری رزونانس مغناطیسی کاربردی (fMRI)،
- طیف سنجی رزونانس مغناطیسی (MRS)[5]
- توموگرافی گسیل پوزیترون (PET)،
- مقطع‌نگاری رایانه‌ای تک‌فوتونی (SPECT)
- بررسی میکروسکوپی درون‌تنی[6]،

انسان) تجویز می گردد.

1 aromatase inhibitors
2 aldehyde oxidase metabolism
3 radiography
4 CT-Scan
5 magnetic resonance spectroscopy (MRS)
6 intravital microscopy

- روش تصویربرداری طیفی قطبی ارتوگونال[1]،
- بررسی میکروسکوپی نوری–صوتی[2]،
- طیف سنجی جرمی شتاب دهنده،
- تصویربرداری DTI[3]،
- مگنتوانسفالوگرافی (MEG)[4]
- سیگنال‌های دیداری مرتبط با وقایع درون‌تنی (EROS)[5]
- اولتراسونوگرافی، و
- تصویربرداری هسته‌ای.

استفاده از روش‌های مذکور موجب کسب اطلاعات بسیار دقیق از ساختارها و عملکردهای داخلی بدن انسان شده و نیاز به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی را در بسیاری از تحقیقات کاهش داده یا کلاً برطرف می‌نمایند. نقطه قوت این تکنیک‌ها به ویژه در مواردی است که استفاده از حیوانات به عنوان مدل انسانی امکان‌پذیر نمی‌باشد. مثلاً به دلیل تفاوت‌های متعدد ساختاری و عملکردی مغز حیوانات و انسان، استفاده از حیوانات در بررسی مغز انسان یا بیماری‌های مرتبط با ساختارهای مغزی انسان مفید واقع نمی‌شود. در اینجا، نقش این روش‌های تصویربرداری در پیشبرد دانش بسیار واضح می‌باشد (۶۰). از طرف دیگر دقت این روش‌ها تا حدی زیاد است که در برخی موارد می‌توان با استفاده از آنها تک‌تک سلول‌های بدن را مورد بررسی قرار داد (۱، ۲). روش‌های استفاده از داوطلبان برای انجام پژوهش بر روی مغز انسان در مقاله دیگری (۱۰۱) مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

تکنیک تصویربرداری MRI از اوایل دهه ۹۰ میلادی به عنوان یک روش اصلی در تحقیقات نقشه‌برداری مغز مطرح شد؛ چرا که این امر نیاز

1 orthogonal polarization spectral (OPS) imaging
2 photoacoustic microscopy
3 diffusion tensor imaging (DTI)
4 magnetoencephalography
5 event-related optical signals

به تجویز دارو یا انجام جراحی بر روی افراد نداشته، یا موجب قرارگیری افراد در معرض اشعه یونیزان نمی‌شود. از طرف دیگر باید توجه داشت که به دلیل تفاوت‌های فراوان مغز انسان و حیوانات، استفاده از حیوانات در بسیاری از تحقیقات مربوط به مغز انسان امکان‌پذیر نمی‌باشد. با استفاده از تکنیک تصویربرداری MRI می‌توان مطالعات مهمی را بر روی افراد داوطلب به انجام رساند. چنانچه این تکنیک با روش‌های دیگر همراه شود، حتی می‌توان موقعیت دقیق فعالیت‌های خاص مغزی را تعیین نمود (۱). با این حال باید توجه داشت که نتایج اندازه‌گیری شده با روش MRI معمولاً به واسطه نویزهای حاصل از منابع مختلف ممکن است مخدوش گردند، لذا می‌باید از روندهای آماری (۱۰۲) به منظور استخراج سیگنالهای مطلوب استفاده شود. با استفاده از MRI می‌توان فعالیت مغزی را با تصاویری که به رنگ‌های مختلف کدگذاری شده و میزان شدت فعالیت را در قسمتهای مختلف مغز نشان می‌دهند، ارائه کرد. روش MRI قادر است فعالیت مغز را با دقت در حد میلی‌متر ارائه نماید. ثبت فعالیت مغزی بر پایه روش‌های نشانه‌گذاری اسپین شریانی[1] و MRI انتشاری[2] مقدور می‌باشد (۱۰۳). در روش مذکور، اسپین ملکول‌های آب موجود در خون در هنگام جریان یافتن در مغز علامت گذاری می‌شود و از آرایش انتشار مولکول‌های آب در مغز برای ایجاد کنتراست در تصاویر MRI استفاده می‌گردد (۱۰۳).

تصویر برداری رزونانس مغناطیسی کاربردی[3] (fMRI) به منظور ارزیابی فعالیت مغز با استفاده از تشخیص تغییرات مرتبط با جریان خون صورت می‌گیرد. تکنیک مذکور بر پایه ارتباط بین جریان خون مغزی و فعالیت نورونی عمل می‌کند. در حقیقت زمانی که یک ناحیه از مغز در حال فعالیت است، جریان خون به این ناحیه نیز افزایش پیدا می‌کند. در یک شکل از fMRI، از کنتراست مربوط به میزان اکسیژن خون[4] استفاده می‌شود. در این روش، فعالیت عصبی مغز یا طناب نخاعی به وسیله تصویربرداری از تغییر در میزان جریان خون این اعضاء ارزیابی می‌شود.

1 arterial spin labeling
2 diffusion MRI
3 functional magnetic resonance imaging
4 blood-oxygen-level dependent (BOLD) contrast

تغییر در میزان جریان خون که به پاسخ همودینامیک[1] نیز معروف است، بستگی به میزان انرژی مورد استفاده توسط سلول‌های عصبی دارد (۱۰۳). برای کسب اطلاعات بیشتر در رابطه با fMRI می‌توان به کتب مربوطه (۱۰۴، ۱۰۵) که اصول و روشهای fMRI را از سطح بسیار ساده تا پیشرفته ارائه نموده‌اند، مراجعه کرد. همچنین دوره آموزشی رایگان مربوط به fMRI که توسط دانشگاه جانز هاپکینز و دانشگاه کلرادو به صورت اینترنتی و از طریق آدرس زیر برگزار می‌شود، نیز می‌توانند اطلاعات مفیدی در این رابطه فراهم نماید:

https://www.coursera.org/learn/functional-mri

روش بررسی میکروسکوپی درون‌تنی یک نوع روش مطالعه میکروسکوپی است که اجازه می‌دهد فرآیندهای بیولوژیک درون بدن موجودات زنده را با رزولوشن بالا مشاهده کرد. در این روش می‌توان تک تک سلولهای بافت را به تنهایی رویت نمود. به عنوان مثال با استفاده از روش بررسی میکروسکوپی درون‌تنی امکان مشاهده مستقیم و بلادرنگ[2] رگ‌های بدن موجود زنده در مقیاس سلولی وجود دارد. در این رابطه رگ‌های تومورها، ناحیه‌ای بسیار حساس از نظر انتقال دارو به تومور و انجام درمان‌های ایمونوتراپی[3] و ضد آنژیوژنز[4] هستند. لذا بررسی وضعیت سلول‌های رگ‌های توموری می‌تواند موجب درک بهتری از فرایند رشد تومورها و ارزیابی روش‌های پیشنهادی درمانی برای مبارزه با تومورها شود. هر چند این روش در مواردی در حیوانات آزمایشگاهی به کار رفته بود، در مطالعه‌ای (۱۰۶) که اخیراً انجام شده، امکان پذیری انجام این

1 hemodynamic response
2 real-time
3 immunotherapy
4 antiangiogenesis

روش در انسان‌هایی که دچار بیماری تومور بدخیم هستند، ارائه گردیده است. نتایج این مطالعه نشان داد که در مقایسه با مدل‌های پیش بالینی رگ‌های توموری، رگ‌های بیماران انسانی فاقد سازمان‌یافتگی بوده، پیچ خورده هستند و تقریباً ۵۰ درصد از آن‌ها کمکی به جریان خون نمی‌کنند. از طرف دیگر قطر رگ‌های توموری در انسان بزرگتر از مقادیر پیشگویی شده توسط مطالعات میکروسکوپی درون تنی به عمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی یا مطالعات ایمونوهیستوشیمی به عمل آمده بر روی رگ‌های توموری حیوانات بود. این مطالعه نشان داد که تصویربرداری بلادرنگ میکروسکوپی از داخل تومورهای انسان، امکان پذیر بوده و اجازه می‌دهد که ویژگی‌های مربوط به ریزمحیط تومور[1] انسانی بهتر شناسایی شوند (۱۰۶). روش بررسی میکروسکوپی درون‌تنی برای بررسی ۱۸ نفر بیمار دچار بیماری سلولهای داسی شکل هموزیگوس[2] در منابع (۱۰۷) دیگر ارائه شده است.

روش تصویربرداری طیفی قطبی ارتوگونال، یک تکنیک بالینی نسبتاً جدید برای مشاهده جریان خون مویرگی در اعضای سطحی[3] و اعضای داخلی بدن انسان می‌باشد. با این روش به طور مثال می‌توان از عروق خونی بسیار ریز در بافت‌هایی نظیر بستر ناخن یا لب، تصویر تهیه کرد. به طور خلاصه در این روش از یک منبع نوری که نور قطبیده شده خطی با طول موج ۵۵۰ نانومتر را منتشر می‌کند، استفاده می‌شود. طول موج مذکور، طول موج نقطه ایزوسبستیک[4] مولکولهای هموگلوبین خون می‌باشد (۱۰۸). سپس نور بازتاب شده از گلبول‌های قرمز خون (که نسبت به نور تابیده شده به این گلبول‌ها زاویه ۹۰ درجه دارد) توسط دستگاهی دریافت شده و ثبت می‌شود. با این روش نورهای ناشی از بازتاب مستقیم حذف می‌گردند. نور غیر قطبی شده حاصله، تصویری از جریان خون مویرگی (حرکت گلبول‌های قرمز خون) را بر روی یک نمایشگر نشان می‌دهد. تصویر حاصل به گونه‌ای است که به نظر

1 tumour microenvironment
2 homozygous sickle cell disease
3 microcirculation of organ surfaces
۴ Isosbestic point: نقطه ایزوسبتیک، طول موج خاصی از نور است که میزان جذب نوری کلی یک ماده مورد آزمون در این طول موج به دنبال بروز واکنش شیمیایی یا تغییر فیزیکی، تغییر می‌کند (۱۰۸).

می‌رسد منبع نوری دقیقاً در پشت بافت هدف قرار داده شده است. روش مذکور دقت بسیار بالایی داشته و اعتبار آن مورد تایید قرار گرفته است. این روش حتی در مواردی که هماتوکریت خون بسیار پایین می‌باشد، نتایج مناسبی را ارائه داده است (۱۰۸).

مقایسه روش تصویربرداری طیفی قطبی ارتوگونال با روش تصویربرداری میکروسکوپی درون تنی در پژوهشی نشان داد که روش تصویربرداری طیفی قطبی ارتوگونال می‌تواند به عنوان یک تکنیک قدرتمند در مطالعه جریان خون مویرگی انسان به کار برده شود؛ چرا که می‌توان آن را در اعضای داخلی بدن انسان نیز استفاده کرد (۱۰۹).

به تازگی تلاش‌هایی در تحقیقات زیست‌پزشکی صورت گرفته تا بتوان انواع روش‌های تصویربرداری میکروسکوپی که مکمل یکدیگر می‌باشند را در یک مجموعه واحد جمع‌آوری کرد. بدین نحو می‌توان نگرشی جامع از فیزیولوژی بافتهای زنده به دست آورد (۱۱۰). در این زمینه، با تلفیق تکنیک‌های به کار رفته در میکروسکوپ نوری و دانش سونوگرافی، تکنیک بررسی میکروسکوپی نوری–صوتی شکل گرفته است. در بررسی میکروسکوپی نوری–صوتی، تصویربرداری درون تنی سه بعدی از عروق مویرگی و محیط پیرامون آن‌ها با استفاده از یک ماده کنتراست درون‌زا[1] صورت می‌گیرد (۱۱۰). این روش قادر است تصویر سه بعدی از بافت‌های بیولوژیک را با رزولوشن دو میکرومتر فراهم نماید. یک ویژگی اختصاصی روش مذکور این است که دارای حساسیت نسبی صددرصد به جذب نوری می‌باشد. در این روش تنها مقدار کوچکی تغییر در ضریب جذب نوری[2] موجب همان مقدار تغییر در سیگنال نوری–صوتی می‌گردد که توسط دستگاه قابل اندازه‌گیری است (۱۱۰). در این رابطه بسیاری از مولکول‌هایی که از نظر فیزیولوژیک واجد اهمیت می‌باشند –نظیر هموگلوبین و ملانین– دارای جذب نوری ویژه بسیار قوی هستند و در نتیجه روش مذکور به طور ویژه برای مطالعه ساختار مویرگ‌های خونی و بافت ملانوم قابل استفاده است. همچنین در مطالعه‌ای نشان داده شده است که ترکیب دو روش تصویربرداری نوری–صوتی و میکروسکوپ

1 endogen
2 optical absorption coefficient

کوهرنس[1] می‌تواند به خوبی برای انجام مطالعه بر روی مویرگ‌های خونی در موجود زنده به کار گرفته شود (۱۱۰).

استفاده از پایگاه‌های داده اطلاعات افراد بیمار

سوابق الکترونیکی سلامت[2] عبارت است از مجموعه اطلاعات سلامتی و بهداشت بیماران یا یک جمعیت انسانی که به صورت نظام‌مند و در قالب اسناد الکترونیکی جمع‌آوری شده‌اند. این اطلاعات را می‌توان در بین مراکز بهداشتی مختلف به اشتراک گذاشت و برای به اشتراک گذاشتن آن‌ها معمولاً از شبکه‌های متصل به هم، سیستم‌های اطلاعات سازمانی، یا سایر روش‌های اشتراک‌گذاری اطلاعات استفاده می‌شود. مجموعه اطلاعاتی که در این روش جمع‌آوری می‌شود، شامل طیفی از اطلاعات مربوط به ویژگی‌های دموگرافیک، تاریخچه پزشکی، داروهای مصرف شده، موارد ازدیاد حساسیت بیماران به داروها، وضعیت واکسیناسیون افراد، نتایج تست‌های آزمایشگاهی، تصاویر رادیولوژی، علائم حیاتی، و اطلاعات پرداخت‌های مالی بیماران می‌باشد (۱۱۱).

هرچند هدف اصلی ایجاد سوابق الکترونیکی سلامت استفاده از این اطلاعات در موارد بالینی می‌باشد، لیکن به تازگی روند رو به رشدی از انجام پژوهش‌ها بر روی این اطلاعات دیده می‌شود. در حقیقت با استفاده از این اطلاعات می‌توان نسبت به انجام طیف وسیعی از مطالعات نظیر مطالعات اپیدمیولوژی، مطالعات مقطعی[3] در یک بیمارستان یا مرکز درمانی خاص، مطالعات طولی[4] در بین بیمارانی که در نواحی مختلف جغرافیایی پراکنده هستند، ارزیابی مجدد یافته‌های علمی قبلی، ارزیابی مدل‌های پیشگویی، و نظایر آن استفاده کرد (۱۱۲). حجم وسیع اطلاعات موجود در سوابق الکترونیکی سلامت، موجب فراهم شدن حجم نمونه بسیار بزرگی برای یک مطالعه می‌شود و بدین وسیله نتایج حاصل از این مطالعه را می‌توان به جمعیت بزرگی از بیماران تعمیم داد. در واقع این یکی از مزایای استفاده از سوابق الکترونیکی سلامت در تحقیقات می‌باشد.

1 optical coherence microscopy
2 electronic health record (HER)
3 cross-sectional studies
4 longitudinal studies

در نیمه دوم قرن بیستم به دلیل فراهم شدن بودجه‌های کافی تحقیقاتی، امکان انجام مطالعات کوهورت بر روی بیماران و پیگیری وضعیت آن‌ها در طول زمان فراهم گردید. با این حال این موضوع در قرن بیست و یکم کمابیش اهمیت خود را از دست داد و حمایت‌های مالی از این دست پژوهش‌ها کاهش پیدا کرد. از طرف دیگر میزان مشارکت افراد در این قبیل پژوهش‌ها نیز نسبت به گذشته دچار کاهش چشمگیری شد. بر این اساس انجام مطالعات کوهرت پر هزینه شده و به دلیل زمان‌بر شدن آنها، انجام این دست مطالعات با دشواری‌های زیادی مواجه گردید. این در حالی است که مطالعات صورت گرفته بر پایه سوابق الکترونیکی سلامت، هزینه کمتری داشته و به زمان کمتری برای انجام نیاز دارند. لذا هرچند جمع‌آوری اطلاعات دسته اول از بیماران ممکن است داده‌های قابل اطمینان‌تر و ارزیابی بهتری از جمعیت به عمل آورد، لیکن اجرای مطالعه بر پایه سوابق الکترونیکی سلامت، با شرایط فعلی عملی‌تر می‌باشد. در حقیقت پایگاه‌های داده سوابق الکترونیکی سلامت، روشی کم هزینه و معتبر برای دستیابی به اطلاعات ارزشمند سلامت افراد در طول زمان (اطلاعات طولی)[1] را برای گروه وسیعی از بیماران فراهم می‌سازند. باید توجه داشت که سوابق الکترونیکی سلامت صرفاً یک نسخه دیجیتالی از برگه‌های کاغذی سوابق بهداشتی نیست، بلکه در صورت استفاده از سیستم‌های اطلاعات جغرافیای[2] می‌توان اطلاعات سوابق الکترونیکی سلامت را به داده‌های مفهومی[3] مرتبط کرده و از آن‌ها برای پاسخ دادن به سوالاتی در رابطه با شبکه پیچیده علت-معلول استفاده کرد (۱۱۲). علاوه بر موارد فوق، مشخص است که استفاده از سوابق الکترونیکی سلامت در پژوهش، می‌تواند بدون نیاز به استفاده از حیوانات، اطلاعات بسیار معتبرتر و مرتبط‌تر با بهداشت انسان فراهم آورد.

نحوه طراحی سیستم سوابق الکترونیکی سلامت، آغاز به کار، عملکرد، نوع اطلاعات ذخیره شده در این سیستم‌ها، و روش تعریف پارامترهای بیولوژیک مرتبط با این سیستم‌ها، در مقالات مروری ارزشمندی (۱۱۲-۱۱۴) مورد بررسی قرار گرفته است. نحوه طراحی یک مطالعه با استفاده از اطلاعات موجود در سیستم سوابق الکترونیک سلامت، در منابع (۱۱۲-

1 longitudinal data
2 geographic information systems (GIS)
3 contextual data

۱۱۵) و نیـز روش ارزیابـی کیفیـت داده‌هـای موجـود در ایـن سیسـتم‌ها در منبـع (۱۱۶) ارائـه گردیـده اسـت. یـک منبـع بسـیار ارزشـمند کـه تمامـی مراحـل راه‌انـدازی و بکارگیـری سیسـتم سـوابق بهداشـتی الکترونیـک را از ابتـدا توضیـح داده و در ایـن زمینـه نـرم افـزار رایگانـی را ارائـه می‌نمایـد، از آدرس اینترنتـی زیـر قابـل دسـترس اسـت. در ایـن منبـع، اصـول مدیریـت سیسـتم و اسـتفاده از داده‌هـای آن بـرای امـور بالینـی و پژوهـش نیـز ارائـه گردیـده اسـت:

https://www.openehr.org

مطالعات اپیدمیولوژیک

مطالعـات اپیدمیولـوژی بـر روی جمعیت‌هـای انسـانی، مطالعـات روانشناسـی و جامعه‌شناسـی همگـی می‌تواننـد سـبب افزایـش فهـم بشـر از علـل وقـوع بیماری‌هـا و نحـوه بیماری‌زایـی آنهـا شـده و بـه تشـخیص عوامـل زمینه‌سـاز بـروز بیماری‌هـا و تعییـن بهتریـن رویکـرد پیشـگیری و درمـان در سـطح بالینـی کمـک کننـد (۱، ۶۷). بـا انجـام مطالعـات اپیدمیولـوژی بـر روی جمعیت‌هـای انسـانی می‌تـوان بـه بررسـی نقـش ژن‌هـا، شـیوه زندگـی، تغذیـه، شـغل، و نظایـر آن‌هـا در بـروز بیماریهـا در انسـان پرداخـت. ایـن مطالعـات تاکنـون نقـش بسـیار مهمـی در نجـات جـان انسـان‌ها -بـه ویـژه در برابـر سـرطان و بیماری‌هـای قلبـی- بـر عهـده داشـته‌اند (۱). در ایـن زمینـه بـه طـور مثـال می‌تـوان بـه نقـش بسـیار مهـم مطالعـات اپیدمیولـوژی در تشـخیص ارتبـاط سـرطان بـا مصـرف دخانیـات اشـاره نمـود. در دهـه ۱۹۷۰ میـلادی کـه عفونت‌هـای بسـیار نـادر و بدخیمی‌هـای جدیـد در بیمـاران رؤیـت شـد، نتایـج مطالعـات اپیدمیولـوژی نخسـتین گام را در شناسـایی بیمـاری ایـدز برداشـتند. مطالعـه قلـب فرامینگهـام کـه بیـش از ۶۰ سـال بـه طـول انجامیـده اسـت، اطلاعـات بسـیار بـا ارزشـی در رابطـه بـا علـل، روشـهای پیشـگیری، علایـم، و شـواهد بیماری‌هـای قلبـی را بـر پایـه داده‌هـای اپیدمیولـوژی فراهـم آورده اسـت (۱). برخـی از مهم‌تریـن نتایـج بـه دسـت آمـده از مطالعـه مذکـور کـه

موجب تحولات عظیمی در درک بهتر بیماری‌ها و کشف درمانهای جدید برای آن‌ها شده است، عبارتند از (۱):

- کشف ارتباط بین آپنه خواب[1] و افزایش خطر سکته قلبی،
- مشخص کردن ژن‌هایی که مرتبط با بیماری آلزایمر هستند،
- کشف این حقیقت که افزایش چربی‌های محوطه شکمی با کوچک‌شدگی و پیرشدگی مغز در افراد میانسال مرتبط است،
- تشخیص اینکه زمان بلوغ جسمی و میزان چربی در بدن زنان با ژن‌های خاص در ارتباط است،
- کشف این موضوع که چنانچه یکی از بستگان درجه اول فردی دچار فیبریلاسیون دهلیزی باشد، فرد مذکور نیز خطر بیشتری برای ابتلا به این عارضه دارد،
- کشف صدها ژن جدید که زمینه ساز بیماری‌های قلبی عمده هستند، و
- اثبات محکم این موضوع که وقوع سکته قلبی تا پیش از سن ۶۵ سال در والدین، نشان‌دهنده سه برابر افزایش احتمال بروز سکته قلبی در فرزندان آن‌ها می‌باشد.

جالب توجه اینکه اطلاعات مذکور بدون انجام هیچ آزمایشی بر روی حیوانات به دست آمده‌اند. موارد مشابه با مطالعه قلب فرامینگهام در زمینه دیابت و سایر بیماری‌های شایع نیز موجود می‌باشد (۱).

جمع‌بندی

آنگونه که مشاهده شد، روش تجویز ریزدارو –که اندکی بیش از یک دهه از کشف آن می‌گذرد– تغییرات چشمگیری در روند ساخت داروهای نوین ایجاد کرده و در همین راستا موجب کاهش وسیع در استفاده بی‌مورد از حیوانات آزمایشگاهی شده است. هرچند این روش در حال حاضر واجد برخی محدودیتها است، امید می‌رود که با ابداع تکنولوژی‌های نوین بتوان به رفع مشکلات آن اقدام نمود. برخی پیشرفت‌های تکنولوژیک قابل پیش‌بینی در طول یک دهه آینده در شاخه تجویز ریزدارو در منبع دیگر (۵۵) آورده شده است.

1 sleep apnea

فصل ۳:
استفاده از بافت‌ها، سلول‌ها و ملکول‌های آلی

مقدمه

همانگونه که در فصل نخست گفته شد، بهترین روش مطالعه فیزیولوژی و بیماری‌های انسان، بر روی خود «انسان» می‌باشد. با این حال در مواردی، استفاده از داوطلبان انسانی ممکن نبوده و لازم است روش‌های دیگری در نظر گرفته شود. یکی از این روشها، استفاده از بافت‌ها، یا سلول‌های به دست آمده از انسان یا سایر موجودات است. بسته به سؤال پژوهش، نمونه‌های مذکور را می‌توان از موجود زنده برداشت کرده یا پس از مرگ طبیعی موجود زنده اخذ نمود. همچنین نمونه‌های برداشتی ممکن است در وضعیت سالم یا بیمار باشند.

به عنوان مثال‌هایی از نمونه‌های بافتی، می‌توان به مدل‌های پوست و چشم که از بافت‌های انسانی ساخته شده و برای تست میزان تحریک‌کنندگی مواد شیمیایی یا داروهای جدید استفاده می‌شوند، اشاره نمود. این مدل‌ها در حال حاضر به طور وسیعی به جای تست‌های «ارزیابی التهاب‌زایی مواد در خرگوش»، استفاده می‌شوند. در مقایسه با مدل‌های حیوانی، نشان داده شده است که واکنش حاصل از مدل‌های ساخته شده از بافت‌های انسانی تطابق بیشتری با وقایع بدن انسان دارند. بررسی ژن‌های انسان و مقایسه آن با ژن‌های حیوانات آزمایشگاهی متداول نشان داده که هرچند تقریباً تمامی ژن‌های انسانی که با بیماری‌های خاص مرتبط می‌باشند، دارای ژنهای هم‌ساختار (ارتولوگ)[1] در ژنوم موش بزرگ آزمایشگاهی نیز هستند (۷۶٪ = ۱: ۱)، با این حال میزان تعویض مترادف[2] ژنی در آن‌ها متفاوت است. از سوی دیگر ژن‌های دخیل در ایمنی، ایجاد حساسیت شیمیایی، خنثی کردن سموم (متابولیسم سیتوکروم P۴۵۰)، و تجزیه پروتئین‌ها، فاقد ژن ارتولوگ بوده یا پلی‌مورفیسم بین گونه‌ای بسیار بالایی دارند. بر این اساس و با توجه به پیشرفت‌های تکنولوژی در زمینه ترانسکریپتومیکس[3]، پروتئومیکس[4]، ژنومیکس[5]، و فارماکوژنومیکس[6]، استفاده از بافتهای انسان اهمیت بسیار

1 orthologues
2 synonymous substitution
3 transcriptomics
4 proteomics
5 epigenomics
6 pharmacogenomics

زیادی در فهم دقیق عملکرد توالی‌های ژنی، پیدا کرده است (۱۱۷). ضمناً مشخص شده که برخی از مدل‌های برون‌تنی بافت‌های انسانی، نسبت به تحقیق بر روی حیوانات آزمایشگاهی قابلیت پیشگویی بیشتری در رابطه با پاسخهای انسان دارند (۱۱۸، ۱۱۹؛ ارجاع شده در ۱۱۷).

در رابطه با نمونه‌های سلولی، امروزه تقریباً تمام انواع سلول‌های انسانی و حیوانی را می‌توان در آزمایشگاه کشت داد. از کشت‌های سلولی که به این طریق حاصل می‌شوند، می‌توان برای مطالعات سرطان، سِپسیس، بیماری‌های کلیوی، ایدز و طیف بسیار وسیعی از انواع بیماری‌های دیگر استفاده کرد. همچنین از کشت‌های سلولی می‌توان برای آزمودن ایمنی مواد شیمیایی، تولید واکسن‌ها، و نیز در مراحل مختلف ساخت داروهای جدید استفاده نمود.

در یک روش کشت سلولی، سلول‌ها در یک ساختار سه بعدی در کنار هم قرار داده می‌شوند. در چنین شرایطی می‌توان اعضای بدن را در مقیاس بسیار کوچکی تولید کرد. چنین اعضای کوچک مقیاسی، ضمن حفظ ساختار فیزیکی و مکانیکی مشابه یک عضو سالم یا بیمار در بدن انسان، شرایط واقعی‌تری را برای تعاملات سلولی فراهم می‌نمایند.

در رویکرد دیگر می‌توان سلول‌های کشت داده شده را در تماس با یک تراشه کامپیوتری قرار داده و به این طریق بسیاری از داده‌های حاصل از پژوهش را به طور مستقیم و بلادرنگ اندازه‌گیری کرد. از روش اخیر برای مطالعه فرآیندهای بیولوژیک، روندهای بیماریزایی، و همچنین مطالعه متابولیسم داروها استفاده شده است.

در حال حاضر از مدلهای برون‌تنی (نظیر کشت سلولی، کشت بافتی، یا استفاده از مدل‌های عضوی[1]) برای شبیه‌سازی مغز و سد خونی مغزی استفاده می‌شود. از این مدلها همچنین در مطالعات مسیرهای نوروترانسمیتری، ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک اعضاء بدن، و شرایط مورفولوژیک بیماری‌های انسان (نظیر آلزایمر، پارکینسون، صرع، و بیماری هانتینگتون) و بسیاری زمینه‌های دیگر تحقیقات استفاده می‌گردد (۱). در مقیاس بسیار کوچکتر، می‌توان به جای حیوانات، از ملکول‌ها و ساختارهای آلی بسیار ریز (نظیر قسمت‌های مختلف سلول، قطعات

1 organ models

غشای سلول یا آنزیم‌های سلولی) در تحقیقات استفاده نمود (۵۱).

هر چند مدلهای فوق‌الذکر در برخی از پژوهش‌ها می‌توانند به تنهایی پاسخگوی سؤالات پژوهش بوده و داده‌های ارزشمند، با حداقل پراکندگی آماری، تکرارپذیر و معتبر را فراهم آورد، لیکن در مواردی نیز ممکن است کشت سلولی، کشت بافتی، یا استفاده از عضو مدل نتواند به تنهایی تمامیت بدن یک موجود زنده را شبیه‌سازی کند. در چنین مواردی باید حداقل سه موضوع مهم را در نظر داشت:

نخست اینکه هر پژوهش برای پاسخ به سؤال مشخصی طراحی می‌گردد و بنابراین انتظارات معینی می‌توان از آن داشت. لذا در صورتی که هدف از یک پژوهش مثلاً ارزیابی میزان سمیت کبدی یک ماده کاندید دارویی باشد، انجام تست بر روی مدل بافتی و عضوی کبد ممکن است پاسخ مناسبی برای پژوهش مذکور فراهم نماید. بر این اساس چنانچه ماده فوق از نظر سمیت کبدی، بی‌خطر تشخیص داده شد، می‌توان در پژوهش بعدی به بررسی سایر ابعاد آن پرداخت و دید بهتری از عملکرد ماده مذکور به دست آورد. نهایتاً چنانچه این ماده کاملاً ایمن تشخیص داده شود، می‌توان آن را به مرحله بعدی برده و بر روی موجودات زنده –نظیر انسان– آزمایش کرد. با این روش صرفه‌جویی بسیار زیادی در میزان استفاده از منابع حاصل شده و سرعت پژوهش‌ها افزایش می‌یابد؛ چرا که مثلاً انجام یک تست سمیت کبدی بر روی حیوانات آزمایشگاهی نیاز به استفاده از ده‌ها حیوان آزمایشگاهی داشته و ممکن است تا چند هفته به طول بیانجامد، در حالی که انجام همین تست بر روی مدل بافت کبد نه تنها نیازی به حیوانات زنده نداشته و مسائل اخلاقی بسیار کمی دارد، بلکه در مدت زمان بسیار کم –مثلاً ۲۴ ساعت– می‌توان به نتایج آن دست یافت.

البته باید توجه داشت که ارتباط دادن یافته‌های حاصل از مدلهای برون‌تنی با مدل‌هایی که بر روی حیوانات یا انسان اجرا می‌شوند، امری چالش‌برانگیز است. در حقیقت مدلهای برون‌تنی فاقد شرایط خاص درون بدن موجود زنده و تعامل یک نوع بافت یا عضو با سایر بافت‌ها و اعضاء بدن می‌باشند. برای رفع این مشکل تلاش‌های زیادی صورت گرفته که مدل‌های برون‌تنی را تا حد امکان به مدل‌های بدن موجود زنده شبیه‌تر نماید. به عنوان مثال یک تیم

از پژوهشگران در دانشگاه کرنل توانسته‌اند مویرگهای میکرونی را در قالب‌های سیلیکونی و با استفاده از ژن کلاژن بسازند. با استفاده از این مدل، می‌توان جنبه‌های مختلفی از ساختار رگ‌های خونی را بررسی کرد. در این مدل رگها توسط اندوتلیوم پیوسته پوشانده شده‌اند و اندوتلیوم مذکور متعاقب فعال شدن با سیگنال‌های بیوشیمیایی مناسب، شروع به ایجاد شاخه‌های جدید رگ می‌نماید. این امر از یک سو به پژوهشگران اجازه می‌دهد تا شبکه مویرگی مورد نظر خود را شکل داده و از سوی دیگر به عوامل بیولوژیکی اجازه می‌دهد که شکل سیستم را تغییر دهند. هرچند توانایی تغییر شکل دادن شبکه مویرگی هنوز به طور دقیق شرایط بافت زنده را شبیه‌سازی نمی‌کند، با این حال روش به کار رفته نشان داده که توانایی بالقوه برای مدل‌سازی سیستم‌های بافتی پیچیده و شبیه‌سازی عملکرد آن‌ها با استفاده از سلول‌های کشت شده وجود دارد. در حقیقت با استفاده از چنین مدلی، پژوهشگران می‌توانند دینامیک سیستم مورد نظر را با دقت زیادی بررسی کنند (۲۵).

در این زمینه نباید این موضوع را از نظر دور داشت که دانش «روشهای جایگزین حیوانات»، دانشی نسبتاً نوپا بوده و با سرعت زیادی در حال توسعه و پیشرفت است. لذا تا زمان حصول به مدل‌هایی که بتوانند شرایط بدن موجود زنده را به بهترین نحو شبیه‌سازی نمایند، می‌توان با توجه به محدودیت‌ها و قابلیت‌های هر مدل، از مدل مذکور برای دستیابی به پاسخ پژوهش‌های معین استفاده نمود.

دومین موضوع در رابطه با میزان اعتبار داده‌های حاصله است. می‌دانیم که پژوهش بر روی موجودات زنده، ممکن است دید بهتری نسبت به عملکرد یک تیمار خاص در «کلیّت» بدن موجود زنده ایجاد نماید. لیکن باید توجه داشت که هرچقدر میدان عملکرد یک تیمار بیشتر شود، میزان پارامترهای مخدوش‌گر و فاکتورهای ناخواسته مرتبط با آن نیز بیشتر خواهد شد. به عنوان مثال اگر تیماری بر روی یک مجموعه سلولی حاوی تعداد اندکی سلول از یک نوع خاص بررسی شود، و تیمار دیگری نیز بر روی یک مجموعه سلولی کاملاً مشابه اجرا گردد، به دلیل تفاوت‌های بسیار اندکی که بین دو مجموعه سلولی وجود دارد، مقایسه نتایج حاصل از آن‌ها بسیار دقیق‌تر خواهد بود. در چنین پژوهشی، معمولاً با اندکی دقت در انجام کار، پراکندگی بسیار اندکی در داده‌های

حاصله وجود داشته و نتایج بدست‌آمده اعتبار و تکرارپذیری بالایی دارند. این در حالی است که چنانچه همین تیمار بر روی بدن یک موجود زنده انجام شود، به دلیل وجود انواع بسیار زیاد سلول‌ها در بدن موجود زنده و پارامترهای بیشمار مؤثر بر فیزیولوژی بدن موجود زنده، داده‌های حاصله ممکن است الزاماً ارتباطی به تیمار اعمال شده نداشته باشند. در رابطه با عبارت «پارامترهای بیشمار مؤثر بر فیزیولوژی بدن موجود زنده»، در جمله فوق باید توجه داشت که حتی مسائل روانی نیز در این مورد نقش بسیار مهمی ایفا می‌کنند. در حقیقت کار با یک موجود زنده، هرگز مشابه کار با یک ماشین بی‌جان نیست. موجود زنده فارغ از ویژگی‌های فیزیکی ظاهری خود که گاهی عملکردی مشابه ماشین از خود نشان می‌دهد، دارای بعد روانی است که مکانیزم عملکرد آن شاید به راحتی قابل مشاهده یا اندازه‌گیری نباشد. بعد روانی موجود زنده موضوعی بسیار پیچیده بود و می‌تواند تمامی ابعاد مادی پژوهش را نیز شدیداً دستخوش تغییر کند. مثلاً ترسیدن یک موش آزمایشگاهی می‌تواند موجب افزایش چشمگیری در ضربان قلب و تعداد تنفس حیوان، و تغییرات بسیار وسیع در هورمون‌های بدن حیوان نظیر آدرنالین، کورتیکوسترون، انسولین و بسیاری موارد دیگر شود. چنانچه تیمار دیگری نیز بر روی یک موجود زنده دیگر اعمال شود و هدف مطالعه، مقایسه آثار این دو تیمار با یکدیگر باشد، ممکن است پراکندگی داده‌ها –به دلیل مسائل غیرمرتبط با اصل پژوهش– آن قدر زیاد باشد که سردرگمی عظیمی در هنگام مقایسه نتایج این دو مورد با یکدیگر حاصل شود. معمولاً نیز به همین دلیل است که پژوهشگران از چندین حیوان در هر گروه تیمار استفاده می‌کنند تا بتوانند با انجام تجزیه و تحلیل‌های آماری، فاکتورهای ناخواسته در حیوانات مختلف را کاهش داده و میزان پراکندگی و مخدوش شدن داده‌ها را به حداقل برسانند. هرچند این روش نیز در عمل با محدودیت‌های بسیاری مواجه است و در موارد زیادی قادر به ارائه نتایج مناسب نیست. به همین دلیل است که تفاوت اثر تیمار بین دو گروه معمولاً به همراه یک مقدار عددی با عنوان P بیان می‌شود. عنوان P مخفف عبارت Probability یا «احتمال» بوده و عبارت است از «میزان احتمال وقوع نتایج به دلایلی غیر از اثر تیمار اعمال شده». به عبارت دیگر عدد P نشان می‌دهد که چقدر احتمال دارد که نتایج بدست آمده به دلایلی که با تیمار ارتباطی ندارند (مثلاً ترسیدن حیوان، یا استرس ناشی از صدای هواکش!)

حاصل شده و تیمار اعمال شده (مثلاً داروی کاهش دهنده فشار خون) نقشی در حصول نتایج نداشته باشد. با این حال باید توجه داشت که این عدد صرفاً یک «احتمال» بوده و ممکن است احتمال مذکور در «دنیای واقعیت‌ها» مصداق نداشته باشد. مثلاً ممکن است در پژوهشی یک ماده جدید نامزد دارویی برای کاهش فشار خون بر روی حیوانات تست شود و مشخص شود که با احتمال بیش از ۹۵ درصد ($P<0.05$)، کاهش فشار خون به دلیل ماده کاندید دارویی رخ می‌دهد. لیکن باید توجه داشت که هرچند احتمال اینکه این اتفاق به دلیل مسائلی غیر از تیمار اصلی رخ داده باشد، کمتر از ۵ درصد است، لیکن باز هم ممکن است در دنیای واقعیت، نتایج دقیقاً به دلیل «مسائلی غیر از تیمار اصلی» رخ داده باشند!

لذا بر پایه موارد پیش گفته، انجام پژوهش بر روی موجودات زنده الزاماً نمی‌تواند دید بهتری نسبت به عملکرد یک تیمار خاص در «کلیّت» بدن موجود زنده ایجاد نماید. به عبارت دیگر، هرچقدر میدان عملکرد یک تیمار بیشتر شود، میزان فاکتورهای مخدوش‌گر مرتبط با آن نیز به همان نسبت افزایش می‌یابد.

سومین موضوع به «میزان ارتباط» نتایج حاصل از آزمایش بر روی حیوانات با آنچه در انسان اتفاق می‌افتد، مربوط است. به عنوان مثال در مورد ماده پشم شیشه، مطالعات متعددی که سالها قبل بر روی موش بزرگ آزمایشگاهی، همستر، خوکچه هندی، موش کوچک آزمایشگاهی، میمون‌ها و بابون‌ها انجام شد، هیچگونه ارتباطی بین ماده پشم شیشه و بروز سرطان نشان نداد. با این حال مطالعات بعدی بر روی انسان، نشان داد که پشم شیشه قطعاً برای انسان سرطان‌زا است. نهایتاً پس از چندین سال این موضوع رسماً توسط اداره سلامت و ایمنی کار ایالات متحده نیز تأیید گردید (۲). در تاریخ دانش داروسازی نیز نمونه‌های متعددی از داروهایی وجود دارد که در مطالعه اولیه بر روی حیوانات هیچگونه اثر نامطلوبی از خود نشان ندادند (یا دارای عوارض جانبی بسیار نادر بودند) لیکن زمانی که این داروها برای انسان استفاده شدند، موجب بروز عواقب بسیار خطرناک گردیدند. به عنوان مثال داروی تالیدومید که در اواخر دهه ۵۰ میلادی به عنوان داروی مسکن برای تجویز به زنان باردار ساخته شده بود، باعث بروز موارد زیادی از تولد نوزدان فاقد پا گردید. نکته قابل توجه در مورد این دارو آن بود که پیش از استفاده بر

روی انسان تقریباً بر روی تمام انواع حیوانات آزمایشگاهی متداول (نظیر موش کوچک آزمایشگاهی، موش بزرگ آزمایشگاهی، خرگوش، همستر، گربه، سگ، آرمادیلوس، خوکچه هندی، موش خرما و نظایر آن‌ها) تست شده بود و در تمام این تست‌ها مشخص شد که اثرات تراتوژنیسیتی ناشی از دارو، بسیار به ندرت اتفاق می‌افتد (۲). یا به عنوان مثالی دیگر، تاکنون در حدود ۹۰ نوع واکسن HIV تولید شده که در حیوانات موفق عمل کرده، لیکن در آزمون بر روی انسان شکست خورده‌اند. در مورد بیماری پارکینسون نیز چندین دارو تاکنون ساخته شده که در پریمات‌های غیر انسان و موش بزرگ آزمایشگاهی اثرات درمانی داشته‌اند، لیکن فاقد هرگونه اثر مطلوب در انسان بوده‌اند.

مواردی که در بالا ذکر شد فقط نمونه‌های مشهور از عدم انطباق نتایج بدست آمده از حیوانات با آنچه در مورد انسان اتفاق می‌افتد، بود. با این حال مثلاً در صنعت داروسازی به صورت متداول مواد جدید کاندید دارویی ساخته می‌شوند که نتایج حاصل از کارآزمایی‌های بالینی آنها بر روی انسان، تطابقی با نتایج تست آنها بر روی حیوانات آزمایشگاهی ندارند و غالباً نیز گزارشی از این موارد در سطح وسیع منتشر نمی‌گردد. لذا هرچند نهادهای نظارتی هنوز از پژوهشگران می‌خواهند که در تطابق با اصول قانونی، دارو یا ماده شیمیایی جدید را حداقل بر روی دو گونه حیوانی آزمایش کنند (۱۱۷)، با این حال، تولید کنندگان مواد دارویی و شیمیایی به این نتیجه رسیده‌اند که استفاده از روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی در مراحل اولیه ساخت داروها و مواد شیمیایی، می‌توانند به آن‌ها کمک کند تا بسیاری از مواد جدید که فاقد عملکرد مناسب بوده یا سمیت بالایی دارند را در همان مراحل اولیه تشخیص داده و هرگز از آن‌ها برای کار بر روی حیوانات یا انسان استفاده ننمایند (۱۱۷).

بر پایه سه مورد فوق، هرچند کار بر روی سلول‌ها، بافت‌ها یا اعضای مدل نمی‌تواند الزاماً مشخص‌کننده پاسخ کلیّت بدن موجود زنده به یک تیمار باشد، لیکن در حدود قابلیت‌های یک مدل خاص می‌تواند داده‌های بسیار مهمی را فراهم نماید. این داده‌ها به پژوهشگران کمک می‌کند در رابطه با نحوه ادامه پژوهش (مثلاً پژوهش بر روی انسان)، بهتر تصمیم‌گیری نمایند.

در همین راستا، بررسی‌های علم سنجی نیز نشان داده است که انتشارات علمی مربوط به استفاده از بافت‌ها یا سلول‌های انسانی در تحقیقات و آزمون‌های سم‌شناسی در سالهای اخیر به طور فزاینده‌ای افزایش یافته است (۱۱۷). در این رابطه انواع مختلف کشت‌ها -نظیر کشت سلولی، کشت کالوس، کشت بافتی، و کشت عضوی- به مقاصد مختلف استفاده شده‌اند (۵۱). در ادامه این فصل به بررسی برخی از مهمترین روشهای جایگزین کار با حیوانات آزمایشگاهی، بر پایه استفاده از بافتها، سلول‌ها و ملکول‌های آلی می‌پردازیم.

مطالعات بعد از مرگ در انسان[1]

مطالعات کالبدگشایی انسان (اُتوپسی) نقش بسیار مهمی در کشف و توصیف بیماری‌های متعدد نظیر بیماری لژیونر[2]، هپاتیت ویروسی[3]، آنمی آپلاستیک[4]، و ناهنجاری‌های جنینی ناشی از الکل[5] داشته‌اند (۱). بافت‌های اهدا شده مردگان در بانک‌های اعضای بدن نگهداری شده و قادر هستند بافتها و ارگانهای مورد نیاز تحقیقات را همراه با تاریخچه پزشکی دقیق فردی که نمونه‌ها از وی برداشته شده، در اختیار پژوهشگران قرار دهند. به عنوان مثال مرکز «منبع بافت مغز دانشگاه هاروارد»[6] که از سال ۱۹۷۸ میلادی فعالیت خود را در بیمارستان مک‌لین[7] آغاز نمود، اکنون بزرگترین بانک مغز برای امور تحقیقاتی در جهان محسوب می‌شود. در این مرکز هم اکنون بیش از ۶ هزار نمونه مغزی انسانی نگهداری می‌شود که اغلب آن‌ها از اهداکنندگانی به دست آمده‌اند که دچار بیماری‌های نورولوژیک بوده‌اند (۱). در رابطه با برداشت نمونه‌های بعد از مرگ از انسان، اصول اخلاقی مشخصی وجود دارد که لازم است مورد توجه قرار گیرند.

---

1 autopsies and post-mortem studies
2 Legionnaire's Disease
3 viral hepatitis
4 aplastic anemia
5 fetal alcohol syndrome
6 Harvard Brain Tissue Resource Center
7 McLean Hospital

مطالعات بعد از مرگ در حیوانات

استفاده عمده از لاشه‌های حیوانات در رابطه با آموزش دروسی نظیر آناتومی و جراحی می‌باشد. در رابطه با تحقیقاتی که مرتبط با انسان هستند، معمولاً روش‌های بهتری موجود بوده و این روش به ندرت می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. در رابطه با موارد آموزشی، انجمن پزشکی آمریکا تشریح حیوانات را به عنوان بخشی از سرفصل‌های آموزش دانشکده‌های پزشکی توصیه نمی‌کند. در حال حاضر نیز بسیاری از دانشکده‌های پزشکی برتر جهان نظیر دانشکده پزشکی دانشگاه هاروارد، دانشگاه ییل[1]، و دانشگاه استنفورد از حیوانات زنده برای آموزش دانشجویان استفاده نمی‌نماید و به جای آن‌ها از تکنولوژی‌های نوین و اجساد انسانی -که روش‌های بسیار بهتری برای آموزش آناتومی انسان هستند- بهره می‌برند. از سوی دیگر بسیاری از دانشکده‌های دامپزشکی - نظیر دانشکده دامپزشکی دانشگاه تافت[2] و دانشکده دامپزشکی وسترن[3] - روشهایی را یافته‌اند که به وسیله آن‌ها می‌توانند لاشه‌های حیوانات مورد نیاز را به شکل اخلاقی و مشفقانه (مثلاً استفاده از حیواناتی که به مرگ طبیعی مرده‌اند) برای کلاس‌های آناتومی تهیه نمایند. در این دانشکده‌ها، مهارت‌های جراحی بدون خاتمه دادن به زندگی حیوانات به دانشجویان آموزش داده می‌شود. برای مثال در در بیمارستان‌های این دانشکده‌ها رویدادهای مداوم «یادمان آموزشی»[4] برگزار می‌شود که مراجعین کلینیک دامپزشکی دانشگاه را تشویق و راهنمایی می‌کند تا پس از مرگ حیوان خود، کالبد آن را برای استفاده در امور علمی به دانشگاه اهدا نمایند (۱۲۰).

در رابطه با روش‌های تهیه لاشه‌های حیوانات مورد استفاده در امور آموزشی و پژوهشی باید توجه داشت که منشاء این لاشه‌ها باید از حیواناتی باشد که به مرگ طبیعی مرده یا در اثر بیماری‌های غیر مسری جان خود را از دست داده‌اند. در حقیقت، بسیاری از افراد کشتن با ترحم حیوانات (یوتانزی) را به عنوان یک روش اخلاقی برای تهیه لاشه‌های

1 Yale
2 Tufts University School of Veterinary Medicine
3 Western Health Sciences University College of Veterinary Medicine
4 Educational Memorial Programs

حیوانات قابل قبول نمی‌دانند. به عقیده این افراد، تصمیم‌گیری در رابطه با یوتانزی حیوانات ممکن است بستگی مستقیم به ذهنیت فرد عامل داشته و در این حین حیواناتی یوتانزی شوند که حقیقتاً نیازی به یوتانزی آنها وجود نداشته باشد. یوتانزی غیرضروری مثلاً ممکن است به دلیل ذهنیت خاص دامپزشک در رابطه با مدیریت یک بیماری[1] یا سوگیری فرد تصمیم‌گیرنده یوتانزی (مثلاً نیاز مبرم به یک لاشه حیوانی برای اجرای طرح پژوهشی یا برگزاری یک کلاس آموزشی) رخ دهد.

مطالعه بر روی بافتهای با منشاء انسانی

ارائه یک داروی جدید به بازار فرآیندی بسیار زمان بر و پر هزینه است. زمان مورد نیاز برای این فرآیند گاهی به ۱۰ سال و حتی بیشتر نیز رسیده و هزینه کلی ساخت یک دارو از مرحله آزمایشگاهی تا رسیدن به بالین بیماران به طور متوسط ۸۰۰ میلیون دلار برآورد می‌شود.

این امر حتی در شرایط اضطراری نیز با دشواری‌های بسیاری مواجه بوده که نمونه آن در فرآیند کشف و تولید انبوه داروی مورد نیاز برای پیشگیری و درمان بیماری (کووید-۱۹)[2] قابل مشاهده است.

یکی از مراحل طولانی و پرهزینه ساخت داروهای جدید، مرحله آزمون‌های پیش‌بالینی آنها است. بر این اساس روش‌های نوآورانه برای انجام آزمون پیش‌بالینی که بتواند فرآیند مذکور را تسریع کرده و از هزینه‌های آن کم کند، به صورت ضروری مورد نیاز می‌باشد.

---

۱ باید توجه داشت که دامپزشک هرگز نمی تواند در مورد یوتانزی حیوان واجد سرپرست تصمیم گیری نماید. ایشان لازم است با ارائه اطلاعات کافی و دقیق در رابطه با ماهیت بیماری، گزینه های درمانی، روند درمان، هزینه های مربوطه و نظایر آن، سرپرست حیوان را در جهت اتخاذ تصمیم مناسب درمانی هدایت نماید. در رابطه با سایر موارد علمی و اخلاقی مرتبط با یوتانزی به منبع (۲۲) مراجعه نمایید.

2 COVID-19

در این رابطه (۱۲۱):

- روشهایی نظیر غربال‌گری ملکولی با سرعت بالا[1] قادر به ارائه اطلاعات کافی در رابطه با اثرات مواد شیمیایی کاندید دارویی بر عملکردهای سلولی نیستند؛
- انجام آزمایش بر روی حیوانات پرهزینه است، از لحاظ اخلاقی چالش‌های زیادی به همراه دارد و ضمناً داده‌های به دست آمده از حیوانات، قدرت پیشگویی مناسبی در رابطه با انسان ندارند؛ و
- کشت‌های سلولی دو بعدی که به صورت مرسوم در مرحله آزمون‌های پیش‌بالینی استفاده می‌شوند نیز قادر به پیشگویی پاسخ حقیقی دارو در محیط سه‌بعدی درون‌تنی نمی‌باشند.

به منظور فائق آمدن بر محدودیت‌های فوق، بیوتکنولوژیست‌ها در حال توسعه روش‌های ساخت کشت‌های سلولی سه بعدی هستند. کشت‌های سلولی سه بعدی قادر به غربالگری دقیق‌تری در رابطه با مواد شیمیایی کاندید دارویی بوده و در این راه می‌توان مواد مسمومیت‌زا یا غیر مؤثر را در مراحل اولیه ساخت داروهای جدید شناسایی کرده و از مسیر پژوهش حذف نمود. همچنین روش‌های مذکور به عنوان جایگزین مناسبی برای تست‌های سم‌شناسی بر روی حیوانات مطرح می‌باشند. انواع روش‌های ساخت کشت‌های سلولی سه بعدی که در این مطالعات قابل استفاده می‌باشند، در مقاله مروری ارزشمندی (۱۲۱) ارائه گردیده است.

یکی از محدودیتهای ساختارهای بافتی سه‌بعدی در مقایسه با حیوانات زنده این است که در ساختارهای بافتی سه‌بعدی، معمولاً عروق خونی وجود ندارد و بنابراین ابعاد این ساختارها به واسطه میزان نفوذ پذیری اکسیژن و مواد غذایی از اطراف به داخل بافت محدود می‌شود. در سیستم‌های عضو-بر روی-تراشه (ادامه مطلب را ببینید) این محدودیت برطرف شده و بافت مورد استفاده در آن‌ها بسیار کوچک بوده و قابلیت پرفیوژن دارد. با این حال سیستم‌های عضو-بر روی-تراشه نیز به دلیل

1 high-throughput molecular screening

نداشتن ساختار پیچیده پارانشیمی یک عضو حجیم، دارای محدودیت‌های خاص خود می‌باشند. با وجود این محدودیت‌ها، باید توجه داشت که عرصه روشهای جایگزین در علوم زیست پزشکی عرصه بسیار نوین بوده که با سرعت بسیار زیادی در حال پیشرفت است. هر چند که روش‌های فعلی به حالت ایده آل و بسیار کامل خود نرسیده‌اند، لیکن در همین حالت فعلی قادر به جایگزینی حجم بسیار زیادی از آزمایش‌های حیوانی شده‌اند (۱۲۲) و با نرخ بسیار سریع پیشرفت این روشها، به نظر می‌رسد که در آینده نزدیک بسیاری از محدودیتهای آن‌ها نیز برطرف شود.

کشت سلولی

از کشت‌های سلولی می‌توان به جای حیوانات زنده در پژوهش استفاده کرد. به این ترتیب می‌توان برای ساخت داروهای جدید، در مراحل نخستین از روش‌های کشت سلولی برای غربالگری ترکیبات احتمالی دارویی استفاده نمود. متعاقباً فقط ترکیبات دارویی که فاقد آثار خطرناک بوده و با احتمال بیشتری ممکن است آثار مطلوب درمانی داشته باشند، به مراحل بعدی تحقیق راه می‌یابند. از کشت سلولی همچنین می‌توان برای آزمودن ایمنی یک محصول پس از تولید استفاده کرد. بدین ترتیب که با در معرض قرار دادن سلول‌ها در مقابل محصول مورد نظر می‌توان کمترین غلظت یک ماده که ممکن است موجب آسیب سلول‌ها شود را تشخیص داده و بر این اساس مشخص کرد که آیا محصول مورد نظر با سلول‌ها سازگار است یا خیر. به طور مشابه امروزه از کشت‌های سلولی (و سایر روشهای جایگزین) برای بررسی سرطان‌زایی[1]، موتاژن بودن[2] و مسمویت‌زایی تولیدمثلی[3] احتمالی محصولات جدید استفاده می‌شود. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای که با هدف بررسی اثرات سمیت سلولی[4] و سمیت ژنتیکی[5] داروی کدئین انجام شد، لاین سلول‌های سرطانی انسان به عنوان بافت مدل مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه مقدار ۱ تا ۶ میلی مول از داروی کدئین فسفات موجب بروز آپوپتوز در

1 carcinogenicity
2 mutagenicity
3 toxicity to reproduction
4 cytotoxicity
5 genotoxicity

سلول‌های راموس[1] گردید که میزان آپوپتوز بستگی به غلظت داروی مورد استفاده داشت. بررسی اثرات کدئین بر آپوپتوز سلولی در این مطالعه با استفاده از روش فلوسایتومتری و رنگ آمیزی دوگانه با آنکسین-وی[2] و یُدید پروپیدیوم[3] صورت گرفت. نتایج این پژوهش نشان داد که کدئین موجب کاهش پرولیفراسیون سلولی، القا آپوپتوز، و بروز سمیت ژنی برای سلول‌های راموس می‌شود (۱۲۳).

جدا از بحث استفاده پژوهشی، از کشت سلولی می‌توان جهت تولید واکسن‌ها، آنتی بیوتیک‌ها، یا پروتئین‌های دارای قابلیت درمانی و آنتی بادی‌های مونوکلونال استفاده کرد (۴، ۱۲۴). در این رابطه تولید واکسن‌ها توسط سلول‌هایی که از انسان یا حیوانات جدا شده اند –به جای استفاده از حیوانات زنده– موجب جایگزین شدن بخش بسیار بزرگی از مداخلات بعمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی شده است (۲۹).

کشت عضوی[4]

عملکرد بافت در موجودات زنده، بستگی مستقیم به یک ساختار سلسله مراتبی دارد که از یک تک سلول با عرض تقریباً ۱۰ میکرومتر آغاز شده و به یک زیرمجموعه عملکردی با عرض تقریباً ۱۰۰ میکرومتر تا یک میلی متر می‌رسد. این ساختار سلسله مراتبی، عملکرد عضو را از سطح یک سلول تا یک مجموعه سلولی هماهنگ نموده و به تنظیم فعالیت‌های داخل عضو و تعامل عضو با سایر اعضاء بدن می‌پردازد. در روش‌های متداول کشت بافتی دو بعدی، سلول‌ها به صورت پراکنده در کنار هم کشت داده شده و این ساختار سلسله مراتبی نادیده گرفته می‌شود (۱۲۵).

با این حال باید توجه داشت که اعضای بدن دارای ساختارهای سه‌بعدی پیچیده و بسیار سازمان یافته می‌باشند. لذا شبیه‌سازی این ساختار سه بعدی یکی از اهداف مهم روش‌های مهندسی بافت است. بر این اساس، استفاده توأمان از تکنولوژی پرینت سه‌بعدی (صفحه

1 Ramos cells apoptosis
2 annexin V
3 propidium iodide
4 organ culture

۱۴۰ را ببینید) و تکنیک‌های ساخت اجسام در ابعاد بسیار کوچک، امکان ساخت ابزارهایی که اعضای بدن را در ابعاد بسیار کوچک و به صورت سه بعدی شبیه‌سازی می‌کنند، فراهم آورده است. از این ابزارها می‌توان برای کشت دادن سه‌بعدی سلول‌ها استفاده کرد. متعاقباً می‌توان از کشت‌های سلولی مذکور برای غربال کردن مواد کاندید دارویی یا کشف روندهای بیولوژیک استفاده نمود (۱۲۶). لذا طبق تعریف، کشت‌های عضوی عبارتند از کشت‌های بافتی سه بعدی که قادرند تمام یا برخی ویژگیهای بافت‌شناختی یک عضو بدن موجود زنده را شبیه‌سازی کنند. در کشت‌های بافتی سه بعدی، سلول‌های مورد استفاده در یک ساختار سه بعدی با استفاده از داربست[1] یا ماتریکس[2] –یا در مواردی نیز بدون استفاده از داربست و ماتریکس– در موقعیت‌هایی قرار داده می‌شوند که ساختار سلسله مراتبی پیش گفته را تا حد امکان شبیه‌سازی نمایند. این کشت‌ها ممکن است از سلول‌های بنیادی تمایز یافته یا سایر انواع سلول‌ها ساخته شوند (۱۲۷). اهمیت این روش تا آن حد زیاد است که در حال حاضر آژانس ملی هوافضای آمریکا (NASA) از اعضا مصنوعی ساخته شده با روشهای مهندسی بافت به منظور ارزیابی متابولیسم مواد دارویی در فضا و محیط‌های بین سیاره‌ای استفاده می‌کند (۱۲۶).

علاوه بر شبیه‌سازی ساختار سه‌بعدی یک عضو، می‌توان شرایط یک کشت بافتی سه بعدی را به نحوی تعیین کرد که فاکتورها یا پروتئین‌هایی را که در یک بافت خاص یا تومور وجود دارد، شبیه‌سازی نماید. ترکیبات محیط خارج سلولی در این کشت‌ها به نحوی تنظیم می‌شود که ارتباطات بین سلولی مشابهِ بافت اصلی مورد نظر را شبیه‌سازی کند. در نتیجه این امر، ویژگی‌های ریخت‌شناسی و عملکردی کشت بافتی، مشابه بافت اصلی خواهد شد (۲). به عنوان مثال، در روشی که برای ایجاد مدل بافت کبد –با توجه به تکنیک‌های فوق– ارائه گردیده است (۱۲۵)، معماری ساختار کبدی در مقیاس بسیار ریز، به میزان زیادی بهبود یافته و عملکردهای فنوتیپی مدل مذکور برای چندین هفته حفظ گردید. قابلیت استفاده از این مدل با روش‌های مختلف (نظیر ارزیابی‌های پروفایل بروز ژنی، متابولیسم فاز یک/ دو، انتقال کانالیکولی،

1 scaffold
2 matrix

ترشح مواد ویژه کبدی، و حساسیت مدل به سموم کبدی) ارزیابی گردیده است. ارزیابی‌های مذکور نشان داده که این مدل بافت کبدی قادر است شبیه‌سازی بسیار خوبی از بافت کبد در بدن موجود زنده به عمل آورد. از سوی دیگر، در سیستم‌های کشت ارگانوتیپیک پیچیده، از کوفاکتورها و مکمل‌های متابولیکی افزوده شده، به منظور افزایش طول عمر سلول‌ها و حفظ قابلیت تمایز سلولی استفاده می‌شود (۱۲۷).

از مدل سه بعدی سرطان پستان به منظور بررسی مراحل اولیه بروز سرطان پستان و بررسی اقدامات درمانی بالقوه در مورد این بیماری، استفاده شده است. این مدل که از سلول‌های سالم و سرطانی انسانی استفاده می‌کند، پژوهشگران را قادر ساخته است تا به جای استفاده از موش‌های آزمایشگاهی، ویژگی‌های سرطان پستان را آنگونه که در انسان اتفاق می‌افتد، بررسی نمایند (۱۲۴).

از روش‌های مهندسی بافت نه تنها می‌توان برای ساخت نمونه‌های بافتی سالم استفاده کرد، بلکه می‌توان اختلالات ساختاری را نیز با استفاده از آنها شبیه‌سازی نمود. به عنوان مثال برای ایجاد مدل آنئوریسم عروقی می‌توان از گرفت[1] عروقی پلی‌تترا فلوئورواتیلن که با استفاده از بالن آنژیوپلاستی متسع شده است، استفاده کرد. سپس می‌توان سلول‌های خاص رگ‌های خونی انسان را بر روی این کشت داد (۱۲۸). جزئیات بیشتر در رابطه با اصول و روش‌های مهندسی بافت و تولید ساختارهای سه بعدی سلولی در منابع دیگر (۱۲۹، ۱۳۰) آورده شده است.

استفاده از داربست سنتزی

روش دیگری که به تازگی برای مدل‌سازی بافتها و اعضا، ابداع شده، عبارت از ترکیب کردن سلول‌ها یا بافت‌های یک موجود زنده با مواد سنتزی، جهت ساختن یک ارگانیسم مصنوعی (مدل) است. به عنوان مثال تیمی از پژوهشگران در دانشگاه هاروارد موفق به ساخت یک مدل با ساختار مشابه عروس دریایی با استفاده از ماده سیلیکون و سلول‌های عضله قلبی موش بزرگ آزمایشگاهی شدند (۱۳۱؛ ارجاع شده در ۲۵). زمانی که این مدل در یک میدان الکتریکی قرار داده می‌شود، شروع به

1 graft

ضربان کرده و دقیقاً مشابه یک عروس دریایی زنده شنا می‌کند. هرچند این ساختار از لحاظ ظاهری و عملکردی مشابه عروس‌دریایی است، لیکن فاقد ژنوم عروس دریایی می‌باشد. برای ساخت این مدل، پژوهشگران ابتدا نقشه قرارگیری سلول‌های بدن عروس دریایی را تهیه کرده و سپس از این نقشه برای ساخت مدل سه بعدی عروس دریایی با استفاده از عضلات قلب موش بزرگ آزمایشگاهی استفاده کردند. برای ساخت این مدل قالبی تهیه گردیده و یک لایه سلول‌های قلبی موش بزرگ آزمایشگاهی بر روی آن رشد داده شد. سپس این لایه سلولی در غلافی از سیلیکون قرار گرفت. شبکه فیبرهای عضلات قلبی به نحوی طراحی شد که دقیقاً هم جهت با فیبرهای عضلات عروس دریایی باشد. زمانی که میدان الکتریکی به سلول‌های عضلانی القا می‌شود، سلول‌ها انقباض پیدا کرده و دقیقاً مشابه ضربه‌های حرکت دهنده عروس دریایی عمل می‌کنند. سپس غلاف سیلیکونی باعث برگشت عضلات به حالت اول و قرارگیری آن‌ها در وضعیت استراحت می‌شود. هدف از تهیه مدل مذکور این بود که بتوان مدلی مشابه فعالیت پمپ‌کننده عضلات قلب را تهیه نمود. در واقع در هنگام انقباض سلول‌های قلبی موش بزرگ آزمایشگاهی در این مدل، سیگنال‌های الکتریکی مشابه موجی که در هنگام فعالیت پمپ‌کنندگی در قلب پخش می‌شود، منتشر می‌گردند (۲۵). این مدل قادر است مشکل اساسی روش‌های اکتشاف دارویی فعلی -که تغییر ساختار قلب بیمار را در نظر نمی‌گیرند- را برطرف نماید. هدف بعدی تیم مذکور این است که برای ساخت این مدل از عضلات قلب انسان استفاده کنند، تا بتوان مدلی طراحی کرد که برای تست داروهای جدید قابل استفاده باشد. یکی دیگر از کاربردهای احتمالی این پژوهش در آینده، توسعه تکنولوژی‌هایی است که بتوان از آن‌ها به عنوان بافت پیوندی در بدن انسان، به جای ضربان‌سازهای[1] فعلی، استفاده نمود (۲۵).

1 pacemakers

عضو بر روی تراشه[1]

یک نوع از مدل‌های فعلی بافتی برای استفاده در تحقیقات پزشکی عبارت از کشت سلولی سه بعدی بر روی تراشه‌های کامپیوتری است. تراشه‌های مذکور با دارا بودن سلول‌های خاص، اعضای مختلف بدن را شبیه‌سازی می‌نماید (۲). در این رابطه تا کنون مدل‌های قلب، عضله، پوست، مغز، بیضه، مغز استخوان، روده، کلیه، ریه، و کبد به شکل «سیستمهای عضو بر روی تراشه» (تراشه‌های زیستی[2]) ساخته شده‌اند (۲). برای ساخت این مدل‌ها معمولاً از کشت سلول‌های انسان استفاده می‌شود تا بدینوسیله تطابق بیشتری بین پژوهش و گونه جاندار هدف مطالعه ایجاد گردد (۲). تراشه‌های زیستی با شبیه‌سازی فیزیولوژی بدن انسان موجب افزایش قدرت پیشگویی مدل‌ها شده و به این وسیله راه را برای دستیابی به مدل‌های غیر حیوانی کاملاً مرتبط با انسان –جهت کشف داروهای جدید در صنعت داروسازی– هموار می‌نماید (۱۳۲). بر این اساس، تراشه‌های زیستی در صنایع داروسازی، بیوتکنولوژی، شیمی، و ایمنی محیطی قابل استفاده می‌باشد (۲). استفاده از این تکنولوژی کمکهای شایانی به فهم عمیق‌تر پاسخ‌های دارویی در جنسیت‌های مختلف انسان، نژادهای مختلف، و فنوتیپ‌های گوناگون بیماری‌ها نموده است (۱۳۲). اهمیت این تراشه‌های زیستی در توسعه روشهای نوین غربالگری داروها تا آنجا است که انستیتو ملی سلامت ایالات متحده[3] در طول ۵ سال مبلغ ۷۰ میلیون دلار برای پروژه‌های مرتبط[4] با تراشه‌های زیستی سرمایه‌گذاری کرده است. هدف از پروژه‌های مذکور این بود که ساختار و عملکرد اعضای بدن انسان نظیر ریه، کبد، و قلب را به طور دقیق شبیه‌سازی نموده تا از این مدل‌ها بتوان برای ارزیابی ایمنی دارویی و سایر کاربردهای مرتبط استفاده کرد. با استفاده از اتراشه‌های زیستی می‌توان ایمن بودن یا خطرناک بودن یک ترکیب تازه ساخته شده برای انسان را در شرایط بی‌خطر آزمایشگاهی بررسی کرده و در صورتی که بی‌خطر بودن ترکیب مذکور اثبات شد، آن را بر روی انسان آزمایش

---

1 organ-on-nchip

2 biochips

3 US National Institutes of Health

۴ مثلاً پروژه The Tissue Chip for Drug Screening initiative که از آدرس ذیل قابل مشاهده است: (http://ncats.nih.gov/tissue–chip.html)

نمـود (۲۵). روش اسـتفاده از نتایـج بدسـت آمـده از تراشـه‌های زیسـتی بـرای تصمیم‌گیـری در مـورد مسـائل نظارتـی و قانونـی مربـوط بـه سـمیت مـواد در جـای دیگـر (۱۳۳) مـورد بحـث قـرار گرفتـه اسـت.

عـلاوه بـر مـوارد اسـتفاده از تراشـه‌های زیسـتی در تحقیقـات زیسـت پزشـکی، مشـخص شـده کـه اسـتفاده از آن‌هـا در کنـار تکنولـوژی القـای سـلول‌های بنیادیـن پـر تـوان[1]، می‌توانـد مسـیر سـاخت بافت‌هـای قابـل پیونـد بـه انسـان را نیـز همـوار نمایـد (۲).

تکنولـوژی تراشـه‌های زیسـتی بـا عناویـن دیگـری نیـز در منابـع علمـی نـام بـرده شـده اسـت کـه برخـی از آنهـا عبارتنـد از(۲۵):

- biomedical microelectromechanical systems (Bio-MEMS)
- biological microelectromechanical systems
- lab-on-a-chip (LOC)
- micro total analysis systems (μTAS)

تراشـه‌های زیسـتی دارای محفظه‌هایـی بـا ابعـاد در حـد میکرومتـر (معـروف بـه محفظـه میکروفلوئیدیـک) هسـتند. جنـس ایـن محفظه‌هـا معمـولاً از جنـس پلیمـر انعطـاف پذیـر و شـفاف اسـت. ایـن محفظه‌هـا، کشـت‌های سـلولی (مثـلاً سـلول هپاتوسـیت یـا سـلول‌های اپیتلیـال توبولـی کلیـه) را در خـود جـای داده و پرفیـوژن مایعـات بـه صـورت دائمـی از داخـل ایـن محفظه‌هـا صـورت می‌گیـرد. تراشـه‌های زیسـتی قـادر هسـتند عملکردهـای فیزیولوژیـک بافتهـا و اعضـای بـدن را شبیه‌سـازی کننـد. بایـد توجـه داشـت کـه هـدف از سـاخت یـک تراشـه زیسـتی ایـن نیسـت کـه کل یـک عضـو زنـده شبیه‌سـازی شـود، بلکـه هـدف ایـن اسـت کـه یـک واحـد عملکـردی کوچـک از عضـو مزبـور – کـه قـادر اسـت عملکردهـای در حـد بافـت یـا عضـو مربوطـه را در ابعـاد بسـیار کوچکتـر شبیه‌سـازی کنـد– سـاخته شـده و مـورد اسـتفاده قـرار گیـرد (۲۵، ۱۳۴).

در طراحی‌هـای پیچیده‌تـر، ممکـن اسـت دو یـا تعـداد بیشـتری کانال‌هـای میکرونـی توسـط غشـاهای متخلخـل بـا یکدیگـر متصـل شـده و در هـر سـوی ایـن غشـاها یـک نـوع سـلول متفـاوت کشـت داده شـود تـا بدینوسـیله امـکان تداخـل و تعامـل بیـن بافت‌هـای مختلـف (نظیـر مـرز حائـل

1 induced pluripotent stem cell (iPSC)

بین آلوئول‌های ریه و مویرگ‌ها، یا سد خونی- مغزی) فراهم گردد. در روشی دیگر می‌توان تراشه‌های زیستی -که هر کدام دارای یک نوع سلول می‌باشند- را از طریق کانالهای پرفیوژن به یکدیگر متصل نموده و تعاملات بین انواع مختلف سلول‌های یا بافتها با یکدیگر را بررسی کرد. در سیستم‌های تراشه زیستی، امکان ایجاد نیروی فیزیکی نیز وجود دارد. نیروهای فیزیکی که به صورت معمول در این تراشه‌ها اعمال می‌شوند عبارتند از:

- مقادیر فیزیولوژیک از تنش برشی سیّال[1]،
- کشش‌های دوره‌ای؛ نظیر کشش وارد شده به غشای آلوئولی در هنگام دم و بازدم، و
- فشردگی مکانیکی

متعاقب وارد آوردن این نیروهای فیزیکی می‌توان پاسخ‌های عضوی مربوطه را مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار داد (۱۳۴). با استفاده از تراشه‌های زیستی امکان تصویربرداری بلادرنگ و با دقت[2] بالا از سلول‌ها و همچنین تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی، ژنتیکی، و فعالیت‌های متابولیک سلول‌های زنده در یک بافت واجد عملکرد و در شرایط مشابه شرایط یک عضو در بدن موجود زنده فراهم شده است (۱۳۴).

روش ساخت و استفاده از تراشه زیستی کبدی دارای جریان میکروفلوئید، برای استفاده در مطالعات فارماکولوژی و سم‌شناسی در منبع (۱۳۳) ارائه شده است. از سیستم تراشه‌های زیستی کبدی می‌توان به صورت مدار باز یا مدار بسته استفاده کرد. بدین ترتیب در معرض قرارگیری مزمن یا حاد بافتها با مواد شیمیایی مختلف قابل بررسی می‌باشند (۱۳۳). از سوی دیگر، با استفاده از تراشه‌های زیستی می‌توان حالات پاتولوژیک بافت‌ها را نیز شبیه‌سازی نموده و مدل‌های حاصله را در تحقیقات مورد استفاده قرار داد. به عنوان مثال، با استفاده از ابزار «ریه بر روی تراشه» که توسط انستیتو ویس[3] ساخته شده است، محققان توانسته اند ادم ریوی را با دقت زیادی شبیه‌سازی کنند (۲۵).

---

1 fluid shear stress
2 resolution
3 Wyss institute

با وجود دانش و نوآوری فراوانی که جهت تولید تراشه‌های زیستی به کار رفته است، هنوز چالش‌هایی در رابطه با استفاده از تراشه‌های زیستی در آزمایشگاه‌های صنعتی وجود دارد که لازم است پاسخ مناسبی برای آنها یافته شود. در منبع (۱۳۲) مراحل انتقال تکنولوژی تراشه‌های زیستی از محیط دانشگاه‌ها به دانشمندان شاغل در صنعت بررسی شده است. مقاله مذکور توسط جمعی از دانشمندان فعال در صنایع داروسازی و نیز دانشمندانی که در محیط‌های دانشگاهی فعالیت می‌کنند، نوشته شده و در حقیقت دیدگاهی مشترک در رابطه با انتقال فن‌آوری از دانشگاه به صنعت را ارائه می‌نماید.

جزئیات دقیقی در مورد سیستمهای عضو بر روی تراشه در منبع (۱۳۴) آورده شده و نحوه استفاده از این سیستم در مطالعات سرطان‌شناسی در منبع دیگر (۱۳۵) مورد بررسی قرار گرفته است.

تراشه‌های DNA [1]

از این تراشه‌ها می‌توان در مطالعات فارماکوژنتیک -که ممکن است به درمان‌های دارویی شخصی‌شده[2] در آینده بیانجامد- استفاده کرد. این تراشه‌ها در حقیقت اسلایدهای شیشه‌ای هستند که با یک سری ژن‌ها[3] یا قطعات DNA[4] پوشانده شده‌اند. یک نمونه از DNA که با رنگ فلورسنت نشاندار شده است، در برابر یک داروی جدید قرار می‌گیرد و سپس سطح تراشه شستشو می‌گردد. هنگامی که ژن‌های با DNA نمونه بر روی تراشه جفت می‌شوند، به یکدیگر چسبیده و با شستشو پاک نمی‌گردند. بر اساس رنگ مشاهده شده می‌توان دریافت که داروی مورد آزمون موجب فعال شدن یا تضعیف کدامیک از ژن‌ها شده است. از این تکنیک می‌توان جهت طراحی داروها برای یک فرد خاص استفاده کرد.

پیشرفت‌های جدید در زمینه ابداع روش‌های پروفایل ریزآرایه تظاهر کل ژنوم[5] موجب تولید حجم وسیعی از داده‌ها در رابطه با مکان ژن‌های

1 DNA chips
2 personalized drug treatment
3 array of genes
4 fragments of DNA
5 microarray whole genome expression profiling

خاص بر روی کروموزم‌ها[1] شده است. این امر همچنین امکان شناسایی ژنهای کاندید احتمالی برای داروهای خاص، و همچنین تظاهرات متفاوت ژنی –که ممکن است مثلاً با بروز الکلیسم مرتبط باشند– را فراهم آورده است (۶۰).

پرینت سه بعدی ساختارهای زیستی

پرینترهای سه بعدی، دستگاه‌هایی هستند که ذرات کوچک یک ماده خاص –نظیر پلاستیک یا فلز – را طبق یک الگوی کامپیوتری به نحوی در کنار هم قرار می‌دهند که نهایتاً یک جسم ساخته شود. پرینترهای سه بعدی امکان ساخت اشیا پیچیده‌ای را فراهم نموده‌اند که تا پیش از این و با روشهای معمول مهندسی هرگز قابل ساخت نبودند. قدرت عملکرد پرینترهای سه‌بعدی تا آن حد است که گفته شده تقریباً هر گونه شیئی را که در جهان وجود داشته یا بتوان تصور کرد، می‌توان با استفاده از پرینترهای سه بعدی ساخت. شاید به همین دلیل است که ظهور پرینترهای سه بعدی را به عنوان «انقلاب صنعتی چهارم» نامیده‌اند. هرچند در سالهای گذشته این پرینترها صرفاً محدود به امور صنعتی و دانشگاهی بودند، لیکن امروزه دسترسی به این پرینترها بسیار آسان‌تر و ارزان شده و انواع خانگی آن‌ها نیز به بازار وارد شده است.

مفهوم پرینترهای سه بعدی به تازگی در ساخت بافت زنده نیز به کار برده شده است. به این روش «پرینت زیستی سه بعدی»[2]، «پرینت سه بعدی بیولوژیک»، یا «ساخت بافت زنده مصنوعی»[3] گفته می‌شود. تکنولوژی پرینت زیستی سه بعدی با عناوین دیگری نظیر «تولید آزادانه ساختارهای بافتی سه‌بعدی»[4]، «ساخت سریع طرح اولیه»[5]، «تولید لایه لایه ساختارهای زیستی»[6] نیز نامیده شده است (۱۲۶). در این روش، ساختار بافتی در مقیاس سلول‌های تشکیل دهنده بافت برای کامپیوتر تعریف شده و مشخص می‌شود که برای ساخت هر قسمت خاص از

1 genetic loci
2 3-dimensional bioprinting (3D Bioprinting)
3 biofabrication
4 freeform biofabrication of three-dimensional tissue constructs
5 rapid prototyping
6 layered biofabrication

یک بافت (مثلاً پوست) لازم است چه سلول‌هایی دقیقاً در چه محلهایی قرار بگیرند. فایل مذکور توسط کامپیوتر خوانده شده و دستورات لازم به دستگاه پرینتر زیستی سه بعدی ارسال می‌گردد. بر این اساس پرینترهای زیستی سه بعدی که امروزه وجود دارند، قادر هستند انواع مختلف سلول‌ها را به تعداد کافی و با دقت بسیار زیاد در مکان‌های از پیش تعریف شده قرار داده و بافت مورد نظر را بسازند. در این رابطه حتی پرینتری ساخته شده که قادر است سلول‌های بنیادی جنینی انسان[1] را به نحوی با ملایمت در محل مناسب خود قرار دهد که سلول‌ها همچنان زنده مانده و قابلیت تمایز سلولی خود را حفظ نمایند (۲۵). تولید بافت‌ها با استفاده از پرینتر زیستی سه بعدی، امکان کنترل سه بعدی ساختار بافتی را فراهم می‌نماید. این امر موجب می‌شود که تعاملات سلول‌ها با یکدیگر بهبود یافته و به دنبال در معرض قرارگیری این سلول‌ها با مواد شیمیایی مورد آزمون، خواص بیوشیمیایی، ژنتیکی، و بافت‌شناسی سلول‌های مذکور تشابه زیادی با سلول‌های بدن موجود زنده داشته باشد (۱۳۶).

سرعت پرینترهای زیستی سه‌بعدی در حدی است که قادرند میلیونها سلول را ظرف چند دقیقه در قالب یک طرح برنامه ریزی شده در محل مناسب قرار دهند. هرچند این روش در حال حاضر به طور گسترده‌ای برای ساخت بافت‌های پیوندی استفاده نمی‌شود، لیکن پژوهشگران داروسازی می‌توانند بافت‌های مورد نیاز برای تست ترکیبات جدید دارویی را در مدت کوتاهی به این روش ساخته و مورد آزمون قرار دهند. مزیت این روش آن است که بسته به اینکه ترکیب دارویی مورد نظر برای کدام گونه از موجودات زنده ساخته می‌شود، می‌توان از سلول‌های همان گونه موجود زنده استفاده کرد (۲۵). مثلاً اگر قرار است دارویی برای استفاده دامپزشکی در حیوان اسب ساخته شود، می‌توان با استفاده از سلول‌های اسبی، بافت مورد نظر را ساخته و مورد آزمون قرار داد. همچنین اگر مقرر باشد ترکیب مورد نظر به دارویی برای استفاده در پزشکی انسان تبدیل شود، می‌توان از بافت‌های انسانی به این منظور استفاده نمود.

1 human embryonic stem cells

روش ساخت یک پرینتر زیستی دو بعدی (فاقد بعد ارتفاع) در سایت ذیل ارائه شده است.

https://www.instructables.com/id/DIY-BioPrinter/

جالب توجه اینکه پرینتر زیستی ارائه شده با امکانات کم و مقدار اندکی دانش و مهارت در علوم فنی قابل ساخت می‌باشد. در این روش برای نشان دادن میزان دقت پرینتر ساخته شده، از باکتری‌های اشرشیا کلی نشاندار شده با ماده فلورسنت (به جای سلول زنده) جهت نوشتن متنی خاص بر روی یک لام آزمایشگاهی استفاده شده است. باید توجه داشت که روش مذکور برای نمایش «مفهوم» پرینترهای بیولوژیک ارائه شده و با توسعه بیشتر آن می‌توان کاربردهای پژوهشی فراوانی نیز از آن بدست آورد.

در منبع دیگر روش تبدیل یک پرینتر سه‌بعدی معمولی به پرینتر زیستی سه بعدی با ارائه جزئیات فنی آن ارائه شده است:

https://3dprint.nih.gov/discover/3dpx-009853

توضیحاتی پیرامون روش مذکور در سایت انجمن مهندسین مکانیک آمریکا آورده شده (۱۳۷) و چنین نتیجه‌گیری شده است که روش ارائه شده آنقدر ساده است که حتی یک دانش‌آموز دبیرستانی نیز می‌تواند با توضیحات ارائه شده نسبت به ساخت پرینتر زیستی سه بعدی مذکور اقدام نماید (۱۳۷). ضمناً مبدع این روش آقای پروفسور فاینبرگ با ارائه ایمیل و مشخصات تماس خود برای پاسخگویی به سؤالات در رابطه با مراحل ساخت پرینتر مذکور اعلام آمادگی کرده است.

سایر الگوهای ساخت پرینتر سه‌بعدی زیستی یا بافت‌های خاص در آدرس اینترنتی زیر آورده شده است:

https://3dprint.nih.gov/users/awfeinberg/model

برخی مدل‌های شبیه‌سازی اعضاء مختلف بدن

استفاده پژوهشی از مدلهای بافتی و سلولی به جای حیوانات آزمایشگاهی به سالها قبل باز می‌گردد که در این رابطه می‌توان مثلاً به تحقیقات مایلتیک و همکاران در رابطه با اثر سمیت عوامل استنشاقی بر کشت سلول‌های قلبی ضربان‌دار اشاره نمود. در مطالعه ایشان، اثرات سمی عوامل استنشاقی به صورت تغییر در ریتم ضربان سلول‌های قلبی کشت داده شده قابل تشخیص بود (۱۳۸). با این حال، برخی ارگان‌های نظارتی برای ارائه تأییدیه تولید و فروش مواد شیمیایی و دارویی، هنوز انجام آزمونهای سنتی بر روی حیوانات را الزامی می‌دانند (۱۲۴). با توجه به اینکه حیوانات استفاده شده در رابطه با امور نظارتی مربوط به ساخت داروها و مواد جدید، بخش بزرگی از مجموع حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده در امور علمی را تشکیل می‌دهند، تلاش‌های زیادی در جهت یافتن روش‌های جایگزین در این حیطه انجام شده است (۴).

در این رابطه روش‌های جایگزین ذیل –که توسط مراجع معتبر (نظیر سازمان توسعه و همکاری‌های مشترک اقتصادی (OECD)[1] مورد اعتبار سنجی و تأیید قرار گرفته‌اند – به عنوان روش‌های جایگزین «مطلق» معرفی شده است (۱۲۴):

- آزمون ویژگی‌های خورندگی مواد (مطابق راهنمای OECD 430 و OECD 431)،
- آزمون سمیت نوری حاد یا التهاب (مطابق راهنمای OECD 432)،
- آزمون جذب پوستی (مطابق راهنمای OECD 428)، و
- روش‌های برون‌تنی برای تعیین اثرات موتاژنی بالقوه (مطابق راهنماهای OECD به شماره‌های ۴۷۱، ۴۷۳، و ۴۷۶).

در کنار روش‌های فوق، برخی روش‌هایی که موجب جایگزینی «نسبی» استفاده از حیوانات آزمایشگاهی می‌شوند عبارتند از (۱۲۴):

- آزمون غدد لنفاوی محیطی به عنوان یک روش تست ویژه حساسیت پوستی (مطابق راهنمای OECD 429)،
- روش کلاس سمی حاد[2] (مطابق راهنمای OECD 423)، و روش دوز ثابت[3] (مطابق راهنمای OECD 420) به منظور ارزیابی سمیت خوراکی حاد[4]، و
- روش آزمون غده لنفاوی موضعی موش که در حال حاضر توسط سازمان غذا و داروی آمریکا، سازمان توسعه و همکاری مشترک اقتصادی (OECD) و سایر نهادهای معتبر به عنوان روش جایگزین مستقل[5] به جای تست ایجاد حساسیت در خوکچه هندی شناخته شده است (۱۲۴).

---

1 Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)
2 acute Toxic Class Method
3 fixed dose method
4 acute oral toxicity
۵ قابل استفاده به تنهایی

پیشرفت در زمینه مدل‌های سه بعدی بافتی موجب ساخت مدل‌های اعضای داخلی بدن نظیر جفت، غدد لنفاوی، کبد و نظایر آنها شده است (۴). در ادامه برخی از روش‌های شبیه‌سازی اعضاء مختلف بدن مورد بررسی بیشتر قرار می‌گیرد. سایر انواع مدل‌های رگ‌های خونی (در ابعاد بزرگ یا مویرگی)، بافت عضلانی-اسکلتی، پوست، عضله قلبی، کبد، قرنیه، بافت‌های مربوط به اندامهای تولید مثلی، بافت چربی، روده کوچک، بافت عصبی، و کلیه در مقاله‌ای (۱۳۹) مورد بررسی قرار گرفته است و منابع مرجع مربوط به نحوه ایجاد هر یک از این مدل‌ها ارائه گردیده است.

پوست

در حال حاضر مطابق قوانین نظارتی، انجام تست‌های ارزیابی پتانسیل تحریک‌کنندگی حاد مواد شیمیایی و مواد آرایشی الزامی است. بدین وسیله می‌توان میزان خطرات احتمالی مواد شیمیایی و مواد آرایشی را پیش از ورود به بازار مصرف ارزیابی نمود. روند تغییرات ناشی از Rهای سه‌گانه سبب شده است که روش انجام این تست‌ها از روش سنتی درون‌تنی (کار بر روی حیوانات) به روش‌های برون‌تنی مدرن تبدیل شود. در این زمینه، روش‌های تست پوستی جزو روش‌هایی است که جایگزین‌های بسیار زیادی برای آن یافته شده و انجام این تست بر روی حیوانات آزمایشگاهی در مراکز علمی معتبر در حال منسوخ شدن است. به عنوان مثال میزان جذب دارویی، میزان تخریب پوستی، و میزان تحریک پوستی را می‌توان با استفاده از نمونه‌های پوست مصنوعی و مدل‌های پوست مورد ارزیابی قرار داد (۲۹).

باقی مانده‌های پوست انسان که از جراحی‌ها یا پوست به دست آمده از اجساد اهدایی تهیه شده‌اند را می‌توان برای تست اندازه‌گیری سرعت نفوذ ماده شیمیایی در پوست مورد استفاده قرار داد (۱، ۱۲۴). از روش تست کوروزیتکس[1] می‌توان برای تعیین میزان خورندگی مواد شیمیایی برای پوست استفاده نمود. این روش، جایگزین روش استفاده از خرگوش برای آزمون خورندگی مواد شیمیایی شده است. تکنولوژی اصلی به کار

1 Corrositex

رفته در کوروزیتکس بر پایه یک غشای زیستی[1] و یک سیستم تشخیص مواد شیمیایی است که در هنگام تماس با مواد بالقوه خورنده، رنگ آن تغییر می‌کند. روش سنتی تست بر روی خرگوش، به چندین هفته زمان نیاز داشته، موجب درد و رنج زیادی برای حیوانات شده، و گرانقیمت بود. این در حالی است که استفاده از کوروزیتکس موجب تسریع و کاهش هزینه‌ها در انجام این نوع تست شده است (۱۲۴) و از نظر اخلاقی بسیار قابل قبول‌تر از روشهای سنتی تست بر روی حیوانات می‌باشد.

از یک روش تست به نام پچ پوستی[2] به منظور ارزیابی احتمال بروز راش، التهاب، تورم، یا رشد غیر عادی بافتها در افراد داوطلبان استفاده شده است. برخلاف روش تست مواد خورنده (کوروزیتکس) در روش پچ پوستی، صرفاً آسیب پوستی برگشت‌پذیر به واسطه مواد التهاب‌زا ممکن است ایجاد شود (۱۲۴). ناگفته واضح است که در تمامی موارد استفاده علمی مستقیم یا غیر مستقیم از انسان یا برداشت هرگونه نمونه و مواد بیولوژیک از او، لازم است کلیه کدهای اخلاقی ناظر بر استفاده از آزمودنی انسانی رعایت گردد.

در رابطه با ارزیابی تحریک پوستی[3] باید توجه داشت موادی که موجب تحریک پوستی می‌شوند، سبب القای تغییراتی در ساختار کراتین، کلاژن، و سایر پروتئین‌های پوستی می‌گردند. با استفاده از مدل Dermal Irritection امکان بروز این پدیده بیوشیمیایی در رابطه با مواد تحریک‌کننده پوستی شبیه‌سازی می‌شود. در رابطه با تست تحریک پوستی این تست از دو بخش تشکیل شده است (۱۴۰):

۱. سوبسترای غشایی[4] دیسکی‌شکل که با کراس‌لینک کردن کوالانس[5] مخلوطی از کراتین، کلاژن و ماده نشانگر رنگی[6] ساخته شده است.

۲. یک محلول ریجنت که از شبکه ماکرومولکولی بسیار منظمی از گلوبولین‌ها و پروتئین‌ها تشکیل شده است.

---

1 bio-membrane
2 skinpatch
3 dermal irritation assay
4 membrane substrate
5 covalently crosslinking
6 indicator dye

تجویز یک ماده شیمیایی تحریک‌کننده به دیسک غشایی موجب گسیخته شدن ساختار کراتین و کلاژن و در نتیجه آزاد شدن نشانگر رنگی متصل به آن‌ها می‌شود. علاوه بر این، تحریک‌کننده‌های پوستی موجب بروز تغییر در ساختار پروتئین‌های گلبولی موجود در محلول ریجنت می‌شوند. میزان آزاد شدن رنگ و دناتوره شدن پروتئین‌ها را می‌توان با اندازه‌گیری میزان تغییر در دانسیته نوری محلول ریجنت در نور با طول موج ۴۵۰ نانومتر (OD450) تعیین کرد. مشابه روش اندازه‌گیری تحریک‌کنندگی قرنیه که در صفحه ۱۵۶ ذکر شده، در اینجا نیز با مقایسه نتایج حاصل از اندازه‌گیری دانسیته نوری ریجنت و مقایسه آن با دانسیته نوری حاصل از مواد شیمیایی تحریک‌کننده شناخته شده، می‌توان مقیاس تحریک‌کنندگی پوستی ماده مورد آزمون را به دست آورد (۱۴۰).

یکی دیگر از روش‌های ارزیابی تحریک‌کنندگی پوستی مواد شیمیایی شامل استفاده از مدل برون‌تنی اپیدرم بازسازی شده پوست انسان (RhE)[1] می‌باشد. مدل RhE در حقیقت یک اپیدرم مصنوعی است که قادر به شبیه‌سازی ساختار پوست انسان بوده و می‌توان از آن برای شناسایی مواد شیمیایی تحریک‌کننده پوست استفاده کرد. این مدل به طور ویژه در آزمون مواد آرایشی و ترکیبات پزشکی موضعی حائز اهمیت می‌باشد. در مدل مذکور که توصیف دقیق آن در منبع (۱۴۱) آورده شده است، پوست بازسازی شده دارای یک لایه اپیدرمی متشکل از سلول‌های کراتینوسیت و ملانوسیت بود که بر روی یک لایه درمی متشکل از سلول‌های کلاژن و فیبروبلاست قرار گرفته‌اند (۱۲۴، ۱۴۱). در این مدل، کراتینوسیت‌های طبیعی انسان به شکلی در کنار هم قرار داده می‌شوند که یک اپیدرم چند لایه را تشکیل دهند. در قسمت فوقانی مدل مذکور، لایه شاخی[2] قرار داشته که وضعیت طبیعی سد دفاعی پوستی در مقابل نفوذ مواد شیمیایی را شبیه‌سازی می‌کند (۱۴۲). نتایج مطالعات نشان داده که ۹۳/۴۵ درصد از سلول‌های کشت داده شده در این مدل پوستی تا ۱۱ روز زنده مانده و رشد مناسبی داشتند. همچنین انجام انواع تست‌های رنگ آمیزی سلولی نظیر هماتوکسیلین ائوزین (H&E) و تست‌های ایمونوهیستوشیمی[3] با استفاده از نشانگر آنتی بادی (سیتوکراتین-۱۰)[4] بر

1 reconstructed human epidermis (RhE) , reconstituted human epidermis (RHE)
2 stratum corneum
3 immunohistochemical examinations
4 cytokeratin-10 antibody marker

روی سلول‌های مدل مذکور امکان پذیر بود (۱۴۱). جالب توجه اینکه فیزیولوژی پوستی مدل‌های RhE ساخته شده در کشورهای اروپایی و آمریکایی تفاوت زیادی نسبت به پوست مردمان آسیای جنوب شرقی دارد. بر این اساس پروژه‌ای در کشور اندونزی به منظور ساخت مدل مذکور با استفاده از کراتینوسیت‌ها، ملانوسیت‌ها، و فیبروبلاست‌های به دست آمده از مردم اندونزی انجام گردید. مدل مذکور نشان داد که استفاده اختصاصی از سلول‌های مختص مردمان یک ناحیه جغرافیایی خاص، به نحو بهتری می‌تواند آناتومی و عملکرد فیزیولوژی پوست مردمان آن ناحیه را برای پژوهش‌ها شبیه‌سازی نماید (۱۴۱). برخی مدل‌های RhEs موفق به گذراندن تست‌های اعتبارسنجی آزمایشگاه مرجع اتحادیه اروپا شده و به دستورالعمل‌های معتبر بین‌المللی نیز راه یافته‌اند. به عنوان مثال، در راهنمای شماره ۴۳۹ سازمان توسعه و همکاری مشترک اقتصادی (OECD)، روش انجام تست التهاب پوستی به صورت برون‌تنی با استفاده از اپیدرم پوست انسان[1] ارائه شده است (۱۲۴، ۱۴۳) که می‌توان این روش را به عنوان جایگزین تست التهاب پوستی خرگوش[2] مورد استفاده قرار داد (۱۲۴). این روش هم‌اکنون حتی در کشورهایی نظیر چین (که قوانین نسبتاً سهل‌گیرانه‌ای در رابطه با کار با حیوانات آزمایشگاهی دارند) نیز به طور وسیع مورد استفاده است (۱۴۴). در منبع (۱۴۲) نحوه ساخت یکی از این مدل‌ها بر اساس دستورالعمل شماره ۴۳۹ سازمان توسعه و همکاری مشترک اقتصادی ارائه شده است. نتایج ارزیابی‌ها نشان داد که مدل مذکور واجد حساسیت ۱۰۰ درصد، اختصاصیت ۷۰ درصد و دقت ۸۵ درصد در مطالعات اعتبارسنجی بین المللی می‌باشد. بر این اساس، مدل مذکور –به عنوان یک مدل پوستی ارگانوتایپیک[3]– می‌تواند برای ارزیابی تحریک‌کنندگی پوست به واسطه مواد شیمیایی استفاده شود. همچنین این مدل می‌تواند احتمال بروز التهاب و خورندگی پوستی ناشی از مواد مختلف را ارزیابی نماید (۱۲۴، ۱۴۲).

---

1 in vitro skin irritation: reconstructed human epidermis test method

2 Draize rabbit skin irritation test

۳ organotypical skin models: وضعیت ارگانوتایپیک منظور حالتی است که بافت در خارج از بدن موجود زنده همان روند رشد و زندگی را طی کند که در داخل بدن موجود زنده به طور معمول طی می‌نماید.

در رابطه با بررسی میزان جذب مواد شیمیایی توسط پوست، از روش‌های متعدد کشت سلولی -که توسط ارگان‌های معتبر نظیر OECD مورد تأیید قرار گرفته‌اند- استفاده شده است. یکی از این روش‌ها، تست سمیت نوری جذب رنگ قرمز[1] است. در این تست برای ارزیابی میزان خواص سمیت نوری یک ماده شیمیایی، سلول‌های 3T3 در معرض ماده شیمیایی مذکور (با یا بدون حضور نور) قرار گرفته و میزان زنده‌مانی آن‌ها بررسی می‌شود. در روش تست سمیت سلولی در حضور رنگ قرمز خنثی[2]، احتمال بروز مسمومیت سلولی به واسطه یک ماده شیمیایی خاص بررسی می‌شود (۱۲۴).

در رابطه با ارزیابی بروز حساسیت پوستی[3] بواسطه مواد شیمیایی مختلف -به ویژه محصولات آرایشی- تاکنون روش‌های جایگزین مختلفی طراحی شده است. باور عمومی پژوهشگران بر این است که با توجه به پیچیدگی فرآیند حساسیت پوستی و درماتیت تماسی آلرژیک[4]، «یک» روش جایگزین به تنهایی نمی‌تواند پاسخگوی تمام سوالات مربوط به آن و پیش‌بینی میزان توان یک ماده شیمیایی یا داروی جدید در ایجاد حساسیت پوستی باشد. در پژوهشی (۱۴۵) میزان دقت انواع روش‌های جایگزین در تعیین احتمال حساسیت‌زایی یک ماده و قدرت حساسیت‌زایی احتمالی آن، مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به گستردگی استفاده از روش‌های ارزیابی حساسیت پوستی در تحقیقات و تولید مواد دارویی، این موضوع به طور مجزا در صفحه ۱۴۵ مورد بررسی قرار گرفته است.

در رابطه با اندازه‌گیری میزان نفوذ داروهای قطبی[5] و غیر قطبی[6] از طریق پوست، از فیلم‌های کیتوزان[7] به عنوان جایگزینی برای RhE و حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود (۶۰). فیلم‌های کیتوزان جهت شبیه‌سازی عبور[8] داروهای ۵-فلورو یوراسیل[9] و ایندومتاسین[10] از لایه‌های

1 neutral red uptake phototoxicity test
2 neutral red cytotoxicity
3 skin sensitisation
4 allergic contact dermatitis
5 polar drugs
6 non polar drugs
7 chitosan films
8 flux
9 5-fluorouracil (5-FU)
10 indomethacin

اپیدرم پوست رت، خرگوش و جسد انسان، ساخته شده‌اند. نتایج مطالعات نشان داده است که وضعیت عبور داروهای مذکور از غشاء کیتوزان با نتایج بدست آمده از عبور داروها از اپیدرم بازسازی شده رت، خرگوش، و انسان قابل مقایسه بود. همچنین داده‌های آماری نشان داد که تغییر در غلظت کیتوزان، غلظت عامل ایجادکننده کراس‌لینک[1]، و مدت زمان کراس‌لینک شدن می‌تواند میزان عبور داروهای مورد آزمون از عرض غشاء کیتوزان را به نحو چشمگیری تغییر دهد. بدین ترتیب می‌توان با دستکاری پارامترهای فوق، غشایی را طراحی نمود که بهترین میزان تطابق با جاندار گونه هدف آزمایش را داشته باشد (۶۰). به تازگی از فیلم‌های کیتوزان به منظور بررسی ساز و کار انتقال موضعی چندین عصاره گیاهی استفاده شده است تا بدین طریق بتوان فعالیت ضد میکروبی آن‌ها را علیه پاتوژنهای پیرامون محوطه دهانی بررسی کرد. در مجموع این بررسی‌ها نشان می‌دهد که فیلم‌های کیتوزان دارای قابلیت جایگزینی ورقه‌های پوستی انسان و حیوانات را به منظور استفاده در مطالعات برون‌تنی اولیه[2] در رابطه با نفوذ پذیری داروها[3] دارند (۶۰).

مجاری هوایی و برونش‌ها

اپیتلیوم مجرای هوایی که به روش‌های مهندسی بافت ساخته شده است، امروزه به عنوان یک روش جایگزین بسیار مهم برای پژوهشگران، صنعت، و مراجع قانونی نظارتی تبدیل شده است. به عنوان مثال پژوهشگران از مدل‌های ریه برون‌تنی به منظور کشف داروهای جدید یا مطالعات پاتوفیزیولوژیک استفاده می‌کنند؛ در صنعت کارخانجات تنباکو و مواد شیمیایی از مدل‌های مذکور به منظور انجام تست‌های سمیت برای محصولاتشان استفاده می‌نمایند؛ و مراجع قانونی نظارتی از این روش به منظور کنترل کیفیت هوا و اطمینان از استانداردهای مربوط به خودروها و سایر دستگاه‌های آلاینده محیط زیست استفاده می‌نمایند. بر این اساس در کنار مدل‌های سه بعدی بافت ریه که به روش کشت سلولی قابل ساخت می‌باشند، چندین روش مهندسی بافت که بر پایه ایجاد یک سطح تبادل هوا–مایع[4] می‌باشند نیز به صورت تجاری فراهم شده‌اند (۱۲۲).

---

1 Crosslinking
2 preliminary in vitro
3 permeation studies
4 air-liquid interface

جزئیات روش ساخت و نگهداری مدل مهندسی بافت مخاط برونش انسان که می‌تواند برای مطالعات پایه فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی مورد استفاده قرار گیرد در منبع دیگر (۱۴۶) توصیف شده است. در مدل مذکور، اپیتلیوم کاملاً تمایز یافته و مژه‌های واجد عملکرد وجود دارد. همچنین مدل مذکور واجد ترشحات مخاطی بوده و در میان رشته‌های کلاژن تیپ ۱ آن، فیبروبلاست‌های زیر اپیتلیومی موجود است. ساخت مدل مذکور حدود ۲ هفته به طول انجامیده و نحوه اطمینان از ساخت موفقیت‌آمیز مدل در منبع (۱۴۶) بیان گردیده است. این مدل پس از ساخته شدن تا مدت ۴ هفته قابل نگهداری و استفاده در تحقیقات است. البته با افزایش مدت نگهداری مدل، تمایز سلول‌های بافتی به نحوی پیش می‌رود که فنوتیپ مدل از نظر فیزیولوژیک شباهت بیشتری به بافت داخل بدن موجود زنده پیدا می‌کند. ضمناً با گذشت زمان، ماتریکس خارج سلولی نیز دچار تغییر شکل شده و پروتئین‌هایی نظیر کلاژن تیپ ۳، کلاژن تیپ ۴، و فیبرونکتین[1] را در خود ایجاد می‌نماید. مدل مذکور به نحوی طراحی شده که ویژگی‌های اساسی آناتومیک و فیزیولوژیک دیواره مجرای هوایی را شبیه‌سازی نموده و لذا برای طیف وسیعی از مطالعات شامل مطالعات مربوط به تغییر شکل مجرای هوایی، گذر مواد از عرض اپیتلیوم، و بررسی تعاملات سلول‌های التهابی با غشای مخاطی، مناسب می‌باشد (۱۴۶).

با استفاده از مدل شبیه‌ساز مجرای هوایی انسان که واجد فعالیت Nrf2 reporter می‌باشد می‌توان مواد شیمیایی و اکسیدان‌های واکنش‌گر در هوای تنفسی را شناسایی نمود. بررسی ۱۲ ماده شیمیایی مرجع، دود کامل تنباکو، و بخار سیگار الکترونیکی با استفاده از این مدل نشان داد که مدل مذکور می‌تواند با حساسیت بسیار بالایی وجود مواد شیمیایی الکتروفیل یا مخلوط‌های پیچیده نظیر دود کامل تنباکو را شناسایی کند (۱۴۷).

مدل عملکردی ریه انسان که به صورت عضو بر روی تراشه ساخته شده است، قادر به شبیه‌سازی فضای تبادل آلوئولی- مویرگی می‌باشد. با استفاده از این مدل می‌توان پاسخ‌های پیچیده عضوی به باکتری‌ها و سیتوکین‌های التهابی را که در فضای آلوئولی رخ می‌دهد، شبیه‌سازی نمود. استفاده از این مدل در مطالعات نانوتوکسیکولوژی نشان داد که تنش

1 fibronectin

مکانیکی دوره‌ای -که در اثر باز و بسته شدن آلوئول‌های ریه در هنگام دم و بازدم رخ می‌دهد- موجب تشدید پاسخ‌های التهابی و سمیتی ریه به نانوذرات می‌شود. مدل مذکور در حین شبیه‌سازی ساختار سلولی عضو بر روی تراشه کامپیوتری، فعالیت مکانیکی آن را نیز شبیه‌سازی می‌کند (۱۴۸).

دستگاه گوارش

در هنگام ساخت داروهای جدید، لازم است میزان جذب دارو از مسیر دستگاه گوارش بررسی شده و موادی که جذب گوارشی مناسبی ندارند، در همان مراحل اولیه شناسایی گردند. فرآیند مذکور که معمولاً بر روی حیوانات انجام می‌شود، بسیار طولانی و پرهزینه بوده و به تعداد زیادی حیوان آزمایشگاهی نیاز دارد. در یک روش جایگزین، برای انجام تست گذر پذیری مواد از روده، از کشت سلول‌های سرطان روده[1] به صورت تک لایه بر روی یک ساختار حمایت‌کننده از جنس پلی‌کربنات یا پلی‌کربنات پوشیده شده با کلاژن، استفاده شده است (۱۲۴).

همچنین برای پیش‌بینی مسمومیت دارویی، نفوذپذیری دارو از دستگاه گوارش و ارزیابی متابولیسم داروها می‌توان از مدل بافت سه بعدی روده کوچک که از سلول‌های فیبروبلاست روده‌ای انسان و انتروسیت‌های انسانی ساخته شده است، استفاده کرد. در این روش میزان سمیت ماده با استفاده از مقاومت الکتریکی عرض اپیتلیالی[2] و آزمون نشت رنگ زرد لوسیفر[3] مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. زیست فراهمی یا عبور دارو از عرض مدل روده با استفاده از روش کروماتوگرافی مایع- طیف سنجی جرمی بررسی می‌شود. فعالیت متابولیکی مدل روده با استفاده از سوبستراهای اختصاصی و متابولیت‌های شناخته شده قابل ارزیابی می‌باشد. استفاده از این مدل برای بررسی ۱۶ مورد دارو از دستجات مختلف دارویی و مقایسه نتایج حاصله با داده‌های مربوط به همین داروها که از مطالعات انسانی بدست آمده‌اند، نشان داد که مدل مذکور قادر است میزان نفوذپذیری دارو را با حساسیت ۱۰۰ درصد، اختصاصیت ۸۹ درصد و دقت ۹۴ درصد ارائه

1 Colon cancer
2 Transepithelial electrical resistance
3 Lucifer Yellow leakage assay

دهـد (۱۴۹). یـک روش سـاخت مـدل سـه بعـدی از روده کوچـک کـه بتوانـد پویایـی محیـط ریـز روده انسـان را شبیه‌سـازی کنـد در منبـع دیگـر (۱۵۰) آورده شـده اسـت. بـرای کشـت سـلول‌های اولیـه اپیتلیـوم روده کوچـک می‌تـوان از رشـته‌های کلاژن نـوع-۱ بـه عنـوان ماتریکـس خـارج سـلولی اسـتفاده کـرده و مـدل بافتـی برون‌تنـی از روده کوچـک را بـر اسـاس آن فراهـم نمـود (۱۵۱).

غشاهای مخاطی

امـروزه روش تسـت برون‌تنـی غشـای کوریوآلانتوئیـک تخـم مـرغ[1] بـه عنـوان جایگزیـن تسـت دریـز التهـاب چشـمی خرگـوش[2] اسـتفاده می‌شـود. روش مذکـور قـادر اسـت تغییـرات عروقـی چشـم خرگـوش را در غشـای کوریوآلانتوئیـک شبیه‌سـازی نمایـد. بـا توجـه بـه اینکـه اپیتلیـوم چشـم و واژن از لحـاظ حساسـیت مشـابه بـا یکدیگـر تلقـی می‌شـوند، از روش مذکـور می‌تـوان بـرای ارزیابـی قابلیـت التهاب‌زایـی فرمولاسـیون‌های داروی تهیـه شـده بـرای اسـتفاده واژینـال، نیـز اسـتفاده کـرد. در ایـن روش تخـم مرغ‌هـای بـارور بـه مـدت ۹ روز در انکوباتـور قـرار داده شـد و سـپس بـاز می‌شـوند. مـاده شـیمیایی مـورد نظـر بـرای آزمـون بـر روی غشـای کوریوآلانتوئیـک تخـم مـرغ تجویـز شـده و اثـرات التهاب‌زایـی آن (نظیـر تجزیـه[3]، خونریـزی، و انعقـاد) مـورد بررسـی قـرار می‌گیرنـد. سـپس بـر اسـاس عـوارض رؤیـت شـده، میـزان التهاب‌زایـی مـاده شـیمیایی امتیازدهـی می‌گـردد. نتایـج بررسـی ۱۱ مـورد فرمولاسـیون واژینـال نشـان داد کـه ایـن روش قـادر اسـت بـر اسـاس غلظـت مـاده مـورد اسـتفاده، میـزان التهاب‌زایـی آن را بـا دقـت زیـادی تعییـن کنـد (۱۴۹).

از سـلول‌های اپیتلیـوم مخـاط دهـان بـه منظـور انجـام تسـت سـازگاری زیسـتی -کـه در مطالعـات دندانپزشـکی واجـد اهمیـت بسـیار زیـادی اسـت- اسـتفاده شـده اسـت. ایـن روش جایگزیـن کـه امیدهـای زیـادی را ایجـاد کـرده، امـروز بـه صـورت تجـاری نیـز قابـل دسـترس می‌باشـد. از ایـن روش

1 Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane (HET-CAM in vitro assay)

۲ Draize Rabbit Eye Test: این روش در قدیم به منظور ارزیابی قابلیت التهاب‌زایی مواد شیمیایی صورت می‌گرفت.

3 lysis

برای آزمون چسب‌های باندینگ دندانپزشکی[1]، سیم‌های ارتودنسی[2]، و رزین‌های کامپوزیت دندانی[3] استفاده می‌شود (۱۲۲). در رابطه با ارزیابی سمیت احتمالی چسب‌های ارتودنسی، از مدل برون‌تنی سه بعدی ساخته شده از اپیتلیوم مخاط دهان انسان (RHOE)[4] استفاده شده است (۱۵۲). مدل RHOE به کار رفته در این تحقیق توسط شرکت Skinethic ساخته شده و به طور خلاصه عبارت است از: کشت سلولی چند لایه متشکل از نیم سانتی متر مربع مخاط دهانی بر روی یک سوبسترای پلی‌کربنات سوراخ دار که از نظر شیمیایی خنثی می‌باشد. برای ساخت لایه مخاطی از کراتینوسیت‌های تغییر شکل یافته انسانی –مشتق شده از کارسینومای سلول‌های سنگفرشی مخاط دهان (لاین سلولی TR۱۴۶) – استفاده می‌شود. از این سلول‌ها برای ساخت بافت اپیتلیالی فاقد لایه شاخی استفاده می‌گردد که در دید میکروسکوپی مشابه مخاط دهان می‌باشد. مدل برون‌تنی مذکور بدون استفاده از آنتی بیوتیک‌ها و ضد قارچ‌ها تهیه گردیده و ایمنی بیولوژیک آن کنترل می‌شود (۱۵۲، ۱۵۳). می‌توان عدم وجود DNA ویروسی در مدل را با انجام آزمون PCR تایید کرد. ضمناً عدم وجود مایکوپلاسما در این مدل با روش رنگ آمیزی Hoechst مورد بررسی قرار می‌گیرد (۱۵۳). محیط کشت مورد استفاده در پژوهش مذکور (۱۵۲) بر پایه محیط MCDB-153 بود که مقدار مشخصی انسولین به آن اضافه گردید (۱۵۲).

برای ارزیابی سمیت احتمالی چسب‌های ارتودنسی با استفاده از مدل RHOE در پژوهش مذکور (۱۵۳)، به طور خلاصه پرایمرهای چسب‌های مورد بررسی به صورت سطحی بر روی مدل سه بعدی کشت سلولی تجویز شده و سپس کشت سلولی تثبیت (فیکس) گردید. آنگاه بلوک‌های تثبیت شده کشت سلولی، برش خورده و نمونه‌های آن برای بررسی توسط میکروسکوپ نوری و میکروسکوپ الکترونی رنگ‌آمیزی شد. سمیت مواد مورد آزمون با بررسی تغییرات مورفولوژیک قابل رؤیت توسط میکروسکوپ نوری و میکروسکوپ الکترونی ارزیابی گردید. ارزیابی میزان سمیت سلولی مواد مورد آزمون با اندازه‌گیری میزان فعالیت لاکتات

1 bonding adhesives
2 orthodontic wires
3 dental composite resins
4 in vitro three-dimensional reconstructed human oral epithelium

دهیدروژناز صورت گرفت. در پژوهش مذکور از سیم مسی و تریتون به عنوان کنترل مثبت استفاده شده و کشت سلولی طبیعی به عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد (۱۵۲). پژوهش مذکور نشان داد که مدل به کار رفته می‌تواند مدل قابل اعتماد و با ارزشی در بررسی سمیت مواد به دنبال تجویز موضعی آن‌ها باشد. نتایج پژوهش مذکور بر روی مدل RHOE نشان داد که این مدل می‌تواند مدل قابل اعتماد و با ارزشی در بررسی سمیت مواد به دنبال تجویز موضعی آن‌ها باشد.

از مدل مشابه مورد فوق جهت بررسی اثرات سمیت سلولی سیم‌های ارتودنسی مستعمل استفاده گردید (۱۵۳). نتایج این پژوهش نشان داد که مدل اپیتلیوم مخاط دهان انسانی می‌تواند روشی کمّی، قابل تکرار، و پایا برای ارزیابی برون‌تنی مواد ارتودنسی باشد (۱۵۳). از مدل مذکور همچنین برای مقایسه سمیت و کاهش زنده‌مانی سلول‌های قرار گرفته در معرض روش‌های مختلف اتصال سیم‌های ارتودنسی (نقطه جوش، لیزر، لحیم‌کاری با نقره) استفاده شده است. در این بررسی‌ها، تکه‌های مختلفی از هر یک از انواع سیم‌های ارتوپدی متصل شده به هر یک از روشهای فوق‌الذکر در میان مدل کشت سلول قرار گرفت و پس از ۲۴ ساعت، نمونه‌های حاصل از محیط کشت سلولی با رنگ آمیزی هماتوکسیلین–ائوزین آماده‌سازی گردید. سپس نمونه‌ها با میکروسکوپ نوری بررسی گردید. میزان سمیت هر یک از مواد مورد آزمون با ارزیابی تغییرات مورفولوژیک سلول‌ها انجام شد و میزان سمیت هر یک از روشهای اتصال سیمهای ارتوپدی برای محیط کشت، به صورت خفیف، متوسط و شدید دسته‌بندی گردید. همچنین محیط کشت سلولی با استفاده از آزمون دی‌فنیل تترازولیوم بروماید[1] جهت بررسی کمّی میزان زنده‌مانی سلول‌ها، مورد بررسی قرار داده شد (۱۵۴).

محرم‌زاده و همکاران از مدل کشت بافتی مخاط دهان انسان برای ارزیابی سمیت کامپوزیت‌های دندانی استفاده کردند (۱۵۵). برای ساخت مدل مذکور از کشت سلول‌های کراتینوسیت مخاط دهان انسان (لاین TR146) بر روی لایه ساخته شده از فیبروبلاست‌های دهانی استفاده شد. فیبروبلاست‌های دهانی مذکور بر روی داربست متخلخل کلاژن–

1 3- (4,5-dimethylthiazol-2-yl) 2,5-diphenyl tetrazolium bromide

گلیکوزآمینوگلیکان-کیتوزان[1] که توسط ماتریژل[2] پوشانده شده بود، کشت داده شده بودند. جزئیات بیشتر در رابطه با نحوه ساخت این مدل در منبع مربوطه (۱۵۶) آورده شده است.

بیماری‌های پیرامون دندانی[3]

با استفاده از روشهای کشت سلولی می‌توان تحقیقات مربوط به بیماری‌های پیرامون دندانی را بر پایه مطالعات رفتارهای التهابی سلول[4] و متابولیسم استخوانی[5] به انجام رساند. بر این اساس روش‌های جایگزین مذکور نه تنها کمک شایانی به مطالعه مکانیسم‌های مولکولی پاتوژنیک مؤثر در بیماریهای پیرامون دندانی می‌کند، بلکه برای کشف روش‌های درمانی جدید -که می‌توان با استفاده از آن‌ها بیماری را سریعتر تشخیص داده و با روشهای پیشرفته‌تر درمان کرد- مفید واقع می‌شوند (۱۵۷).

ارزیابی تحریک چشمی[6]

تحریک‌شدگی قرنیه در اثر مواد شیمیایی، مربوط به توانایی این مواد در دناتوره کردن و تجزیه پروتئین‌های قرنیه می‌باشد. سیستم تست Irritection نیز بر این اساس طراحی شده که بتواند بروز این پدیده بیوشیمیایی را در رابطه با مواد شیمیایی تحریک‌کننده، شبیه‌سازی نماید. در رابطه با تست تحریک چشمی، این تست از دو بخش اصلی تشکیل شده است (۱۴۰):

۱. یک محلول ریجنت[7]؛ که تشکیل شده از پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها، لیپیدها و مواد با وزن مولکولی کم که با یکدیگر پیوسته و یک شبکه ماکرومولکولی پیچیده را تشکیل می دهند.

---

1 Collagen-Glycosaminoglycan-Chitosan porous scaffold
2 Matrigel
3 periodontal diseases
4 inflammatory cell behavior
5 bone metabolism
6 ocular irritation assay
7 reagent

۲. یک دیسک غشایی[1]؛ که اجازه می‌دهد مقدار کنترل شده از ماده مورد آزمون به محلول ریجنت[2] برسد.

در صورتی که ماده مورد آزمون خواص تحریک‌کنندگی داشته باشد، مخلوط شدن کنترل‌شده مواد مورد آزمون و ریجنت در هنگام انجام تست، موجب دناتوره شدن پروتئین‌ها و تجزیه شدن شبکه ماکرومولکولی پیچیده می‌شود. تغییر در ساختار پروتئین‌ها که به واسطه ماده مورد آزمون ایجاد شده است، را می‌توان سریعاً با ارزیابی میزان کدورت محلول ریجنت (دانسیته نوری در مجاورت نور با طول موج ۴۰۵ نانومتر)[3] به روش کمّی اندازه‌گیری نمود. همچنین با اندازه‌گیری دانسیته نوری مخلوط ریجنت و ماده مورد آزمون، و مقایسه آن با دانسیته نوری مواد شیمیایی شناخته شده و دارای اثرات تحریک‌کننده برای یک بافت مشخص، می‌توان مقیاس تحریک‌کنندگی[4] ماده مورد آزمون را به دست آورد. مشخص شده است که «مقیاس تحریک‌کنندگی» یک ماده، مستقیماً با قدرت تحریک‌کنندگی قرنیه‌ای آن ماده در ارتباط می‌باشد (۱۴۰).

با استفاده از سیستم تست Irritection می‌توان میزان تحریک‌کنندگی مواد شیمیایی جدید برای چشم و پوست را به روش برون‌تنی ارزیابی نمود. روش مذکور، یک روش استاندارد و کمّی است که بر پایه شناسایی تغییر در ماکروملکول‌ها عمل می‌کند. در این روش، حصول نتایج تست فقط به یک روز زمان نیاز داشته که در مقایسه با روش‌های سنتی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی –که به چندین هفته زمان نیاز دارند– بسیار سریع‌تر است. از لحاظ آماری نیز مشخص شده که نتایج حاصل از این روش تا میزان ۹۰ درصد تناسب با تست‌های استاندارد دِریز و تست‌های GHS دارد (۱۴۰).

مدل کشت سلولی قرنیه گاو را می‌توان به عنوان یک روش جایگزین نسبی برای ارزیابی پاسخ سلول‌های اپیتلیال به مواد تحریک‌کننده مورد استفاده قرار داد. در این مدل نشان داده شد که مواد تحریک‌کننده به

1 membrane disc
2 reagent solution
3 turbidity (OD405)
4 irritancy score

صورت وابسته به دوز و در طول زمان موجب گسیختگی اتصالات تنگ بین‌سلولی[1] شده و نفوذپذیری اپیتلیوم قرنیه را افزایش می‌دهند. همچنین نشان داده شده است که در صورت تماس مواد سورفاکتانت[2] با مدل مذکور، افزایش فعالیت اتصال [پروتئین‌ها] به ملکول DNA رخ می‌دهد. این موضوع با استفاده از روش الکتروفورز قابل ارزیابی خواهد بود (۱۵۸).

تست سمیت نوری مواد

برای ارزیابی قابلیت سمیت نوری[3] یک ماده، از تست فتوهمولیز[4] استفاده می‌گردد (۱۲۴).

کبد

ارزیابی نحوه تعامل دارو و کبد یکی از مراحل اساسی در پیش‌بینی پروفایل ایمنی داروهای جدید می‌باشد. در این رابطه انواع مدل‌های برون‌تنی و مدل‌های مختلف حیوانات آزمایشگاهی ارائه شده است (۱۵۹). با این حال، پژوهش‌ها نشان داده است که همبستگی آماری اندکی بین بروز مسمومیت کبدی در حیوانات و انسان وجود دارد (۱۶۰). به منظور افزایش سرعت مطالعات مربوط به متابولیسم داروها و مواد شیمیایی و نیز کاهش یا حذف استفاده از حیوانات در این قبیل مطالعات، از روش‌های برون‌تنی نوین استفاده شده است. در یک مدل نسبتاً ساده کبدی، از یک بیورآکتور فیبری توخالی که توسط هپاتوسیت‌های ایزوله رت پوشیده شده بود، استفاده گردید. از این مدل برای آزمون شکل‌گیری سه متابولیسم اکسیداتیو دیازپام و گلوکورونیداسیون ماده فنول‌سولفون‌فتالئین[5] استفاده شد (۱۶۱). متابولیسم دیازپام با استفاده از این مدل به مدت ۴۵ روز مورد ارزیابی قرار گرفت. در حین این ارزیابی، بررسی میزان نیاز سلول‌های کبدی به اکسیژن برای انجام متابولیسم دیازپام قابل بررسی بود و همین امر نشان داد که افزایش میزان اکسیژن قابل دسترس سلول‌های کبدی، موجب افزایش تا دو برابر در متابولیسم داروی دیازپام و افزایش تولید

1 tight junctions

۲ Surfactant: این مواد قادر به ایجاد تحریک چشمی بسیار کم تا خفیف می‌باشند.

3 phototoxic potential

4 Photohemolysis test

5 glucuronidation of phenolsulfonphthalein

تمازپام[1] و اکسازپام[2] می‌شود؛ هرچند تأثیری بر گلوکورونیداسیون ماده فنول‌سولفون‌فتالئین ندارد (۱۶۱). مطالعه مذکور همچنین نشان داد که با ایجاد شرایط مناسب می‌توان فعالیت آنزیم‌های سیتوکروم (P450)[3] سلول‌های کبد موش بزرگ آزمایشگاهی را به مدت طولانی حفظ کرد (۱۶۱).

به عنوان مثال دیگر، می‌توان میکروزوم‌های کبدی جدا شده از انسان یا حیوانات را در کنار داروی مورد نظر انکوبه کرده و در دوره‌های زمانی مشخص، نمونه‌هایی از محلول آن‌ها را برداشت نمود. سپس با استفاده از روش‌های کروماتوگرافی مایع- اسپکترومتری جرمی[4]، محلول برداشت شده را مورد بررسی قرار داده و متابولیت‌های آن‌ها را تعیین کرد (۱۲۴).

در مثالی دیگر، آزمون داروها در کشت سلول‌های هپاتوسیت انسان نشان داده که مدل مذکور قابلیت پیشگویی بالایی در رابطه با سمیت کبدی ایدیوسنکراتیک[5] دارد (۱۶۲؛ ارجاع شده در ۱۱۷). در این رابطه می‌توان به روش کار مطالعه سمیت سلولی تروگلیتازون[6] و روزیگلیتازون[7] بر روی هپاتوسیت‌های انسانی اهدایی از ۳۷ نفر (۱۶۳؛ ارجاع شده در ۱۱۷) مراجعه نمود.

روش دیگری برای ساخت یک مدل سه بعدی و عملکردی از کبد انسان -که ویژگی‌های بسیار مشابه به کبد داشته و پارامترهای پرفیوژن بافتی را نیز به خوبی شبیه‌سازی می‌کند- در منبع (۱۲۶) به طور کامل توضیح داده شده است. در این روش به طور خلاصه از یک پرینتر سه بعدی بیولوژیک برای قراردهی لایه لایه سلول‌ها، استفاده شده و از تکنیکهای ساخت الگوهای بسیار ریز به منظور ساخت یک ابزار بسیار کوچک برای نگهداری سلول‌های کبدی پرینت شده، استفاده می‌گردد. مدل مذکور به نحوی است که با شبیه‌سازی دقیق ریز محیط[8] سلول‌های

1 temazepam
2 oxazepam
3 Cytochrome *P450* enzymes
4 LC-MS or LC-NMR
5 idiosyncratic drug hepatotoxicity
6 troglitazone
7 rosiglitazone
8 microenvironment

کبدی در بدن بتواند عملکرد بیولوژیک آن‌ها را تا حد امکان ارتقا داده و به شرایط داخل بدن موجود زنده شبیه‌تر کند. جالب توجه اینکه مدل ارائه شده در این مقاله آنقدر دقیق است که ناسا در تحقیقات خود از آن استفاده می‌کند (۱۲۶).

روش کشت سلول‌های کبدی کپسوله شده در هیدروژل آلژینات به منظور استفاده در فرایند غربالگری داروها به کار رفته است (۱۶۴). در این روش از دو ساختار آلژینات متفاوت به نام‌های SLM100 و SLG100 به منظور کپسوله کردن سلول‌ها استفاده می‌شود. زنده‌مانی سلولی و فعالیت متابولیک سلول‌های کبدی در این ساختار، در پژوهشی (۱۶۴) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این پژوهش نشان داد که سلول‌های کپسول شده با هیدروژن آلژینات، زنده‌مانی سلولی بسیار بالایی داشته و پس از گذشت ۱۴ روز، بیش از ۸۰ درصد سلول‌های موجود در محیط کشت زنده بودند. ضمناً میزان پرولیفراسیون سلول‌های کپسوله شده ثابت باقی مانده و به داخل ژل آلژینات نیز پرولیفراسیون پیدا نکردند. علاوه بر آن، تولید آنزیم‌های مختص کبدی نظیر CYP1A1 و CYP3A4 حتی پس از ۱۴ روز در محیط کشت ادامه داشته که نشاندهنده زنده بودن و وجود عملکرد در سلول‌های کبدی کپسوله شده، بود. همچنین فعالیت گلوتاتیون فاز ۲ سلول‌های کپسوله شده[1] در محیط کشت سه بعدی ادامه داشت و سلول‌های کپسوله شده در محیط کشت سه بعدی قادر به متابولیزه کردن پیش‌ساز داروی EFC و تبدیل آن به HFC بودند. مورد اخیر خود شاهد دیگری بر قابلیت استفاده از این سلول‌های کپسول شده در غربالگری داروها می‌باشد. از دید ساختارشناسی نیز بررسی‌های میکروسکوپ الکترونی نشاندهنده تجمع سلول‌ها با یکدیگر و عدم چسبیدن سلول‌ها به ماتریکس پیرامونی بود. ضمناً مورفولوژی و ساختار سلول‌های کپسوله شده در ماتریکس سه بعدی توسط میکروسکوپ فلورسانس و میکروسکوپ الکترونی بررسی گردیده و نشان داد که سلول‌های کپسوله شده تغییرات مورفولوژیک بسیار کمتری نسبت به سلول‌های کشت داده شده در محیط کشت دو بعدی پیدا می‌کنند (۱۶۴).

از بافت کبدی که با استفاده از پرینتر سه بعدی بیولوژیک تهیه شده، به منظور ارزیابی آسیب کبدی القاء شده توسط دارو استفاده گردیده است

1 Phase-II Glutathione activity of the encapsulated cells

(۱۳۶). بافت کبدی مذکور واجد سلول‌های هپاتوسیت اولیه، سلول‌های ستاره‌ای کبد[1] و سلول‌های اندوتلیال بود. در این پژوهش، اثرات ترکیبات پرخطر برای ایجاد آسیب کبدی نظیر تولکاپون[2]، بنزبرومارون[3] و پرهگزیلین[4] پس از ۲۸ روز تجویز مواد به مدل بافت کبدی مذکور ارزیابی گردیده و با مواد ایمن از نظر آسیب‌زایی کبدی- نظیر انتاکاپون[5]، فنتولامین[6]، بتاهیستین[7]، نیفدیپین[8]، و کلرامفنیکل[9] - مقایسه گردید. پس از قرارگیری بافت کبدی پرینت شده در معرض غلظت‌های مختلف از مواد مورد آزمون، پاسخ بافتی با استفاده از طیف وسیعی از تحلیل‌های بیوشیمیایی، تظاهرات ژنی، و مطالعات بافت‌شناسی ارزیابی شد. ضابطه تشخیص سمیت ماده مورد آزمون بر مبنای نشان دادن شواهد سمیت در حداقل دو آزمون قرار داده شد. به عنوان مثال، تفاوت مواد مسمومیت‌زا با مواد ایمن بر مبنای تفاوت آن‌ها در میزان ترشح آلبومین و زنده‌مانی کلی بافت قابل ارزیابی بود. همچنین مواد مسمومیت‌زا باعث گسیختگی قابل توجهی در اتصالات سلولی می‌شدند که این امر با انجام مطالعات بافت‌شناسی قابل بررسی بود. در برخی موارد -نظیر پرهگزیلین- نیز مواد مسمومیت‌زا باعث کاهش زنده‌مانی سلول‌ها و کاهش آزاد شدن آنزیم ALT کبدی شده و همزمان موجب افزایش بروز ژن‌های مربوط به مسیرهای متابولیسمی اسیدهای چرب و استئاتوز می‌گردیدند. در طرف مقابل، مواد کم خطر موجب تغییرات بیوشیمیایی یا بافت‌شناسی قابل توجهی نشدند. این پژوهش نشان داد که بافت کبدی پرینت شده، روش قابل استفاده برای ارزیابی آسیب کبدی ناشی از دارو می‌باشد (۱۳۶). روش دیگری برای پرینت سه بعدی سلول‌های اولیه کبدی در منبع دیگر (۱۶۵) ارائه شده است.

1 hepatic stellate cells
2 tolcapone
3 benzbromarone
4 perhexiline
5 entacapone
6 phentolamine
7 betahistine
8 nifedipine
9 chloramphenicol

روش‌های مختلف مدل‌سازی بافت کبدی برای مطالعات ساخت داروهای جدید در مقاله‌ای جامع (۱۶۶) مورد بررسی قرار گرفته است. در این زمینه، روش‌های آنزیمی بدون سلول، کشت‌های سلولی دو بعدی دارای الگوهای ریز، کشت‌های سلولی سه بعدی، روشهای کشت سلولی همراه با پرفیوژن میکروفلوئیدی، و برشهای کبدی مورد بررسی قرار گرفته است. در هر یک از روشهای فوق، نحوه تهیه سلول‌های مورد نیاز که شامل استفاده ازلاین‌های سلولی، سلول‌های کبدی اولیه، و سلول‌های شبه‌هپاتوسیت انسانی[1] مشتق شده از سلول‌های بنیادی پرتوان[2] که مورد القا قرار گرفته‌اند، ارائه گردیده است (۱۶۶).

برای شبیه‌سازی بافت کبد در تست‌های مسمومیت کبدی، روش‌های جایگزین متعددی یافت شده است. در اغلب این روش‌ها از تکنیکهای متداول مهندسی بافت -که اغلب به صورت تجاری در بازار موجود می‌باشند- استفاده می‌شود. در این رابطه به عنوان مثال می‌توان به مدل‌های سه بعدی برای ارزیابی پاسخ بافتی به مسمومیت ناشی از دارو اشاره کرد (۱۲۲). انواع روش‌های مهندسی بافت که از گذشته تاکنون برای ساخت مدل‌های بافت کبد استفاده شده و در پژوهش‌های مختلف به کار گرفته شده‌اند، در منبع (۱۵۹) مورد بررسی دقیق قرار گرفته و نحوه انتخاب مناسب‌ترین روش برای هر نوع از آزمون‌های سمیت ارائه گردیده است. همچنین یکی از جدیدترین روش‌های ساخت مدل کبدی -که شباهت‌های بسیار زیادی به بافت کبد در بدن موجود زنده دارد- ارائه شده است. مدل مذکور، پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در روشهای ارزیابی متابولیسم مواد با پاکسازی اندک ارائه نموده، امکان تشکیل متابولیت‌های دوم و سوم را فراهم کرده، و بررسی اثر تجویز چندباره دارو بر «حذف دارو» را امکان پذیر ساخته است. همچنین با استفاده از این مدل می‌توان ایمنی ترکیباتی را که بواسطه متابولیت‌هایشان خواص سمیت‌زایی ایجاد می‌کنند، بررسی نمود. این مدل احتمالاً برای بررسی سمیت کبدی ایدیوسنکراتیک نیز قابل استفاده است (۱۵۹).

1 Human hepatocyte-like cells
2 Pluripotent stem cell-derived

برای استفاده از مدل‌های برون‌تنی در تست‌های سمیت باید توجه داشت که بسیاری از پاسخ‌های سمیتی کبدی در مدل‌های زنده، بواسطه یک سیستم پیچیده تعامل بین انواع مختلف سلول‌های کبدی بروز می‌نماید. لذا مدل برون‌تنی مورد استفاده باید بتواند تا حد امکان چنین فیزیولوژی پیچیده‌ای را شبیه‌سازی کند. این مهم معمولاً با استفاده از انواع مختلف سلول‌های کبد، ایجاد ساختار سه بعدی از سلول‌ها، و استفاده از جریان پرفیوژن حاصل می‌گردد (۱۵۹).

سیستم ایمنی

با استفاده از روش «سازه‌ایمنی ماژولار برون‌تنی»[1] ملقب به MIMIC می‌توان از سلول‌های انسانی به منظور ساخت مدلی از سیستم ایمنی انسان استفاده نمود. سپس می‌توان کارایی واکسن‌های جدید و سایر ترکیبات را بر روی این مدل مورد آزمایش قرار داد. بدین ترتیب و با استفاده از روش MIMIC، می‌توان برخی مراحل ساخت واکسن را بدون نیاز به حیوانات آزمایشگاهی به انجام رساند (۱۲۴).

اسپرم

اسپرم پستانداران اهداف حساسی برای مواد شیمیایی واکنش دهنده با DNA می‌باشند. بر این اساس شناسایی عوامل شیمیایی آسیب زننده به DNA که می‌توانند متعاقباً موجب بروز موتاسیون شوند، حائز اهمیت زیادی است. برای این منظور به طور معمول از تست بر روی حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود، حال اینکه این امر معمولاً نیازمند استفاده از تعداد بسیار زیادی از حیوانات است. در این رابطه، یک روش برون‌تنی برای ارزیابی میزان تخریب مولکول DNA اسپرم در برابر مواد شیمیایی مختلف، به عنوان روش جایگزین استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در مطالعات سم‌شناسی تولید مثل[2] معرفی شده است (۱۶۷).

---

1 modular immune in-vitro construct

2 reproductive toxicity

قلب

از مدل برون‌تنی قلب به منظور مطالعات پاتوفیزیولوژی، تست‌های فارماکولوژی، و ژن‌تراپی استفاده شده است (۱۲۲). روش ساخت مدل قلب قابل استفاده برای غربالگری مواد کاندیدای دارویی در پژوهشی (۱۶۸) ارائه گردیده است. در این روش، جهت‌گیری سلول‌های قلبی به طور اتوماتیک صورت گرفته و عملکرد ضربانی عضله قلب مدل با استفاده از دوربین‌های مخصوص تأیید می‌گردد. به دلیل روش ساخت خاصی که در این مطالعه ارائه گردیده، ساخت تعداد زیادی از مدل‌های قلبی به روش مذکور در مدت زمان بسیار کوتاهی مقدور می‌باشد. به نظر می‌رسد از روش مذکور بتوان برای تولید مدل قلبی با استفاده از سلول‌های عضله قلب مشتق شده از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی استفاده کرد (۱۶۸).

روش ساخت بافت قلبی سه بعدی از سلول‌های عضله قلب جنینی با تکنیکهای مهندسی بافت به نحوی که بتواند ویژگی‌های تمایزیافتگی کامل، بلوغ بافتی مخصوص بافت قلب، و نیز حالت رشد هیپرتروفیک قلب را از خود نشان دهد، در منبع دیگر (۱۶۹) ارائه شده است.

از یک روش مهندسی بافت برای ساخت قلب لوله‌ای شکل به منظور ارزیابی سمیت مواد دارویی به روش برون‌تنی استفاده شده است. برای این منظور یک داربست کلاژنی ویژه با معماری مشابه قلب موجود زنده، طراحی گردیده و از آن به منظور نگهداری سلول‌های عضلانی قلبی استفاده شد. سپس قلب لوله‌ای شکل مذکور برای ارزیابی سمیت قلبیِ غلظت‌های مختلف نیفدیپین، ایزوپروترنول[1]، و لیدوکائین استفاده گردید. درصد سلول‌های دچار آپوپتوز شده بر پایه مشاهده تعداد سلول‌های علامت‌گذاری شده با (کاسپاز -۳)[2] توسط میکروسکوپ کانفوکال[3] معین شد. سپس نتایج حاصل از این مدل با نتایجی که قبلاً از پژوهش بر روی موجودات زنده به دست آمده بود، مقایسه گردیده و مشخص شد که ویژگی‌های فیزیولوژیک مدل قلبی لوله‌ای تشابه زیادی با قلب موجود زنده دارد (۱۷۰).

---

1 isoproterenol
2 caspase-3
3 confocal

نوع دیگر مدل عملکردی[1] قلب با استفاده از تمایز سلول‌های بنیادین جنین انسان و کشت آن‌ها بر روی یک ساختار فیبرینی، ساخته شده است (۱۷۱). این سلول‌ها به شکل یک شبکه فشرده از سلول‌های عضله قلب با جهت‌گیری طولی و اتصالات عرضی، آرایش یافته بودند. سلول‌های مذکور، ۵ تا ۱۰ روز پس از کشت واجد ضربانات خود به خودی منظم بوده و تا مدت ۸ هفته قدرت ضربان آن‌ها «بسیار قوی» ارزیابی گردید. تجویز کلسیم و آگونیست بتا آدرنرژیک (ایزوپرنالین)[2] به مدل قلبی مذکور، قادر به ایجاد تغییرات مشهود در آهنگ ضربان سلول‌ها بود. در مطالعات صورت گرفته، اثرات مواد شیمیایی و داروهای دیگر نظیر کوئینیدین[3]، پروکائین آمید[4]، سیزاپراید[5]، و نظایر آن‌ها نیز بر روی مدل مذکور بررسی شده و تطابق بین پاسخ‌های مدل و آنچه در بدن موجود زنده رخ می‌دهد، اثبات گردید (۱۷۱).

در منبعی دیگر (۱۷۲) یک روش نسبتاً ساده برای کشت سلول‌های عضلانی قلب در ماتریکس کلاژن ارائه شده است. هدف از این روش، تولید مدل سه بعدی بافت قلبی است که بتواند ضربان داشته باشد. در این مدل، میزان نیروی انقباضی ایزومتریک قلب قابل اندازه‌گیری مستقیم می‌باشد.

نورون‌ها

نورون‌های دوپامینرژیک انسان را می‌توان به عنوان جایگزینی برای مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی در مورد بیماری پارکینسون به حساب آورد. از این نورون‌ها همچنین به عنوان جایگزین مدل‌های ترانس ژنیک -که میزان ظهور ژنهای پارک[6] در آن‌ها تغییر داده شده است- نیز استفاده می‌گردد (۶۰).

---

1 functional
2 isoprenaline
3 quinidine
4 procainamide
5 cisapride
6 PARK genes

مدل‌های سنتی بررسی متامفتامین[1] و ۶-هیدروکسی دوپامین[2] نیازمند ده‌ها هزار حیوان آزمایشگاهی هستند که ممکن است از گونه‌های موش سوری، رت یا حتی پریمات‌ها باشند. با توجه به اینکه مدل‌های حیوانی مذکور باعث بروز استرس متوسط تا بسیار شدید در حیوانات می‌شود، تلاش‌های زیادی برای یافت روش‌های جایگزین در این زمینه صورت گرفته است.

در این رابطه مدلهای نورون انسانی که مرتبط‌ترین مدل با این نوع مطالعات می‌باشند، معمولاً در دسترس نیستند و به جای آنها از کشت‌های اولیه نورون رت در مطالعات مکانیسم‌های داروهای مذکور استفاده شده است. با این حال، به دلیل دشواری در اجرای مدل اخیر، استفاده از آن ممکن است همواره مقدور نباشد. بر این اساس پژوهشگران یک لاین سلولی مدل نورون انسانی به نام LUHMES[3] ساخته‌اند که در آن بروز تیروزین هیدروکسیلاز[4] به نحوی تشدید می‌شود که سلول‌های مذکور را بتوان تا حد امکان به سلول‌های مغز انسان زنده مشابه نمود (۶۰).

از مدل مذکور می‌توان برای شناخت مکانیزم‌های دژنراسیون نورونی و مکانیزم اثر داروهایی که قادر به پیشگیری یا درمان این عارضه می‌باشند، استفاده کرد. همچنین با استفاده از این مدل می‌توان کارآیی داروهای مرتبط را به روشی معتبر مورد ارزیابی قرار داد (۶۰).

اصول تدوین روش‌های جایگزین جهت تست‌های سم‌شناسی تکوینی[5] با هدف غربالگری حجم وسیعی از مواد شیمیایی در این خوص، در منبع دیگر (۱۷۳) ارائه شده است.

---

1 methamphetamine
2 6-hydroxydopamine
3 low human neuronal model cell line (LUHMES)
4 tyrosine hydroxylase
5 Developmental Neurotoxicity Testing:

مغز

با توجه به پیچیدگی مغز انسان، امکان استفاده از حیوانات آزمایشگاهی برای مطالعه بسیاری از اختلالات مغزی انسان وجود ندارد. بر این اساس لازم است یک مدل برون‌تنی از فرایند رشد مغز انسان تهیه گردد. در مطالعه‌ای (۱۷۴)، یک سیستم کشت شبه‌عضو سه بعدی که از سلول‌های بنیادین پرتوان انسانی ساخته شده بود، به منظور شبیه‌سازی بافت مغز انسان استفاده گردید. این سیستم به عنوان شبه‌عضو (ارگانوئید) مغزی[1] نامیده شد که در هنگام رشد خود می‌تواند نواحی مختلف مغزی که از یکدیگر متمایز بوده، لیکن به هم وابستگی دارند، را ایجاد نماید. در مدل مذکور، کورتکس مغزی حاوی جمعیت‌های پیش‌ساز زیرمجموعه‌های نورونی تشکیل شد. سپس با استفاده از این مدل پژوهشگران قادر به شبیه‌سازی بروز میکروسفالی[2] شدند (۱۷۴). ایجاد مدل مذکور اهمیت بسیار زیادی در رابطه با تحقیقات مربوط به بیماری‌های نورولوژیک، بررسی مکانیسم وقوع بیماری‌های نورولوژیک و اختلالات مربوط به شکل‌گیری بافت عصبی در انسان داشته و قادر است زوایای جدیدی از فرایند بیماری‌زایی در این اختلالات را آشکار سازد (۱۷۵). همچنین به تازگی مدل‌های شبه‌عضو مغزی ساخته شده که توانایی نمایش قسمت‌های مجزا از مغز را دارا می‌باشند. از این مدل‌ها برای نشان دادن اثرات عفونت ویروسی در یک بافت پیچیده استفاده شده است (۱۲۲).

رگ‌های خونی

از عروق خونی که با روش‌های مهندسی بافت ساخته شده‌اند، در تحقیقات ساخت داروهای جدید و نیز بررسی اثرات ابزارهای درون رگی –نظیر کاتترها[3] و استنت‌ها[4]– استفاده می‌شود. در رابطه با تحقیقات دارویی، می‌توان از عروق خونی ساخته شده به روش مهندسی بافت برای فهم بهتر مکانیسم اثر داروهایی که بر روی بافت رگ عمل می‌کنند، استفاده نمود. همچنین می‌توان عوارض جانبی نامطلوب انواع مختلف داروها بر روی بافت رگ را بررسی کرد. در رابطه با بررسی اثرات ابزارهای

1 cerebral organoid
2 microcephaly
3 catheters
4 stents

درون رگی، لازم است سازگاری زیستی این ابزارها با بافت رگ و احتمال ایجاد لخته خون در اثر استفاده از این ابزارها، بررسی شده تا بتوان ایمنی و کارایی آن‌ها را تضمین نمود (۱۲۲). سایر روشهای تولید مدل بافت عروقی در منابع مربوطه (۱۷۶-۱۷۹) آورده شده است.

روش‌های در معرض قرارگیری بدن با مواد شیمیایی

با توجه به اینکه در معرض قرارگیری بدن در مقابل عوامل شیمیایی یکی از نخستین مراحل مطالعات سم‌شناسی (توکسیکولوژی) می‌باشد، لذا مدل‌هایی تهیه شده که بتواند انواع روش‌های در معرض قرارگیری بدن با مواد شیمیایی -نظیر نفوذ پوستی، استنشاقی، یا گوارشی- را شبیه‌سازی کند. برای این منظور، مدل‌های برون‌تنی سه بعدی جهت ایجاد ساختار سه بعدی بافت هدف ساخته شده‌اند و به صورت تجاری در دسترس می‌باشند. به عنوان مثال مدلهایی نظیر اپیدرم پوست، پوست تمام ضخامت، اپیتلیوم دستگاه تنفسی، کراتینوسیت‌های قرنیه چشم[1]، اپیتلیوم واژن، اپیتلیوم دهان و نظایر آنها قادر هستند انواع روشهای در معرض قرارگیری بدن با مواد شیمیایی را شبیه‌سازی نمایند (۴). در مرحله بعد از در معرض قرارگیری بدن با مواد شیمیایی و نفوذ مواد شیمیایی به بدن، سدهای خونی بافتی وجود دارند که از مهمترین آن‌ها، سد خونی-مغزی[2] و سد جفتی[3] می‌باشد. در این رابطه، مدل برون‌تنی برای شبیه‌سازی سد خونی-مغزی ساخته شده است (۱۸۰، ۱۸۱؛ ارجاع شده در ۴).

از تکنیک‌های فیزیکی-شیمیایی[4] می‌توان به منظور تشخیص پاسخ انسان به مواد بیولوژیک و شیمیایی استفاده کرد. به عنوان مثال کروماتوگرافی گازی[5] موجب جدا شدن اجزای سازنده محلول‌ها و مواد پیچیده می‌شود. سپس می‌توان این اجزای سازنده را با استفاده از طیف سنجی جرمی[6] تشخیص داده و اندازه‌گیری کرد. متعاقباً می‌توان از این مواد کاملاً شناخته شده در تحقیقات استفاده نمود. از روش مذکور به طور معمول در تحقیقات دارویی استفاده می‌شود (۶۰).

---

1 keratinocyte eye cornea
2 blood–brain barrier
3 placental barrier
4 Physico-chemical techniques
5 gas chromatography
6 mass spectrometry

تست‌های مربوط به حساسیت‌زایی

روش‌های تست میزان حساسیت‌زایی یک ماده را می‌توان به دستجات کلی زیر تقسیم‌بندی نمود (۱۴۵):

۱. روش‌هایی که بر پایه واکنش‌پذیری پروتئین‌ها[1] عمل می‌کنند،
۲. روش‌های مبتنی بر کراتینوسیت‌ها[2] که مرتبط با داده‌های مربوط به التهاب[3] بافتی می‌باشند،
۳. روش‌هایی که از جایگزین‌های سلول‌های دندریتیک پوستی[4] استفاده می‌کنند، و
۴. سایر روش‌هایی که در دستجات فوق قرار نمی‌گیرند.

روش‌های بر پایه واکنش‌پذیری پروتئین‌ها

برپایه تعاریف، مواد شیمیایی یا متابولیت‌های آن‌ها که دارای قابلیت واکنش با پروتئین‌های پوستی هستند به عنوان مواد حساسیت‌زا شناخته می‌شوند. از این ویژگی در برخی از روش‌های جایگزین برای تمایز مواد حساسیت‌زا از مواد غیر حساسیت‌زا استفاده شده است. روش‌های جایگزین که بر پایه واکنش‌پذیری پروتئین‌ها عمل می‌کنند، شامل موارد زیر می‌باشند (۱۴۵):

- Direct peptide reactivity assay (DPRA)
- Peroxidase peptide reactivity assay (PPRA)
- AREc32 cell line assay (ACLA)
- KeratinoSens™
- LuSens

تست DPRA

تست DPRA، یک تست بر پایه مواد شیمیایی بوده که میزان واکنش یک ترکیب مورد آزمون را با استفاده از دو پپتید سنتزی مدل

1 Protein reactivity test methods
2 Keratinocyte based test methods
3 inflammatory related read-outs
4 Test methods using dermal dendritic cell surrogates

–شامل پپتیدهای لیزین یا سیستئین– ارزیابی می‌کند. در این تست، پپتید و ماده تحت آزمون با نسبت ۱ به ۱۰ (در مورد سیستئین) و ۱ به ۵۰ (در مورد لیزین) به مدت ۲۴ ساعت انکوبه می‌شوند. پس از پایان دوره انکوباسیون، غلظت باقیمانده از پپتید آزاد توسط روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا[1] با gradient elution و تشخیص ماوراء بنفش در طول موج ۲۲۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. بسته به داده‌های به دست آمده از واکنش‌های شیمیایی مربوطه[2] و میزان متوسط حذف پپتیدهای سیستئین، لیزین یا هر دوی آن‌ها، از مدل‌های از پیش‌تعریف‌شده برای دسته‌بندی مواد در قالب حساسیت‌زا یا غیر حساسیت‌زا استفاده می‌شود. همچنین مدل‌های موجود این امکان را فراهم می‌کند که میزان حساسیت‌زایی ماده مورد آزمون را بتوان در ردیف جزئی، کم، متوسط، یا زیاد رده‌بندی کرد (۱۴۵).

تست PPRA

تست PPRA مشابه تست DPRA بوده با این تفاوت که به جای ارزیابی یک غلظت از ماده مورد آزمون، هشت غلظت از آن را مورد بررسی قرار می‌دهد. پپتید سیستئین به مدت ۲۴ ساعت در حضور و نیز در غیاب ماده شیمیایی HRP/P[3] انکوبه می‌شود. پپتید لیزین فقط در غیاب HRP/P انکوبه می‌گردد. پس از انکوباسیون تمامی غلظت‌های مواد مورد آزمون، ارزیابی به روش MS/(MS)[4] انجام می‌شود. سپس از داده‌های حاصل از میزان حذف پپتیدها و گنجاندن داده‌های بدست آمده در مدل‌های خاص، غلظت مؤثر از ماده مورد آزمون که قادر به حذف ۲۵ درصد از پپتیدها می‌باشد، تخمین‌زده می‌شود. بر این اساس میزان واکنش‌پذیری ماده مورد آزمون تعیین شده و بر اساس آن مواد غیر حساسیت‌زا از مواد حساسیت‌زا تفکیک می‌گردند (۱۴۵).

1 high performance liquid chromatography (HPLC)
2 triplicate reactions
3 horseradish peroxidase/hydrogen peroxide (HRP/P)
4 HPLC/mass spectrometry (MS) /MS

تست ACLA

در تست ACLA میزان فعال شدن مسیر Keap1/Nrf2/ARE با استفاده از یک لاین خاص از سلول‌های سرطانی (MCF–۷) ارزیابی می‌گردد. در این تست، میزان سمیت سلولی ماده مورد آزمون به موازات اندازه‌گیری میزان آدنوزین‌تری فسفات[1] ارزیابی می‌شود. چنانچه میزان تظاهر لوسیفراز[2] بیش از ۵۰ درصد مقدار کنترل باشد، نشاندهنده این است که ماده مورد آزمون احتمالاً یک ماده حساسیت‌زا است. در رابطه با این تست به تازگی پیشنهاد شده که بهتر است از آزمون MTT[3] به جای اندازه‌گیری مقدار ATP استفاده شود (۱۴۵).

تست KeratinoSens

در روش KeratinoSens، از یک لاین سلولی اختصاصی (HaCaT)[4] استفاده می‌گردد و ۱۲ غلظت از ماده مورد آزمون به مدت ۴۸ ساعت در معرض لاین سلولی مذکور قرار داده می‌شود. سپس میزان القاء لوسیفراز و سمیت سلولی – به واسطه آزمون MTT– ارزیابی گردیده و میزان حساسیت‌زایی مواد مورد آزمون بر اساس نتایج این تست‌ها مشخص می‌شود (۱۴۵).

تست LuSens

در روش LuSens از یک لاین سلولی اختصاصی مشتق شده از کراتینوسیت‌ها[5] استفاده می‌گردد. سپس در یک آزمون دامنه‌یابی[6]، میزان سمیت سلولی ۱۲ غلظت مختلف از ماده مورد آزمون به واسطه تعیین CV75 با استفاده از آزمون MTT ارزیابی می‌شود. مدت ۴۸ ساعت پس از آغاز آزمون نیز میزان فعالیت لوسیفراز و سمیت سلولی اندازه‌گیری می‌شود. بر اساس میزان فعالیت لوسیفراز، قابلیت ایجاد حساسیت توسط ماده مورد آزمون تخمین‌زده می‌شود (۱۴۵).

---

1 ATP
2 Luciferase
3 MTT assay
4 human keratinocyte HaCaT cell Line
5 keratinocyte-derived cell line
6 range finding experiment

روش‌های مبتنی بر کراتینوسیت‌ها

کراتینوسیت‌ها با تظاهرات التهابی پوستی که در پاسخ به هپتن‌ها[1] رخ می‌دهد، مرتبط می‌باشند. در حقیقت تهاجم پاتوژن‌ها یا نفوذ مواد شیمیایی از لایه شاخی پوست، موجب بروز سیگنال‌های خطر[2] برای سیستم ایمنی شده که متعاقب آن باعث فعال شدن کراتینوسیت‌ها برای تولید واسطه‌های التهابی نظیر (اینترلوکین-۱۸)[3] و (اینترلوکین ۱-بتا)[4] می‌شود. فعال شدن اینترلوکین‌ها نیز به نوبه خود موجب فعال شدن سلول‌های دندریتیک[5] در طول فرایند حساسیت‌زایی خواهد شد. روش‌های تست مبتنی بر کراتینوسیت‌ها که بر پایه روندهای التهابی عمل می‌کنند، عبارتند از (۱۴۵):

- NCTC 2544 IL-18 assay
- Epidermal equivalent (EE) potency assay

تست NCTC 2544 IL-18

در روش NCTC 2544 IL-18 بروز اینترلوکین ۱۸ داخل سلولی توسط لایه سلولی کراتینوسیت‌های NCTC 2544 شناسایی می‌شود. برای این منظور، آزمایش تعیین دامنه دوز[6] با استفاده از ۱۲ غلظت از ماده مورد آزمون صورت می‌گیرد تا بتوان غلظتی از ماده که موجب زنده‌مانی ۸۰ درصد از سلول‌ها (CV80)[7] می‌شود را تعیین نمود. برای تعیین زنده‌مانی سلولی از آزمون MTT استفاده می‌گردد. سپس پژوهش اصلی با چهار غلظت متفاوت از ماده مورد آزمون انجام می‌شود. در پژوهش اصلی، بالاترین غلظت در بین چهار غلظت مورد استفاده معادل مقدار CV80 خواهد بود. در پژوهش اصلی چنانچه:

۱. یکی از غلظت‌هایی -که فاقد خواص سمیت سلولی می‌باشد- موجب افزایش اینترلوکین-۱۸ داخل سلولی به میزان ۱/۲ برابر یا بیشتر شود، و

---

1 haptens
2 Danger signals
3 IL-18
4 IL-1β
5 dendritic cells
6 Dose range-finding experiment
7 80% cell viability

۲. این مقدار افزایش اینترلوکین-۱۸ در مقایسه با گروه کنترل، در دو مورد از سه مورد آزمون شده، از لحاظ آماری معنادار باشد، آنگاه:

ماده مورد آزمون به عنوان ماده حساسیت‌زا دسته‌بندی می‌شود. در غیر این صورت ماده مذکور به عنوان غیر حساسیت‌زا دسته‌بندی می‌گردد (۱۴۵).

تست Epidermal equivalent potency

هدف از روش Epidermal equivalent potency تعیین میزان قدرت یک ماده حساسیت‌زا در ایجاد علائم حساسیت می‌باشد. در این روش، از مدلهای اپیدرمی[1] (صفحه ۱۴۷ را ببینید) برای تعیین میزان قدرت حساسیت‌زایی یک ماده حساسیت‌زا استفاده می‌شود. روش اجرا به این صورت است که به طور معمول در ابتدا از روش تست NCTC 2544 IL-18 به منظور تعیین این که آیا ماده مورد نظر یک ماده حساسیت‌زا است یا خیر استفاده شده، و سپس از تست Epidermal equivalent potency به منظور تعیین میزان قدرت حساسیت‌زایی ماده مذکور استفاده می‌گردد. برای این منظور ۱۲ غلظت متفاوت از ماده مورد آزمون و نیز ماده حامل غلظت‌های مذکور بر روی کاغذ صافی پخش شده و در مجاورت مدل اپیدرمی قرار داده می‌شود. سپس غلظت ماده شیمیایی که موجب کاهش ۵۰ درصدی زنده‌مانی سلول‌هایی که در معرض ماده مورد آزمون قرار گرفته‌اند با زنده‌مانی سلول‌هایی که صرفاً در مجاورت ماده حامل قرار داده شده‌اند، با استفاده از تست MTT تعیین می‌گردد. متعاقب آن، از یک مدل پیشگویی‌کننده[2] برای مقایسه نتایج به دست آمده با نتایج حاصل از مطالعات قبل استفاده می‌شود تا بدینوسیله میزان قدرت ماده آزمون در ایجاد حساسیت تعیین گردد (۱۴۵).

1 epidermal equivalent
2 prediction model

روش‌های مبتنی بر جایگزین‌های سلول‌های دندریتیک پوستی

از تست سلول‌های دندریتیک برای تعیین قابلیت حساسیت‌زایی یک ماده شیمیایی خاص استفاده می‌شود (۱۲۴). در روش‌های تست که از جایگزین‌های سلول‌های دندریتیک پوستی استفاده می‌کنند، از سلول‌های اولیه[1] یا لاین‌های سلولی به عنوان جایگزین‌های سلول‌های دندریتیک پوست استفاده می‌شود. سپس از معیارهایی نظیر بروز پروتئین‌های نشانگر سطح سلولی[2] نظیر CD54 و/یا CD86 یا بروز ژنی نظیر گیرنده کموکین (CCR2)[3] به عنوان مقیاسی برای ارزیابی میزان فعال شدن سلول‌ها استفاده می‌شود. انواع روش‌هایی که از جایگزین‌های سلول‌های دندریتیک پوستی استفاده می‌کنند، عبارتند از (۱۴۵):

- Human cell line activation test (h-CLAT)
- Myeloid U937 skin sensitisation test (MUSST)
- Modified myeloid U937 skin sensitisation test (mMUSST)
- Peripheral blood monocyte-derived dendritic cell assay (PBMDCA)
- VITOSENS

روش h–CLAT

روش h–CLAT از لاین سلولی THP-1 که یک لاین سلول‌های لوسمی مونوسیتیک انسان[4] می‌باشد، به عنوان جایگزین سلول‌های دندریتیک پوستی استفاده می‌کند. در این روش، سلول‌های THP-1 در مجاورت هشت غلظت مختلف از ماده مورد آزمون به مدت ۲۴ ساعت قرار داده می‌شوند. سپس ماده مورد آزمون خارج شده و میزان بروز CD86 و CD54 در سلول‌ها با روش فلوسایتومتری اندازه‌گیری می‌گردد. میزان شدت نسبی فلورسنس (RFI)[5] در سلول‌های در معرض قرار گرفته

1 primary cells
2 cell surface markers
3 chemokine receptor type 2
4 human monocytic leukemia cell line
5 relative fluorescence intensity

با ماده مورد آزمون، به عنوان معیاری از میزان القای CD86 و CD54 تلقی شده و اگر RFI از حد مشخصی بیشتر باشد، ماده مورد آزمون به عنوان حساسیت‌زا دسته‌بندی می‌گردد. در این تست غلظتهایی از ماده مورد آزمون که موجب سمیت سلولی به میزان ۵۰ درصد یا بیشتر شوند، از تست خارج می‌گردند (۱۴۵).

روش MUSST

روش MUSST از لاین سلولی U937 که مربوط به لوسمی هیستیوسیتیک انسان[1] می‌باشد، استفاده می‌کند. در این تست میزان توانایی یک ماده مورد آزمون در فعال کردن سلول‌های دندریتیک ارزیابی می‌شود (۱۴۵). برای این منظور سلول‌ها به مدت ۴۵ ساعت در معرض حداقل چهار غلظت مختلف از ماده مورد آزمون انکوباسیون شده و سپس میزان بروز CD86 در آن‌ها با روش فلوسایتومتری اندازه‌گیری می‌شود. در این تست چنانچه غلظت خاصی از ماده مورد آزمون موجب سمیت سلولی برای بیش از ۳۰ درصد سلول‌ها شود، از تست خارج می‌گردد. بر اساس میزان بروز پروتئین CD86 در مورد قابلیت حساسیت‌زایی ماده مورد آزمون تصمیم‌گیری می‌شود (۱۴۵).

روش mMUSST

در روش mMUSST از لاین سلولی مشابه MUSST و اندازه‌گیری میزان CD86 با استفاده از فلوسایتومتری استفاده می‌گردد. در این روش از پنج غلظت متفاوت از ماده مورد آزمون که بر پایه ارزیابی‌های سمیت سلولی یدید پروپیدیوم تعیین شده‌اند، استفاده می‌گردد. سلول‌ها به مدت ۴۸ ساعت در برابر غلظت‌های مختلف ماده مورد آزمون انکوباسیون شده و بر اساس میزان بروز CD86 مشخص می‌شود که آیا غلظت مذکور از ماده مورد آزمون قادر به فعال کردن لاین سلولی دندریتیک می‌باشد یا خیر. متعاقباً احتمال حساسیت‌زایی ماده مذکور تعیین می‌گردد (۱۴۵).

1 human histiocytic leukemia cell line

روش PBMDCA

در روش PBMDC از سلول‌های دندریتیک مشتق شده از مونوسیت‌های خون محیطی انسان[1] استفاده می‌شود. سلول‌های مذکور از بافی‌کوت[2] تازه پنج نفر اهداکننده متفاوت، جداسازی می‌گردد. سپس سلول‌های به دست آمده در مقابل حداقل شش غلظت مختلف از ماده مورد آزمون قرار داده می‌شوند. در اینجا باید توجه داشت که غلظتی از ماده مورد آزمون که در مرتبه دوم پس از بالاترین غلظت ماده مورد آزمون قرار می‌گیرد، باید تضمین‌کننده زنده‌مانی حداقل ۸۰ درصد از سلول‌ها باشد. پس از ۴۸ ساعت در معرض قرارگیری سلول‌ها با ماده مورد آزمون، میزان بروز CD86 توسط روش فلوسایتومتری اندازه‌گیری می‌شود. سلول‌های مرده به روش رنگ آمیزی ۷-آمینو اکتینو مایسین[3] شناسایی می‌گردند. چنانچه ماده مورد آزمون موجب القای تعداد حداقل ۲۰ درصد یا بیشتر از سلول‌هایی که از لحاظ CD86 مثبت هستند بشود (در مقایسه با سلول‌هایی که در معرض ماده مورد آزمون قرار نگرفته‌اند)، ماده مورد آزمون به عنوان یک ماده حساسیت‌زای پوستی دسته‌بندی می‌گردد (۱۴۵).

روش VITOSENS

در روش VITOSENS از سلول‌های پیش ساز CD34 که تمایز یافته‌اند[4] به عنوان جایگزینی برای سلول‌های دندریتیک استفاده می‌شود. سلول‌های مورد نیاز از خون بند ناف انسان تهیه می‌گردد. پاسخ سلول‌ها در برابر ماده مورد آزمون بر اساس میزان بروز CCR2 و مادولاتور CREM[5] ارزیابی می‌شود (۱۴۵). در این روش به طور خلاصه ابتدا غلظتی از ماده مورد آزمون که در صورت قرارگیری ۲۴ ساعته در معرض سلول‌ها موجب مرگ تقریباً ۲۰ درصد از سلول‌ها می‌شود (IC20)، تعیین می‌گردد. با آگاهی از غلظت مذکور، غلظت‌های مختلفی از ماده مورد آزمون (که غلظت IC20 را نیز شامل می‌شود) تهیه شده و سلول‌ها در معرض این

1 human peripheral blood monocyte-derived dendritic cells
2 buffy coat
3 7-Aminoactinomycin (7-AAD)
4 differentiated CD34+ progenitor cells
5 cAMP responsive element modulator (CREM)

غلظت‌ها قرار داده می‌شوند. پس از ۶ ساعت، میزان بروز CCR2 و CREM در مورد نیم میلیون سلول اندازه‌گیری شده و ۱۸ ساعت بعد (۲۴ ساعت پس از آغاز در معرض قرارگیری سلول‌ها با ماده مورد آزمون) بقیه سلول‌ها نیز جمع‌آوری شده و میزان زنده‌مانی سلول‌ها تعیین می‌گردد. سپس این آزمون به طور مشابه بر روی سلول‌های بدست آمده از خون بند ناف دو فرد متفاوت دیگر نیز انجام می‌شود. در مواردی که نتایج به دست آمده با یکدیگر تطابق نداشته باشند، حتی ممکن است انجام آزمون بر روی سلول‌های خون بند ناف نفر سوم نیز در نظر گرفته شود. سپس بر اساس نتایج به دست آمده، قابلیت حساسیت‌زایی پوستی ماده مورد آزمون تعیین می‌گردد (۱۴۵).

سایر روش‌ها

تمام روش‌هایی که تا اینجا مورد بررسی قرار گرفتند، از یک یا دو پارامتر نهایی به منظور تصمیم‌گیری در رابطه با قابلیت حساسیت‌زایی یک ماده مورد آزمون استفاده می‌کنند. این در حالی است که روش‌هایی که در ادامه مورد بررسی قرار می‌گیرند، حدود ۱۰ تا ۲۰۰ پارامتر را مورد استفاده قرار داده و لذا اطلاعات بیشتری در رابطه با مکانیسم حساسیت‌زایی پوستی یک ماده مورد آزمون فراهم می‌آورند. این روشها عبارتند از (۱۴۵):

- Sens-IS
- SenCeeTox
- Genomic allergen rapid detection assay (GARD assay)
- SensiDerm™ TMT-SRM 10-Plex

روش Sens–IS

در روش Sens–IS مواد حساسیت‌زا بسته به میزان قدرت حساسیت‌زایی آن‌ها تقسیم‌بندی می‌شود. برای این منظور از پروفایل بروز[1] ژنی ۶۵ ژن که در قالب دو مجموعه ژنهای تحریک‌پذیری[2] و ژن‌های حساسیت‌زایی[3] دسته‌بندی شده‌اند، استفاده می‌شود. در این روش از بافت مدل EpiSkin براساس پروتکل ۴۳۹ ارائه شده توسط سازمان توسعه و همکاری مشترک اقتصادی استفاده می‌شود. به طور خلاصه، بافت مذکور در معرض مواد مورد آزمون قرار می‌گیرد و میزان بروز ژن‌ها در آن با استفاده از روش qPCR اندازه‌گیری می‌شود (۱۴۵). چنانچه یک ماده مورد آزمون بتواند موجب افزایش بروز حداقل هفت ژن (از یکی از مجموعه ژن‌های تحریک‌پذیری و ژن‌های حساسیت‌زایی) شود، این ماده به عنوان حساسیت‌زا شناسایی می‌گردد. جزئیات بیشتر نحوه استفاده از روش مذکور در منبع مربوطه (۱۴۵) آورده شده است.

روش SenCeeTox

روش SenCeeTox شامل سه آزمون مستقل می‌باشد که چندین رویداد کلیدی در فرایند حساسیت‌زایی را بررسی کرده و اطلاعات مربوط به پتانسیل حساسیت‌زایی پوستی ماده مورد آزمون را فراهم می‌آورد. با استفاده از این روش همچنین امکان تعیین میزان قدرت حساسیت‌زایی پوستی یک ماده نیز فراهم می‌شود. در روش SenCeeTox از سلول‌ها استفاده نشده، بلکه میزان واکنش پذیری پروتئین‌های خاص[4] به وسیله اندازه‌گیری غلظت گلوتاتیون آزاد (GSH) تعیین می‌گردد. برای این منظور از یک مدل اپیدرم پوست[5] (صفحه ۱۴۷ را ببینید) به منظور ارزیابی ژن‌ها و تعیین سمیت سلولی ماده مورد آزمون استفاده می‌شود. زنده‌مانی بافت پوست نیز به روش ارزیابی فعالیت لاکتوز دهیدروژناز[6] ارزیابی می‌گردد. نهایتاً داده‌های مربوط به واکنش پذیری گلوتاتیون، القای ژنی، و زنده‌مانی، با استفاده از یک الگوریتم خاص تجزیه و تحلیل شده و

1 expression profile
2 irritancy
3 sensitisation
4 protein reactivity
5 epidermal skin equivalent
6 lactose dehydrogenase (LDH)

بـر اسـاس نتایـج حاصلـه، ایندکـس سـمیت بـرای مـاده مـورد آزمـون تعییـن می‌گــردد (۱۴۵).

روش GARD assay

در روش GARD assay از ســلول‌های MUTZ-3 کــه از لایــن ســلولی لوســمی میلوئیــد انســان[1] مشــتق شــده اســت، اســتفاده می‌شــود. بــه طــور خلاصــه مــاده مــورد آزمــون در تمــاس بــا ســلول‌های مذکــور قــرار داده شــده و میـزان بـروز ژنهـای القـا شـده توسـط مـاده مـورد آزمـون در ایـن سـلول‌ها اندازه‌گیــری می‌شــود (۱۴۵).

روش مبتنی بر استفاده از SensiDerm

در روش SensiDerm™ TMT-SRM 10-Plex از لایــن ســلولی MUTZ-3 اسـتفاده می‌شـود و بـا اندازه‌گیـری میـزان القـای پروتئین‌هـای نشـانگر زیسـتی ویـژه مسـیرهای بیوشـیمیایی خـاص[2]، احتمـال حساسـیت‌زا بـودن یـک مـاده بررسـی می‌گـردد. در ایـن روش لایـن سـلولی MUTZ-3 بـه مـدت ۲۴ سـاعت در برابـر غلظت‌هـای غیـر سـمی مـاده مـورد آزمـون قـرار داده می‌شـود. سـپس پروتئین‌هـای سـلولی جداسـازی شـده و بـا روش طیـف سـنجی جرمـی ارزیابـی می‌گردنـد. میـزان بـروز پروتئین‌هـا در سـلول‌هایی کـه در معـرض مـاده مـورد آزمـون قـرار داشـته‌اند، بـا میـزان بـروز پروتئین‌هـا در سـلول‌هایی کـه در برابـر مـاده کنتـرل قـرار داشـتند، مقایسـه گردیـده و نتیجـه بـه صـورت نسـبت بـروز پروتئین‌هـا بیـن ایـن دو نـوع سـلول بیـان می‌گـردد. نسـبت عـددی مذکـور بـا اسـتفاده از یـک مـدل ریاضـی چنـد جملـه‌ای[3] ارزیابـی گردیـده و بدینوسـیله مـواد حساسـیت‌زا از مـواد غیـر حساسـیت‌زا تمایـز داده می‌شـوند (۱۴۵).

1 human myeloid leukemia
2 pathway-specific biomarker proteins
3 polynomial model

کشت‌های بافتی

هدف اصلی مهندسی بافت، ساخت اعضایی است که بتوان آن‌ها را به انسان پیوند زده و به جای عضو اصلی استفاده نمود. با این حال یکی دیگر از اهداف ساخت این اعضا، ایجاد مدل‌های برون‌تنی برای تحقیقات پیش‌بالینی نظیر غربالگری ترکیبات شیمیایی کاندید دارویی یا آزمون ابزار پزشکی می‌باشد (۱۳۹). در این رابطه، مدل‌های پیش‌بالینی ساخته شده با روش‌های مهندسی بافت دارای مزایای بالقوه متعددی نسبت به موجودات زنده هستند. به عنوان مثال ساخت این مدل‌ها در ابعاد سه بعدی امکان‌پذیر بوده، و استفاده از آن‌ها در تحقیقات موجب کاهش هزینه‌ها، افزایش تکرارپذیری آزمایشات، و امکان کنترل دقیق بر روی شرایط کشت بافتی می‌شود. همچنین ساخت مدل بافتی با استفاده از سلول‌های انسانی، نسبت به استفاده از حیوانات، شبیه‌سازی بهتری از وضعیت بدن انسان فراهم می‌آورد (۱۳۹). در اغلب این مدل‌ها، میزان بروز ژن‌ها و پروتئین‌ها در بافت کشت داده شده، شبیه بافت‌های اصلی در بدن موجود زنده است. این امر موجب می‌شود که رفتارهای سلولی در کشت بافتی بسیار مشابه با رفتارهای سلولی در بافت اصلی موجود زنده بوده و در نتیجه این مدل‌ها را قادر می‌سازد تا در انواع پژوهش‌ها –نظیر غربالگری ترکیبات دارویی جدید– به جای حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرند و از این طریق موجب کاهش یا منع استفاده از حیوانات شوند (۲).

استفاده از بافت‌های انسان جهت ارزیابی خطرات مواد شیمیایی جدید و داروها، در یک نشست هم اندیشی مورد بررسی و تبادل نظر متخصصان قرار گرفت که جزئیات مربوطه از منبع (۱۸۲) در دسترس می‌باشد. در این نشست، مواردی نظیر توانایی استفاده از مدلهای بافت انسانی در پیشگویی متابولیسم مواد شیمیایی جدید و داروها در انسان، تداخلات احتمالی بین داروها، پیشگویی سمیت مواد مورد آزمون برای انسان، و مدل‌سازی کمّی رفتار فارماکوکینتیک و فارماکو–توکسیکو–دینامیک[1] این مواد مورد بررسی قرار داده شد. بررسی‌ها نشان داده است که پژوهش با بافت‌های انسانی نه تنها موجب بهبود کیفیت تحقیقات پیش‌بالینی در زمینه فارماکولوژی

1 pharmacotoxicodynamic

و ارزیابی ایمنی مواد می‌شود، بلکه می‌تواند به عنوان جایگزینی برای برخی پژوهش‌های پایه بر روی حیوانات آزمایشگاهی نیز مطرح شود (۱۱۷).

منشاء تهیه بافت‌ها

در مجموع، بافت‌های مورد نیاز برای تحقیقات از دو منشاء برداشت از افراد زنده و برداشت پس از مرگ قابل دسترس می‌باشند. برای تهیه بافت‌های مورد نیاز در تحقیقات می‌توان ضمن رعایت اصول اخلاقی مربوطه، بافت‌های سالم یا بیمار را با انجام بیوپسی از افراد هوشیار، در حین انجام جراحی، یا پس از مرگ بیماران جمع‌آوری و در تحقیقات استفاده کرد. در این رابطه به عنوان مثال بافت‌های مغز انسان که پس از مرگ برداشت شده و در تحقیقات استفاده گردیده‌اند، نقش عظیمی در درک رژنراسیون مغز داشته‌اند (۱).

در رابطه با منشاء تهیه بافت‌های انسانی مورد نظر برای استفاده در تحقیقات، می‌توان به مراکزی اشاره نمود که به این منظور تشکیل شده‌اند. به عنوان مثال مرکز ملی تبادل [اطلاعات] تحقیقات بیماری‌ها در ایالات متحده[1]، بافت‌های انسانی مورد نیاز را برای پژوهشگرانی که بر روی شناخت و درمان بیماری‌های دیابت، سرطان، فیبروز کیستی و نظایر آن‌ها تحقیق می‌کنند، فراهم می‌آورد (۱، ۱۲۴).

الف) برداشت بافتها از افراد زنده

در حال حاضر روال معمول این است که بسیاری از بافت‌هایی که در هنگام جراحی برای انجام بررسی‌های پاتولوژی برداشت می‌شوند، پس از انجام بررسی بر روی قسمتی از آن‌ها، دور ریخته می‌شوند. این در حالی است که بافت‌های دور ریز مذکور، ارزش بسیار زیادی برای تحقیقات –به ویژه در زمینه تحقیقات ساخت داروهای جدید– داشته و می‌تواند به نحو بهتری استفاده شود. بر این اساس یکی از روشهای تهیه بافت‌های مورد نیاز برای تحقیقات، استفاده از بافت‌های اهدایی یا بافت‌هایی است که در طول جراحی به روش بیوپسی از انسان برداشته شده‌اند. به عنوان مثال

1 U.S. National Disease Research Interchange

از مدل‌های شبیه‌ساز پوست و چشم که از بافت پوست و چشم انسان بدست آمده‌اند به جای تستهای التهاب در خرگوش[1] استفاده شده است. در این زمینه شرکت‌هایی نظیر Mattek، Episkin، و Cell Systems این مدلها را به شکل کیت‌های تجاری که به راحتی قابل استفاده‌اند، تولید کرده و در دسترس پژوهشگران قرار داده‌اند (۲).

هر چند استفاده از بافت‌های دور ریز فوق، واجد اهمیت بسیار زیادی می‌باشد، با این حال نگرانی‌هایی در رابطه با مسائل اخلاقی استفاده از آنها –به ویژه با مقاصد تجاری– وجود دارد. برای رفع این نگرانی‌ها لازم است یک روند شفاف برای اهدای بافت‌ها توسط اهدا کنندگان، جمع‌آوری آن‌ها، و تأمین و تخصیص این بافت‌ها به پژوهش‌های مختلف در نظر گرفته شود. روال مذکور باید به نحوی باشد که انجام تمامی این فرایند مستقل از منافع خاص یک فرد یا پروژه صورت گیرد.

این امر به طور نمونه (۱۱۷) در یک بنیاد خیریه –که در واقع به عنوان یک «واسطه امین»[2] عمل می‌کند– با هدف پوشش دادن موارد اخلاقی و قانونیِ تأمین و استفاده از بافت‌های انسانی انجام شده است. بنیاد مذکور همچنین نقش حفاظت از منافع افرادی که در این پژوهش‌ها شرکت کرده و بافت خود را اهدا می‌کنند را بر عهده دارد. جزئیات مسائل اخلاقی در رابطه با نحوه تهیه سلول‌ها و بافت‌ها از انسان در این منبع (۱۱۷) بررسی شده است.

برنامه‌هایی نظیر «هولدینگ هماهنگ‌کننده اشتراک‌گذاری منابع حیوانات آزمایشگاهی (SEARCH)»[3] که یک نمونه از پروژه‌های اولیه آن از آدرس ذیل قابل دسترس می‌باشد، در ابتدا برای به اشتراک گذاری بافتهای حیوانات آزمایشگاهی و با هدف کاهش استفاده از حیوانات در تحقیقات شروع به کار کرد.

با این حال، SEARCH در حال حاضر تمرکز خود را بر روی استفاده از بافتها و سلول‌های انسانی قابل دسترس از بانکهای بیولوژیک و نیز به اشتراک گذاری مدلهای بافتی سه بعدی ساخته شده با روشهای مهندسی بافت، قرار داده است (۱۸۳).

---

1 rabbit irritation tests
2 honest broker
3 The Sharing Experimental Animal Resources Coordinating Holdings

https://searchbreast.org

ب) برداشت بافتها پس از مرگ

بافت‌هایی که پس از مرگ از افراد بیمار به دست آمده‌اند، به عنوان منبع اصلی اکتشافات به عمل آمده در زمینه روندهای مربوط به بازسازی (رژنراسیون)[1] مغز، و شناسایی بیماری‌های مولتیپل اسکلروز و پارکینسون بوده‌اند (۲). در این رابطه همچنین صفحه ۱۲۷ را ببینید.

محیطهای کشت بافتی

کشت‌های بافتی ممکن است به صورت «استاتیک» یا «دارای پرفیوژن» باشند. کشت‌های «استاتیک» مواد تغذیه‌ای خود را از محیط کشت موجود در اطرافشان تهیه می‌نمایند. کشت‌های «دارای پرفیوژن» محیط کشت را از طریق کانالهای بسیار ریز و پمپ‌های ظریف دریافت نموده و به این طریق مواد تغذیه‌ای و اکسیژن مورد نیاز خود را تأمین می‌کنند. در صورتی که کشت‌های دارای پرفیوژن در معرض سموم قرار داده شوند، می‌توان با اندازه‌گیری مقادیر نشانگرهای زیستی در جریان پرفیوژن خروجی از بافت، اقدام به اندازه‌گیری بلادرنگ سمیت سلولی نمود. این موضوع باعث می‌شود که بتوان اطلاعات مهمی در رابطه با زمان آغاز و مدت زمان بروز مسمومیت بدست آورده و درجه مسمومیت را تعیین کرد. دستیابی به چنین پارامترهایی با استفاده از محیط‌های کشت استاتیک یا حتی آزمایش بر روی موجودات زنده، بسیار دشوار است (۱۲۷).

1 regeneration

روشی که در بالا ارائه شد مربوط به استفاده از یک ارگان انفرادی جهت بررسی اثرات مسمومیت‌زایی مواد می‌باشد که البته الزاماً نشاندهنده اثرات سمیت عمومی یک ماده در بدن نیست. برای بررسی اثرات سمیت عمومی یک ماده در کل بدن[1]، روش جایگزین معمول شامل استفاده از مدل‌های کامپیوتری می‌باشد که رفتار سیستمیک ماده مذکور را شبیه‌سازی می‌کنند. به عنوان مثال مدل فارماکوکینتیک بر پایه فیزیولوژی، اطلاعات به دست آمده از مدل‌های مختلف برون‌تنی و کامپیوتری (نظیر مدل بررسی ارتباط ساختار–فعالیت) را با یکدیگر تجمیع کرده و نهایتاً زیست‌فراهمی عمومی یک ماده شیمیایی را تحت شرایط خاصِ در معرض قرارگیری بدن نسبت به آن، پیش‌بینی می‌کند. به این ترتیب مدل مذکور اجازه می‌دهد که بین نتایج سم‌شناسی برون‌تنی یک ماده و اثرات سیستمیک آن ارتباط برقرار شود (۴). این موضوع در فصل ۶ مورد بحث و بررسی بیشتر قرار گرفته است.

رویکرد دیگر در رابطه با پیش‌بینی اثرات یک ماده بر ارگان هدف، روش نقشه ارتباطات[2] می‌باشد (۴). در این روش پروفایل ظهور mRNAهای مربوط به لاین‌های سلولی مختلف که در معرض مواد دارای مکانیزم‌های شناخته شده قرار گرفته‌اند، در قالب یک پایگاه داده جمع‌آوری می‌شود. سپس پروفایل ظهور در پاسخ به یک ماده جدید با پایگاه داده مذکور مقایسه گردیده و به واسطه تشخیص شباهت‌ها می‌توان فعالیت احتمالی ماده مذکور را پیش‌بینی کرد (۴). این روش‌ها امروزه توسط صنعت داروسازی برای ارزیابی مواد شیمیایی کاندید دارویی در طی مراحل تحقیق و توسعه استفاده شده و موجب کاهش یا منع استفاده از حیوانات در این حیطه شده‌اند (۴). موارد مرتبط با روش‌های مذکور و پایگاه‌های داده قابل استفاده در فصول ۱ و ۷ مورد بررسی قرار گرفته‌اند. انواع مواد طبیعی و سنتزی مورد استفاده در کشت‌های بافتی، روشهای پرینت سه بعدی بیولوژیک سلول‌ها، و روشهای ایجاد عروق خونی و اهمیت این موضوع در تولید یا شبیه‌سازی اعضاء بدن در منبع دیگر (۱۸۴) توضیح داده شده است.

1 whole body
2 connectivity map

پژوهش با استفاده از سلول‌های انسان

استفاده از کشت‌های سلولی یکی از روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد. در این روش سلول‌های به دست آمده از انسان یا حیوانات در محیط‌های کشت مناسب کشت داده می‌شوند. در رابطه با سلول‌های انسان، امروزه تقریباً تمام انواع سلول‌های انسانی را می‌توان در محیط‌های کشت مناسب رشد داد (۱). سپس این سلول‌ها در معرض مواد مورد آزمون قرار داده شده و با روشهای متعدد، پاسخ‌های سلول به این مواد بررسی می‌گردد. در رابطه با این که بهتر است از چه سلول‌هایی (حیوانی یا انسانی) استفاده شود، نشان داده شده که مطالعات بر روی کشت سلول‌های حیوانی ممکن است ارتباط چندانی با بیماری‌های انسانی نداشته باشد؛ چرا که در اینجا فاکتورهای متعدد جانبی ممکن است نتیجه‌گیری از این پژوهش‌ها و تعمیم نتایج به انسان را با دشواری روبرو سازد. فاکتورهایی نظیر اعتبار سلول مورد استفاده در شبیه‌سازی شرایط در بدن انسان، پاسخ بیش از حد سلول‌ها، احتمال عفونت مایکوپلاسمایی در کشت، تمایز سلولی اندک، و همچنین نبود شرایط هومئوستاتیک و فیزیولوژیک در محیط کشت بافتی، و نظایر آن می‌تواند اعتبار مطالعه بر روی کشت سلول حیوانی و توانایی در تعمیم نتایج آن به انسان را با تردید رو به رو سازد. به عنوان مثال نشان داده شده که آزمایشات ژنوتوکسیسیتی با استفاده از کشت سلول حیوانی، در مواردی اختصاصیت[1] اندکی داشته و مثلاً کشت سلولی در رابطه با مواد غیر سرطان‌زا به میزان ۹۰ درصد مثبت کاذب از خود نشان داده است. این درحالی است که همین آزمایش‌ها دارای ۹۰ درصد حساسیت[2] برای تشخیص عوامل سرطان‌زا در موش بزرگ آزمایشگاهی بوده‌اند (۲).

مزیت استفاده از تکنیک‌های کشت سلولی نسبت به کار بر روی حیوانات عبارت از سهولت پیگیری اثر دارو بر روی محیط کشت، زمانبری کمتر و هزینه‌های کمتر می‌باشد. از این روش‌ها به صورت متداول در غربالگری اولیه مواد شیمیایی جدید یا مولکول‌های کاندید دارویی استفاده شده و به این ترتیب سمیت و کارایی این مولکول‌ها قبل از آنکه به موجود زنده تجویز شوند، مورد بررسی قرار می‌گیرد. به عنوان

1 specificity
2 sensitivity

مثال در مورد تست التهاب‌زایی مواد شیمیایی برای چشم، قبلاً از تست دریز بر روی چشم خرگوش‌ها استفاده می‌شد. این تست نیاز به تعداد زیادی خرگوش داشت، که هر کدام فقط یک بار قابل استفاده بودند و ضمناً درد و رنج بسیار زیادی برای حیوانات ایجاد می‌کرد. امروزه به عنوان روش جایگزین نسبی از «کشت» سلول‌های قرنیه گاو برای انجام این تست استفاده می‌شود. سلول‌های قرنیه گاو به مدت سه هفته در آزمایشگاه کشت داده شده و از روش‌های مختلف تحلیلی برای ارزیابی اثرات سم‌شناختی ماده شیمیایی در ایجاد التهاب استفاده می‌گردد (۵۱). روش جایگزین تست دریز در صفحات ۱۵۷-۱۵۳ توضیح داده شده است.

مشابه استفاده از «بافت‌های» انسان در تحقیقات (صفحه ۱۲۹)، تحقیق بر روی «سلول‌های» انسانی می‌تواند با استفاده از سلول‌های سالم یا بیمار صورت گیرد. در این رابطه انستیتو ملی سرطان[1] در حال حاضر از سلول‌های سرطانی انسانی که در هنگام جراحی از بیماران برداشته شده‌اند برای انجام تست‌های اولیه[2] در مورد داروهای جدید ضد سرطان استفاده می‌کند. این عمل باعث نجات جان میلیون‌ها جونده آزمایشگاهی -که این انستیتو هر ساله در تحقیقات استفاده می‌کرد- شده و در کنار آن فرصت بهتری برای مبارزه با سرطان «در انسان» فراهم آورده است (۱). باید توجه داشت که هر چند سلول‌ها در محیط کشت رفتار بسیار ساده‌تری نسبت به بدن موجود زنده از خود نشان می‌دهند، با این حال سیستم‌های کشت سلولی امروزی به عنوان یک روش اساسی در تحقیقات سرطان، سپسیس، بیماری‌های کلیوی، و ایدز مطرح بوده و به صورت رایج در تست ایمنی مواد شیمیایی، تولید واکسن‌ها، یافت داروهای جدید، و تشخیص بیماری‌ها استفاده می‌شوند (۱).

روش تولید تومورهای مصنوعی با استفاده از بافت‌هایی که در نتیجه رشد سلول‌های بنیادی یا رشد ترکیبی از سلول‌های بنیادی توموری و سلول‌های توموری تشکیل شده‌اند در منابع دیگر (۱۸۵، ۱۸۶) ارائه شده است. جزئیات روشهای استفاده از مدل‌های سلولی بر پایه توکسیکوژنومیک[3] -که از آن‌ها می‌توان به عنوان جایگزین حیوانات برای

1 National Cancer Institute (NCI)
2 first-stage testing
3 toxicogenomics-based cellular models

ارزیابی ایمنی مواد استفاده کرد- در منبع دیگر (۱۸۷) به صورت جامع مورد بررسی قرار گرفته است.

منشاء سلول‌ها

سلول‌های اولیه را که برای تهیه کشت استفاده می‌شوند، می‌توان مستقیماً از موجود زنده به دست آورده یا به جای آن از لاین‌های سلولی موجود استفاده کرد. کشت‌های «اولیه» سلولی[1] مستقیماً از بافت‌های بدن موجود زنده جداسازی شده و اغلب برای تهیه آن‌ها از آنزیم‌های پروتئولیتیک استفاده می‌شود. مزیت عمده آن‌ها این است که عملکردهای مختص بافت را همراه داشته و قابلیت بیوترانسفورماسیون[2] در آن‌ها بدون تغییر باقی می‌ماند. با این حال باید توجه داشت که جداسازی سلول‌ها می‌تواند موجب آسیب به تمامیت غشای سلولی شده که متعاقباً باعث از دست رفتن یا آسیب به گیرنده‌های غشای سلولی و محصولات تولیدی سلول می‌گردد. هرچند باید توجه داشت که طی دوره زمانی لازم برای تثبیت کشت سلولی تک لایه از سوسپانسیون‌های سلولی، اینگونه آسیب‌ها اغلب بهبود می‌یابند (۱۲۷).

سلول‌هایی که از انسان یا سایر حیوانات به دست می‌آید را می‌توان در محیط کشت مناسب به مدت چند روز، چند ماه، یا حتی تا چندین سال نگهداری کرد. سلول‌های حاصله را می‌توان به صورت توده‌های دارای شکل یا حتی یک لایه سلولی، کشت و نگهداری نمود (۵۱). با توجه به تغییرات نامطلوبی که در صورت نگهداری طولانی مدت کشت‌های سلولی اولیه رخ می‌دهد، حداقل دو راه حل را می‌توان در پیش گرفت (۱۲۷):

۱. در مواردی لازم است برای هر آزمایش سلول‌های جدیدی جداسازی شود، یا

۲. در مواردی می‌توان از لاین‌های سلولی استفاده نمود؛ هرچند باید توجه داشت که دوره‌های طولانی کشت سلولی -که ممکن است چندین سال طول بکشد- ممکن است نتیجتاً به کاهش ظرفیت متابولیک سلول‌ها منجر شده و باعث تغییر در

1 primary cell cultures
2 biotransformation

عملکرد سلول‌ها شود. ضمناً برخی لاین‌های سلولی مشتق شده از حیوانات که به طور گسترده‌ای استفاده می‌شوند- نظیر سلول‌های تخمدان همستر چینی و سلول‌های L۵۱۷۸Y لنفومای موشی- ممکن است دچار تفاوتهای فنوتیپی و رفتاری در آزمایشگاههای مختلف باشند. این موضوع در مواردی ممکن است حتی به شکل تفاوت در تعداد کروموزوم‌های سلولی خود را نشان دهد.

لاین‌های سلولی نامیرا[1] در شرایط برون‌تنی دارای رشد سلولی ادامه‌دار و معمولاً بی‌پایان هستند. برای تولید این نوع سلول‌ها می‌توان ویروسهای سرطان‌زایی نظیر SV4[2] ، ویروس پلیوم[3] ، یا آدنوویروس[4] را وارد سلول‌های اولیه کرد (۱۲۷). نمونه‌هایی از سلول‌هایی که به صورت نامیرا تبدیل شده‌اند شامل سلول‌های کلیه خرگوش، ماکروفاژهای موش، هپاتوسیت‌های رت، و لنفوسیت‌ها و استئوبلاست‌های انسانی می‌باشند. با این حال باید توجه داشت که نامیرا کردن سلول‌ها ممکن است باعث تغییرات قابل توجه در ویژگیهای سلولی و عملکرد آن شود (۱۲۷).

در مواردی نیز ممکن است برای کشت سلولی از لاین‌های سلول‌های بنیادی استفاده شود. این لاین‌ها را می‌توان از بلاستوسیت‌های پستانداران به دست آورد که در این صورت به آن‌ها عنوان «سلول‌های بنیادی جنینی» داده می‌شود. چنانچه لاین‌های سلولی مذکور از سلول‌های پیش‌ساز بالغ تهیه شود، در این صورت به آن‌ها «سلول‌های پیش‌ساز بالغ پرتوان»[5] گفته می‌شود (۱۲۷). سلول‌های بنیادی را می‌توان در وضعیت تمایز نیافته و در حضور لایه‌های تغذیه‌کننده و/یا فاکتور مهارکننده لوسمی نگهداری کرد (۱۲۷).

کشت‌های حاصل از سلول‌های بنیادی می‌توانند به عنوان مدل‌های برون‌تنی بیماری‌ها و نیز به منظور انجام تست‌های سم‌شناسی مورد استفاده قرار گیرد. در صورت نیاز به استفاده از سلول‌های مذکور در مطالعه بیماری‌ها، می‌توان ژن‌های عامل بیماری را به سلول بنیادی

1 immortalized cell lines
2 SV40 large T
3 polyoma virus
4 adenovirus EIA
5 multipotent adult progenitor cells

جنینی وارد کرد تا منجر به تولید بافت‌های انسانی بیمار گردیده و سپس از این بافت‌ها مثلاً برای غربالگری داروها استفاده نمود. همچنین سلول‌های بنیادی جنینی را می‌توان در یک پتری‌دیش رشد داده و انواع مختلف سلول‌هایی که منجر به ساخت اعضای بدن انسان می‌شوند را از آنها تمایز داد. باید توجه داشت که در رابطه با ارزیابی اثرات سم‌شناختی داروها، این نوع ساخت بافت‌های انسانی که شامل انواع مختلفی از سلول‌ها می‌باشد، نسبت به کشت‌های سلولی -که فقط یک نوع سلول خاص را دارا هستند- معمولاً ارجحیت دارد. همچنین در تمام این موارد باید توجه داشت که در صورت استفاده از سلول‌های انسانی در این قبیل تحقیقات، نتیجه‌ای که به دست می‌آید شامل پروفایل اثر دارو در سلول انسانی است -و نه سلول حیوانی. مورد اخیر به عنوان یک مزیت مهم برای تحقیقاتی که با هدف توسعه دانش پزشکی صورت می‌گیرند، مطرح می‌باشد.

در رابطه با استفاده عملی از روش‌های فوق در پژوهش، می‌توان به موردی اشاره کرد که در آن لاین سلولی بنیادی جنینی با استفاده از ژن‌هایی که از یک بیمار پارکینسون گرفته شده بود، به نحوی تمایز یافت که علائم دژنراتیو بیماری پارکینسون را بروز دهد. در مثال دیگر، با توجه به اینکه بیماری‌های آلزایمر و دیابت دارای مخلوطی از علل ژنتیکی و محیطی می‌باشند، از سلول‌های بنیادی به منظور ساخت مدل‌های این بیماریها و غربالگری داروهای جدید برای درمان آن‌ها استفاده شده است. مدل‌های سلول‌های بنیادی جنینی موشی برای بیماری‌های آتروفی عضلانی نخاعی[1] و لو-گریگ[2] به منظور غربالگری داروهای جدید ساخته شده‌اند (۶۰).

از کشت سلول‌های بنیادی در مطالعات سم‌شناسی نیز استفاده می‌شود. این امر برای شرکت‌های داروسازی و بیوتکنولوژی اهمیت بسزایی دارد؛ چرا که می‌توانند با استفاده از سلول‌های بنیادی، مواد شیمیایی یا داروی جدید که ممکن است موجب مسمومیت شوند را سریعاً شناسایی نمایند. این روش چنانچه در مرحله اولویت‌بندی ترکیبات موجود (از مراحل نخستین کشف و توسعه داروهای جدید) استفاده شود، می‌تواند

1 spinal muscular atrophy
2 Lou Gehrig›s

بـه تشـخیص زودهنـگام مـوادی کـه آینـده‌ای در مـورد آن‌هـا وجـود نـدارد، کمـک کـرده و از هـدر رفتـن وقـت، و سـرمایه مالـی و انسـانی در صنایـع جلوگیـری نمایـد (۶۰). یکـی از روش‌هـای موفقیـت آمیـز در توسـعه مدل‌هـای برون‌تنـی، اسـتفاده از سـلول‌های بنیـادی جهـت تسـتهای سم‌شناسـی مربـوط بـه بافـت قلـب انسـان بـوده اسـت. در ایـن روش سـلول‌های بنیـادی جنینـی انسـان کـه بـه بافـت قلبـی تمایـز یافته‌انـد، بـه عنـوان مـدل سم‌شناسـی قابـل اسـتفاده می‌باشـند (۶۰). البتـه بایـد توجـه داشـت کـه اسـتفاده از سـلول‌های بنیـادی در مدل‌سـازی سـمیت عمومـی بـدن چنـدان مفیـد نیسـت؛ چـرا کـه در اینجـا مدل‌هـای مذکـور قابلیـت پیشـگویی اثـرات متابولیت‌هـای یـک دارو را در بـدن ندارنـد. بـه عبـارت دیگـر، در برخـی مـوارد ممکـن اسـت متابولیت‌هـای دارو در برخـی ارگان‌هـای بـدن اثـر متفاوتـی نسـبت بـه داروی اصلـی داشـته باشـند. از آنجایـی کـه سـلول‌های بنیـادی در حقیقـت نمایـش دهنـده پاسـخ یـک عضـو منفـرد در داخـل پتـری دیـش می‌باشـند، لـذا نمی‌تواننـد اثـرات متابولیت‌هـای بعـدی مـاده مـورد آزمـون را بـر سـایر اعضـاء (کل بـدن) موجـود زنـده نشـان دهنـد. بـه همیـن دلیـل هرچنـد سـلول‌های بنیـادی در برخـی از پژوهش‌هـا قادرنـد سـؤال اصلـی پژوهـش را بـه تنهایـی پاسـخ گوینـد، در برخـی دیگـر صرفـاً ممکـن اسـت موجـب کاهـش یـا بهینه‌سـازی اسـتفاده از حیوانـات آزمایشـگاهی شـوند (۶۰).

بـا توجـه بـه اینکـه امـروزه مشـخص شـده برخـی داروهـا در برخـی از نژادهـای انسـان بـه نحـوی متفاوتـی عمـل می‌کننـد، از سـلول‌های بنیـادی جنینـی می‌تـوان بـه منظـور توسـعه لاین‌هـای سـلولی جهـت بررسـی اثـرات یـک داروی خـاص در یـک نـژاد خـاص انسـان اسـتفاده کـرد (۶۰).

محیط کشت سلول‌ها

در روشـهای معمـول کشـت سـلولی از «محیط‌هـای کشـت»ی اسـتفاده می‌شـود کـه دارای سـرم خـون جنیـن گوسـاله هسـتند. سـرم خـون جنیـن گوسـاله در برابـر آنتـی ژن‌هـا یـا پاتوژن‌هـا قـرار نگرفتـه و لـذا اسـتفاده از آن در کشـت سـلولی موجـب می‌شـود کـه از آلودگـی کشـت یـا بـروز واکنش‌هـای ایمونولوژیـک سـلولی جلوگیـری گـردد. ضمنـاً سـرم خـون حـاوی مقادیـری از انـواع مـواد غذایـی اسـت کـه بـرای رشـد سـلول‌ها لازم می‌باشـد. بـا ایـن حـال تـا آنجـا کـه بـه بحـث حقـوق حیوانـات و «جایگزین»هـای مطلـق حیوانـات در

پژوهش مربوط می‌شود، نه تنها پژوهش نباید بر روی حیوان صورت گیرد، بلکه برای تدارکات آن نیز نباید از حیوانات یا مشتقات آنها استفاده شود (صفحه ۵۹ را ببینید). در رابطه با «محیط‌های کشت» حاصل از سرم خون جنین گوساله، باید توجه داشت که فرآیند به دست آوردن این ماده رنج زیادی را برای حیوانات ایجاد می‌کند. برای این منظور لازم است گاو آبستن مورد جراحی قرار گرفته و جنین آن خارج شود. سپس خون جنین تخلیه شده و سرم خون جدا گردد. در اینجا نه تنها گاو ماده لازم است مدت طولانی جنین را در بدن خود حمل کرده و عوارض آبستنی‌های مکرر در مؤسسه تولید مواد بیولوژیک را متحمل شود، بلکه در معرض عوارض جراحی و دوره نقاهت پس از عمل جراحی نیز قرار می‌گیرد. این همه در حالی است که این حیوان هرگز از فواید این آبستنی‌ها و جراحی‌ها بهره‌مند نمی شود و به طور مثال هرگز قادر به بودن با گوساله خود و ارضای نیازهای فیزیولوژیک و روانی متعاقب ترشح انواع مختلف هورمونهای ایجادکننده حس مادری پس از زایش، نمی گردد.

در تلاش برای یافت راه حلی اخلاقی و «نوین» که بتواند جایگزین استفاده از سرم خون جنین گوساله در محیط کشت شود، انواع مواد غذایی و فاکتورهای رشد مورد نیاز برای رشد سلول‌های مختلف شناسایی شده است. این امر باعث شده است که بتوان ترکیب شیمیایی محیط کشت برای هر نوع سلول را با دقت زیادی تنظیم نموده و امید می‌رود که با پیشرفت‌های اخیر در این زمینه، در آینده بسیار نزدیک بتوان تمام انواع لاین‌های سلولی را در محیطهای کشت که بدون استفاده از هیچگونه محصول حیوانی تهیه شده است، رشد داد. محتوای محیط کشت شیمیایی را می‌توان با دقت زیادی تنظیم کرد و ضمناً می‌توان محتوای این نوع محیط کشت را برای کشتهای سلولی مختلف یکسان نگاه داشت. این در حالی است که ترکیبات سرم حیوانی معمولاً از یک سری ساخت[1] به سری ساخت دیگر تفاوت دارد. دلیل این امر ممکن است به دلیل تفاوت وضعیت سلامت حیوانات، تغییرات سن مادر، جنسیت گوساله، ویژگی‌های ژنتیکی، یا حتی تغییرات آب و هوا در دوره‌های مختلف آبستنی مادر باشد (۲). بر این اساس، کشت سلول در یک محیط کشت شیمیایی از لحاظ علمی منجر به تکرارپذیری بهتری در نتایج آزمایش نسبت به کشت

1 batch

سلول در محیط سرم حیوانی می‌شود. برای یافت لاین سلولی مورد نظر جهت کشت و نیز محیط کشت شیمیایی (سنتزی) که می‌توان برای آن تهیه نمود، مراجعه به وب سایت ذیل توصیه می‌گردد (۲).

http://www.sefrec.com

مؤسسه تحقیقات مشفقانه استرالیا[1] که یک سازمان غیر انتفاعی است نیز اطلاعات ارزشمندی در رابطه با روش‌های کشت سلولی بدون استفاده از سرم جنین گوساله و روشهای جایگزین استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در تحقیقات ارائه می‌دهد (۲).

www.humaneresearch.org.au

در پایگاه داده FCS–free به آدرس ذیل نیز انواع محیط کشت‌های بدون سرم جنین گوساله که در حال حاضر به صورت تجاری در دسترس هستند، مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از تهیه پایگاه داده مذکور این است که محلی برای بحث و تبادل نظر پژوهشگران فراهم شده تا میزان کاربرد هر یک از محصولات را مقایسه کنند. در کنار ارائه فهرستی از محیط کشت‌های بدون سرم جنین گوساله در

1 Humane Research Australia

این وب‌سایت، فهرست دقیقی از محتویات محیط کشت مختص رشد هر نوع سلول نیز ارائه شده است.

https://fcs-free.org/

کشت سلولی معمولاً بر روی داربست‌های بیولوژیک که از نظر الکتریکی فعال نیستند، صورت می‌گیرد. با این حال محققان دانشگاه هاروارد و MIT توانسته‌اند سلول‌های قلب موش بزرگ آزمایشگاهی را بر روی داربستی کشت داده و با سیم‌کشی و قراردهی ترانزیستور بین سلول‌ها، اقدام به ثبت فعالیت الکتریکی تک‌تک سلول‌ها نمایند (۱۸۸؛ ارجاع شده در ۲۵).

مطالعه بر روی ملکول‌های آلی با منشاء انسانی

پژوهش‌های قبلی مشخص کرده‌اند که پاسخ‌های حیوانات آزمایشگاهی در تحقیقات مربوط به دژنراسیون عصبی، سکته، عفونت، و التهاب، ارتباط اندکی با شرایط بدن انسان دارد. همچنین موارد متعدد مطالعات مرور نظام‌مند مشخص نموده‌اند که پژوهش بر روی حیوانات کاربرد مشخصی در پیشگویی نتایج سم‌شناختی یک ماده بر روی انسان (نظیر سرطان‌زایی[1] یا قابلیت ایجاد ناقص‌الخلقه‌زایی (تراتوژن بودن)[2] را نداشته‌اند (۳۱). به همین دلیل است که دانش سم‌شناسی نوین به روش‌های برون‌تنی نظیر رویکردهای «بیولوژی سیستم»[3]ها یا تکنولوژی‌های «اُومیک»[4] روی

1 carcinogenicity
2 teratogenicity
3 system biology

۴ –omics: تکنولوژی‌های «اُومیک» مجموعه تکنولوژی‌هایی است که مشخصه‌های خاصی از خانواده بزرگی از مولکول‌های آلی نظیر ژن‌ها، پروتئین‌ها، و متابولیت‌های کوچک را ارزیابی

آورده است (۲). رویکردهای نوین مذکور که در جهت بررسی سمیت مواد در انسان با استفاده از روشهای بررسی مولکولی صورت می‌گیرد، با عنوان «روش‌های سم‌شناسی قرن بیست و یکم» نیز شناخته می‌شوند. توضیحات بیشتر در مورد این روشها در منابع (۱۸۹، ۱۹۰) آورده شده است.

با توجه به تعداد بسیار زیاد حیوانات مورد استفاده در روشهای قدیمی تستهای سم‌شناسی[1]، اقدامات زیادی در جهت توسعه روشهای جایگزین در این رشته در حال انجام است. در این زمینه اطلاعات جامع و به‌روز در پایگاه داده به آدرس وب‌سایت زیر آورده شده است. این پایگاه داده ضمن بهره‌گیری از نظرات متخصصین و نتایج پژوهشهای قبلی، به ارائه روش‌های جایگزین معتبر در سم‌شناسی می‌پردازد (۱۹۱).

http://alttox.org/

ارزیابی خطرات مواد شیمیایی به روش قرن بیست و یکم، عمدتاً مبتنی بر روش‌های هوشمندانه تلفیق نتایج حاصل از تکنیکهای بررسی کامپیوتری و روش‌های بررسی برون‌تنی بوده و در کنار آن لازم است اطلاعات به دست آمده از مطالعات مولکولی، استفاده از نشانگرهای زیستی در انسان و سایر داده‌های مرتبط نیز مد نظر قرار داده شوند (۱۳۳).

می‌کنند. این تکنولوژی‌ها قادر هستند نقش، ارتباط و عملکرد انواع مختلف مولکول‌هایی که سلول‌ها را می‌سازند، کشف نمایند. در این زمینه تکنولوژی، نام هر روش با افزودن پسوند «omics» به نام «تکنیک» مورد استفاده، ساخته می‌شود؛ نظیر «ژنومیک»: روشی که با بررسی ژنها به اهداف خود می‌رسد. (۲).

1 toxicology

در رابطه با تست سمیت اختصاصی واکسن‌های دیفتری، فارماکوپه اروپا اجازه داده است که از یک روش مبتنی بر کشت سلولی[1] در مرحله تست مواد سازنده دارو[2] استفاده شود و در نتیجه نیاز به انجام تست در مرحله تولید دارو[3] وجود ندارد. همچنین بر این اساس نیازی به انجام تست بر روی حیوانات آزمایشگاهی برای تشخیص سمیت احتمالی واکسن‌های دیفتری وجود نخواهد داشت (۴۳).

در رابطه با تست سمیت اختصاصی واکسن‌های سیاه‌سرفه، فارماکوپه اروپا اجازه داده است که از یک روش بر پایه کشت سلولی در مرحله ارزیابی مواد سازنده دارو استفاده شود. این موضوع بسته به نوع محصول تولیدی تاکنون به صورت جایگزین نسبی اجرا شده است. همچنین موضوع استفاده از آزمون‌های بر پایه کشت سلولی و نیز عدم نیاز به تست دارو در مرحله تولید، در حال بررسی در فارماکوپه اروپا می‌باشد (۴۳).

در رابطه با تست میزان تهاجم عصبی واکسن خوراکی فلج اطفال، از روش جایگزین نسبی استفاده شده است و امروزه به جای اینکه این تست بر روی پریمات‌های غیر انسان انجام شود، مطابق دستورالعمل فارماکوپه اروپا این تست بر روی موش‌های ترانس ژنیک اجرا می‌گردد. همچنین در رابطه با تست میزان غیرفعال‌شدگی واکسنهای غیرفعال فلج اطفال، فارماکوپه اروپا اجازه داده است که به جای انجام تست بر روی [کشت اولیه] کلیه میمون[4] از لاین سلولی L۲۰B به صورت رایج استفاده شود (۴۳).

از ژانویه سال ۲۰۱۷ میلادی، فارماکوپه اروپا استفاده از خوکچه هندی و تخم مرغ برای تست عوامل میکروبی (شامل ویروس‌ها، باکتری‌ها، مایکوپلاسما، قارچ‌ها، ریکتزیاها، پروتوزوئرها، انگل‌ها و عوامل بروز انسفالوپاتی اسفنجی مسری[5])، را حذف نموده است. همچنین از ژانویه ۲۰۱۷ میلادی، جایگزینی تست‌های درون‌تنی با روش‌های مولکولی در فارماکوپه اروپا تعریف شده و اقدامات لازم برای

1 cell-based method
2 drug substance stage
3 drug product stage
4 primary monkey kidney
5 transmissible spongiform encephalopathy agents

برای اجرایی نمودن این موارد در حال انجام است (۴۳).

در مورد تست ارزیابی قدرت[1] واکسن‌های کزاز و دیفتری فارماکوپه اروپا اجازه داده است که به جای استفاده از مرگ حیوانات به عنوان نقطه پایانی تست، از روشهای سرولوژیک[2] استفاده شود. همچنین اجازه داده شده که از آزمون‌های رقت واحد[3] بدین منظور استفاده گردد. در رابطه با تست قدرت واکسن ویروس غیر فعال شده فلج اطفال، فارماکوپه اروپا اجازه داده که آزمون‌های درون‌تنی با یک آزمون ایمونوشیمی (الایزا)[4] جایگزین شود و این موضوع در رابطه با اغلب محصولاتی که در این رابطه تولید می‌شوند در حال اجرا است؛ هرچند به دلیل نیاز به تغییر قوانین محلی و کندی این فرآیند، هنوز این موضوع در مورد تمامی محصولات اجرایی نشده است (۴۳).

در رابطه با تست قدرت واکسن‌های غیر فعال شده هاری، فارماکوپه اروپا اجازه داده است که از یک روش ایمونوشیمی استفاده شود. تست مذکور توسط شرکت داروسازی سانوفی پاستور[5] طراحی گردیده و در حال حاضر در مراحل اعتبار سنجی توسط یک کارگروه بین‌المللی می‌باشد. در رابطه با آزمون قدرت واکسن‌های هپاتیت A و B، آنفولانزای هموفیلوس[6] و پاپیلومای انسانی[7]، فارماکوپه اروپا اجازه داده است که از روش‌های ایمونوشیمی استفاده گردد (۴۳).

در کنار تمامی موارد فوق، دو سد عمده در برابر استفاده از روش‌های جایگزین در زمینه ارزیابی ایمنی واکسن‌ها و مواد دارویی وجود دارد که عبارتند از: معضلات قانونی و معضلات علمی. در رابطه با معضلات قانونی می‌توان به نبود یک استاندارد واحد در رابطه با نیازهای قانونی و نظارتی در سطح جهانی اشاره کرد. از طرفی نیز ارگان‌های نظارتی سازمانهای بهداشتی معمولاً تمایلی به پذیرفتن تغییر در دستورالعمل‌های تصویب شده خود ندارند. در واقع چنانچه این ارگان‌ها قصد داشته باشند

1 potency test
2 serological methods
3 single dilution assays
4 immunochemical assay (ELISA)
5 Sanofi Pasteur
6 haemophilus Influenzae
7 human papilloma

در فرآیندهای نظارتی خود تغییراتی ایجاد کنند، این فرآیند موضوعی بسیار پیچیده بوده تا آن حد که گاهی موجب اجتناب این ارگان‌ها از ایجاد تغییرات می‌گردد. شاید موضوع اخیر یکی از مهمترین دلایلی باشد که نشان می‌دهد چرا صنایع داروسازی اروپا تاکنون نتوانسته‌اند از تمام روش‌های تست جایگزین که توسط فارماکوپه اروپا تعریف شده است، در عمل استفاده نمایند (۴۳). در رابطه با معضلات علمی استفاده از روش‌های جایگزین، قبلاً در صفحه ۶۰ مواردی مورد بررسی قرار گرفته است.

فصل ۴:
استفاده از
موجودات
فاقد قدرت ادراک
درد و رنج

مقدمه

در حال حاضر، قوانین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی محدودیت‌های بسیار زیادی در رابطه با استفاده از حیوانات مهره‌دار که در ردیف‌های بالای رده‌بندی تکاملی قرار دارند (نظیر میمون‌ها، سگ‌ها، گربه‌ها، خوکچه هندی، موش بزرگ آزمایشگاهی (رت)، و نظایر آن‌ها) ایجاد کرده‌اند. این حیوانات که عمدتاً جزو پستانداران می‌باشند، دارای سیستم عصبی بسیار تکامل یافته هستند. بر این اساس حیوانات مذکور قادر به ادراک بسیاری از حالات ناخوشایند –نظیر درد، وحشت، ناامیدی– بوده و لذا استفاده از ارگانیسم‌های جایگزین این پستانداران پیشرفته یکی از روش‌های جایگزین ممکن می‌باشد. ویژگی اساسی ارگانیسم‌های جایگزین این است که فاقد قدرت ادراکی بوده (جایگزین مطلق؛ فصل یک را ببینید) یا حداقل اینکه با علم کنونی بشر این‌گونه تصور می‌شود که قدرت ادراکی بالایی ندارند (جایگزین نسبی؛ فصل یک را ببینید). همچنین، استفاده از میکروارگانیسم‌ها، گیاهان بالاتر در رده‌بندی تکاملی، و سیستمهای فیزیکی–شیمیایی غیر زنده می‌توانند باعث افزایش تطابق تحقیقات با قوانین اجبارکننده استفاده از حیوانات شود. هرچند قوانین مذکور تاکید بسیار زیادی بر استفاده از حیوانات مهره‌دار زنده دارند، لیکن در مواردی می‌توان نشان داد که مثلاً عملکرد یک (میکرو) ارگانیسم مشابه با پاسخ حیوان مهره‌دار زنده به یک بیماری است. ارگانیسم‌هایی که در قالب این روش جایگزین قرار می‌گیرند به طور کلی عبارتند از (۵۱):

- پروکاریوت‌ها[1] (جایگزین مطلق)
- یوکاریوت‌های[2] اولیه نظیر آمیب‌ها و قارچ‌ها (جایگزین مطلق)
- گیاهان (جایگزین مطلق)
- بی‌مهره‌گان (جایگزین نسبی/جایگزین مطلق)
- مهره‌داران پایین در رده‌بندی سیستم تکاملی (جایگزین نسبی)

1 prokaryotes
2 eukaryotes

پروکاریوت‌ها

یکی از دلایل توجه بیش از پیش به استفاده از پروکاریوت‌ها در تحقیقات امروزی، مربوط به انعطاف‌پذیری و سازگاری بسیار بالای این ارگانیسم‌های ظاهراً ساده می‌باشد که از مجرای مطالعات ژنومیک به اثبات رسیده است (۱۹۲). در دسته پروکاریوت‌ها از باکتری اشرشیاکلی[1] به عنوان مدلی برای مطالعات ژنتیک و بررسی‌های مولکولی استفاده شده است. باکتری باسیلوس سابتیلیس[2] و کلوباکتر کرسنتوس[3] به عنوان مدلهای تمایز سلولی[4] استفاده گردیده‌اند (۵۱). باکتری‌ها همچنین به طور معمول در مطالعات سم‌شناسی، شناخت عوامل سرطان‌زا، مطالعات متابولیسم دارویی، یا تولید مواد بیولوژیک استفاده می‌شود.

مطالعات سم‌شناسی

در رابطه با استفاده از پروکاریوت‌ها در مطالعات سم‌شناسی به عنوان مثال می‌توان به مطالعه‌ای اشاره کرد که در آن از باکتری ویبریو وولنیفیکوس[5] به منظور بررسی تغییر در ماده سمی RtxA1 –که قادر به ایجاد سمیت سلولی حاد می‌باشد– استفاده شده است. نتایج مطالعه مذکور به عنوان روشی بالقوه برای درمان بیماری‌های عفونی مطرح شده است (۶۰).

شناخت عوامل سرطان‌زا

در مواردی که از پروکاریوت‌ها برای ارزیابی قابلیت سرطان‌زایی یک ماده استفاده می‌گردد، در حقیقت توانایی ماده مذکور در تغییر DNA سلول پروکاریوتی بررسی می‌شود. به عنوان مثال نشان داده شده که تست ایمز[6] قادر به شناسایی سرطان‌زایی ۸۰ تا ۹۰ درصد از مواد شیمیایی

1 Escherichia coli
2 Bacillus subtilis
3 Caulobacter crescentus
4 cellular differentiation
5 Vibrio vulnificus
6 Ames test

سرطان‌زای مورد بررسی بوده است. البته باید توجه داشت که روش فوق معمولاً به عنوان یک روش غربالگری استفاده شده و لازم است متعاقباً از روش‌های با اطمینان بالاتر، برای اعتبارسنجی نتایج حاصله، استفاده شود (۶۰).

تحقیقات بر روی عوامل میکروبی

در پژوهشی نشان داده شد که آزمایش عفونت باکتریایی بر روی تک یاخته ها- به جای جوندگان آزمایشگاهی- می‌تواند روش جایگزین مناسبی باشد؛ چرا که باکتری‌های پاتوژن -نظیر سودوموناس آئروژینوزا- اغلب از مکانیزمی برای دفاع از خود در برابر فاگوسیتوز به واسطه آمیب‌های تک سلولی استفاده می‌کنند که مکانیزم مذکور شباهت زیادی به مکانیزم آلوده کردن سلول‌های پستانداران توسط این باکتری‌ها دارد (۱۲۷).

مطالعات متابولیسم دارویی

مطالعات متابولیسم دارویی که با استفاده از موجودات زنده صورت می‌گیرند[1] واجد مضرات بسیار زیادی هستند و به همین دلیل مدل‌های میکروبی مناسب برای بررسی متابولیسم دارویی در حال شکل‌گیری و تایید اعتبار می‌باشند (۱۹۳).

تولید مواد بیولوژیک

به عنوان راه حل جایگزین برای تولید آنتی‌بادی‌ها می‌توان از روش‌های جایگزین (دوستدار حیوانات)[2] استفاده کرد. در این موارد برای تولید آنتی‌بادی از روش‌های نمایش فاژی[3] (۱۹۴)، نمایش ریبوزومی[4]

1 in vivo drug metabolism studies
2 animal friendly
3 phage display
4 ribosome display

(۱۹۵، ۱۹۶) یا نمایش مخمری[1] (۱۹۷) استفاده می‌گردد و نیازی به انجام روش‌های قدیمی نظیر تجویز آنتی‌ژن یا پاتوژن به حیوان -که منجر به ایجاد رنج زیادی برای حیوانات تولیدکننده آنتی‌بادی می‌گردید- نیست.

علاوه بر تولید آنتی‌بادی‌ها، با این روش می‌توان معرف‌های غیر-آنتی‌بادی نظیر دارپین‌ها[2]، آفی‌بادی‌های (تمایل‌تن‌ها)[3]، مونوبادی‌ها[4]، واکسن‌ها و آنتی‌کالین‌ها[5] را نیز تولید نمود. تولید واکسن‌ها توسط باکتری‌ها -به جای استفاده از حیوانات زنده- موجب شده است تا نیاز به انجام بخش بسیار بزرگی از مداخلات بعمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی نباشد (۲۹).

در مطالعه‌ای که برای مقایسه بین آنتی‌بادی‌های مشتق از حیوانات[6] و ریجنت‌های دوستدار حیوانات[7] صورت گرفت، مشخص شد که فعالیت ریجنت‌های دوستدار حیوانات به زمان کمتری نیاز داشته، قابل اعتمادتر بوده، نتایج آزمایش‌های آن‌ها تکرار پذیرتر است، و کیفیت بالاتری دارند. هرچند سرمایه‌گذاری اولیه برای تولید ریجنت‌های دوستدار حیوانات در مقایسه با آنتی‌بادی‌های مشتق از حیوانات، بیشتر است، لیکن استفاده از آن‌ها در دراز مدت هزینه کمتری ایجاد نموده و هزینه‌های تولید اولیه در طول زمان جبران خواهد شد (۲).

در این رابطه شرکتهای خصوصی نظیر یوماب[8] امکان تولید آنتی‌بادی‌های نوترکیب دلخواه را فراهم نموده‌اند. همچنین کنسرسیومی متشکل از دانشگاه‌های شبکه تولید آنتی‌بادی نوترکیب[9] با هدف تولید آنتی‌بادی‌های نوترکیب برای تمام پروتئین‌های انسانی تشکیل شده است که از طریق وب سایت زیر در دسترس می‌باشد.

---

1 yeast display
2 DARPins
3 affibodies
4 monobodies
5 anticalins
6 animal derived antibodies
7 animal-friendly affinity reagents
8 YUMAB
9 Universities Consortium Recombinant Antibody Network

www.recombinant-antibodies.org

یوکاریوت‌های ساده

آمیب‌ها[1]

از دسته آمیب‌ها، دیکتیوستلیوم دیسکوئیدوم[2] به عنوان مدلی برای مطالعات مولکولی و ژنتیکی استفاده می‌شود (۵۱).

قارچ‌ها

از دسته قارچ‌ها، نوروسپورا کراسا[3] و ساکارومایسس سرویسیه[4] به عنوان مدل‌هایی برای مطالعات ژنتیک، ریتم شبانه‌روزی[5] (بر اساس چرخه روشنایی-تاریکی) و مطالعات متابولیک استفاده می‌گردند (۵۱). میکروارگانیسم‌های نظیر ساکارومایسس سرویسیه -که به عنوان مخمر آبجو یا مخمر پخت نان نیز مشهور است- معروف‌ترین و یکی از مهم‌ترین ارگانیسم‌های مدل است که به دلیل سرعت رشد زیاد، سهولت انجام تکنیک replica plating بر روی آن، امکان تشخیص و جداسازی جهش‌های ژنی آن، سلول‌های پراکنده، سیستم ژنتیکی به خوبی شناخته

1 amoeba
2 Dictyostelium discoideum
3 Neurospora crassa
4 Saccharomyces cerevisiae
5 circadian rhythm

شده، و سیستم بسیار متنوع ترانسفورماسیون DNA[1]، به فراوانی در تحقیقات استفاده شده است (۵۱). این مخمر بسیار سریع تکثیر پیدا کرده و تقریباً هر ۹۰ دقیقه سلول‌های جدید آن از سلولهای قدیمی تولید می‌شوند. بنابراین می‌توان به آسانی جمعیت بسیار بزرگی از آن را رشد داده و در پژوهش استفاده کرد. ژنوم کامل این قارچ تک سلولی -که در سال ۱۹۹۶ میلادی شناسایی گردید- متشکل از ۱۶ کروموزوم است که ۱۳ میلیون جفت بازی دارد. همچنین قارچ مذکور دارای ژنوم هسته‌ای اضافه در میتوکندری‌های خود می‌باشد. قارچ مذکور به دلیل شناسایی بسیار خوب ژنوم آن، به عنوان یکی از بهترین میکروارگانیسم‌های یوکاریوسیت برای مطالعات بیولوژیک مطرح می‌باشد. یکی دیگر از مزایای این قارچ، معماری سلولی خاص آن است که بسیار مشابه با یوکاریوسیت‌های پرسلولی می‌باشد. به عنوان مثال این قارچ واجد تعداد بسیار زیادی از ارگانل‌های سلولی غشادار[2] نظیر هسته، پروکسیزوم[3]، و ارگان‌های دخیل در مسیر ترشحی[4] است که عملکرد سلول‌های پستانداران را شبیه‌سازی می‌کنند (۵۱).

از قارچ مذکور به منظور درک بهتر مرگ برنامه‌ریزی شده سلول[5] و تنظیم‌کننده‌های مرگ سلولی[6] در انسان استفاده شده و یکی از مفیدترین میکروارگانیسم‌ها در مطالعات سرطان می‌باشد. این مخمر همچنین کمک زیادی به درک مسائل بنیادین بیولوژی سلولی در بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر[7]، پارکینسون[8]، و بیماری هانتینگتون[9] کرده است. این امر به واسطه مطالعه پروتئین‌های درون‌زا[10] یا هترولوگ[11] که زمینه‌ساز این بیماری‌ها می‌باشند، میسر شده است (۵۱). از جمله سایر انواع

1 highly versatile DNA transformation system
2 membrane-bound organelles
3 peroxisome
4 secretory pathway
5 programmed cell death
6 cell death regulators
7 Alzheimer's disease
8 Parkinson's disease
9 Huntington's disease
10 endogenous
11 heterologous

قارچ‌ها، شیزوساکارومایسس پومبه[1] و آسپرژیلوس نیدولانس[2] نیز به عنوان مدل‌های مطالعات ژنتیک و مولکولی قابل استفاده‌اند (۵۱).

از قارچ‌ها همچنین برای مطالعه متابولیسم مواد دارویی استفاده می‌شود. در حقیقت یکی از مراحل ساخت داروهای جدید، بررسی اثرات مختلف یک ماده کاندید دارویی و متابولیت‌های آن بر بدن می‌باشد. در روش سنتی از حیوانات آزمایشگاهی به این منظور استفاده می‌شد. لیکن در روش‌های جدید می‌توان از موجودات فاقد قدرت ادراک –نظیر قارچ‌ها– برای تولید متابولیت‌های ماده کاندید دارویی استفاده نموده و سپس ارزیابی‌های مربوط به فعالیت بیولوژیک و سم‌شناسی را بر روی این متابولیت‌ها انجام داد. در این زمینه مشخص شده است که برخی از سویه‌های قارچ‌ها قادرند طیف وسیعی از مواد دارویی را متابولیزه نمایند، که از مهمترین سویه‌های قارچی این دسته، قارچ کانینگاملا الگانس[3] می‌باشد (۶۰). قارچ مذکور یک قارچ رشته‌ای[4] بوده و از نظر مورفولوژیک ساختار پیچیده‌ای دارد و ممکن است بسته به گونه و ترکیبات محیط کشت اشکال مختلفی را از خود نشان دهد (۱۹۸). از این قارچ تاکنون برای تست انواع مختلف داروها – نظیر ضد انعقادها، مدرها، ضد تشنج‌ها، عوامل دارویی افزایش‌دهنده اکسیژن رسانی به بافت‌ها، و داروهای هموروئولوژیک[5]– استفاده شده است (۶۰). همچنین توانایی قارچ مذکور در متابولیزه کردن گروه‌های دارویی مختلف و تولید متابولیت‌های دارویی با استفاده از مکانیزم‌هایی مشابه آنچه که در کمپلکس سیتوکروم P۴۵۰[6] پستانداران اتفاق می‌افتد، در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است (۱۹۸).

یکی از داروهایی که به تازگی ساخته شده و اطلاعات کمی در مورد مکانیزم عملکرد و عوارض جانبی آن وجود دارد، داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای به نام آموکساپین[7] است. در مطالعه‌ای که با استفاده از قارچ ک. الگانس برای تبدیل داروی فوق به متابولیت‌های آن صورت گرفت، مشخص شد که تقریباً ۵۷ درصد از آموکساپین توسط قارچ مذکور به

1 Schizosaccharomyces pombe
2 Aspergillus nidulans
3 Cunninghamella elegans
4 filamentous fungi
5 hemorheologic agents
6 cytochrome P450 (CYP450) complex
۷ amoxapine؛ از دسته دارویی dibenzoxazepine

سه متابولیت عمده آن تبدیل گردید. متابولیت‌های مذکور با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کیفیت بالا[1] جداسازی شده و ماهیت آن‌ها به روش رزونانس مغناطیسی هسته‌ای[2] و طیف سنجی جرمی تعیین گردید. از بین متابولیت‌های مذکور، ۷-هیدروکسی آموکساپین[3] -که به عنوان یک متابولیت فعال از نظر بیولوژیکی[4] در پستانداران شناخته می‌شود- را می‌توان در مقادیر در حد «میلی‌گرم» برای ارزیابی‌های سم‌شناسی داروی آموکساپین تولید نمود. در این روش، تولید ماده مذکور هزینه بسیار کمتری نسبت به سایر روش‌های آزمایشگاهی داشته، ساده‌تر است و نیازی به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ندارد (۱۹۹).

در پژوهشی دیگر از قارچ ک. الگانس (سویه ATCC-9245) برای گلیکوزیلاسیون[5] داروی آمبریسِنتان[6] استفاده شده است. داروی مذکور یک آنتاگونیست گیرنده‌های اندوتلین بوده و برای درمان هیپرتانسیون شریان ریوی استفاده می‌گردد (۱۹۸). در مطالعه مذکور پس از ۲۴۰ ساعت انکوباسیون دارو در مجاورت قارچ‌ها، متابولیت‌های گلیکوزیلاسیون داروی آمبریسنتان به دست آمد. متابولیت‌های مذکور با استفاده از روش اچ‌پی‌ال‌سی[7] جداسازی شده و تشخیص آن‌ها با استفاده از روش طیف سنجی جرمی با دقت بالا[8] صورت گرفت. (۱۹۸). مطالعه مذکور نشان داد که دقت، قابلیت اعتماد، و پایداری این روش مطابق با استانداردهای بین المللی است. ضمناً در روش مذکور از مقدار بسیار کمی حلال استفاده شده و لذا به دلیل داشتن اثرات اندک بر محیط زیست، به عنوان یک روش مطابق با اصول شیمی سبز[9] (دوستدار محیط زیست) قلمداد می‌شود. از سوی دیگر به دلیل عدم استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در این روش می‌توان آن را به عنوان یک روش جایگزین مطلق نیز به حساب آورد (۱۹۸).

---

1 high-performance liquid chromatography
2 nuclear magnetic resonance
3 7-hydroxyamoxapine
4 biologically active
5 glycosylation
6 ambrisentan
7 HPLC
8 high-resolution mass spectrometry
9 green chemistry

از قارچ ک. الگانس (سویه ATCC-9245) همچنین برای تولید مقدار کافی از متابولیت‌های داروی امپرازول[1] استفاده شده است. برای این منظور داروی امپرازول در محیط کشت قارچی در معرض قارچ مذکور قرار گرفته و پس از گذشت زمان معین، برای جمع‌آوری متابولیت‌های این قارچ از محیط کشت، از روش semi–preparative HPLC استفاده گردید. ساختار متابولیت‌های مذکور با استفاده از ترکیبی از آزمون‌های LC/MS (n) و NMR تعیین گردید. در مطالعه مذکور نشان داده شد که از متابولیت‌های به دست آمده می‌توان برای انجام تجزیه و تحلیل‌های تأییدی در رابطه با متابولیت‌های این دارو در پستانداران استفاده کرد (۲۰۰). توضیحات بیشتر در رابطه با نحوه متابولیسم و بیوترانسفورماسیون مواد دارویی با استفاده از قارچ ک. الگانس، و بررسی میزان تطابق مسیرهای متابولیسمی این قارچ با سیستم‌های حیوانی در منبع دیگر (۱۹۳) آورده شده است. همچنین روش ایجاد مدل‌های میکروبیولوژیک برای بررسی متابولیسم دارویی در همین منبع مورد بحث قرار گرفته است (۱۹۳).

در پژوهشی (۲۰۱) نشان داده شد که قارچ ک. الگانس ظرف مدت ۱۶۸ ساعت قادر به متابولیزه کردن ۹۱ درصد از داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای میرتازاپین[2] به ۷ متابولیت آن می‌باشد. از بین متابولیتهای تولید شده توسط این قارچ، ۵ متابولیت آن مشابه متابولیت‌هایی است که در بدن پستانداران ساخته می‌شود و ۲ متابولیت دیگر کاملاً جدید بوده است. باید توجه داشت که تولید این متابولیت‌ها با روشهای سنتز شیمیایی یا استفاده از موجودات زنده نیازمند فرایندهای بسیار پیچیده‌ای بوده و به زمان و هزینه بیشتری نیاز دارد. حال این که با استفاده از قارچ مذکور می‌توان صرفاً با انکوباسیون محیط کشت قارچ در مجاورت داروی مذکور به مدت حدود ۷ روز، حجم قابل قبولی از متابولیت‌های پیچیده را از داروی مذکور به دست آورد و در عین حال از بروز چالش‌های اخلاقی مربوط به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی نیز اجتناب نمود. از این رو چنین به نظر می‌رسد که قارچ مذکور می‌تواند مدل میکروبی بسیار خوبی برای بررسی متابولیسم میرتازاپین باشد (۲۰۱).

1 omeprazole
2 mirtazapine

به منظور تهیه متابولیت‌های انسانی دارویی افدرین، از قارچ ک. الگانس سویه URM-4428 استفاده شده است (۲۰۲). قارچ مذکور دارای آنزیم‌های اکسیدو-ردوکتاز[1] و مونواُکسیژناز[2] می‌باشد. آنزیم‌های مذکور در غشای دو لایه لیپیدی سلول‌های کبدی انسان وجود داشته و مسئول فرایند هیدروکسیلاسیون[3] این مواد شیمیایی می‌باشند. نتایج پژوهشی (۲۰۲) در این رابطه نشان داده که استفاده از قارچ مذکور می‌تواند به شناخت بیشتر متابولیسم داروهای مشابه آمفتامین[4] در انسان کمک کند.

از توانایی بالای متابولیسم قارچ ک. الگانس برای بیوترانسفورماسیون ماده فلاونوئیدی هسپریدین[5] به متابولیت فعال آن «هسپریتین»[6] استفاده شده است. در مطالعه‌ای (۲۰۳) مشخص شد که از بین هشت نوع قارچ بررسی شده، قارچ الگانس برای تبدیل هسپریدین به هسپریتین از فرآیند هیدرولیز استفاده می‌کند، که تشابه بسیار زیادی با روند متابولیسم هسپریدین در انسان دارد. نتایج این پژوهش نشان داد که از قارچ مذکور می‌توان برای تولید متابولیت‌هایی مشابه با آنچه در بدن انسان تولید می‌شود و با حجم کافی برای انجام پژوهش استفاده کرد.

از قارچ ک. الگانس سویه AS 3.2028 برای تبدیل متیل سیپرنوئات[7] به متابولیتهای آن استفاده شده است. در این فرایند قارچ مذکور ماده متیل سیپرنوئات را به ۸ مشتق متابولیسمی جدید شامل ۶ متابولیت جدید هیدروکسیله[8]، یک متابولیت جدید اکسیداسیون و یک متابولیت غیرمعمول دهیدراسیون[9] تبدیل کرد. جالب اینجا بود که مطالعات بعدی بر روی این متابولیت‌ها نشان داد که برخی از آن‌ها خواص قوی ضد تشکیل لخته[10] دارند. این امر نشان می‌دهد که فرایند ترانسفورماسیون مواد گاهی حتی منجر به تولید مواد با فعالیت بیولوژیک با ارزش‌تر نیز می‌شود (۲۰۴).

---

1 oxidoreductases enzymes
2 monooxygenases enzymes
3 hydroxylation
4 amphetamine-type drugs
5 hesperidine
6 hesperitin
7 methyl cyperenoate
8 hydroxylated metabolites
9 dehydration metabolite
10 antithrombotic activity

انجام فرآیند بیوترانسفورماسیون داروی برم‌هگزین[1] توسط قارچ‌های گونه ک. الگانس نشان داد که می‌توان با استفاده از این قارچ، یکی از متداول‌ترین متابولیت‌های دارویی برم هگزین به نام آمبروکسول[2] را تولید کرد. بدینوسیله دیگر نیازی به استفاده از موش بزرگ آزمایشگاهی برای تولید این متابولیت وجود ندارد (۲۰۵).

گیاهان

استفاده از گیاهان در مطالعات مربوط به انسان و حیوانات بسیار محدود می‌باشد. با این حال برخی اثرات در معرض قرارگیری گیاهان در برابر مواد خاص مورد ارزیابی قرار گرفته و با اثرات مشابه در انسان مقایسه شده است. به عنوان مثال اثرات مواد دارویی و باقیمانده‌های آن‌ها به‌عنوان آلاینده‌های محیطی بر روی گیاه خردل قهوه‌ای[3] مورد بررسی قرار گرفته است. این بررسی‌ها نشان داده که پاسخ‌های دفاعی مشخصی در گیاه به واسطه حضور دارو در محیط ایجاد می‌شود که متعاقباً موجب فعال شدن مکانیزم‌های سم‌زدایی در نتیجه استرس اکسیداتیو می‌گردد (۶۰).

تالیانا[4] گیاه کوچکی در خانواده خردل است که به عنوان مدل انتخابی برای تحقیقات بیولوژی گیاهی شناخته شده است. ژنوم گیاه مذکور در قالب ۵ کروموزوم حاوی ۲۰ هزار ژن (۱۲۰ میلیون جفت باز) جای گرفته است. برپایه تمرکز بر ژنتیک مولکولی این گیاه آنژیواسپرم[5] ساده، پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه درک رشد گیاهی و تکامل گیاهان اتفاق افتاده است. مطالعه بر روی این گیاه به عنوان روشی برای تجزیه و تحلیل ژنوم ارگانیسم‌های پیچیده نیز امکان پذیر می‌باشد (۲۰۶).

1 bromhexine
2 ambroxol (demethylated bromhexine)
3 Brassica juncea
4 Arabidopsis thaliana
5 angiosperm

بی‌مهره‌گان

باید توجه داشت که در دسته بی‌مهرگان برخی جانداران واجد قدرت احساس درد بوده و برخی دیگر چنین ساختار فیزولوژیکی ندارند. از سوی دیگر در مورد اینکه برخی از آنها قادر به ادراک درد –مشابه پستانداران– هستند یا نه، هنوز اتفاق نظر در بین دانشمندان وجود ندارد. ضمناً باید توجه داشت که در قوانین اخلاقی کشورها نیز توافق نظر مناسبی در رابطه با دوره‌ای از حیات حیوان که فاقد قدرت ادراک درد و رنج بوده و دوره‌ای که واجد قدرت ادراک درد و رنج است، یا اساساً قابلیت ادراک درد و رنج در مورد برخی گونه‌های جانداران وجود ندارد. لذا به طور معمول تصمیم‌گیری در مورد این قبیل موضوعات به صورت مورد به مورد و توسط کمیته اخلاق انجام می‌شود. واضح است که این مهم نیازمند حضور متخصصین امر در کمیته اخلاق بوده و نیازمند دانش وسیع در رابطه با گونه مورد استفاده، آگاهی ایشان از آخرین نتایج تحقیقات بعمل آمده در رابطه با ظرفیت احساس و ادراک درد در گونه مذکور، و ماهیت پژوهش مورد بررسی در کمیته اخلاق می‌باشد. بر این اساس، در مواردی که این شرایط موجود نیست و در عین حال هدف پژوهشگر این است که از موجودات زنده واجد ظرفیت احساس و ادراک درد و رنج استفاده نکند، بهتر است جانب احتیاط رعایت شده و از کار بر روی این گونه‌های جانداران اجتناب شود.

باید توجه داشت که بی‌مهره‌گان سیستم‌های عضوی توسعه یافته نداشته و سیستم ایمنی قابل سازگاری با شرایط پیرامونی[1] نیز ندارند. این امر باعث می‌شود استفاده از آن‌ها در مطالعه بیماری‌های انسانی مقداری محدود شود. با این حال این موجودات زنده واجد فواید بیشماری –نظیر چرخه زندگی بسیار سریع، سایز کوچک، و آناتومی ساده– هستند که باعث می‌شود بتوان از تعداد زیادی از این موجودات، در مدت زمانی کوتاه، و با هزینه‌ای بسیار اندک در یک مطالعه استفاده نمود (۵۱).

1 adaptive immune system

از آمفیمدون کوئینسلاندیکا[1] در مطالعات سیر تکاملی[2] جانداران زنده، زیست‌شناسی تکاملی[3] و ژنومیک مقایسه‌ای[4] استفاده می‌شود. از گونه‌های آپلیسیا[5] (حلزون دریایی) در مطالعات نوروبیولوژی[6] استفاده شده و سینورابدیتیس الگانس[7] در مطالعات تکامل ژنتیکی[8] مورد استفاده قرار می‌گیرد. دروسوفیلا ملانوگاستر[9] بی‌مهره دیگری است که در مطالعات نورولوژی و ژنتیک به کار رفته و هیدرا/نیداریا[10] به منظور درک فرایند رژنراسیون و ریخت‌زایی (مورفوژنز) قابل استفاده است (۵۱). از بی‌مهرگان در مطالعه بیماری‌هایی نظیر پارکینسون، اختلالات غدد مترشحه داخلی، اشکال در حافظه، دیستروفی عضلانی، التیام زخم، پیرشدگی سلولی[11]، مرگ برنامه ریزی شده سلول، بیولوژی رتروویروس‌ها[12]، دیابت و تست‌های توکسیکولوژی استفاده شده است (۵۱).

در مجموع با توجه به شک و تردیدهای موجود و با تکیه بر این اصل اخلاقی در تعامل با حیوانات که «هر کجا تردیدی وجود داشت باید به نفع حیوان عمل کرد»، در کتاب حاضر به موضوع استفاده از بی‌مهره‌گان در امور علمی پرداخته نمی‌شود. صرفاً اشاره محدودی به بی‌مهره هیدرا در این بخش صورت می‌گیرد. در رابطه با سایر بی‌مهرگان، مطالعه مقاله مروری (۲۰۷) قبل از کار بر روی بی‌مهرگان دریایی توصیه می‌گردد. بررسی منابع (۵۱، ۱۲۷، ۲۰۸–۲۱۰) نیز در رابطه با سایر بی‌مهره‌گان توصیه می‌گردند.

---

1 Amphimedon queenslandica
2 evolution
3 developmental biology
4 comparative genomics
5 aplysia
6 neurobiology
7 Caenorhabditis elegans
8 Genetic development
9 Drosophila melanogaster
10 Hydra/Cnidaria
11 cell aging
12 retrovirus biology

هیدرا

با توجه به دستورالعمل‌های اخیر شورای تحقیقات ملی ایالات متحده در رابطه با تدوین استراتژی‌های نوین برای آزمون‌های سمیت در قرن بیست و یکم[1]، پژوهشگران در حال به‌کارگیری روش‌های جایگزین با استفاده از موجودات زنده‌ای هستند که در سلسله تکاملی در رده‌های بسیار پایین قرار گرفته‌اند. در این رابطه استفاده از یک ارگانیسم ساده به نام هیدرا[2] که متعلق به راسته نیداریا[3] می‌باشد به تازگی مطرح شده است. از این ارگانیسم می‌توان به عنوان مدل تست سمیت در رابطه با مواد شیمیایی آلاینده محیطی استفاده نمود. نگهداری هیدرا بسیار مقرون به صرفه است، توالی ژنی کامل آن شناسایی شده و از مزایای دیگر آن می‌توان به سهولت و سرعت بسیار زیاد تکثیر این ارگانیسم اشاره کرد. هیدرا هرگز در اثر سن زیاد نمی‌میرد و اساساً موضوعی به نام افزایش سن در مورد آن وجود ندارد. ارگانیسم مذکور حساسیت بسیار بالایی به آلاینده‌های غیر آلی دارد؛ از این رو می‌توان به عنوان یک نشانگر زیستی قابل اعتماد برای شناسایی اولیه مواد و آلاینده محیط‌های آبی از آن استفاده نمود (۲۱۱). جزئیات بیشتر استفاده از این ارگانیسم در منبع (۲۱۱) آورده شده است. بر اساس دانش فعلی بشر، هیدرا قادر به ادراک درد نیست و لذا حساسیت‌های اخلاقی کار با موجودات واجد قدرت ادارک درد، در مورد آن وجود ندارد (۲۱۱). با این حال، با توجه به تازگی موضوع و ابعاد ناشناخته آن، لازم است در هر زمان جدیدترین یافته‌های علمی در این رابطه مورد استناد قرار گیرند.

جمع‌بندی

استفاده از جانداران پایین‌تر در رده بندی تکامل سیستم عصبی، یکی از روش‌های جایگزینی حیوانات آزمایشگاهی در پژوهش می‌باشد. بدین وسیله می‌توان نتایج معتبر علمی را با کمترین میزان رنج و درد وارد شده به موجودات زنده بدست آورد. چنانچه برای این منظور از موجودات فاقد

1 Toxicity Testing in 21st Century (Tox21)
2 Hydra
3 phylum Cnidaria

قـدرت ادراک (نظیـر باکتـری، قـارچ و نظایـر آنهـا) اسـتفاده شـود، روش مذکـور بـا عنـوان جایگزینـی مطلـق خوانـده می‌شـود. در صـورت اسـتفاده از موجـودات دارای قـدرت ادراک پایین‌تـر نسـبت بـه حیوانـات پیشـرفته‌تر (مثـلاً اسـتفاده از مگـس سـرکه بـه جـای مـوش کوچـک آزمایشـگاهی) بـه ایـن روش، جایگزینـی نسـبی گفتـه می‌شـود. در فصـل حاضـر برخـی روش‌هـای جایگزینـی مطلـق در رابطـه بـا اسـتفاده از موجـودات فاقـد قـدرت ادراک در پژوهـش مـورد بررسـی قـرار گرفتنـد.

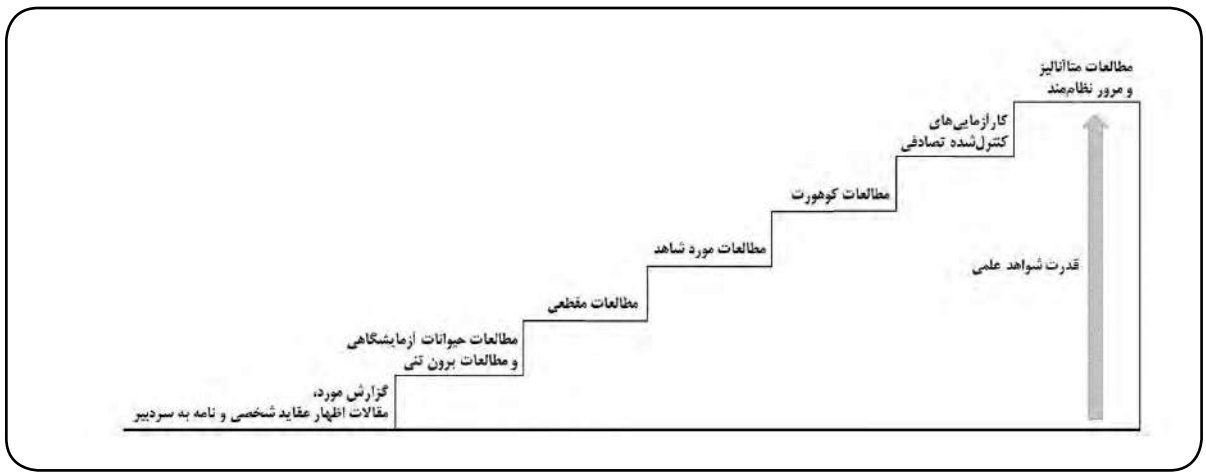
فصل ۵:
مطالعه
با استفاده از
روش‌های آماری

مقدمه

یکی از مسائل مهم در پژوهش، قدرت علمی یک پژوهش خاص می‌باشد. در تصویر ۱-۵ سلسله مراتب افزایش قدرت شواهد علمی در پژوهش‌های مختلف آورده شده است. همانگونه که ملاحظه می‌شود مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی در نخستین پله‌های این هرم قرار داشته و بنابراین از نظر قدرت شواهد علمی در وضعیت نسبتاً ضعیفی است.

با در نظر گرفتن این که چه سرمایه عظیم زمانی، مالی، و نیروی کار انسانی برای انجام این پژوهش‌ها مورد نیاز است، به نظر می‌رسد که در صورت امکان‌پذیر بودن سایر انواع پژوهش‌های با قدرت بالاتر، این سرمایه‌ها باید به سمت پژوهش‌های مذکور هدایت شوند.

البته باید توجه داشت که سلسله مراتب ارائه شده در تصویر ۱-۵، الزاماً در مورد همه پژوهش‌ها صادق نبوده و در سایر منابع به اشکال دیگری نیز ذکر شده است. به عنوان مثال در منبع (۲۱۲)، سلسله مراتب کیفیت شواهد به دست آمده از انواع مطالعات به شکل ارائه شده در تصویر ۲-۵ آورده شده است.



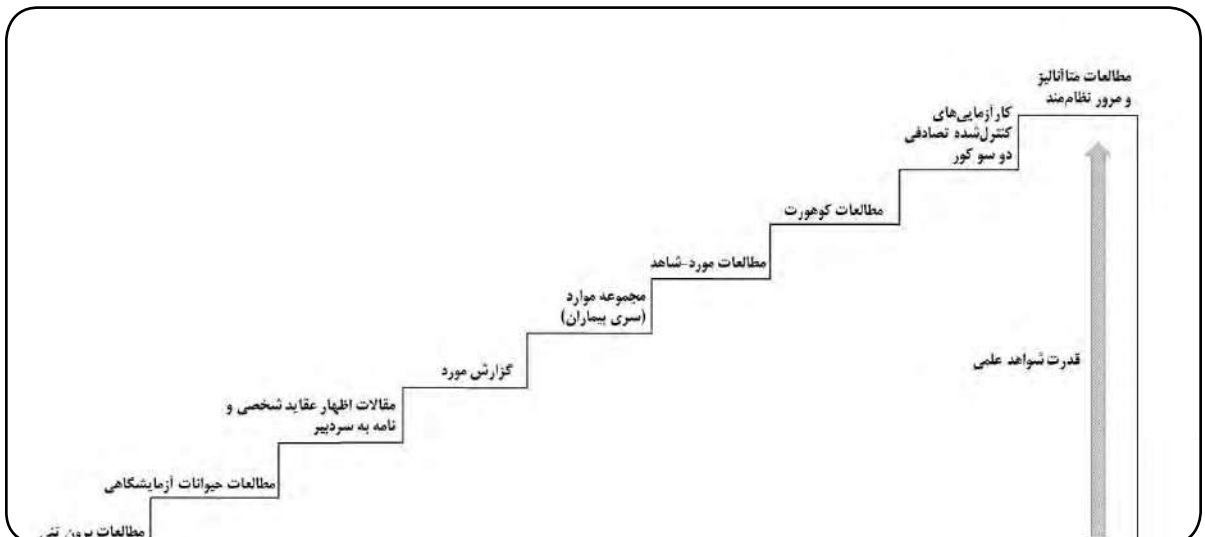
تصویر ۱-۵. مراتب افزایش قدرت شواهد علمی حاصل از انواع مختلف پژوهش‌ها. از سمت چپ به راست و با افزایش ارتفاع سلسه مراتب پلکانی، قدرت شواهد پژوهش افزایش می‌یابد. فهرست معادل انگلیسی: گزارش مورد (case report)، مقالات اظهار عقاید شخصی (opinions)، نامه به سردبیر (letter to the editor)، مطالعات حیوانات آزمایشگاهی (animal research)، مطالعات برون‌تنی (in-vitro research)، مطالعات مقطعی (cross-sectional studies)، مطالعات مورد شاهد (case control studies)، مطالعات کوهورت (cohort studies)، کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی (randomized controlled trials)، مطالعات متاآنالیز (meta-analysis)، و مرور نظام‌مند (systematic reviews).

به هر صورت آنچه که در بین تمام این منابع مشابه است، این است که مطالعات متاآنالیز[1] و مرور نظام‌مند[2] در بالاترین رتبه از نظر قدرت شواهد علمی قرار دارند. جالب توجه اینکه اغلب مطالعات متاآنالیز و مرور نظام‌مند با هزینه بسیار کمی قابل انجام بوده، بسیار سریع‌تر از کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی هستند، و به انرژی و نیروی انسانی کمتری نسبت به مطالعات حیوانات آزمایشگاهی نیاز دارند. با این حال آنگونه که نشان داده شد، قدرت شواهد علمی به دست آمده از این مطالعات در بالاترین رتبه از نظر قدرت شواهد قرار دارد. در این فصل قصد داریم مروری بر روشهای انجام این دو نوع مطالعه بسیار قدرتمند –به عنوان جایگزینی نسبت به کار با حیوانات آزمایشگاهی– داشته باشیم.

به طور خلاصه، مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز بر اساس یک سؤال مشخص طراحی شده، و سپس بر اساس یک روال از پیش تعریف شده (نظام‌مند) به ترکیب، تجزیه و تحلیل اطلاعات بدست آمده از سایر مطالعات قبلی –که حسب اصول خاصی انتخاب می‌شوند– می‌پردازند. بدین ترتیب با استفاده از این مطالعات می‌توان پاسخی برای سؤالات مطرح شده یافته و نتایج جدیدی از مطالعات قبلی بدست آورد (۲۱۲).

باید توجه داشت که به دنبال انجام یک مرور نظام‌مند می‌توان به انجام متاآنالیز هم پرداخت و نتیجه نهایی را منتشر نمود، یا اینکه به مرحله مرور نظام‌مند بسنده کرده و در همین جا مطالعه را خاتمه داد (۲۱۲). به عبارت دیگر، مطالعات متاآنالیز در اساس نوعی از مطالعات مرور نظام‌مند می‌باشند؛ با این تفاوت که در مطالعات متاآنالیز اضافه بر نوشته توصیفی (که در مطالعات مرور نظام‌مند ارائه می‌گردد)، مقادیر عددی مطالعات مختلف نیز با یکدیگر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و تخمین عددی نیز ارائه می‌شود (۲۱۳).

1 meta-analysis
2 systematic review



تصویر ۲-۵. سلسله مراتب افزایش قدرت شواهد علمی (از چپ به راست) در مورد انواع مختلف پژوهش‌ها. فهرست معادل انگلیسی: مطالعات برون‌تنی (in-vitro research)، مطالعات حیوانات آزمایشگاهی (animal research)، مقالات اظهار عقاید شخصی (opinions)، نامه به سردبیر (letter to the editor)، گزارش مورد (case report)، مجموعه بیماران (case series)، مطالعات مورد شاهد (case control studies)، مطالعات کوهورت (cohort studies)، کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی دو-سو کور (randomized control double-blind tests)، مطالعات متاآنالیز (meta-analysis)، و مرور نظام‌مند (systematic reviews).

به عبارت دیگر، یکی از تفاوت‌های متاآنالیز با مرور نظام‌مند این است که در مطالعات متاآنالیز از روش‌های آماری برای تخمین مقادیر عددی جدید استفاده می‌شود. در حالی که در مطالعه مرور نظام‌مند امکان ارائه مقادیر آماری جدید وجود ندارد. با توجه به پیچیدگی بیشتر مطالعات متاآنالیز و شباهت‌هایی که در برخی مراحل انجام متاآنالیز و مرور نظام‌مند وجود دارد، در این فصل ابتدا مطالعات متاآنالیز را به دقت مورد بررسی قرار داده و سپس اشاره‌ای به مرور نظام‌مند می‌گردد.

مرور نظام‌مند و متاآنالیز را می‌توان بر روی داده‌های حاصل از مطالعات قبلی –که بر روی انسان یا حیوانات انجام شده است– اجرا کرد. استفاده از این اطلاعات در پژوهش‌هایی که بر روی انسان صورت گرفته است، به عنوان یکی از استانداردهای پزشکی بالینی به شمار می‌رود. در حقیقت موضوعاتی که تحت یک پژوهش صحیح مرور نظام‌مند یا متاآنالیز اثبات شوند، در اغلب موارد قادر خواهند بود به بالین بیمار منتقل شده و در کتاب‌های مرجع بالینی به عنوان روش مورد قبول ارائه گردند. در مواردی نیز انجام مرور نظام‌مند و متاآنالیز کمک می‌کند تا از انجام پژوهش‌های بیشتر جلوگیری شده و جان افراد به خطر انداخته نشود. به عنوان مثال انجام یک مرور نظام‌مند بر روی مطالعات پیش بالینی (۲۱۴؛ ارجاع شده در ۲۱۵) نشان داد که هیچگونه توجیهی برای شروع کارآزمایی بالینی دارویی به نام نیمودیپین[1] برای درمان ایسکمی مغزی کانونی[2] در انسان وجود ندارد. با این حال متأسفانه این مطالعه مرور نظام‌مند وقتی انجام شده بود که ۷۶۶۵ نفر بیمار انسانی در کارآزمایی بالینی به همین منظور شرکت نموده بودند و جالب توجه اینکه کارآزمایی بالینی مذکور نیز نهایتاً به این نتیجه رسید که استفاده از این دارو برای درمان بیماری مذکور در انسان فاقد توجیه است (۲۱۶؛ ارجاع شده در ۲۱۵).

از سوی دیگر، برای انجام مطالعات متاآنالیز و مرور نظام‌مند بر روی مطالعات قبلی حیوانات آزمایشگاهی، به هیچگونه حیوان آزمایشگاهی جدیدی نیاز نبوده و در حقیقت این مطالعات می‌توانند جایگزین استفاده از حیوانات در پژوهش باشند. به این صورت که در صورت استفاده از اطلاعات حاصل از مطالعات قبلی بر روی حیوانات، ممکن است یک

1 nimodipine
2 focal cerebral ischaemia

متاآنالیز یا مرور نظام‌مند به این نتیجه برسد که انجام پژوهش جدید بر روی این موجودات کاملاً غیرضروری است. یا در مواردی ممکن است شواهد بدست آمده از متاآنالیز یا مرور نظام‌مند توجیه انتقال پژوهش از حیوانات به مرحله آزمون بر روی انسان را فراهم نماید (۲۱۷).

باید توجه داشت که برای تصمیم‌گیری در مورد لزوم یا عدم لزوم انجام مطالعات بیشتر بر روی حیوانات آزمایشگاهی و نیز فراهم کردن اطلاعات مفید جهت استفاده در طب انسان، لازم است که تصمیم‌گیری بر پایه مطالعاتی صورت گیرد که دارای متدولوژی صحیح می‌باشند (۲۱۸). این در حالی است که در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ برای بررسی کیفیت مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز به عمل آمده بر روی اطلاعات حاصل از تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی در زمینه دندانپزشکی صورت گرفت، مشخص شد که کیفیت متدولوژی این مطالعات (بر اساس چک لیست AMSTAR) از وضعیت مطلوبی برخوردار نبود. در حقیقت از مجموع ۵۴ مورد مطالعه مرور نظام‌مند، فقط ۲ مطالعه با کیفیت بالا تشخیص داده شدند، ۱۷ مطالعه دارای کیفیت متوسط و ۳۵ مطالعه دارای کیفیت پایین بودند (۲۱۸). در چنین حالتی که اغلب مطالعات حیوانات آزمایشگاهی یا حتی مطالعات مرور نظام‌مند به عمل آمده بر روی مطالعات حیوانات آزمایشگاهی دچار نقص در متدولوژی می‌باشند، می‌توان چنین نتیجه گرفت که شاید بسیاری از تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی که بر پایه این مطالعات صورت گرفته یا تحقیقات بر روی انسان که بر مبنای این مطالعات قرار داده می‌شوند، بر پایه‌هایی سست صورت می‌گیرند.

برای رفع مشکل پیش‌گفته در رابطه با نقص در روش کار و گزارش مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز، استانداردهای مشخصی برای اجرا و ارائه این مطالعات تعریف شده است. یکی از جدیدترین و معتبرترین این استانداردها که در رابطه با نحوه گزارش دهی مطالعات متاآنالیز و مرور نظام‌مند بعمل آمده بر روی مطالعات انسانی قبلی می‌باشد، معروف به PRISMA است. استاندارد PRISMA مخفف عبارت «موارد ارجح برای گزارش مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز»[1] است (۲۱۹). در استاندارد PRISMA چک لیستی تهیه شده است که تمام موارد استاندارد و لازم به ارائه در یک مطالعه متاآنالیز و/یا مرور نظام‌مند را تعریف می‌نماید. در منبع (۲۱۹)، هر یک از این موارد با دقت توضیح داده شده است.

1 Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

از سوی دیگر در حال حاضر جامعه‌ی در حال رشد بین‌المللی از محققین در حال انجام مطالعات مرور نظام‌مند بر روی داده‌های حاصل از مطالعات پیش‌بالینی بر روی حیوانات هستند. در این زمینه به عنوان مثال می‌توان گروه کامارادِ[1] و گروه سیرکل[2] را نام برد. کاماراد شبکه بین‌المللی است که به طور معمول مطالعات مرور نظام‌مند در رابطه با اختلالات نورولوژیک و سکته مغزی را به انجام می‌رساند و دانشمندان فعال در این زمینه را گرد هم آورده است. گروه سیرکل به طور ویژه بر روی توسعه و آموزش روش‌ها و ارائه راهنماهای انجام مطالعات مرور نظام‌مند –بر روی مطالعات قبلی که با استفاده از حیوانات انجام شده‌اند– تمرکز کرده است. در عین حال، گروه سیرکل مطالعات مرور نظام‌مند مشترک را با دانشمندان سراسر جهان به انجام می‌رساند (۲۱۵). این گروه‌ها از طریق آدرس‌های اینترنتی زیر قابل دسترس می‌باشند:

www.camarades.info

www.SYRCLE.nl

1 The Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies (CAMARADES)

2 SYRCLE: SYstematic Review Center for Laboratory animal Experimentation

مطالعات متاآنالیز

نخستین بار دانشمندی به نام جین گلاس[1] در سال ۱۹۷۶ میلادی واژه متاآنالیز را به این صورت توصیف نمود: «تجزیه و تحلیل آماری مجموعه بزرگی از نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی با هدف تجمیع یافته‌های آن‌ها» (۲۲۰). لذا متاآنالیز مجموعه‌ای از تکنیک‌هایی است که به منظور ترکیب نتایج تعدادی از گزارش‌های علمی قبلی در قالب یک گزارش علمی جدید استفاده می‌شود. بدینوسیله می‌توان با گسترده‌تر کردن جامعه نمونه‌برداری شده، تخمین دقیق‌تری از اثر یک تیمار یا روشهای پیشگیری و درمان بیماری‌ها را به دست آورد. هدف متاآنالیز این است که میزان توان آماری پژوهش‌ها را افزایش داده و تناقضاتی را که احتمالاً در بین پژوهش‌های مختلف وجود دارد برطرف کند. به این طریق می‌توان تخمین بهتری از میزان اثر یک تیمار به دست آورده و سؤالات جدیدی را که در مطالعات قبلی به آن‌ها پاسخ داده نشده بود، جواب داد. هدف مطالعه متاآنالیز در برخی موارد، گزارش یک اثر نهایی مشخص بوده و در موارد دیگر هدف آنها بررسی میزان پراکندگی[2] اثرات تیمار در مطالعات مختلف و ارائه یک اثر متوسط[3] می‌باشد (۲۲۱).

در روش متاآنالیز پژوهشگران می‌توانند داده‌های تعداد زیادی از پژوهش‌هایی را که هر یک در محدوده کوچکی انجام شده و اغلب از نظر آماری توان کافی ندارند، با یکدیگر جمع‌بندی کنند. بدین‌ترتیب می‌توان به نتیجه‌گیری دقیق‌تر و معتبری نسبت به وضعیت یک جمعیت بزرگ دست پیدا کرد (۲۲۲). در این رابطه باید توجه داشت که هر چند ایده‌آل آن است که تعداد نمونه‌های انسانی در مطالعات بالینی قبلی درست انتخاب شده باشد، با این حال در یک بررسی بعمل آمده در سال ۲۰۰۲، مشخص شد که از بین ۵۵۰۳ کارآزمایی بالینی مورد بررسی، تعداد ۳۷۹۷ مورد از آن‌ها (حدود ۶۹ درصد) واجد کمتر از ۱۰۰ آزمودنی انسانی بودند. در مطالعاتی با این تعداد کم آزمودنی، امکان رد کردن فرض صفر مطالعه بسیار دشوار است؛ چرا که این مطالعات معمولاً انحراف معیار و خطای استاندارد بالایی دارند. در این مطالعات همچنین

1 Gene Glass
2 dispersion
3 mean effect

احتمال زیادی برای سوگیری وجود دارد؛ بدین صورت که اگر یک مطالعه با تعداد کم آزمودنی نهایتاً به نتیجه معنادار آماری نرسد، ممکن است پژوهشگران هرگز برای انتشار آن اقدام نکنند. لیکن مطالعه‌ای دیگر با همین تعداد کم آزمودنی چنانچه به نتایج معنادار آماری برسد (چه نتایج واقعاً معتبر باشند یا خیر)، با احتمال زیاد منتشر خواهد شد (۲۲۲).

در ادامه یک مثال واقعی از انجام مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز در پژوهشی (۲۲۳) آورده شده است. در این پژوهش هدف این بود که مشخص شود آیا چاق بودن افراد معیاری تعیین‌کننده در نتایج حاصل از جراحی ستون مهره‌ای کمری آنها می‌باشد؟ در این رابطه برخی مطالعات قبلی نشان داده بودند که افرادی که چاق هستند، بعد از جراحی ستون مهره‌ها دچار موارد بیشتری از ابتلا به عوارض نامطلوب بیماری می‌گردند، در حالی که برخی مطالعات دیگر چنین ارتباطی را نشان نداده بودند. لذا یک مطالعه متاآنالیز به این نحو طراحی شد که برخی پارامترهای مربوط به عمل جراحی ستون مهره‌ای کمری در مورد بیمارانی که چاق بوده و جراحی شدند و همچنین بیمارانی که چاق نبودند ولی مورد جراحی قرار گرفتند، بررسی شود. برای این منظور، مقالات مرتبط گردآوری شده و داده‌های ذیل از آنها استخراج شد:

- میزان از دست دادن خون،
- مدت زمان جراحی،
- مدت زمان باقی ماندن بیمار در بیمارستان بعد از عمل جراحی،
- عوارض بعد از عمل،
- میزان نیاز به تکرار عمل جراحی، و
- میزان عملکرد فرد پس از جراحی.

در این مطالعه متاآنالیز، ۳۲ مطالعه قبلی که در مجموع ۲۳ هزار و ۴۱۵ بیمار را مورد بررسی قرار داده بودند وارد گردید. نتیجه متاآنالیز نشان داد که در صورتی که جراحی به عمل آمده بر روی بیماران از انواع جراحی‌های کم‌تهاجمی باشد، تفاوتی بین بیماران چاق و غیر چاق از نظر عوارض

جراحی وجود ندارد. لیکن در صورتی که جراحی باز (با میزان تهاجم بافتی بیشتر) بر روی بیماران انجام شود، بیماران چاق عموماً خونریزی بیشتری بعد از جراحی داشته، مدت عمل جراحی آن‌ها طولانی‌تر بوده، عوارض بعد از عمل و نیاز به جراحی مجدد در این بیماران بیشتر خواهد بود. در پایان مطالعه چنین عنوان شده است که تحقیقات بیشتر در رابطه با بیمارانی که نیاز به جراحی داشته و چاقی آن‌ها از نوع مرضی[1] است، لازم است صورت گیرد (۲۲۴).

در صورتی که چنین مطالعه متاآنالیزی انجام نمی‌شد، ممکن بود که پژوهشگری مجدداً تحقیق را بر روی حیوانات آزمایشگاهی به انجام رسانده و مثلاً دو گروه داشته باشد که در یک گروه موش‌های چاق و در گروه دیگر موش‌های غیر چاق را مورد عمل جراحی ستون مهره‌ای قرار داده و سپس عوارض جراحی این دو گروه را با یکدیگر مقایسه کند! هرچند چنین مطالعه‌ای شاید به انتشار یک یا چند مقاله در ژورنال‌های علمی معمول ختم می‌شد، لیکن حسب نمودار قدرت شواهد علمی (تصاویر ۱-۵ و ۲-۵) قدرت پیشگویی چندانی در رابطه با آنچه برای انسان اتفاق می‌افتد، نمی‌داشت. در کنار این موضوع، واضح است که چه میزان درد و رنج غیرضروری به حیوانات در این بین وارد می‌آمد. قدرت پیشگویی پایین چنین مطالعه‌ای بر روی حیوانات، موجب می‌شد که تصمیم‌گیرندگان و سیاستگذاران علوم بهداشتی و درمانی انسان، از آن استفاده نکرده و در واقع بواسطه انجام چنین پژوهشی حقیقتاً مشکلی از مشکلات سازوکار بهداشت و درمان پزشکی رفع نمی‌شد. لیکن متاآنالیز انجام شده بر روی داده‌های انسانی، نه تنها قدرت بیشتری در پیشگویی نتایج داشت، بلکه با هزینه‌ای بسیار کمتر از کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی یا انسان‌های بیمار، و بدون نیاز به هرگونه دستکاری و آزار بی‌مورد موجودات زنده، و در زمانی بسیار کوتاه انجام گردید.

نقاط قوت و محدودیت‌ها

برخی نقاط قوت مطالعات متاآنالیز عبارتند از (۲۲۰):

- جمع‌بندی نتایج مجموعه‌ای از تحقیقات با هدف به دست آوردن یک نتیجه دقیق‌تر و جامع‌تر که می‌توان آن را به جمعیت

1 pathologic

بزرگی از گونه هدف مطالعه (مثلاً انسان‌ها یا گونه خاصی از حیوانات) تعمیم داد.

- تجزیه و تحلیل داده‌های موجود به نحوی که بتوان با اطمینان بالایی یک فرضیه مشخص را تأیید یا ردّ کرد.
- شفاف بودن و هدفمند بودن مطالعات متاآنالیز؛ چرا که مطالعات متاآنالیز بر پایه دستورالعمل‌های کاملاً مشخص و مراحل تعریف شده‌ای انجام می‌شوند و احتمال تفسیر ذهنی در مورد آنها بسیار اندک است.
- قدرت آماری بالا و قابل تکرار بودن مطالعات متاآنالیز؛ به عنوان مثال نتایج مطالعات متاآنالیز بر پایه مدل‌های تأثیر تصادفی[1] را اغلب می‌توان به دامنه وسیعی از یافته‌های پژوهشی در یک حیطه خاص دانش عمومیت داد.
- تقویت مطالعات[2]؛ بدین نحو که در مطالعات متاآنالیز فاکتورهای مرتبط از فاکتورهایی که کمتر با موضوع اصلی ارتباط دارد، تفکیک می‌شود.
- کشف یا تخمین احتمال موارد سوگیری در انتشار.

با این حال مطالعات متاآنالیز واجد محدودیتهایی نیز می‌باشند:

- در برخی موارد، پژوهشگرانی که مطالعات متاآنالیز را انجام می‌دهند، تمایل به ترکیب کردن مطالعاتی دارند که اساساً با یکدیگر قابل ترکیب و سنجش نیستند (۲۲۰). جلوگیری از این امر با آموزش صحیح پژوهشگران در رابطه با روش انجام متاآنالیز امکان پذیر می‌باشد.
- تشخیص مطالعات مناسب برای وارد شدن به متاآنالیز گاهی دشوار و زمان‌بر است.
- برخی مطالعات قبلی فاقد اطلاعات کافی بوده و بر این اساس نمی‌توان وارد شدن یا عدم ورود آن‌ها به مطالعه متاآنالیز را

1 random effects models
2 research consolidation

به درستی تشخیص داد. در چنین مواردی تجزیه و تحلیل این مطالعات با مشکل مواجه می‌شود. در صورتی که از وارد شدن این نوع مطالعات به متاآنالیز مطمئن نیستیم شاید بتوان آنها را وارد متاآنالیز نکرده و وجود این مطالعات و دلایل عدم استفاده از آنها را در قسمت محدودیت‌های مقاله متاآنالیز مورد بررسی قرار داد تا مخاطبان بتوانند در رابطه با نتایج حاصله به قضاوت حرفه‌ای بپردازند.

- نتایج مطالعات متاآنالیز بستگی مستقیم با کیفیت روش کار مطالعاتی دارد که از آنها استفاده می‌شود. چنانچه مطالعات قبلی از کیفیت پایین برخوردار باشند، نتیجه مطالعه متاآنالیز نیز کیفیت پایینی خواهد داشت (۲۲۰). با این حال حتی در چنین مواردی نیز می‌توان گفت که دانش ارزشمندی حاصل شده است؛ مبنی بر اینکه کیفیت مطالعات قبلی در یک مورد خاص ارزیابی شده و مشخص می‌شود که کدامیک از آنها از کیفیت قابل قبولی برخوردار نبوده است.

- در حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی بسیار بزرگ نتوانسته‌اند نتایج مطالعات متاآنالیز قبلی را تأیید کنند. به نظر می‌رسد که یکی از دلایل احتمالی این امر، سایز کوچک کارآزمایی‌های قبلی مورد استفاده در مطالعات متاآنالیز بوده است. در مواردی نیز دلیل این امر هتروژن بودن نامناسب سوژه‌های مورد آزمون بوده است (۲۲۰).

- هتروژن بودن جمعیت مورد مطالعه گاهی ممکن است موجب بروز اشکال در انجام متاآنالیز شود. هرچند اگر این موضوع به درستی و حسب روشهای آماری صحیح مدیریت گردد، می‌تواند از نقاط قوت متاآنالیز محسوب شده و باعث شود که نتیجه حاصله به طیف جمعیت وسیع‌تر و متنوع‌تری قابل بسط دادن باشد (۲۲۰).

- تفسیر نتایج متاآنالیز ممکن است به واسطه سوگیری انتشار[1] دچار مشکل شود؛ چرا که معمولاً مطالعاتی که به نتایج خنثی[2] یا منفی[3] می‌رسند، احتمال موفقیت کمتری برای انتشار –نسبت به مطالعات با نتایج مثبت دارند– دارند (۲۲۵).
- در اغلب موارد مطالعات متاآنالیز نیازمند استفاده از تکنیک‌های آماری پیشرفته است که در صورت همکاری با متخصص آمار مجرب در رابطه با اینگونه تکنیک‌ها، این موضوع نباید مشکلی برای پژوهشگران ایجاد نماید.

لذا موارد فوق نشان می‌دهد که روش متاآنالیز نیز مانند هر روش آماری دیگر دارای نقاط قوت و ضعف خود می‌باشد. با این حال امروزه این روش به عنوان یکی از ابزارهای استاندارد برای فراهم نمودن نتایج شفاف، مستند و قابل تکرار از یافته‌های پژوهش‌های قبلی در علوم پزشکی، آموزش علوم اجتماعی و سایر رشته‌ها شناخته شده است (۲۲۰).

نرم‌افزارهای قابل استفاده برای انجام متاآنالیز

با توجه به اینکه مطالعات متاآنالیز بر پایه روش‌های تجزیه و تحلیل آماری و محاسبات ریاضی عمل می‌کنند، برای انجام این مطالعات می‌توان از نرم‌افزارهایی که به این منظور ساخته شده‌اند، استفاده نمود. در زیر فهرست ۱۴ نرم افزار رایگان قابل استفاده برای مطالعات متاآنالیز و آدرس اینترنتی دانلود آنها آورده شده است (۲۲۶):

1) RevMan5:(https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5/revman-5-download).

1 publication bias
2 neutral results
3 negative results

یکی از نرم افزارهای مناسب برای افراد تازه کار درزمینه متاآنالیز. این نرم افزار توسط گروه کاکرن تهیه شده و می‌تواند بر روی کامپیوتر شخصی افراد نصب گردد. با استفاده از آن می‌توان به انجام مرور نظام مند و متاآنالیز پرداخت. ترسیم نمودار فارست با استفاده از این نرم افزار نسبتا آسان است.

***

2) Metafor-R package (http://www.metafor-project.org/doku.php/installation)

این نرم‌افزار یکی از انواع پکیج[1]هایی می‌باشد که برای انجام مطالعات متاآنالیز با استفاده از نرم افزار R قابل استفاده است. چنانچه قصد استفاده از این نرم افزار را داشته باشید، لازم است با محیط نرم افزار R و نحوه نصب و استفاده از پکیج‌ها در آن آشنا باشید.

نرم افزار R، یک نرم افزار آماری منبع باز (open–source) است که برای کار بر روی داده‌ها، تصاویر گرافیکی، و تجزیه و تحلیل‌های آماری استفاده می‌شود (۲۲۰). این نرم افزار به طور رایگان از مسیر زیر قابل دانلود می‌باشد:

www.r-project.org

1 package

***

3) JASP (https://jasp-stats.org)

این نرم افزار یک برنامه منبع باز و رایگان بوده که برای انجام تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار R قابل استفاده است. کار کردن با این نرم‌افزار ساده بوده و نیازی به تعامل کاربر با کدهای برنامه نویسی نرم‌افزار R ندارد.

***

4) Jamovi (https://www.jamovi.org/download.html)

این نرم افزار شباهت زیادی به نرم افزار JASP دارد. در حقیقت این نرم افزار حاوی کدهای سینتکس[1] نرم افزار R بوده و بنابراین به افرادی که با زبان برنامه نویسی R آشنایی دارند کمک می‌کند تا ساختار کدهای Jamovi و مراحل عملکرد آن را ملاحظه نمایند.

***

1 syntax

5) Meta-Essentials-Excel workbook (https://www.erim.eur.nl/research-facilities/meta-essentials/download/)

این برنامه در حقیقت یک صفحه‌کاری[1] نرم افزار اکسل[2] شرکت مایکروسافت بوده که حاوی داده‌هایی به صورت تمثیلی می‌باشد. برای استفاده از آن فقط کافی است که داده‌های خودتان را به جای داده‌های تمثیلی در نرم‌افزار قرار دهید. فرمول‌هایی که در این صفحه‌کاری قرار داده شده است، متاآنالیز داده‌ها را به صورت خودکار برای شما به انجام می‌رساند.

***

6) MetaXL-Excel add-on (http://www.epigear.com/index_files/metaxl.html)

این برنامه در حقیقت یک نرم‌افزار قابل اضافه شدن[3] به نرم افزار اکسل شرکت مایکروسافت بوده که به اکسل این امکان را می‌دهد تا تجزیه و تحلیل‌های آماری مربوط به متاآنالیز را به انجام برساند.

***

1 workbook
2 Excel
3 add-on

7) MetaEasy-Excel add-on (http://www.statanalysis.co.uk/meta-analysis.html)

این نرم افزار نیز یک برنامه دیگر قابل اضافه شدن به نرم افزار اکسل شرکت مایکروسافت بوده که امکان انجام محاسبات متاآنالیز ساده را فراهم می‌آورد. این نرم‌افزار از جهاتی دارای محدودیت‌هایی است که موجب می‌شود انجام کلیه امور مربوط به متاآنالیز توسط آن به تنهایی امکان پذیر نباشد.

***

8)OpenMEE (http://www.cebm.brown.edu/openmee/download.html)

این نرم‌افزار به طور ویژه برای انجام مطالعات متاآنالیز ساخته شده و بر روی کامپیوترهای شخصی قابل نصب می‌باشد. تمرکز قابلیت‌های نرم افزار مذکور بر روی مطالعات به عمل آمده در حوزه اکولوژی[1] و تکامل شناسی[2] می‌باشد. نرم افزار مذکور بر پایه کدهای R عملکرد خود را به انجام می‌رساند.

***

1 ecology
2 evolutionary

9) OpenMeta[Analyst] (http://www.cebm.brown.edu/openmeta/index.html)

این نرم افزار دارای رابط کاربری ساده بوده و قادر به انجام مطالعات متا-رگرسیون[1] می‌باشد.

***

10) MetaStat (http://echo.edres.org: 8080/meta/metastat.htm)

این برنامه بر اساس سیستم عامل داس[2] شرکت میکروسافت بوده که از دهه ۹۰ میلادی تاکنون مورد استفاده قرار گرفته است. هرچند رابط کاربری جالب‌توجهی ندارد، می‌تواند برخی امور مربوط به متاآنالیز را به انجام برساند.

***

1 meta-regression
2 MS-DOS

11)Meta-Analysis (http://userpage.fu-berlin.de/~health/meta_e.htm)

این نرم افزار نیز مشابه مورد شماره ۱۰ بر پایه سیستم عامل داس شرکت مایکروسافت عمل می‌کند. هرچند اکنون دو دهه است که ویرایش جدیدی از آن ارائه نگردیده است، با این حال مزیّت آن این است که رایگان بوده و قادر به انجام برخی امور متاآنالیز می‌باشد.

***

12) MetaGenyo (http://bioinfo.genyo.es/metagenyo/)

این برنامه در حقیقت یک نرم‌افزار آنلاین است که برای انجام متاآنالیز بر روی مطالعات مرتبط با ژنتیک قابل استفاده است برای استفاده از آن باید وارد سایت اینترنتی مربوطه شده و با وارد کردن اطلاعات مطالعه، نتایج را به دست آورد. این نرم افزار بر روی کامپیوتر شخصی در حال حاضر قابل نصب نمی باشد.

***

۱۳. علاوه بر موارد فوق، طیف وسیعی از انواع بسته‌های نرم افزاری موجود است که قابل افزودن به نرم افزار R بوده و برای انجام متاآنالیز قابل استفاده می‌باشند. برای دریافت این نرم‌افزارها می‌توانید به منبع (۲۲۷) مراجعه نمایید. تکنیک استفاده از نرم افزار R برای انجام متاآنالیز در مقاله (۲۲۰) به صورت گام به گام ارائه شده است. بسته‌های نرم افزاری مورد استفاده برای انجام تکالیفی که در این مقاله ارائه شده‌اند، (نظیر MAd، Metafor و نظایر آنها)، کاملاً رایگان بوده و از طریق اینترنت قابل دسترس هستند .

۱۴. نحوه انجام مطالعات متاآنالیز با استفاده از نرم افزار آماری اِستاتا[1] و با رویکرد کاربردی، در منبع دیگر (۲۲۸) توضیح داده شده است.

اصول کلی انجام متاآنالیز

با توجه به قدرت بالای مطالعات متاآنالیز و نقش کلیدی که این مطالعات در تصمیم‌گیری‌های مهم در بالین بیماران یا انجام پژوهش‌های آتی دارد، طراحی و اجرای مطالعات متاآنالیز نیز نیازمند دقت بالا و مهارت تکنیکی کافی می‌باشد. مطالعاتی که به درستی طراحی نشده باشند، ممکن است با تولید داده‌های آماری اشتباه موجب گمراهی و آسیب زیادی به بیماران یا پژوهش‌ها شوند. دو مورد از اشتباهات مهمی که در هنگام انجام مطالعات متاآنالیز رخ می‌دهد عبارتند از: ۱) در نظر نگرفتن هتروژن بودن گروه‌های مورد مطالعه، و ۲) مقایسه مواردی با یکدیگر که تناسبی با هم ندارند. البته باید توجه داشت که تکنیک‌هایی برای ارزیابی میزان بروز این اشتباهات وجود دارد و مثلاً با انجام مطالعات متاآنالیز می‌توان سوگیری پژوهش‌های قبلی را تشخیص داده و اثر سوگیری را از اثر هتروژن بودن جمعیت مورد مطالعه، تفکیک کرد (۲۲۲).

1 Stata

میزان تنوع قابل قبول پژوهش‌های قبلی

یکی از مسائل مورد تردید برخی از پژوهشگران در رابطه با روش متاآنالیز این است که آیا می‌توان برای انجام متاآنالیز، از مطالعات قبلی که از جهات مختلف با یکدیگر «متفاوت» هستند، استفاده نمود؟ در این رابطه باید توجه داشت که هدف یک مطالعه متاآنالیز به ندرت بر این است که داده‌های حاصل از مطالعات «مشابه» را با هم ترکیب نموده و به نتایج جدیدی برسد. بلکه بالعکس هدف متاآنالیز آن است که نتایج مطالعات متنوع قبلی بر روی یک موضوع مشخص را بررسی کرده و پاسخی برای سؤالات موجود بیابد (۲۲۱). در حقیقت یکی از کاربردهای اصلی مطالعات متاآنالیز آن است که داده‌های حاصل از مطالعات مختلف -که از جهات متعدد یک موضوع را مورد بررسی قرار داده‌اند- را با یکدیگر ترکیب کرده و نتیجتاً یک تأثیر مشترک یا تأثیر میانگین از پارامترهای مختلف را بر آزمودنی مشخصی تخمین بزنند. لیکن برای انجام یک مطالعه متاآنالیز لازم است ابتدا دلیل موجهی برای انتخاب و ترکیب کردن چند مطالعه وجود داشته باشد (۲۲۱).

به عنوان مثال فرض کنید که هدف از انجام یک مطالعه متاآنالیز، بررسی تأثیر یک روش تدریس بر کیفیت یادگیری دانش‌آموزان است. چنانچه هدف از انجام این مطالعه این باشد که بخواهیم به طور کلی تأثیر روش تدریس بر کیفیت یادگیری دانش‌آموزان را بررسی کنیم، می‌توانیم از پژوهش‌هایی برای انجام متاآنالیز استفاده کنیم که به اندازه‌گیری مهارت‌های کلامی و/یا مهارت‌های ریاضی پرداخته‌اند. لیکن چنانچه هدف این است که فقط مهارت‌های «کلامی» دانش‌آموزان مورد بررسی قرار گیرد، در این صورت نمی‌توان پژوهش‌هایی که به مهارت‌های ریاضی آن‌ها نیز پرداخته‌اند را در این مطالعه متاآنالیز وارد کرد؛ هرچند ظاهراً برخی از این مطالعات با هدف پژوهش تطابق داشته باشند. به طور مشابه بسته به سؤالی که در ابتدا برای انجام مطالعه متاآنالیز مطرح می‌شود، ممکن است صرفاً مطالعاتی مورد استفاده قرار گیرند که از دانش‌آموزان مقطع دبستان یا دانش‌آموزان مقطع دبیرستان استفاده کرده یا دانش‌آموزان هر دو مقطع را مورد بررسی قرار داده‌اند (۲۲۱).

پس از تعیین کلیات موضوعی پژوهش‌های قابل ورود به متاآنالیز، باید «میزان تنوع» قابل قبول پژوهش‌هایی که برای متاآنالیز مورد استفاده قرار می‌گیرند (بر اساس نوع آزمودنی، مداخلات انجام شده، یا شرایطی که افراد در معرض آن‌ها قرار گرفته‌اند) را مورد توجه قرار داد. به عبارت دیگر، برای اینکه نتایج تجزیه و تحلیل حاصل از متاآنالیز ارزش کافی برای برآوردن «اهداف یک پژوهش خاص» را داشته باشند، لازم است میزان تنوع پژوهش‌هایی که برای این منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند، تعیین گردد. به عنوان مثال یک شرکت دارویی که قصد دارد داروی جدیدی را برای کاهش خطر حمله قلبی وارد بازار کند، ممکن است ضوابط ورود پژوهش‌ها به متاآنالیز را بسیار باریک کرده و مثلاً مطالعاتی را برای انجام متاآنالیز استفاده کند که شرایط زیر را داشته باشند (۲۲۱):

- بر روی افراد مذکر انجام شده باشند،
- سن افراد مورد مطالعه بین ۴۰ تا ۶۰ سال باشد،
- افراد مورد مطالعه فاقد سابقه قبلی حمله قلبی باشند،
- میزان کلسترول خون این افراد بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ باشد،
- دوز داروی مورد استفاده در مطالعات قبلی بین ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم در روز بوده باشد،
- پژوهش‌هایی که بیماران را حداقل به مدت یک سال پیگیری کرده باشند،
- میزان خروج بیماران از پژوهش‌ها بیشتر از ۵ درصد نباشد،
- تصادفی کردن مطالعه و کور کردن پژوهش حسب ضوابط خاص صورت گرفته باشد، و
- بیماران در تمام طول پژوهش تحت نظر پزشک قرار داشته باشند.

همانگونه که مشاهده می‌شود ضوابط ورود به این مطالعه بسیار دقیق و محدود بوده و مسلماً پژوهش‌های اندکی به دست می‌آید که تمامی این شرایط را دارا باشند. در اینجا هدف این است که تا حد امکان تخمین بسیار دقیقی با توان آماری بسیار بالا تهیه شده تا بتوان از آن

در فرآیند دریافت مجوز تولید و پخش دارو استفاده کرد. لذا در این مورد باریک بودن ضوابط ورود پژوهش‌ها به متاآنالیز بسیار مطلوب و از نظر قانونی نیز واجب است.

با این حال در بسیاری از مطالعات متاآنالیز لازم است ضوابط ورود مطالعه وسیع‌تر از این در نظر گرفته شود تا بتوان به بسط و گسترش سؤال مطرح شده در پژوهش‌های قبلی پرداخت. در چنین مواردی مقدار مشخصی از تنوع بین پژوهش‌های قبلی نه تنها اجتناب‌ناپذیر است، بلکه مطلوب نیز می‌باشد. به عنوان مثال چنانچه همان مطالعه متاآنالیز قبلی توسط تیم پژوهشی دیگر و با هدف «بررسی اثرات داروی خاصی در کاهش احتمال بروز حمله قلبی در افراد» انجام شود (بر خلاف تیم پژوهشی شرکت داروسازی که هدف آن دریافت مجوز تولید و فروش دارو بود)، می‌توان ضوابط ورود مطالعات به متاآنالیز را وسیع‌تر کرده و پژوهش‌های زیر را مورد استفاده قرار داد (۲۲۱):

- بر روی هر دو جنس مذکر و مونث انجام شده باشند،
- از بالغین با هر سنی استفاده کرده باشند، به این شرط که این افراد سابقه قبلی حمله قلبی نداشته باشند،
- بر روی افراد با هر میزان کلسترول خون مطالعه شده باشد،
- هر دوزی از دارو مورد استفاده قرار گرفته باشد،
- بیماران حداقل به مدت یک سال پیگیری شده باشند،
- میزان خروج بیماران از پژوهش‌ها بیشتر از ۲۰ درصد نبوده باشد، و
- تصادفی کردن و کور کردن پژوهش‌ها بر اساس ضوابط خاص صورت گرفته باشد.

در مثال دوم با توجه به اینکه پژوهش‌های وارد شده در متاآنالیز تنوع بیشتری دارند، نتایج متنوع‌تر (هتروژن) به دست خواهد آمد. هر چند تنوع بیشتر نتایج، قدرت و میزان توانایی پیشگویی مطالعه را افزایش می‌دهد، لیکن در تجزیه و تحلیل‌های آماری و تفسیرهای نهایی متاآنالیز باید این میزان هتروژن بودن مورد توجه قرار گیرد (۲۲۱)

طرح‌های آماری قابل قبول پژوهش‌های قبلی

از آنجا که پژوهش‌های مختلفی که در متاآنالیز استفاده می‌شوند، ممکن است طرح‌های آماری مختلفی داشته باشند، لازم است به طرح‌های آماری قابل قبول پژوهش‌های قبلی برای وارد شدن به مطالعه متاآنالیز نیز توجه نمود. این امر به طور اولیه بستگی به سؤال طرح شده در مطالعه متاآنالیز دارد.

با توجه به اینکه طرح آماری مطالعه معمولاً بر اساس نوع سؤال آن تعیین می‌شود، گاهی بهتر است از پژوهش‌های با طرح‌های آماری یکسان در یک متاآنالیز استفاده شود. به عنوان مثال چنانچه هدف از یک مطالعه متاآنالیز، ارزیابی اثرات یک مداخله بر جمعیت باشد به نظر می‌رسد که استفاده از کارآزمایی‌های تصادفی بهتر باشد. در کارآزمایی‌های تصادفی، مداخله به صورت کاملاً تصادفی به طیف وسیعی از آزمودنی‌ها اعمال شده و ترجیح خاصی نسبت به اعمال مداخله در مورد آزمودنی‌ها وجود ندارد. لیکن اگر هدف متاآنالیز، جستجوی علت یک بیماری نادر باشد، در اینجا لازم است از مطالعات مورد-شاهد[1] استفاده شود که در آن تاریخچه قبلی افرادی که اکنون دچار بیماری هستند با تاریخچه قبلی افرادی که در حال حاضر سالم هستند، مقایسه می‌شود.

با این حال باید توجه داشت که برای هر نوع خاص از سؤال مطالعه متاآنالیز، ممکن است پژوهش‌های مختلف با انواع طرح‌های آماری وجود داشته باشد. در چنین مواردی برای انجام متاآنالیز، باید تصمیم گرفت که چه سؤالی واجد بیشترین میزان اهمیت است و نوع طرح آماری پژوهش‌های قبلی را بر آن اساس تعیین نمود. با این حال، در بعضی موارد تعیین سؤال با بیشترین میزان اهمیت، بسیار دشوار می‌باشد. توصیه کلی در این موارد این است که کارآزمایی‌های تصادفی و پژوهش‌های مشاهده‌ای به صورت جداگانه تجزیه و تحلیل شوند. هر چند اگر این مطالعات با یکدیگر اختلاف نظر نداشته باشند و به یک سؤال مشترک پاسخ دهند ممکن است بتوان آن‌ها را با هم ترکیب کرد (۲۲۱).

1 case-control studies

ارائه نتایج مطالعه متاآنالیز

نتایج مطالعات متاآنالیز معمولاً در قالب جداول و گراف‌ها نشان داده می‌شود. یک نمونه از گراف‌هایی که به طور معمول در این مطالعات مورد استفاده قرار می‌گیرند نمودار فارست[1] می‌باشد که به وسیله آن می‌توان پژوهش‌های مورد استفاده در متاآنالیز را وزن‌دهی نموده و آن‌ها را با یکدیگر مقایسه کرد. نمودار فارست و سایر انواع روش‌های نمایش اطلاعات که در مطالعات متاآنالیز قابل استفاده هستند در منبع (۲۲۹) به خوبی توضیح داده شده است. نحوه محاسبه وزن یک پژوهش بر اساس یک فرمول ساده ریاضی می‌باشد و سپس از وزن‌های داده شده به پژوهش‌ها برای تعیین مقدار میانگین نهایی و بازه اطمینان[2] آنها استفاده می‌شود. روشهای محاسباتی مورد استفاده در مطالعات متاآنالیز بستگی به این دارد که آیا از یک مدل با اثر ثابت[3] یا تصادفی[4] استفاده می‌شود (۲۲۲).

جزئیات دیگر، نظیر امکان استفاده همزمان از پژوهش‌های بعمل آمده بر روی گروه‌های مستقل[5]، گروه‌های زوج[6] و گروه‌های خوشه‌ای[7] در یک مطالعه متاآنالیز؛ تعداد مطالعات لازم برای انجام یک مطالعه متاآنالیز؛ و اینکه آیا امکان دارد بتوان پژوهش‌هایی را که نتایج را به روش‌های مختلف گزارش می‌کند در یک مطالعه متاآنالیز گردآوری کرد؛ در منبع دیگر (۲۲۱) مورد بحث قرار گرفته است.

متاآنالیز مطالعات انسانی

همانگونه که گفته شد، مطالعات متاآنالیز به دلیل ساختار خاص و قدرت بالایی که می‌توانند داشته باشند، از نظر قانونی مورد توجه سیستم‌ها نظارتی بوده و همچنین پزشکان از آنها در تصمیم‌گیری‌های بالینی خود استفاده می‌کنند. این موضوع نشاندهنده اهمیت اجرای

1 forest graph
2 confidence interval
3 fixed effect
4 random effect
5 independent groups
6 paired groups
7 clustered groups

صحیح و اصولی این نوع مطالعات می‌باشد؛ چرا که در اگر این نظارت صورت نمی‌گرفت ممکن بود مطالعات متاآنالیز وجاهت قانونی خود را از دست داده و ضمناً از نظر پزشکانی که در خط مقدم درمان و اتخاذ تصمیم‌گیری‌های مهم قرار دارند نیز بی‌اهمیت می‌گردید. بر این اساس، به منظور اجرای صحیح و اصولی این نوع مطالعات نهادی به نام کاکرن تشکیل شده است.

کاکرن یک شبکه جهانی و مستقل از پژوهشگران، دانشمندان، بیماران، پزشکان، پرستاران، و افرادی است که به مسائل حوزه سلامت انسان علاقه‌مند می‌باشند. بسیاری از متخصصین که در این شبکه فعالیت می‌کنند، پیشروان جهانی در شاخه علمی مربوط به خود هستند. هدف افرادی که در این شبکه فعالیت می‌کنند، تولید اطلاعات قابل اعتماد و در دسترس در رابطه با بهداشت و سلامت بوده به نحوی که این اطلاعات از تیررس تبلیغات تجاری، حمایت مالی، و سایر مواردی که ممکن است موجب بروز تلاقی منافع پژوهشگران با هرگونه فرد حقیقی یا حقوقی شود، به دور باشد. مطالعاتی که در شبکه کاکرن انجام می‌شود بر پایه روش مرور نظام‌مند و متاآنالیز بوده و بدین وسیله کلیه یافته‌های علمی موجود در رابطه با یک سؤال خاص را جمع‌آوری و در قالب یک گزارش ارائه می‌دهد. ارائه گزارش مذکور به نحوی است که بیماران، پزشکان، تهیه‌کنندگان دستورالعمل‌های پزشکی، قانونگذاران، و سایر افراد ذیربط که به این اطلاعات نیاز دارند، بتوانند به اطلاعات معتبر و بدون سوگیری دسترسی یابند. این افراد بدون اینکه نیاز به خواندن تمام مقالات و گزارش‌های علمی در رابطه با یک موضوع خاص را داشته باشند، قادر خواهند بود با تکیه بر گزارش‌هایی که در سایت کاکرن ارائه می‌شود، تصمیمات مهمی را در زمینه تخصصی خود اتخاذ نمایند.

مرورهایی که در کاکرن ارائه می‌شود در سطح جهانی به عنوان بالاترین استاندارد در مراقبتهای بهداشتی مبتنی بر شواهد شناخته می‌شوند و از طریق کتابخانه کاکرن (به آدرس ذیل) در دسترس همگان قرار دارد. گزارش‌های کاکرن معمولاً دارای یک خلاصه به زبان ساده نیز می‌باشند که به درک مفاهیم اصلی آن‌ها توسط عموم جامعه کمک می‌کند.

https://www.cochranelibrary.com

در کنار ارائه اطلاعات تخصصی در زمینه‌های مختلف زیست‌پزشکی، سایت کاکرن حاوی یک مجموعه آموزشی تعاملی[1] بوده که نحوه صحیح انجام یک مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز را به صورت مرحله به مرحله، از فراهم آوردن مقدمات پژوهش و نوشتن پروتکل طرح، تا بررسی منابع، انجام پژوهش و نهایتاً نوشتن مقاله حاصله آموزش می‌دهد. این مجموعه آموزشی توسط متخصصین جهانی این امر تهیه شده است و تکمیل آن به حدود ۱۰ ساعت زمان نیاز دارد و طبق اظهار سایت کاکرن برای افراد فاقد تجربه قبلی در انجام مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز و همچنین پژوهشگران با تجربه، می‌تواند بسیار مفید باشد. برای دسترسی به این مجموعه آموزشی می‌توانید از آدرس اینترنتی زیر استفاده نمایید:

https://training.cochrane.org/interactivelearning

روش انجام متاآنالیز بر روی مطالعات انسانی

با توجه به اینکه انجام مطالعات متاآنالیز به روش صحیح، نیازمند یادگیری اصول تخصصی در این رابطه می‌باشد، در این مجال امکان بررسی جزئیات آن وجود نداشته و صرفاً کلیات انجام این مطالعات ارائه

1 interactive learning

می‌گردد. برای اطلاعات بیشتر توصیه می‌شود به منبع آموزشی کاکرن که پیشتر ذکر شد، مراجعه نمایید. روش استفاده از مطالعات متاآنالیز برای ارزیابی دقت[1] تست‌های تشخیصی[2] (حساسیت و اختصاصیت)، و تست‌های پیشگویی وضعیت بالینی[3] (نسبت خطر[4] و میزان واریانس[5] آن، میزان خطای استاندارد[6] یا بازه اطمینان) در مقاله‌ای (۲۳۰) به زبان ساده تشریح شده است.

برای انجام یک متاآنالیز ساده بر روی مطالعات انسانی، لازم است مراحل زیر به ترتیب انجام شوند (۲۱۳، ۲۲۰):

- سؤال مناسب بر پایه یک فرضیه صحیح طراحی گردد.
- ضوابط دقیق ورود و خروج مطالعه[7] لازم است بر پایه سؤال و فرضیه مطالعه تعریف گردد؛ به نحوی که بتوان بر پایه آن‌ها نتایج متاآنالیز را به جمعیت مورد بررسی تعمیم داد.
- پایگاه‌های ایندکس مقالات (نظیر Pubmed/Medline، Google Scholar و سایر منابع- در این رابطه فصل ۷ را ببینید) مورد بررسی قرار گیرند تا تعدادی مقاله انتخاب شوند. در رابطه با روش انتخاب مقالات متناسب، توضیحات در منابع دیگر (۲۱۹، ۲۳۱-۲۳۳) آورده شده است.
- عنوان و خلاصه مقالاتِ انتخاب شده مطالعه گردند و از بین آنها تعدادی مقاله برای بررسی بیشتر جدا شوند.
- اطلاعات مقالات انتخاب شده نهایی، استخراج شود. دقت شود که حداقل تعداد مطالعات قبلی که بر پایه آن‌ها بتوان به انجام متاآنالیز اقدام نمود، سه مطالعه می‌باشد (۲۲۰).
- کیفیت اطلاعات استخراج شده تعیین شود. برای این منظور می‌توان اعتبار محتویات مقاله را مورد قضاوت قرار داده یا از

1 accuracy
2 diagnostic tests
3 prognostic
4 hazard ratio
5 variance
6 standard error
7 inclusion and exclusion criteria

ضابطه GRADE[1] استفاده نمود (در این رابطه نرم‌افزار GRADEpro به آدرس اینترنتی https://gradepro.org/ قابل استفاده می‌باشد).

- میزان هتروژن بودن[2] مقالات به دست آمده، تعیین شود.
- میزان اندازه اثر[3] مقالات در قالب نسبت شانس‌ها[4] و با استفاده از هر دو نوع مدل اثر ثابت و تصادفی تخمین‌زده شده و نهایتاً یک نمودار فارست[5] طراحی گردد.
- سپس میزان سوگیری در انتشار مقالات تخمین‌زده شده و یک نمودار قیفی[6] ترسیم گردد.
- نهایتاً تجزیه و تحلیل زیر گروهی[7] و متا رگرسیون[8] انجام شده تا با دسته‌بندی مطالعات در قالب دستجاتی -بر اساس معیارهایی که بین آن‌ها مشابه است- و انجام متا رگرسیون مشخص شود که کدامیک از پارامترهای پژوهش‌های مورد بررسی، قادر به تأثیرگذاری یا توضیح ارتباط بین پارامترهای مورد مطالعه در متاآنالیز هستند.

منابع آموزشی جهت انجام متاآنالیز بر روی مطالعات انسانی

بهترین مرجع مربوط به انجام مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز بر روی داده‌های انسانی، دستنامه کاکرن در رابطه با مرور نظام‌مند[9] (۲۳۴) می‌باشد که می‌توان از آن به عنوان یک مرجع جامع در انجام این مطالعات استفاده نمود. البته با توجه به حجم نسبتاً زیاد این دستنامه، خلاصه‌ای از آن در منبع (۲۳۵) آورده شده که به عنوان مرجعی در رابطه با «کلیات» اجرای یک مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز بر روی مطالعات انسانی می‌تواند مفید واقع شود.

---

1 GRADE criteria (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
2 heterogeneous
3 effect size
4 odds ratio
5 forest plot
6 funnel plot
7 subgroup analyses
8 meta regression
9 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

در رابطه با مخاطبینی که تمایل دارند محتوای آموزشی را از طریق فیلم و گذراندن دوره آنلاین دریافت نمایند، مراجعه به وب سایت کورسِرا[1] توصیه می‌شود. در این وب سایت یک دوره آموزش آنلاین مقدمات مرور نظام‌مند و متاآنالیز توسط دانشگاه جانز هاپکینز[2] برگزار می‌گردد. مدت زمان لازم برای تکمیل دوره ۱۷ ساعت است. شرکت در دوره و دسترسی به تمام محتوای آن به صورت رایگان امکان‌پذیر است، لیکن در صورت تمایل به دریافت گواهی در پایان دوره، لازم است مبلغی برای ثبت نام پرداخت شود. آدرس سایت مذکور در ادامه آماده است.

https://www.coursera.org/learn/systematic-review

در وبسایت زیر از دانشگاه ادینبرو[3] نیز یک دوره آموزش رایگان مرور نظام‌مند و متاآنالیز برای افرادی که آشنایی قبلی با این موضوع ندارند، آورده شده است. دوره مذکور در رابطه با استفاده از مرور نظام‌مند و متاآنالیز بر روی مطالعات انجام شده بر روی انسان می‌باشد.

https://www.ccace.ed.ac.uk/research/software-resources/systematic-reviews-and-meta-analyses

1 coursera
2 Johns Hopkins University
3 The University of Edinburgh

همچنین برای کسب اطلاعات بیشتر در مورد نحوه انجام متاآنالیز می‌توانید به برنامه آموزش آنلاین ارائه شده در وب سایت دانشگاه پیتزبورگ[1] -به آدرس ذیل- مراجعه نمایید:

http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec1171/001.htm

به طور مشابه، در رابطه با افرادی که قصد دارند روش انجام متاآنالیز را از سطح بسیار ساده و بدون معلومات قبلی چندان در علم آمار آغاز نمایند، مراجعه به منبع (۲۱۳) قویاً توصیه می‌شود. در این منبع اصول کاربردی انجام یک مطالعه متاآنالیز به صورت مرحله به مرحله ارائه شده است. به منظور تمرین بیشتر، روش تحقیق و نگارش یک مقاله متاآنالیز -که به بررسی اثر رژیم غذایی کم‌نمک بر روی کنترل فشار خون پرداخته است- به عنوان نمونه بررسی می‌گردد.

همچنین در کتاب (۲۲۱) مباحث پایه در مورد مطالعات متاآنالیز از سطح بسیار ساده آغاز شده، سپس روشهای مختلف انجام این مطالعات ارائه گردیده و حتی روش انجام مطالعات متاآنالیز در مورد ساختارهای پیچیده داده‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفته است.

برای توضیحات بسیار ساده در مورد مفاهیم پیچیده متاآنالیز، مراجعه به منبع (۲۳۶) پیشنهاد می‌گردد. همچنین مقالات (۲۱۲، ۲۳۷، ۲۳۸) و مقاله فارسی (۲۳۹) به ارائه مقدمه‌ای در مورد متاآنالیز و روشهای انجام آن پرداخته‌اند. نحوه گزارش نتایج مطالعات متاآنالیز کیفی در زمینه‌های علوم اجتماعی و روانشناسی در منابع دیگر (۲۳۱-۲۳۳) ارائه شده است.

1 Pittsburgh

با توجه به اینکه مهارت‌های آماری و ریاضی معمولاً جزو قوی‌ترین مهارت‌های دانشمندان علوم پزشکی نمی‌باشد، در مقاله‌ای (۲۴۰) سعی شده تا مسائل آمار و ریاضی مربوط به متاآنالیز به صورت مرحله به مرحله و به زبان ساده به نحوی بیان شود که بتواند توسط افرادی که مایل به نوشتن مقالات متاآنالیز بوده، لیکن اطلاعات ریاضی و آمار محدودی دارند، مورد استفاده قرار گیرد.

همچنین مجموعه‌ای کامل از دوره‌های آموزشی برای بسیاری از مباحث آمار زیستی –بویژه متاآنالیز– توسط دانشگاه پیتزبورگ[1] در وب‌سایتی، که آدرس آن در ادامه می‌آید، تهیه شده است که به صورت رایگان در دسترس می‌باشد.

http://www.pitt.edu/~super1/assist/topicsearch.htm#statistics

توضیحات بیشتر در رابطه با اصول و روشهای آمار زیستی در منابع (۲۲۲، ۲۴۱، ۲۴۲) آمده است.

متاآنالیز مطالعات حیوانی

استفاده از حیوانات آزمایشگاهی به عنوان مدل انسان دارای محدودیت‌هایی می‌باشد که از آن جمله می‌توان به تفاوت‌های بین‌گونه‌ای حیوانات با انسان اشاره کرد (فصل ۱ را ببینید). از جمله سایر محدودیت‌های موجود، تفاوت جنسیت حیوانات مورد مطالعه و جنسیت جمعیت انسانی (هدف پژوهش) می‌باشد. به عبارت دیگر، در پژوهش‌های حیوانات آزمایشگاهی معمولاً از جنس نر حیوانات استفاده می‌شود، حال آنکه معمولاً هر دو جنس مؤنث و مذکر در جمعیت انسانی مورد توجه هستند. در مطالعات فارماکولوژی، این تفاوت‌ها متعاقباً اثرات

1 University of Pittsburgh

خـود را در بررسـی‌های فارماکوکینتیـک و فارماکودینامیـک نشـان می‌دهنـد. سـایر محدودیت‌هـای موجـود عبارتنـد از: اسـتفاده از دوزهـای دارویـی و مـدت زمـان در معـرض قرارگیـری حیوانـات بـا تیمـار کـه ممکـن اسـت تناسـبی بـا مـوارد انسـانی نداشـته باشـند؛ نبـود قابلیـت پیشـگویی مناسـب در مدل‌هـای حیوانـات آزمایشـگاهی (فصـل ۱ را ببینیـد) و نبـود تفاوتهـای بیولوژیـک بیـن حیوانـات[1] (مثـلاً بـه دلیـل اسـتفاده از سـویه‌های هم‌خـون[2] حیوانـات)، اسـتفاده از حیوانـات جـوان، محـدود کـردن مطالعـه فقـط بـه یـک جنـس از حیوانـات، یـا نامناسـب بـودن تعـداد حیوانـات مـورد اسـتفاده. همچنیـن در بسـیاری از مطالعـات حیوانـات آزمایشـگاهی، اثـرات سـایر بیماری‌هـا بـر روی مـدل یـک بیمـاری در نظـر گرفتـه نشـده و صرفـاً بـه ایجـاد «یـک» مـدل بیمـاری اکتفـا می‌شـود. همچنیـن در هنـگام کار بـر روی حیوانـات آزمایشـگاهی، بسـیاری از فاکتورهـای خطرسـاز[3] مطـرح در انسـان، در نظـر گرفتـه نمی‌شـود یـا اختـلالات فیزیولوژیـک یـا ایمونولوژیـک مرتبـط بـا اسـترس (آن گونـه کـه در انسـان وجـود دارد) در مطالعـات حیوانـی ممکـن اسـت قابـل اجـرا نباشـد (۶۷). در ایـن رابطـه بـه طـور مثـال می‌تـوان بـه مدل‌سـازی پارگـی کبـد انسـان اشـاره نمـود. پارگـی کبـد ناشـی از تروما (مثـلاً در تصادفـات)، در انسـان می‌توانـد موجـب مـرگ و میـر بالایـی شـود. بـرای ایجـاد ایـن مـدل در حیوانـات آزمایشـگاهی روش‌هایـی وجـود دارد. بـا ایـن حـال ماهیـت اجـرای ایـن روش‌هـا بـه صورتـی اسـت کـه حیوانـی کـه دچـار آسـیب کبـدی می‌شـود تفاوت‌هـای بسـیار زیـادی نسـبت بـه انسـانی کـه در صحنـه تصـادف دچـار ایـن حالـت شـده، نشـان می‌دهـد. بـه عنـوان مثـال فـرد در صحنـه تصـادف ممکـن اسـت دچـار درد، اسـترس ناشـی از تصـادف، جابجـا شـدن توسـط سـایر افـراد حاضـر در محـل، بـوده یـا مثـلاً قبـل از بـروز تصـادف از مـواد مخـدر، الـکل یـا سـایر مـواد دارویـی اسـتفاده کـرده باشـد. بـا توجـه بـه اینکـه هـر یـک از ایـن مـوارد می‌توانـد اثـرات مسـتقیم یـا غیرمسـتقیم بـر میـزان خونریـزی ناشـی از آسـیب کبـدی یـا میـزان زنده‌مانـی ایـن فـرد داشـته باشـند، امـکان اینکـه بتـوان تمـام ایـن مسـائل را در حیوانـات آزمایشـگاهی شبیه‌سـازی کـرد، از نظـر اخلاقـی، علمـی یـا عملـی وجـود نـدارد. در ایـن مـوارد می‌تـوان گفـت کـه مطالعـه بـر روی حیـوان صرفـاً یـک تخمیـن ناکامـل از آنچـه کـه ممکـن اسـت در واقعیـت رخ دهـد بـه مـا ارائـه می‌نمایـد.

1 biological variability
2 inbred
3 risk factors

با توجه به اینکه این تخمین دقت آنچنان زیادی ممکن است نداشته باشد، سؤالی که مطرح می‌شود این است که آیا اساساً انجام دادن این پژوهش فایده چندانی دارد یا بهتر است به راه حل‌های بهتر و روش‌های پژوهشی دیگری که تناسب بیشتری با وضعیت انسان داشته باشند رو آورد؟ اینجا است که مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز، که در بالاترین مراتب قدرت مطالعات قرار دارند، اهمیت خود را نشان می‌دهد.

روش انجام متاآنالیز بر روی مطالعات حیوانی قبلی

انجام مطالعات متاآنالیز به عنوان یک روش جایگزین می‌تواند موجب جلوگیری از انجام بسیاری از مطالعات بر روی حیوانات شده و در عوض امکان انجام مطالعه با استفاده از انسان یا سایر روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی را فراهم می‌آورد (۲۴۳). باید توجه داشت که در صورت نیاز به انجام مطالعات متاآنالیز بر روی داده‌های به دست آمده از حیوانات، استفاده از روش‌هایی که برای متاآنالیز مطالعات انسانی به کار می‌رود، مناسب نمی‌باشد (۲۴۴، ۲۴۵). در حقیقت مطالعه بر روی حیوانات از نظر تنوع گونه‌های حیوانات مورد استفاده، انواع طرح‌های مطالعه، و ویژگی‌های مطالعه با یکدیگر تفاوت‌های زیادی دارند که برای انجام متاآنالیز، توجه به این تفاوتها و استفاده از روشهای خاص متدولوژی و آماری ضروری است. همانگونه که توضیح داده شد، انجام متاآنالیز در مرحله هفتم از انجام یک مرور نظام‌مند امکان‌پذیر می‌باشد. انجام مطالعه متاآنالیز را می‌توان به مراحل زیر تقسیم‌بندی نمود (۲۴۳):

۱. بررسی میزان هموژن بودن پژوهش‌های وارد شده به متاآنالیز،
۲. جمع‌بندی اطلاعات مرتبط از پژوهش‌های وارد شده،
۳. انتخاب مقیاسی برای بیان اندازه اثر،
۴. محاسبه اندازه اثر برای هر پژوش،
۵. انتخاب یک مدل با اثر ثابت یا اثر تصادفی[1]،

1 random effect

۶. در موارد مقتضی تعیین گروه‌های پایین دست[1]،
۷. محاسبه اثر مجموع[2] به ازای هر گروه پایین دست و نیز مجموعه گروه‌ها،
۸. محاسبه حساسیت[3]،
۹. بررسی امکان وجود سوگیری در انتشار، و
۱۰. تجزیه و تحلیل نتایج.

جزئیات هر کدام از مراحل بالا در منبع مربوط (۲۴۳) به طور دقیق تشریح شده است.

منابع آموزش انجام متاآنالیز بر روی مطالعات حیوانی

استانداردسازی مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز بر روی داده‌های بدست آمده از حیوانات آزمایشگاهی، به تازگی مورد توجه محافل علمی جهان قرار گرفته و فعلاً منابع آموزشی محدودی در این رابطه وجود دارد. از میان منابع موجود، مراجعه به منابع (۲۴۳–۲۴۵) توصیه می‌شود.

مطالعات مرور نظام‌مند

مرور نظام‌مند، روش مرور علمی است که بر پایه یک رویکرد نظام‌مند (سیستماتیک) و با هدف کاهش سوگیری و خطای تصادفی[4] انجام می‌شود. برای انجام مرور نظام‌مند، اهداف مطالعه کاملاً روشن و شفاف تبیین شده و روند انجام مطالعه به صورت کاملاً واضح در قسمت مواد و روش کار مقاله ارائه می‌گردد (۲۳۵). برای انجام مطالعه مرور نظام‌مند، تمام مطالعات در دسترس که مرتبط با سؤال پژوهش می‌باشند جمع‌آوری گردیده، مرور شده و نتایج آن‌ها تجزیه و تحلیل می‌گردد (۲۱۲).

1 subgroups
2 summary effect
3 sensitivity analysis
4 random errors

انجام مطالعه مرور نظام‌مند بر روی داده‌های پژوهش‌های حیوانی قبلی موجب می‌شود که شواهد کافی برای انجام تست بر روی انسان فراهم شده و از انجام مجدد کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی و باقی ماندن در مرحله پژوهش حیوانی جلوگیری شود (۲۴۶). هرچند در رابطه با این موضوع عقاید ضد و نقیضی وجود دارد که در منبع دیگر (۳۳) از دید فلسفی و علمی مورد بحث قرار گرفته است. در جایی دیگر (۲۴۷) نیز هر دو دیدگاه موافق و مخالف بحث فوق مورد بررسی قرار گرفته و نهایتاً به این نتیجه رسیده است که با وجود برخی محدودیت‌ها در استفاده از مطالعات مرور نظام‌مند بر روی داده‌های حیوانی، با این حال تحت شرایطی این نوع مطالعات می‌توانند موجب انتقال پژوهش به فاز کارآزمایی بالینی بر روی انسان شوند. همچنین مرور نظام‌مند می‌تواند از تکرار غیر ضروری آزمایش‌ها جلوگیری نموده یا نشان دهد که برخی پژوهش‌ها موجب اضافه شدن موضوع جدیدی به دانش فعلی نمی‌شوند و از این طریق از انجام آن‌ها جلوگیری می‌شود (۲۴۶). در حقیقت، یکی از دلایل باقی ماندن بسیاری از تحقیقات در مرحله کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی این است که مطالعات مرور نظام‌مند کافی بر روی این تحقیقات انجام نشده و لذا شواهد قوی و قانع‌کننده برای کار بر روی انسان ایجاد نمی‌کند. به عنوان مثال تا قبل از سال ۲۰۱۰، در مجموع کمتر از ۲۵۰ مرور نظام‌مند بر روی مطالعات حیوانات آزمایشگاهی در تاریخ تحقیقات زیست‌پزشکی انجام شده بود (۲۱۵) که رقم بسیار پایینی است. این را می‌توان با عدد ۶۰۰۰ مطالعه مرور نظام‌مند بر روی تحقیقات انسانی تا همان سال (۲۱۵) مقایسه کرد و به این نتیجه رسید که چرا بسیاری از تحقیقات در مرحله کار بر روی حیوان آزمایشگاهی متوقف مانده و چه سرمایه عظیمی به این دلیل از بین رفته و رنج بی‌دلیل بر حیوانات تحمیل گردیده است.

مرور نظام‌مند هر چند به ندرت ممکن است به طور مستقیم موجب جایگزین شدن آزمایش بر روی حیوانات شود، با این حال می‌تواند بواسطه پشتیبانی از توسعه و اعتبارسنجی روش‌های جایگزین، به صورت غیر مستقیم به توسعه روشهای جایگزین حیوانات آزمایشگاهی کمک کند (۲۴۶). به عنوان مثال یک مرور نظام‌مند در رابطه با روش‌های جایگزین مهندسی بافت نشان داد که این روش جایگزین در آزمون‌های سم‌شناسی، قابلیت‌های بیشتری نسبت به استفاده از پوست ساخته شده

بـا روش‌هـای مهندسـی بافـت دارد. پیـش از ایـن مطالعـه مـرور نظام‌منـد، مطالعـات مـروری قبلـی بـا چنـد مثـال مختصـر از ایـن موضـوع عبـور کـرده بودنـد یـا فقـط یـک زمینـه کاربـرد ایـن روش- مثـلاً آزمـون ایمنـی مـواد- را مـورد توجـه قـرار داده بودنـد. لیکـن مـرور نظام‌منـد مذکـور، بـا فراهـم نمـودن دیدگاهـی وسـیع‌تر نسـبت بـه ایـن موضـوع، کمـک کـرد کـه مهندسـین بافـت و متخصصیـنِ روش‌هـای جایگزیـن از کلیـه قابلیت‌هـای اسـتفاده از ایـن قبیـل سـاختارهای مهندسـی بافـت شـده -بـه عنـوان یـک روش جایگزیـن حیوانـات آزمایشـگاهی در آزمون‌هـای سم‌شناسـی- آگاه شـوند (۲۴۶).

عـلاوه بـر ایـن، انجـام مـرور نظام‌منـد بـر روی مطالعـات حیوانـی قبلـی را می‌تـوان بـه عنـوان روشـی بـرای ارزیابـی قابلیت‌هـای روش‌هـای جایگزیـن اسـتفاده کـرد. بدیـن ترتیـب مشـخص می‌شـود کـه روش‌هـای جایگزیـن حیوانـات آزمایشـگاهی نسـبت بـه روش‌هـای کار بـر روی حیوانـات آزمایشـگاهی چگونـه عمـل می‌کنـد. اینگونـه مرورهـای نظام‌منـد مقایسـه‌ای را می‌تـوان تـا حـدودی در دسـته روش‌هـای اعتبارسـنجی گذشـته‌نگر[1] قـرارداد. در حـال حاضـر انجمـن همـکاری توکسـیکولوژی مبتنـی بـر شـواهد[2] بـه عنـوان یـک گـروه پیش‌رو در اسـتفاده از مـرور نظام‌منـد بـه عنـوان ابـزار اعتبارسـنجی عمـل کـرده و در حـال بررسـی ایـن اسـت کـه روش تسـت جایگزیـن نسـبی جنیـن ماهـی گورخـری[3] تـا چـه میـزان می‌توانـد نتایـج تسـت‌های سـمیت تکوینـی جنیـن پیـش از زایـش[4] را پیشـگویی کنـد (۲۴۶). هـدف تسـت‌های سـمیت تکوینـی جنیـن پیـش از زایـش ایـن اسـت کـه مشـخص نمایـد در معـرض قـرار گرفتـن جنیـن بـا عوامـل شـیمیایی چـه تأثیـری می‌توانـد بـر رشـد و تکامـل جنیـن داشـته باشـد. تسـت‌های فعلـی کـه در ایـن زمینـه بـر روی پسـتانداران انجـام می‌شـود، دارای محدودیت‌هـای چشـمگیری - نظیـر اسـتفاده از تعـداد حیوانـات بسـیار زیـاد، هزینـه بـالا، و زمانبـری بسـیار زیـاد- بـوده و نیـاز بـه یافتـن روش‌هـای جایگزیـن مناسـب در ایـن حیطـه ضـروری بـه نظـر می‌رسـد (۲۴۶).

مـرور نظام‌منـد بـه عنـوان بالاتریـن درجـه از شـواهد پزشـکی شـناخته می‌شـود و در زمینـه علـوم بالینـی در حـال حاضـر بـه عنـوان روش کار اسـتاندارد

1 retrospective validation
2 The Evidence-Based Toxicology Collaboration
3 Zebrafish Embryo Test (ZET)
4 prenatal developmental toxicity tests

برای توصیف دستورالعمل‌های بالینی جدید محسوب می‌گردد (۲۱۷). با این حال این نوع مطالعات هنوز به اندازه کافی در رابطه با داده‌های حاصل از مطالعات حیوانات آزمایشگاهی به کار گرفته نشده‌اند. یکی از دلایل این امر ارائه ناکافی اطلاعات در مطالعات قبلی بعمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی بوده که موجب می‌شود انجام مرور نظام‌مند بر روی مطالعات حیوانات آزمایشگاهی با دشواری مواجه گردد. ارائه ناکافی اطلاعات در مطالعات قبلی از آنجا ناشی می‌شود که بسیاری از ژونال‌های علمی و پژوهشگرانی که مبادرت به نشر مقالات علمی مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی می‌نمایند، نسبت به استاندارد ارائه اطلاعات در این دست از پژوهش‌ها (مثلاً استاندارد ARRIVE؛ رفرنس ۲۴۸ و استاندارد GSPC؛ رفرنس ۲۱۷) آشنایی نداشته یا آنها را رعایت نمی‌نمایند.

نقاط قوت و محدودیت‌ها

برخی مزایای انجام مطالعات مرور نظام‌مند بر روی داده‌هایی که قبلاً از حیوانات به دست آمده، شامل موارد زیر است (۲۲۵):

۱. افزایش دقت در تخمین اثرات تیمارها برای استفاده در کارآزمایی بالینی بر روی انسان،
۲. کاهش خطر بروز نتایج منفی کاذب،
۳. قابل استفاده کردن داده‌های به دست آمده از پژوهش‌های پیش‌بالینی برای انجام پژوهش بر روی انسان،
۴. ارزیابی قدرت شواهد برای تعیین اینکه آیا اثر تیمار در یک جهت مشخص (یک طرفه یا دو طرفه) رخ داده است،
۵. ارزیابی کیفیت مطالعات قبلی و کشف موارد سوگیری در آن مطالعات. در حقیقت انجام مطالعات مرور نظام‌مند متعدد تاکنون نشان داده‌اند که کیفیت بسیاری از پژوهش‌های بعمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی از کیفیت کافی برخوردار نبوده و سوگیری زیادی در آن‌ها وجود دارد (۲۴۷، ۲۴۹؛ ارجاع شده در ۲۱۵)،
۶. بررسی هتروژن بودن پژوهش‌های مختلف در مورد یک موضوع خاص، و

۷. به دست آوردن نتایج جدید و تولید فرضیات جدیدی بدون نیاز به انجام پژوهش بر روی حیوانات جدید.

هرچند انجام مطالعات مرور نظام‌مند بر روی پژوهش‌های قبلی که بر روی حیوانات انجام شده‌اند، موضوعی بسیار ارزشمند می‌باشد، با این حال باید توجه داشت که این امر دارای چالش‌های متدولوژیک متعدد به شرح ذیل است (۲۲۵):

۱. در پژوهش‌هایی که بر روی حیوانات صورت گرفته‌اند، گونه‌ها و سویه‌های مختلف حیوانات و طرح‌های آماری مختلف به کار رفته است. این میزان هتروژن بودن پژوهش در زمینه حیوانات آزمایشگاهی سبب می‌شود که نتوان مقایسه قابل اعتمادی بین نتایج پژوهش‌های مختلف به عمل آورد (۲۲۵).

۲. کیفیت روش‌شناسی (متدولوژی) پژوهش‌های حیوانی معمولاً ضعیف بوده و گزارش‌دهی آن‌ها به طور مناسب صورت نمی‌گیرد (صفحه ۴۲ را ببینید). این امر باعث می‌شود که خطر سوگیری در رابطه با این پژوهش‌ها به شدت افزایش یافته و در نتیجه چنانچه قصد بر این باشد که متعاقباً نسبت به انجام متاآنالیز اقدام گردد، تفسیر «اندازه اثر کلی»[1] در هنگام انجام متاآنالیز معمولاً با مشکل مواجه می‌شود (۲۲۵)

روش انجام مرور نظام‌مند

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ در رابطه با کیفیت متدولوژیک مقالات مرور نظام‌مند به عمل آمده بر روی مطالعات حیوانات آزمایشگاهی انجام شد، مشخص گردید که این مقالات اغلب دچار ضعف روش‌شناسی (متدولوژی) بودند. با این حال به نظر می‌رسد که کیفیت این مقالات بهتر از مواردی بود که مرور نظام‌مند در رابطه با بافت‌های حیوانی یا انسان، سیستم‌های سلولی[2]، یا مطالعه بر روی اعضاء بدن در محیط برون‌تنی آزمایشگاه‌ها[3] انجام شده بود. بر این اساس به نظر می‌رسد

1 overall effect sizes
2 cell systems
3 organ preparations

کـه سـازماندهی بهتـره مطالعـات مـرور نظام‌منـد بـر روی تحقیقـات حیوانـات آزمایشـگاهی امـری ضـروری باشـد (۲۵۰).

در حقیقـت تفـاوت اساسـی بیـن یـک مقالـه مـروری[1] و مقالـه مـرور نظام‌منـد[2] ایـن اسـت کـه در مقالـه مـرور نظام‌منـد لازم اسـت اقدامـات کامـلاً شـفاف در جهـت حـذف سـوگیری احتمالـی نویسـنده انجـام شـود و در حقیقـت مطالعـه مـرور نظام‌منـد می‌بایسـت بـا همـان دقـت و قـدرت مطالعـات کارآزمایـی بالینـی تصادفـی کنترل‌شـده[3]، انجـام گیـرد (۲۳۵). بـا توجـه بـه اینکـه انجـام یـک مـرور نظام‌منـد صحیـح، نیازمنـد رعایـت اصـول تخصصـی در ایـن رابطـه اسـت، در ایـن مجـال امـکان بررسـی جزئیـات آن وجـود نـدارد و صرفـاً کلیـات مراحـل انجـام ایـن مطالعـات ارائـه می‌گـردد. بـرای توضیحـات بیشـتر لازم اسـت بـه منابـع آموزشـی تخصصـی کـه در ادامـه معرفـی می‌گردنـد، مراجعـه شـود.

مراحـل انجـام یـک مطالعـه مـرور نظام‌منـد در رابطـه بـا پژوهش‌هـای حیوانـی قبلـی بـه طـور اجمالـی عبـارت اسـت از (۲۴۳):

۱. طراحی سؤال مطالعه مرور نظام‌مند،
۲. تعریف ضوابط ورود و خروج از مطالعه،
۳. جستجوی تمامی مقالات اصلی و خلاصه مقالات مرتبط با سؤال مطالعه،
۴. انتخاب تمامی مقالات اصلی و خلاصه مقالاتی که حسب ضوابط ورود با سؤال مطالعه مرتبط می‌باشد،
۵. ارزیابی کیفیت مقالات و اعتبار سنجی پژوهش‌های وارد شده به مطالعه مرور نظام‌مند،
۶. به دست آوردن اطلاعات مرتبط از تمام مقالاتی که وارد پژوهش شده‌اند،
۷. تجزیه و تحلیل و مقایسه نتایج تمام پژوهش‌های وارد شده و انجام متاآنالیز در صورت امکان، و
۸. ارائه و تفسیر داده‌های حاصله.

---

1 review article
2 systematic review article
3 randomized controlled trial

جزئیات مراحل فوق در منبع مربوطه (۲۴۳) به طور دقیق ارائه شده است. به طور خاص، یکی از مراحل مهم در انجام صحیح یک مطالعه مرور نظام‌مند، طراحی صحیح سؤال مطالعه می‌باشد. در این مرحله هدف این است که سؤالی دقیق و مرتبط با موضوع پرسیده شود تا بتوان آن را در قالب یک مطالعه مرور نظام‌مند پاسخ داد. هرچند این موضوع ممکن است ظاهراً ساده به نظر برسد، لیکن طراحی صحیح سؤال مطالعه ممکن است در مواردی بسیار پیچیده و زمان‌بر باشد. به همین دلیل استفاده از یک روش ساختار یافته که شامل مراحل مختلفی برای طراحی سؤال صحیح است، مفید واقع می‌گردد. این روش ساختار یافته به عنوان PICOS شناخته شده که شامل ۵ مرحله است که هر کدام به صورت مخفف با یک حرف انگلیسی به شرح ذیل مشخص می‌گردد (۲۱۹):

- P: جمعیت بیماران (patient population)

به معنی گروه بیماران یا بیماری است که مورد سؤال مطالعه می‌باشند. در بررسی پژوهش‌هایی که بر روی حیوانات انجام شده، ممکن است در این قسمت «گونه حیوان» مطرح شود.

- I: مداخلات (interventions)

به معنی مداخلات مورد نظر یا در معرض قرارگیری سوژه‌های پژوهش در برابر مداخلاتی خاص می‌باشد.

- C: گروه مقایسه (comparator group)

به معنی گروهی است که مقایسه سایر گروه‌ها نسبت به آن انجام می‌شود.

- O: نتیجه (outcome)

به معنی نتیجه نهایی مداخلاتی است که مورد بررسی قرار می گیرند.

- S: طرح پژوهش (study design)

به معنی طرح آماری پژوهش‌هایی است که وارد مطالعه مرور نظام‌مند می‌شوند. در برخی استانداردها (۲۱۷) به جای طرح مطالعه،

«مدت زمان مداخله» مد نظر قرار می‌گیرد. جزئیات بیشتر در مورد روش طراحی سؤال مطالعه در منبع (۲۱۹) آورده شده است.

یک اقدام بسیار مهم برای افزایش کیفیت مقالات مرور نظام‌مند این است که پیش از آغاز مرور نظام‌مند، «روش کار» پژوهش در قالب یک پروتکل تعریف شده و در یک پایگاه رسمی ثبت شود. برای تهیه این پروتکل توصیه می‌شود که از فرمت ارائه شده در منبع (۲۵۱) به منظور آماده‌سازی و ثبت پروتکل و نیز انتشار مقالات مرور نظام‌مند در رابطه با مطالعات مداخله‌ای بر روی حیوانات استفاده شود. این پروتکل به پژوهشگران کمک می‌کند که روش کار مطالعه خود را از مرحله طرح سؤال پژوهش تا سنتز داده‌ها از پیش تعیین نمایند. همچنین با استفاده از ابزاری که در منبع (۲۵۲) ارائه شده است، می‌توان نسبت به طراحی، برنامه‌ریزی و اجرای یک مرور نظام‌مند بر روی داده‌های حاصل از مطالعات حیوانی اقدام نمود. این ابزار بر پایه تجربیات بیش از ده سال مرکز SYRCLE در رابطه با تحقیق و آموزش مرور نظام‌مند در زمینه مطالعات حیوانی تهیه شده است.

برای ثبت مطالعات مرور نظام‌مند مورد نظر برای اجرا بر روی داده‌های حاصل از حیوانات (که با بهداشت انسان در ارتباط می‌باشند)، می‌توان از پایگاه داده PROSPERO به آدرس اینترنتی زیر استفاده نمود (توضیحات بیشتر در مورد این پایگاه داده را در فصل ۷ ملاحظه نمایید):

https://www.crd.york.ac.uk/prospero

به طور مشابه در مورد مطالعات مرور نظام‌مند که در رابطه با داده‌های حاصل از حیوانات (مثلاً تحقیقات دامپزشکی) صورت می‌گیرد، می‌توان پروتکل مربوطه را در پایگاه مرکز SYRCLE (قسمت «protocols») به آدرس ذیل ثبت نمود:

www.umcn.nl/SYRCLE

از همین مسیر همچنین می‌توان پروتکل‌های ثبت شده قبلی را بدست آورده و از آن‌ها در مطالعات مشابه استفاده کرد.

منابع آموزش انجام مرور نظام‌مند

با توجه به اینکه مرور نظام‌مند و متاآنالیز معمولاً به دنبال یکدیگر انجام می‌شوند، بسیاری از منابع آموزشی مرتبط، هر دو موضوع را همزمان مورد بحث قرار داده‌اند. لذا در رابطه با منابع آموزش انجام مرور نظام‌مند، بررسی منابع ارائه شده در فصل ۷ توصیه می‌گردد. علاوه بر منابع مذکور، شاید بهترین منبع برای آموزش و نیز انجام مطالعات مرور نظام‌مند در زمینه تحقیقاتی که قبلاً بر روی حیوانات انجام شده است، سایت اینترنتی مرکز SYRCLE باشد که از طریق آدرس ذیل قابل دسترس است:

www.umcn.nl/SYRCLE

جمع‌بندی

در فصل حاضر ابتدا به مقایسه میزان قدرت شواهد علمی بدست آمده از انواع مختلف پژوهش‌ها پرداخته و در این رابطه قدرت پیشگویی پژوهش‌های به عمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی را با سایر انواع پژوهش‌ها مقایسه نمودیم. سپس دو روش قدرتمند پژوهشی که در اغلب

موارد می‌تواند نتایج علمی معتبرتری نسبت به مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی فراهم نماید، مورد بررسی قرار گرفت. دو روش بررسی شده شامل مرور نظام‌مند و متاآنالیز بود. به طور معمول ابتدا اقدام به انجام مرور نظام‌مند شده و سپس در صورت وجود داده‌های کافی نسبت به انجام مطالعات متاآنالیز اقدام میگردد. در این رابطه، تفاوت‌های مطالعه بر روی داده‌های به دست آمده از حیوانات آزمایشگاهی با داده‌های به دست آمده از انسان مورد توجه قرار گرفت. همچنین مراحل مختلف انجام مرور نظام‌مند و متاآنالیز مورد بررسی قرار گرفته و منابع معتبر برای کسب اطلاعات بیشتر ارائه شدند.

فصل ۶:
مدل‌های کامپیوتری
و
محاسبات ریاضی

مقدمه

با استفاده از تکنیک‌های کامپیوتری می‌توان به شبیه‌سازی روندهای حقیقی پرداخت و بدینوسیله بدون استفاده از موجودات زنده –نظیر حیوانات و انسان – نسبت به پیشگویی وقایع احتمالی اقدام نمود. روشهای مذکور به طور معمول شامل استفاده از نرم‌افزارهای کامپیوتری یا بهره‌گیری از معادلات ریاضی می‌باشند. در هر دوی این روش‌ها، اثرات بیولوژیک و سازوکارهای مختلف بدن یا سلولها در قالب معادلات ریاضی تعریف شده و سپس نتایج تغییر در هر یک از پارامترهای این ساختارها توسط کامپیوتر و به روش ریاضی محاسبه گردیده و ارائه می‌شود. با این روش می‌توان عملکرد اعضا بدن (نظیر ضربان قلب)، متابولیسم سلولی، یا فرآیند ساخته شدن اعضای بدن را شبیه‌سازی کرد یا مدل‌های کامپیوتری از بیماری و درمان آن را تهیه نموده و در تحقیقات مورد استفاده قرار داد. جدا از شبیه‌سازی فرآیندهای بدن موجود زنده، امروزه حتی مدل‌های ریاضی توصیف شده است که برای درک بهتر دینامیک ویروس‌ها (نظیر ویروس هپاتیت C) قابل استفاده می‌باشند (۱). بررسی‌ها نشان داده است که در اغلب موارد، روش‌های کامپیوتری می‌تواند اطلاعات دقیق‌تری نسبت به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی –در پژوهش‌های با هدف مشابه– فراهم نماید (۲۵۳).

به عنوان مثالهایی از بکارگیری روشهای کامپیوتری و ریاضی در پژوهش‌های زیست پزشکی می‌توان به مطالعات پایلوت در رابطه با استفاده از تصاویر قلب واقعی یک بیمار جهت شبیه‌سازی عملکرد قلبی وی اشاره نمود. در این روش، شریان‌های مجازی به صورت اختصاصی برای یک بیمار خاص طراحی گردیده و سپس با استفاده از یک مدل کامپیوتری با دقت زیادی پیش‌گویی می‌شود که آیا انجام جراحی برروی این بیمار و تعبیه شریان مذکور، راه حل مؤثری برای درمان وی خواهد بود یا خیر. برخی نرم‌افزارهای فعلی حتی قادر هستند با دریافت اطلاعات کافی در مورد یک فرد، وقوع بیماری یا استعداد به نوع خاصی از بیماری‌ها را در وی مشخص کنند.

در زمینه مدل‌های کامپیوتری ریه، دانشمندان اکنون قادر هستند تصاویر ریه‌های بیمار را که توسط دستگاه MRI تهیه شده است، در نرم‌افزار کامپیوتری وارد نموده، سپس علایم اولیه بیماری‌های ریوی را به روش کامپیوتری تشخیص داده و نسبت به درمان آن‌ها اقدام نمایند (۵۴). روش استفاده از شبیه‌ساز کامپیوتری برای مطالعه آسم در انسان در منبع دیگر (۲۵۴) ارائه شده است.

در نوعی دیگر از پژوهش با استفاده از مدلسازی کامپیوتری، می‌توان میلیون‌ها داده مربوط به تحقیقات انسانی را جمع‌آوری کرده و مورد تجزیه و تحلیل و نتیجه‌گیری قرار داد یا انجام کارآزمایی‌های بالینی انسان را –به صورت مجازی و با استفاده از کامپیوتر– شبیه‌سازی نمود.

در زمینه بیمارهای زنان، با توجه به اینکه عضلات کف لگن زنان حامله ممکن است در هنگام زایمان به شدت آسیب ببیند، امروزه می‌توان از روش‌های مدل‌سازی کامپیوتری به منظور پیش‌بینی احتمال بروز چنین عارضه‌ای قبل از اینکه فرد اقدام به زایمان نماید، استفاده کرد (۵۴).

حتی امروزه صنعت خودروسازی نیز پذیرفته است که آدمک‌های تست تصادف بسیار بهتر از حیوانات زنده قادر به پیشگویی اثرات ترومای ناشی از تصادفات رانندگی در انسان می‌باشند. این آدمک‌ها در واقع مانکن‌هایی هستند که با کامپیوتر کنترل شده و دارای یک سری کامل سنسورها و دوربین‌های تصویربرداری هستند. در حال حاضر آدمک‌های مذکور به طور کامل جایگزین حیوانات زنده در تست‌های مربوط به

تصادف –جهت کسب تاییدیه‌های لازم برای ارائه مدل‌های جدید خودرو به بازار– شده‌اند (۱۲۴).

با این حال موضوع استفاده از شبیه‌سازهای کامپیوتری، مورد توافق همه پژوهشگران نیست. برخی اعتقاد دارند که شبیه‌سازهای فعلی نمی‌توانند موجب جایگزینی کامل استفاده از موجودات زنده (نظیر انسان) در تمام ابعاد پژوهش شوند. به عقیده ایشان دانش فعلی بشر در حدی نیست که بتواند تمام جزئیات دخیل در یک سیستم زنده را شناسایی کرده و آن را توسط کامپیوتر شبیه‌سازی کند و هنوز ناشناخته‌های بسیاری در رابطه با سیستمهای زنده وجود دارد. هرچند اغلب این افراد معتقدند که شبیه‌سازهای فعلی می‌توانند –با عنایت به محدودیت‌های کامپیوتر و دانش بشر– پیش‌بینی نتایج احتمالی را با درجاتی از تخمین فراهم آورند. با این حال باید توجه داشت که همین میزان قطعیت نیز آنچنان کافی بوده است که امروزه استفاده از شبیه‌سازهای کامپیوتری و علم انفورماتیک، به عنوان یکی از مراحل اساسی در بسیاری از شاخه‌های علم تبدیل شده است تا بتوان با استفاده از دانش موجود، به طراحی بهتر پژوهش‌ها اقدام نمود (۲). به عنوان مثال، بررسی‌ها نشان داده است که استفاده از روش‌های کامپیوتری موجب کاهش چشمگیری در تعداد پژوهش‌های بعمل آمده بر روی حیوانات شده است. پژوهشگران و ارگان‌های نظارتی و قانونگذاری اکنون پذیرفته‌اند که با استفاده از کامپیوتر می‌توان به نحو قابل اطمینانی مولکول‌های کاندید دارویی مناسب را غربال کرده و مطالعات لازم را صرفاً بر روی این مولکولها انجام داد (۲).

برخی دیگر نیز اعتقاد دارند که شبیه‌سازها نمی‌توانند هرگز تصویر واقعی از حقیقت بدن موجود زنده را مدلسازی کنند. عقیده این افراد چنین است که انسان نمی‌تواند چیزی را که هنوز به طور کامل و صحیح نفهمیده است، شبیه‌سازی کند و لذا چنین نتیجه‌گیری می‌نمایند که در صورتی که مدل شبیه‌سازی حتی مقدار اندکی با حقیقت متفاوت باشد، کل فرایند شبیه‌سازی ممکن است به طرز چشمگیری نسبت به حقیقت متفاوت باشد. در این رابطه باید گفت که هر چند نگرانی‌های مذکور ممکن است در مواردی معتبر باشد، لیکن قادر به از بین بردن کل ارزش مدل‌های شبیه‌سازی نیست. در اینجا سؤال این است که آن «تصویر واقعی از حقیقت بدن موجود زنده» واقعاً چیست و از کجا قابل دسترس است؟

امروزه علم پزشکی مشخص نموده است که «تصویر واقعی از حقیقت بدن» یک انسان با انسانی دیگر دارای تفاوت‌های چشمگیر می‌باشد و بر همین پایه است که «پزشکی فردمحور» در حال شکل‌گیری و پیشرفت می‌باشد. در چنین شرایطی، صحبت از اینکه «تصویر واقعی از حقیقت بدن» انسان را می‌توان مثلاً در موش آزمایشگاهی یا خرگوش و سگ یافت، بسیار غیر محتمل می‌نماید. در این رابطه، همانگونه که در فصل یک بحث شد، استفاده از حیوانات آزمایشگاهی روشی ایده آل برای پژوهش نبوده و معضلات و خطاهای بسیار زیادی به همراه دارد؛ هرچند در تاریخ نگارش این متن، گاهی این موضوع تنها راه موجود به نظر می‌رسد[۱]. لیکن ممکن است پس از کشف یک روش جدید شبیه‌سازی و اعتبار سنجی آن، نهایتاً مشخص شود که میزان خطای حاصل شده از شبیه‌ساز برای ترسیم «تصویر واقعی از حقیقت بدن موجود زنده»، مشابه یا حتی کمتر از میزان خطای استفاده از حیوانات مدل باشد.

از سوی دیگر باید توجه داشت که با توجه به پیشرفت‌های وسیع تکنولوژی زیستی و تکنولوژی اطلاعات در سالهای اخیر، در حال حاضر شبیه‌سازهایی ساخته شده‌اند که قادر به شبیه‌سازی فرآیندهای فوق العاده پیچیده داخل ارگانیسمهای زنده بوده و حتی در تست‌های اعتبارسنجی نیز دقت بسیار زیاد این روشها نشان داده شده است. در چنین مواردی آزمایش بر روی حیوانات حتی به عنوان یک گزینه منطقی هم قابل بررسی نیست (۲۵۵) و در حقیقت بسیاری از صنایع داروسازی و ارگانهای نظارتی نیز در حال حاضر روش‌های متعدد شبیه‌سازی را به عنوان ملاک عملکرد خود در نظر گرفته‌اند. در ادامه برخی انواع شبیه‌سازهایی که امروز به صورت رایج در تحقیقات زیست پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند، بررسی شده است.

---

۱ در مواردی، قوانین حاکم بر شرکتهای داروسازی ممکن است آن‌ها را به انجام تست بر روی حیوانات آزمایشگاهی مجبور کند. حتی در چنین مواردی باید توجه داشت که استفاده از روش‌های کامپیوتری می‌تواند موجب کاهش تعداد مواد لازم برای تست بر روی حیوانات شود؛ چرا که با این روش می‌توان مواد دارای خواص نامطلوب را بر اساس ساختار شیمیایی آنها شناسایی کرده و آنها را هرگز به مرحله آزمون وارد نکرد (۱۲۴).

مدلهای شناسایی ویژگی‌های مواد شیمیایی ناشناخته

در اغلب موارد، موادی که دارای ساختارهای شیمیایی یکسان هستند ویژگی‌های یکسانی نیز از خود نشان می‌دهند. لذا بر این اساس، شناسایی دقیق ساختار شیمیایی و ویژگی‌های تعدادی از مواد کافی است تا بتوان ویژگی‌های سایر موادی که ساختارهای شیمیایی مشابه با آن‌ها را دارند، حدس زد. هر چند این روش تخمینی بوده، ولی مطالعات مختلف نشان داده است که با دقت بسیار بالایی قادر به پیشگویی خواص مواد دیگر می‌باشد. برای انجام این مقایسه نیاز به محاسبات ریاضی است که معمولاً توسط نرم‌افزارهای کامپیوتری انجام می‌گردد و لذا به این روش مدل‌های کامپیوتری فعالیت شیمیایی[1] گفته می‌شود. در برخی از موارد استفاده از این تکنولوژی‌ها به تنهایی قادر است جواب‌های دقیقی به سؤال پژوهش داده و از استفاده از حیوانات به طور کامل جلوگیری نماید (۱۲۴).

مدل‌های کمّی ارتباط ساختار-عملکرد (QSAR)[2]

از روش QSAR به منظور پیش‌بینی مشخصه‌های بیولوژیک و سمیت مواد شیمیایی جدید یا داروها استفاده می‌شود. در این روش از یک نرم‌افزار کامپیوتری استفاده شده که ویژگی‌های ساختاری و فیزیکی و شیمیایی مواد جدید را با مواد شیمیایی که تا کنون توسط بشر شناخته شده‌اند، مقایسه کرده و با توجه به میزان شباهت ساختار شیمیایی مواد جدید به مواد شناخته شده، خواص و نحوه عملکرد مواد شیمیایی جدید را پیش‌بینی می‌کند (۱، ۲۵۶). چندین نوع سیستم مختلف QSAR موجود است که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره نمود (۲۵۷):

1) TOPKAT
2) DEREK
3) TOPS-MODE
4) Multi-CASE
5) TIMES-SS
6) sToxCast

1 computational models of chemical activity
2 Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) models

در رابطه با روش مذکور، سازمان توسعه و همکاری‌های مشترک اقتصادی (OECD) راهنمایی را تهیه نموده است که نحوه اعتبار سنجی و ثبت جزئیات روش‌های QSAR نوین برای اهداف قانونگذاری و سازمانهای نظارتی توضیحات کامل ارائه می‌دهد. راهنمای مذکور از طریق آدرس اینترنتی ذیل قابل دسترس می‌باشد:

http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/validationofqsarmodels.htm

همچنین OECD ابزاری به نام QSAR Toolbox را تهیه نموده که یک ابزار محاسباتی بوده و به ناظرین بین المللی، صنایع شیمی، و سایر افراد ذینفع کمک می‌کند تا مواد شیمیایی را به دستجات معین با خواص یکسان تقسیم کرده و از این طریق -بدون نیاز به انجام تست‌های جدید- خلاءهای اطلاعات در مورد مواد ناشناخته را پر کنند. این نرم‌افزار به طور رایگان در دسترس بوده و از مسیر زیر قابل دانلود کردن می‌باشد:

https://qsartoolbox.org/?section=download

در رابطه با مدلهای جدید QSAR، مدل‌های مورد استفاده لازم است بر پایه استاندارد OECD با عنوان «فرمت گزارش‌دهی مدل QSAR»[1] ارائه شده و ثبت گردند. این دستورالعمل و راهنمای مربوط به تهیه اسناد لازم

1 QSAR Model Reporting Format (QMRF)

به همراه تعدادی مثال کاربردی از وب‌سایت ذیل قابل دسترسی می‌باشد (۲۵۶):

https://qsardb.jrc.ec.europa.eu/qmrf

گروه‌بندی مواد شیمیایی (GRA)[1]

از روش مذکور می‌توان برای پیشگویی ویژگی‌های شیمیایی مواد جدید استفاده کرد. در این روش مواد شیمیایی بر پایه ساختار و مشابهت‌های بیولوژیک آن‌ها با یکدیگر گروه‌بندی می‌شوند. سپس مواد شیمیایی که اطلاعات کمی در مورد ویژگی‌های آن‌ها وجود دارد را بر اساس شباهت‌های نسبی با مواد شیمیایی که ویژگی‌های آن‌ها به خوبی شناخته شده است در یک گروه قرار می‌دهند. بر این اساس نسبت به پیشگویی ویژگی‌های مواد جدید اقدام می‌شود. روش GRA معمولاً پس از از روش QSAR استفاده می‌شود تا اطمینان کلی در رابطه با ویژگی‌های پیش‌بینی شده مواد شیمیایی افزایش یابد. راهنمای OECD در رابطه با روش انجام GRA به منظور ارزیابی ایمنی شیمیایی مواد در وب‌سایت زیر آورده شده است (۲۵۶):

http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/groupingofchemicalschemicalcategoriesandread-across.Htm

1 grouping and read-across

شناخت مسیرهای بروز عوارض جانبی (AOP)[1]

چارچوب [شناسایی] مسیرهای [منتج به] بروز عوارض جانبی (AOP) که توسط سازمان توسعه و همکاری‌های مشترک اقتصادی (OECD) طراحی شده است، بر پایه جمع‌آوری اطلاعات بیولوژیک و شیمیایی مربوط به عوارض جانبی مواد شیمیایی و دارویی می‌باشد. در AOP، آن دسته از اطلاعات بیولوژیک و شیمیایی که از لحاظ قانونی و نظارتی واجد اهمیت می‌باشند، مورد توجه قرار می‌گیرد. در این رابطه، OECD راهنمایی در مورد نحوه ایجاد AOP و ارزیابی آن ارائه نموده است و همچنین در حال ساخت یک پایگاه داده AOP[2] برای جمع‌آوری و استفاده از این اطلاعات می‌باشد. در این پایگاه داده، اطلاعاتی در رابطه با تغییر در مسیرهای از پیش تعریف شده مذکور –بواسطه در معرض قرارگیری با مواد شیمیایی مختلف– ارائه گردیده تا بر این اساس بتوان مدلهای پیشگویی اثر مواد شیمیایی را طراحی کرد. چارچوب AOP امکان تجمیع اطلاعات و طراحی استراتژی‌های تست تجمعی را فراهم می‌سازد و بدین وسیله می‌توان به روش مؤثرتر و کاراتری نسبت به تعیین خطرات مواد شیمیایی و دارویی جدید اقدام نمود. این امر موجب می‌شود که استفاده از حیوانات به کمترین میزان خود کاهش پیدا کرده یا کاملاً حذف شود (۲۵۸). در حال حاضر OECD مدیریت یک نوع سایت با عنوان «ویکی»[3] را در رابطه با «روند وقوع عوارض نامطلوب»[4] به عهده دارد:

https://aopwiki.org/#Welcome%20to%20the%20Collaborative%20Adverse%20Outcome%20Pathway%20Wiki%20

1 Adverse Outcome Pathways Framework

2 AOP Knowledge-base

۳ وب‌سایت یا پایگاه داده که به کاربران مختلف اجازه اضافه، حذف، و ویرایش اطلاعات موجود را می دهد.

4 adverse outcome pathway

ویکی مذکور بخشی از مجموعه بزرگتری از ابزارها به نام «پایگاه دانش روند وقوع عوارض نامطلوب»[1] است:

https://aopzkb.oecd.org

ویکی مذکور امکان ساخت «روند وقوع عوارض نامطلوب» از طریق انبوه‌سپاری علمی[2] را فراهم می‌نماید. استفاده از این روش موجب افزایش سرعت پیشرفت در پیش‌بینی سمیت مواد شیمیایی شده و نیاز به استفاده از حیوانات ندارد.

مدل‌های کینتیک بر پایه اطلاعات فیزیولوژی (PBK)[3]

این مدلها در حقیقت توصیف ریاضی نحوه انتشار مواد شیمیایی در بدن انسان و سایر موجودات زنده هستند. از مدل‌های PBK می‌توان برای تفسیر داده‌های سمیت به روش کامپیوتری و شبیه‌سازی غلظت‌های مواد شیمیایی داخل بدن به دنبال قرارگیری موجود زنده در معرض مواد شیمیایی –از طریق غذا، پوست، یا استنشاق– استفاده کرد. هنگامی که این مدل‌ها همزمان با مدل‌های ریاضی مربوط به پاسخ‌های بیولوژیک بافت هدف مورد استفاده قرار گیرند، به آن‌ها «مدل‌های دینامیک و کینتیک برپایه اطلاعات فیزیولوژی»[4] اطلاق می‌گردد (۲۵۶).

1 adverse outcome pathway knowledge base
2 scientific crowd-sourcing
3 physiologically based kinetic (PBK) model
4 physiologically based kinetic and dynamic (PBKD) models

روش IATA [1]

نـام روش مذکـور، مخفـف «رویکـرد تجمعـی بـرای تسـت کـردن و ارزیابی» می‌باشـد. در حقیقـت ایـن روش مبتنـی بـر انـواع رویکردهـای انعطاف‌پذیـر بـرای ارزیابـی ایمنـی مـواد شـیمیایی بـوده کـه بـر پایـه تجمیـع و ترجمـه داده‌هـای بـه دسـت آمـده از منابـع مختلـف یـا روش‌هـای گوناگـون (نظیـر QSAR، GRA، روشـهای شـیمیایی، برون‌تنـی، درون‌تنـی[2]، ex vivo، یـا تکنولوژی‌هـای omic نظیـر توکسـیکوژنومیک[3]) انجـام می‌گـردد. در ایـن روش عـلاوه بـر اقدامـات سـنتی کـه در تسـت‌های برون‌تنـی و درون‌تنـی صـورت می‌گیـرد، می‌تـوان از روش‌هـای نویـن –نظیـر غربالگـری پرتعـداد (۲۵۹)، روش تصویربـرداری پـر محتـوا[4] – همـراه بـا روش‌هـای محاسـباتی کامپیوتـری اسـتفاده کـرد. مجموعـه ایـن روش‌هـا صرفـاً بـرای تولیـد داده‌هـا اسـتفاده نمی‌شـود، بلکـه می‌توانـد بـه تجمیـع و تفسـیر آن‌هـا نیـز کمـک کنـد (۲۶۰).

در روش IATA می‌تـوان از روش‌هـای از پیـش تعریـف شـده –کـه بـر پایـه روش نظام‌منـد بـرای پیشـگویی خـواص شـیمیایی یـک مـاده بـر پایـه منابـع مختلـف داده‌هـا می‌باشـد– اسـتفاده نمـود. طراحـی و بـه کارگیـری روش IATA نیازمنـد درجاتـی از قضـاوت حرفـه‌ای و تخصصـی اسـت. روش IATA روشـی نویـن بـوده و هنـوز در حـال توسـعه و تکامـل اسـت و بـا لحـاظ کـردن تجربیـات جدیـد نسـخه‌های جدیدتـر آن بـه اشـتراک گذاشـته می‌شـود. یکـی از محل‌هـای یافـت جدیدتریـن نسـخه‌های IATA از وب‌سـایت OECD بـه آدرس زیـر می‌باشـد (۲۶۰):

http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm

1 integrated approaches to testing and assessment
2 in vivo
3 toxicogenomics
4 high content imaging

باید توجه داشت که امروزه IATA به طور روز افزون بر پایه روش‌هایی صورت می‌گیرد که به اندازه‌گیری یا پیشگویی وقایع کلیدی در روند وقوع عوارض نامطلوب (AOP) می‌پردازند (۲۶۰)

طراحی ملکول‌ها

در حال حاضر از نرم‌افزارهای کامپیوتری می‌توان برای طراحی ساختارهای مولکولی داروها به نحوی که گیرنده‌های خاصی را مورد هدف قرار دهند، استفاده کرد. پیش از ظهور کامپیوتر، لازم بود که مواد کاندید دارویی به صورت تصادفی ساخته شده و بر روی تعداد زیادی حیوان آزمایش شوند و نهایتاً مشخص شود که آیا بر روی گیرنده خاصی اثر می‌کنند یا خیر. با ظهور فن‌آوری کامپیوتری، می‌توان از داده‌های مربوط به ویژگی‌های یک گیرنده خاص (نظیر میزان انتخابی بودن گیرنده[1] و میزان تمایل گیرنده به اتصال به سایر مواد[2]) استفاده کرده و بدین نحو نرم‌افزار کامپیوتری قادر خواهد بود طیف وسیعی از داروهایی را که می‌توانند برای اتصال به گیرنده مذکور مورد استفاده واقع شده و ویژگی‌های خاصی را داشته باشد، طراحی نماید. نرم‌افزار کامپیوتری در اینجا ویژگی‌های فیزیکی ماده پیشنهادی نظیر سایز مولکولی و همچنین حلالیت آن را پیشگویی می‌کند. همچنین در رابطه با سرنوشت متابولیک و اثرات سمیت‌زایی و سایر خواص شیمیایی آن نیز تخمین مناسب ارائه می‌دهد (۱۲۴).

روش طراحی مولکول‌ها با کمک کامپیوتر (CAMD)[3] عبارت است از تجزیه و تحلیل محاسباتی یک مجموعه عظیم داده‌ها تا بدان وسیله بتوان ترکیباتی را که ممکن است با احتمال بیشتری در یک آزمون خاص، فعالیت مناسب از خود نشان دهند، را طراحی نموده و ساخت. در این روش از طیف وسیعی از تکنولوژی‌هایی استفاده می‌شوند که نهایتاً منجر به پیش‌بینی بسیار سریع مشخصه‌های انواع مواد شیمیایی کاندید دارویی شده و به وسیله آن‌ها می‌توان اتصال دارو–گیرنده را توسط کامپیوتر

1 receptor selectivity
2 binding affinity
3 computer-aided molecular design

مدلسازی نمود (۱۲۴). برای مثال با استفاده از روش مذکور، مهارکننده پروتئاز[1] برای بیمارانی که دچار HIV هستند توسط کامپیوتر طراحی شد و در کشت‌های بافتی انسانی و مدل‌های کامپیوتری مورد ارزیابی قرار گرفته و به دلیل نیاز بسیار فوری به استفاده از آن در انسان –ضمن کسب مجوزهای قانونی لازم– بدون انجام تست‌های حیوانی، بر روی انسان مورد استفاده قرار گرفت (۶۰، ۲۵۷). در سال ۱۹۹۷ میلادی شرکت داروسازی رُش[2] توانست یک داروی قلبی جدید را با استناد به داده‌های قدرتمند به دست آمده از مدل‌های قلب شبیه‌سازی شده به تأیید مراجع نظارتی و قانونی برساند؛ این در حالی بود که داده‌های به دست آمده از حیوانات آزمایشگاهی در مورد این دارو ناتمام مانده و بی‌نتیجه بود (۶۰). از جمله کاربردهای دیگر روش‌های کامپیوتری، ارزیابی میزان سمیت، جذب، انتشار، متابولیسم، و دفع آلوده‌کننده‌های محیطی و مواد آرایشی می‌باشد. اینگونه موارد را می‌توان توسط ابزارهای محاسباتی کامپیوتری –نظیر مدلسازی فیزیولوژی برپایه بیوکینتیک[3]– پیشگویی کرد. به طور مشابه ارزیابی پروتئین‌ها، گیرنده‌ها، سلول‌های دو لایه چربی مغز و نظایر آن، با درجات مختلفی از دقت توسط روش‌های شبیه‌سازی قابل بررسی بوده تا رفتار یا پاسخ آن‌ها به تحریک فیزیکی یا شیمیایی پیش‌بینی شود (۲).

به طور ویژه در رابطه با طراحی ساختار پروتئین‌ها، DNA، RNA، ارزیابی اثرات آنتی بادی‌ها و آنتی ژن‌ها، ارزیابی اپی‌توپ‌ها، تعاملات ایمونولوژیک سلولها، و مباحث بیولوژی مولکولی، تعداد بسیار زیادی نرم‌افزار یا وب‌سایت‌های اینترنتی معتبر وجود دارد که با استفاده از آنها می‌توان خواص اساسی یک ماده را بدون نیاز به حیوانات آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار داد. بدین ترتیب نسبت به غربالگری موادی که شانس بیشتری برای تبدیل شدن به دارو دارند تصمیم‌گیری نمود. برخی از این نرم‌افزار یا وب‌سایت‌ها در ادامه آورده شده‌اند.

1 protease inhibitors
2 Roche Pharmaceuticals
3 physiologically based bio-kinetic (PBBK) modeling

نرم‌افزارهای قدرتمند در تحقیقات مولکولی

وب‌سایت Playmolecule در حقیقت یک پایگاه اینترنتی است که توسط تیم تحقیقاتی در دانشگاه فابرا طراحی شده است. از طریق این وب‌سایت می‌توان به ۱۷ نرم‌افزار قدرتمند برای تحقیقات مولکولی دسترسی پیدا کرد. در حقیقت می‌توان این نرم‌افزار را مخزنی از بهترین نرم‌افزارهای رایگان در هر رشته تحقیقاتی به حساب آورد که راه حل‌های بسیاری نظیر پیش‌بینی ساختار مولکولی و ابزارهای مدل‌سازی را به کاربر ارائه می‌دهد. استفاده از این نرم‌افزار برای پژوهشگران رایگان می‌باشد و موارد کاربرد آن در تحقیقات غیر بالینی، اکتشاف دارویی، و طراحی و بهینه‌سازی ساختار داروها است. برای کسب اطلاعات بیشتر در رابطه با این نرم‌افزار و دانلود آن به وب‌سایت زیر مراجعه نمایید (۲۶۱)

https://www.playmolecule.org

تعیین توالی پروتئینی[1]

نرم‌افزار ارائه شده در آدرس زیر امکان تعیین توالی اسیدهای آمینه پروتئین‌ها را فراهم می‌نماید.

www.uniport.org

1 protein sequence retrieval

شبیه‌سازی اتصالات بین آمینو اسیدها

با استفاده از نرم‌افزار DynamXL می‌توان اتصالات بین آمینو اسیدها را در ساختار پروتئین‌ها با دقت بسیار زیادی شبیه‌سازی کرد. با استفاده از مدل‌هایی که توسط این نرم‌افزار ساخته می‌شود می‌توان ساختار پروتئین‌ها را با دقت بسیار بالاتری مشخص نموده و بدین ترتیب کیفیت داکینگ پروتئین‌ها با یکدیگر را به نحو چشمگیری افزایش داد.

https://process.innovation.ox.ac.uk/
software/p/14605/dynamxl/1

تعیین اندازه پروتئین‌ها

با استفاده از نرم‌افزار IMPACT می‌توان اندازه پروتئین‌ها را با سرعت زیادی تعیین نمود. روش مذکور می‌تواند در پروتئومیکس و زیست‌شناسی ساختاری کاربردهای زیادی داشته باشد. این نرم‌افزار موجب افزایش سرعت ۱۰۶ برابری در محاسبه سایز پروتئین‌ها شده و در عین حال این امر موجب افت دقت نرم‌افزار نسبت به سایر روشها نمی‌گردد.

https://process.innovation.ox.ac.uk/
software/p/10126/impact- (academic-use-only) /1

تشخیص ناحیه حفظ شده از پروتئین[1]

به روش (BLASTp/PSI–BLAST)[2]؛ مثلاً از سایت ذیل امکان‌پذیر است:

https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi

ارزیابی تمایل داروها برای اتصال به پروتئین‌های هدف

نرم‌افزار BAC[3] برای محاسبه میزان تمایل داروها برای اتصال به پروتئین‌های هدف، توسط دانشگاه لندن تهیه شده است. با استفاده از این نرم‌افزار می‌توان اثر تغییر در پروتئین‌ها را بر میزان تمایل داروها برای اتصال به این پروتئین‌ها پیش‌بینی کرد. به دلیل اینکه استفاده از این نرم‌افزار بسیار پیچیده می‌باشد، در حال حاضر تیم تولیدکننده آن در دانشگاه لندن نرم‌افزار را در قالب یک سرویس ارائه مشاوره یا همکاری تحقیقاتی در اختیار دیگر پژوهشگران یا صنعت قرار می‌دهند. با این حال باید توجه داشت که نرم‌افزار دیگر به نام EnsembleMD نیز وجود دارد که مشابه این نرم‌افزار عمل کرده، لیکن کار با آن بسیار راحت‌تر می‌باشد (۲۶۱). موارد مصرف نرم‌افزار BAC در تحقیقات غیر بالینی، اکتشاف دارویی، و طراحی و بهینه‌سازی داروهای جدید می‌باشد. برای توضیحات بیشتر در رابطه با نرم‌افزار BAC می‌توانید به آدرس اینترنتی زیر مراجعه نمایید (۲۶۱).

1 determination of conserved region
2 protein basic local alignment search tool
3 binding affinity calculator

https://www.compbiomed.eu/services/software-hub/compbiomed-software-bac

توضیحات بیشتر در رابطه با نرم‌افزار EnsembleMD در آدرس زیر آورده شده است:

https://pypi.org/project/radical.ensemblemd/

پیش‌بینی اپی‌توپ‌های سلولهای لنفوسیت-B [1]

پایگاه داده IEDB[2]، منبع اطلاعات علمی رایگان فراهم شده توسط انستیتو ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی می‌باشد. در این پایگاه داده، اطلاعات پژوهشی در رابطه با آنتی بادی و اپی‌توپ‌های سلول‌های T در زمینه بیماریهای عفونی، آلرژی، خود ایمن، و پیوند عضو آورده شده‌اند. همچنین در وب‌سایت این پایگاه داده، ابزارهایی وجود دارد که می‌توان از آن‌ها برای پیش‌بینی و تجزیه و تحلیل اپی‌توپ‌ها بر پایه توالی آنها استفاده کرد. برای دسترسی به این پایگاه داده از وب‌سایت زیر استفاده نمایید:

1 sequence-based B-cell epitope prediction
2 the immune epitope database

http://www.iedb.org/

پیش‌بینی اپی‌توپ‌های سلولهای لنفوسیت–B بر پایه توالی آنها به روش ارائه شده در IEDB[1] شامل تکنیکهای ذیل می‌باشد:

- Chou and Fasman Betaturn
- Emini Surface Accessibility
- Karplus and Schulz flexibility scale
- Kolaskar and Tongaonkar antigenicity scale
- Parker Hydrophilicity Prediction
- Bepipred-1.0 Linear Epitope Prediction (Fixed Length AAP, Flexible Length AAP, BC PRED)

توضیحات تکنیک‌های مذکور در سایت زیر آورده شده است:

http://tools.iedb.org/bcell/help/

1 immune epitope database and analysis resource

پیش‌بینی اپی‌توپ‌ها بر پایه ساختار آنها[1]

برای پیش‌بینی اپی‌توپ‌های سلولهای لنفوسیت–B بر پایه ساختار آنها می‌توان از نرم‌افزارهای ارائه شده در آدرس‌های زیر استفاده کرد.

Swiss Homology Model: https://swissmodel.expasy.org/

این نرم‌افزار برای اعتبارسنجی ساختاری کاربرد دارد:

QMean Analysis: https://swissmodel.expasy.org/qmean/

این نرم‌افزار برای پیش‌بینی اپی توپ‌ها کاربرد دارد.

epitope prediction (ElliPro): http://tools.iedb.org/ellipro/

1 structure-based B-cell epitope prediction

پیش‌بینی اپی‌توپ‌ها بر پایه سمیت سلولی[1]

پیش‌بینی اپی‌توپ‌های لنفوسیت‌های T بر پایه خواص سمیت سلولی با استفاده از نرم‌افزارهای زیر مقدور است.

EpiJen V1.0 tool: http://www.ddg-pharmfac.net/epijen/EpiJen/EpiJen.htm

VaxiJen: http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html

پیشگویی اپی توپ‌های لنفوسیتهای-T کمک‌کننده[2]

جهت MHC II:

http://tools.immuneepitope.org/mhcii

1 cytotoxic T-lymphocyte epitope prediction
2 helper T-lymphocytes epitope prediction

جهت MHC I و MHC II:

Vaxign: www.violinet.org/vaxign/vaxitop

بررسی پوشش جمعیتی اپی‌توپ‌های انتخاب شده[1]

با استفاده از روش population coverage tool of selected T–cell epitopes که در سایت IEDB ارائه شده است، امکان‌پذیر می‌باشد.

بررسی غربالگری اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی[2]

در رابطه با بررسی غربالگری اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی و همولوژی آن‌ها با پروتئوم انسانی (ایمونوژنیسیتی) برای بررسی آنتی‌ژنیسیتی از VaxiJen و برای بررسی همولوژی با پروتئوم انسان از BLASTp استفاده می‌شود.

انتخاب نواحی دارای غالبیت ایمونولوژیک[3]

جهت انتخاب نواحی دارای غالبیت ایمونولوژیک (اپی‌توپ‌های سلولهای لنفوسیت B و T) می‌توان از ابزار زیر استفاده کرد:

EpiTool: http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=home

1 population coverage of selected epitopes
2 antigenic epitopes screening and homology with human proteome (immunogenicity)
3 selection of immunodominant regions comprising of B cell and T cell epitopes

ارزیابی پپتیدها[1]

نرم‌افزارهـای قابـل اسـتفاده در ایـن زمینـه بـه تفکیـک کاربـرد آنهـا در ادامـه آورده شـده اسـت:

جهت بررسی آلرژنیسیتی

SortAller: http://sortaller.gzhmu.edu.cn/home.html

AllerHunter: http://tiger.dbs.nus.edu.sg/software.php

AlgPred: http://crdd.osdd.net/raghava/algpred/

1 peptide allergenicity, transmembrane topology and solubility

جهت بررسی توپولوژی غشایی

ABTMPro (Scratch Protein Prediction Server): http://scratch.proteomics.ics.uci.edu

جهت بررسی میزان حلالیت

SolPro: http://scratch.proteomics.ics.uci.edu

ارزیابی مشخصه‌های فیزیکی-شیمیایی[1]

ProtParam: https://web.expasy.org/protparam/

1 physicochemical characterisation

ارزیابی آداپتاسیون کدون ها[1]

GenScript: https://www.genscript.com/tools.html?src=leftbar

Visual Gene Developer Software: http://www.visualgenedeveloper.net/Download.html

RNAFold: http://rna.tbi.univie.ac.at/cgi-bin/RNAWebSuite/RNAfold.cgi

1 codon adaptation

میزان تهاجم بودن میکروبی[1]

برای بررسی میزان تهاجمی بودن میکروب‌های خاص می‌توان از نرم‌افزار زیر استفاده کرد.

Virulent Pred Database: http://bioinfo.icgeb.res.in/virulent/

ارزیابی سمیت باکتریایی[2]

سمیت باکتریایی با استفاده از نرم‌افزار ارائه شده در سایت زیر قابل پیش‌بینی می‌باشد.

BtxPred: http://crdd.osdd.net/raghava/btxpred/

1 virulent factor
2 codon adaptation/ virulent factor/ bacterial toxins

طراحی واکسن‌ها[1]

در زمینه مسائل مختلف مربوط به طراحی واکسن‌ها از نرم‌افزار ارائه شده در سایت زیر می‌توان استفاده کرد.

Vaxign: www.violinet.org/vaxign/vaxitop

ارزیابی میزان اتصال پپتید-گیرنده

میزان تمایل اتصال بین پپتید و گیرنده خاص با استفاده از نرم‌افزار زیر قابل بررسی می‌باشد.

AntiJen: http://www.ddg-pharmfac.net/antijen/AntiJen/aj_tcell.htm

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

نرم‌افزار HTMD توسط یک تیم تحقیقاتی در دانشگاه فابرا نوشته شده است. در حقیقت این نرم‌افزار یک محیط برنامه نویسی برای آماده‌سازی، اجرا، مشاهده و تجزیه و تحلیل شبیه‌سازی‌های دینامیک

1 vaccine design

مولکولی می‌باشد. استفاده از این نرم‌افزار برای افراد دانشگاهی رایگان است. موارد کاربرد این نرم‌افزار در تحقیقات غیر بالینی، اکتشاف دارویی، طراحی داروها و بهینه‌سازی داروهای جدید می‌باشد. برای کسب اطلاعات بیشتر در رابطه با این نرم‌افزار و دانلود آن می‌توانید به وب‌سایت زیر مراجعه کنید (۲۶۱)

https://software.acellera.com/docs/latest/htmd/index.html

روش‌های مفید در روند اکتشافات دارویی

مدلهای ارزیابی فارماکوکینتیک بر پایه مدل‌سازی مبانی فیزیولوژیک در حال حاضر به طور گسترده در بحث کشف داروهای جدید و مسائل قانونی مربوط به سم‌شناسی (به منظور پیشگویی کینتیک و متابولیسم مواد در بدن موجود زنده)، استفاده می‌شود. به عنوان مثال، روش ارزیابی فارماکوکینتیک بر پایه مدل‌سازی مبانی فیزیولوژیک توسط کامپیوتر، در منبع (۱۳۳) توصیف شده است. در این مدلها، بدن موجود زنده با شبیه‌سازی یک مجموعه متشکل از بخش‌های مختلف، که هر بخش نماینده یک عضو یا بافت خاص هستند، تعریف می‌گردد. سپس گذر یا انتقال داروها به واسطه شبیه‌سازی جریان‌های فیزیولوژیک از مواد بیولوژیک مختلف (نظیر خون، صفرا، یا تهویه ریوی) به هر یک از این بخش‌ها اعمال می‌شود. نهایتاً از یک مجموعه معادلات ریاضی برای تعریف نرخ جریان خون، حجم اعضا و سایر پارامترهای فیزیولوژیک، استفاده می‌گردد. معادلات مذکور در مجموع با استناد به داده‌های به دست آمده از موجودات زنده یا بر پایه نتایج مطالعات برون‌تنی طراحی شده‌اند. تلفیق عددی سیستم‌های ریاضی مذکور موجب محاسبه کمیت و غلظت داروی مورد نظر در هربخش از بدن، براساس زمان و دوز در معرض

قرارگیری آن بخش خاص، می‌شود. باید توجه داشت که این روش تعریف «بدن موجود زنده»، یک روش تقریبی بوده و لازم است تعادلی بین میزان دقت (و در واقع میزان پیچیدگی) و سادگی (سهولت در استفاده) از مدل مذکور به عمل آید (۱۳۳). در این رابطه نرم‌افزار HTBAC[1] به عنوان راه حلی برای اکتشافات دارویی در حیطه پزشکی فردی[2] مطرح شده است. برای دسترسی به این نرم‌افزار می‌توان از وب‌سایت زیر استفاده کرد (۲۶۱):

https://github.com/radical-cybertools/htbac

از روش‌های کامپیوتری همچنین برای شناسایی سریع ژن‌هایی که فعالیت آن‌ها در پاسخ به بیماری‌ها و داروهای خاص تغییر می‌کند، استفاده شده است. با استفاده از این روش می‌توان مشخص کرد که آیا یک دارو یا ماده شیمیایی اثر درمانی خواهد داشت یا بالعکس آسیب زننده خواهد بود (۱).

در ساخت داروهای جدید ممکن است از قانون پنج[3] یا قانون لیپینسکی[4] استفاده شود (۱۲۴). این قانون که بر اساس مدل‌های آماری طراحی شده به این صورت است که چنانچه یک ترکیب شبه‌دارویی دارای وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ باشد و تعداد گروه‌های OH و NH آن کمتر از ۵ باشد و مجموعه تعداد اتم‌های اکسیژن و نیتروژن آن کمتر از ۱۰ باشد و لگاریتم مقدار P[5] آن کمتر از ۵ باشد، این ترکیب جذب بهتری در روده خواهد داشت (۱۲۴).

1 the high throughput binding affinity calculator
2 personalised drug discovery
3 Rule of Five
4 Lipinski's Rule
5 log P value

توکسیکولوژی (سم‌شناسی) محاسباتی[1]

سم‌شناسی محاسباتی روشی است که بر پایه ریاضیات، انفورماتیک، و مدل‌های کامپیوتری بنا نهاده شده است. این روش به فهم بهتر مکانیسم‌های ایجاد مسمومیت و پیش‌بینی اثرات مسمومیت‌زایی مواد شیمیایی مختلف -بدون نیاز به استفاده از موجودات زنده- کمک می‌کند. در این رابطه تکنیک‌های مختلفی وجود دارد که از جمله آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

ارتباط ساختار-عملکرد / ساختار-ویژگی[2]

در روش ارتباط ساختار-عملکرد، فعالیت زیستی یک ماده شیمیایی (مثلاً سمّیت) بر پایه ساختار مولکولی آن تعیین می‌شود (۶۷). مدل‌های کمّی ارتباط ساختار-عملکرد (QSAR) و مدل‌های کمی ارتباط ساختار-ویژگی (QSPR)[3] قادر به پیشگویی فعالیت شیمیایی مواد مختلف بوده و به این ترتیب می‌توانند به پیش‌بینی احتمال سمیت مواد -بدون استفاده از حیوانات آزمایشگاهی- کمک کنند. با این حال باید توجه داشت که کارایی مدلهای QSAR به میزان زیادی وابسته به کیفیت داده‌های وارد شده به این مدل‌ها و نوع روشهای مدلسازی که در مورد آن‌ها استفاده می‌شود، می‌باشد.

به منظور فراهم نمودن مدل‌های قابل اعتماد به روش QSAR/QSPR برای ارزیابی دقیق سمیت مواد شیمیایی (به نحوی که نتایج این مدل‌ها بتواند توسط ارگانهای نظارتی و قانونی به کار گرفته شود)، یک نرم‌افزار رایگان منبع باز به نام OPERA[4] ساخته شده است. نرم‌افزار مذکور بر پایه مدل‌های کامپیوتری قادر به پیشگویی خواص فیزیکی-شیمیایی، سرنوشت مواد شیمیایی در محیط زیست، و خواص مسمومیت‌زایی مواد شیمیایی جدید می‌باشد. صحت و دقت عملکرد این نرم‌افزار در رابطه با پیشگویی خواص بیش از ۷۵۰ هزار ماده شیمیایی آلی مورد

1 computational toxicology
2 structure-activity/property relationship
3 quantitative structure–property relationship
4 open structure-activity/property relationship

آزمون قرار گرفته و تأیید شده است. نرم‌افزار مذکور از طریق سایت زیر قابل دسترس می‌باشد:

https://github.com/kmansouri/OPERA

توضیحات مربوط به نحوه استفاده از این نرم‌افزار در منبع (۲۶۲) و نیز وب‌سایت ذیل آورده شده است:

https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?Lab=NCCT&dirEntryId=340233

توضیحات بیشتر در رابطه با روش ارتباط ساختار-عملکرد / ساختار-ویژگی در صفحه ۲۶۶ ذیل «مدلهای مربوط به شناسایی ویژگی‌های مواد شیمیایی ناشناخته» آورده شده است.

مجموعه داده‌های مربوط به خواص شیمیایی مواد (ICE)[1]

برای انجام موفقیت آمیز تکنیکهای کامپیوتری سم‌شناسی و ارزیابی ایمنی مواد شیمیایی، نیاز به داده‌هایی با کیفیت بالا است. داده‌هایی که دسترسی به آن‌ها برای کاربران آزاد بوده و به نحوی ساختاربندی

1 integrated chemical environment

شده باشند که سیستمهای کامپیوتری نیز بتوانند آنها را خوانده و از آن‌ها در انجام تجزیه و تحلیل استفاده کنند. در پایگاه ICE امکان دسترسی به چنین داده‌هایی فراهم شده و از طریق آدرس زیر قابل دسترسی می‌باشد:

https://ice.ntp.niehs.nih.gov/

مدل‌های کامپیوتری سم‌شناسی

از مدل‌های کامپیوتری به منظور ارزیابی سمیت داروها استفاده شده است (۲، ۱۲۴). با استفاده از نرم‌افزار TOPKAT (که نام آن مخفف «پیش‌بینی سمیت با تکنولوژی کامپیوتری»[1] می‌باشد) می‌توان میزان سمیت مواد شیمیایی مختلف و همچنین میزان تحریک کنندگی مواد برای چشم و پوست را پیش‌بینی کرد. این روش سریع تر، ارزان تر، و دقیق‌تر از تست بر روی حیوانات آزمایشگاهی بوده و در حال حاضر توسط سازمان غذا و داروی آمریکا، آژانس حفاظت محیط زیست و ارتش این کشور مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱).

توضیحات بیشتر در رابطه با تکنیک‌های فوق در وب‌سایت ذیل آمده است (هنگام تایپ آدرس، حروف بزرگ و کوچک باید عیناً نوشته شوند):

https://bit.ly/2BpJi6e

1 TOxicity Prediction by Computer Assisted Technology

سیستم‌های کامپیوتری متخصص[1]

در روش استفاده از «سیستم‌های کامپیوتری متخصص»، نحوه قضاوت حرفه‌ای دانشمندان متخصص سم‌شناسی توسط کامپیوتر شبیه‌سازی می‌گردد. برای این منظور از از اصول و قواعد شناخته شده که به صورت معمول توسط دانشمندان برای تشخیص سمیت یک ماده استفاده می‌شود، به همراه اطلاعات فیزیکی-شیمیایی یا سایر اطلاعاتی که در مورد یک ماده خاص وجود دارد، استفاده می‌گردد. بر این اساس پیش‌بینی در رابطه با سمیت و خواص بیولوژیک یک ماده (نظیر سرنوشت متابولیسم آن) صورت می‌گیرد.

تکنولوژی ریزآرایه[2]

از تکنولوژی ریزآرایه به منظور بررسی همزمان تعداد زیادی از ژن‌ها استفاده شده و همچنین می‌توان از آن برای تعیین پروفایل ظهور ژنی (مثلاً تشخیص فعالیت ژنی[3] در قالب تنظیم افزایشی[4] و تنظیم کاهشی[5]) در نتیجه در معرض قرارگیری ژن‌ها با ماده مورد آزمون) استفاده کرد. به این طریق روش مذکور می‌تواند موجب افزایش سرعت تست‌های سم‌شناسی گردد (۶۷).

روند وقوع عوارض نامطلوب (AOP)

روند AOP یک ساختار تجزیه و تحلیلی است که تشریح‌کننده وقایعی است که به صورت پی‌درپی و به صورت علت و معلول در سطوح مختلف ساختارهای بیولوژیک رخ داده و نهایتاً منجر به وقوع یک عارضه نامطلوب بهداشتی (مثلاً مسمومیت موجود زنده‌ای که در معرض ماده سمیت‌زا قرار گرفته) یا اثرات سمیت محیطی[6] می‌گردد. روند AOP جزو اصلی چارچوب دانش سم‌شناسی بوده که برای پشتیبانی از روشهای

1 computerized expert systems
2 microarray technology
3 gene activity
4 up-regulation
5 down-regulation
6 ecotoxicological effect

ارزیابی خطرات بیوشیمیایی[1] بر پایه نتیجه‌گیری مکانیستیک[2] ساخته شده است (۲۶۰).

پایگاه‌های داده مطالعات سم‌شناسی

امروزه پایگاه‌های داده مربوط به روش‌هایی که در آن‌ها از حیوانات آزمایشگاهی استفاده نمی‌شود، روز به روز در حال گسترش می‌باشند. در حقیقت با توجه به اینکه پیشرفت‌های بسیار زیادی در مطالعات بیولوژی سلولی و مولکولی در حال انجام است، اطلاعات فراوانی از پژوهش‌های مختلف در حال تولید و ذخیره می‌باشد که از آن‌ها می‌توان برای انجام مطالعات برون‌تنی و کامپیوتری جهت فهم بهتر عملکرد مواد کاندید دارویی بر سیستم‌های مختلف بدن استفاده کرد.

بررسی‌های زیادی توسط ارگانهای اعتبار سنجی برای ارزیابی صحت اطلاعات، سادگی استفاده و کیفیت اطلاعات ارائه شده در این «پایگاه‌های داده» انجام شده است و تعدادی از این پایگاه‌ها به عنوان منابع قابل استناد معرفی گردیده‌اند. برای مثال پایگاه داده CAMSEC database[3] قابل استفاده جهت بررسی ایمن بودن محصولات آرایشی جدید می‌باشد (۲۶۳؛ ارجاع شده در ۲۵۳). پایگاه داده دیگری در رابطه با در معرض قرارگیری افراد در برابر مواد سازنده عطر و ادکلن‌ها (۲۶۴؛ ارجاع شده در ۲۵۳) توصیف شده است. پایگاه داده داک‌اسکرین[4] (۲۶۵؛ ارجاع شده در ۲۵۳) به عنوان یک روش کامپیوتری برای بررسی تداخلات بیومولکولی[5] در سم‌شناسی ملکولی[6] قابل استفاده است. پایگاه داده اخیر حاوی مقادیر مربوط به قدرت باندینگ ماده شیمیایی /گیرنده (گیرنده و آنزیم)[7] برای بیش از ۱۰۰۰ ماده شیمیایی جهت اتصال به ۱۵۰ هدف پروتئینی می‌باشد. مقادیر مذکور بر اساس محاسبات داکینگ مولکولی تهیه شده است و حاوی تقریباً ۱۳۵۰۰۰ مقدار کمّی باندینگ می‌باشد. در

1 chemical risk assessment
2 mechanistic reasoning
3 Consortium of Alternative Methods for Safety Evaluation of Cosmetics
4 DockScreen
5 biomolecular interactions
6 molecular toxicology
7 chemical/target (receptor and enzyme) binding scores

مطالعه‌ای توسط لامانن و همکاران (۲۰۰۸) فهرستی از قابل اعتمادترین پایگاه‌های داده سم‌شناسی، شامل ۲۱ عنوان پایگاه داده (از بین ۸۲۲ مورد پایگاه موجود در هنگام انجام مطالعه) به همراه آدرس اینترنتی دسترسی به آن‌ها ارائه شده است (۲۶۶). سایر پایگاه‌های داده به تفصیل در فصل هفتم مورد بحث قرار گرفته‌اند.

تعمیم نتایج برون‌تنی به درون‌تنی[1]

یکی از نکات کلیدی در روش‌های تست برون‌تنی این است که چگونه می‌توان غلظت‌های مواد که موجب القای پاسخ‌ها در تست‌های برون‌تنی می‌گردند را به غلظتهایی از مواد که قادرند موجب بروز عوارض نامطلوب در انسان و حیوان شوند، ارتباط داد. ایجاد این ارتباط از طریق روش IVIVE صورت می‌گیرد که یک نمونه از روش کار آن در منبع (۲۶۷) ارائه شده است. به طور خلاصه در روش IVIVE، داده‌های حاصل از غربالگری پرتعداد (۲۵۹) برای پیش‌بینی دوزهای بالقوه سمی مواد استفاده می‌شود. ابزار IVIVE به طور منظم به‌روزرسانی شده و در آخرین ویرایش آن، مدل‌های پیچیده‌تری برای پیش‌بینی دقیق‌تر سمیت مواد ارائه شده است.

طراحی سلول‌ها و شبیه‌سازی تعاملات بیوشیمیایی

نرم‌افزار Visual GEC[2] ابزاری برای طراحی مهندسی سلول‌ها و شبیه‌سازی تعاملات بیوشیمیایی آن‌ها می‌باشد. نرم‌افزار مذکور توسط مرکز تحقیقات مایکروسافت در کمبریج انگلستان طراحی شده و به وسیله آن می‌توان به طراحی و شبیه‌سازی مدارهای ژنتیکی سنتزی[3] اقدام کرد. از این نرم‌افزار می‌توان جهت تحقیقات زیست‌شناسی سنتزی[4] و زیست‌شناسی محاسباتی[5] بهره برد. برای دسترسی به این نرم‌افزار

1 In Vitro to In Vivo extrapolation
2 visual genetic engineering of cells
3 synthetic genetic circuits
4 synthetic biology
5 computational biology

رایگان، چنانچه نسخه نرم‌افزار رایگان سیلورلایت مایکروسافت[1] را بر روی کامپیوتر خود نصب کرده باشید (یا مایل باشید Visual GEC این نرم‌افزار را بر روی کامپیوتر شما نصب کند) می‌توانید از طریق وب‌سایت زیر به نرم‌افزار Visual GEC دسترسی یابید (۲۶۱):

http://biology.azurewebsites.net/gec/beta

در غیر این صورت چنانچه نسخه نرم‌افزار سیلورلایت را بر روی کامپیوتر خود نداشته یا قصد نصب آن را ندارید، می‌توانید از مسیر زیر به صورت آنلاین از این نرم‌افزار استفاده کنید:

https://classicgec.azurewebsites.net

در حال حاضر نرم‌افزارهای کامپیوتری برای شبیه‌سازی سلول‌های سرطانی تولید شده‌اند که از آن‌ها می‌توان برای آزمودن برخی اهداف دارویی در سلول‌های سرطانی استفاده کرد (۱، ۲۵۳). هدف نهایی روش مذکور این است که بتوان داروهای جدید را توسط کامپیوتر طراحی کرده و تأیید آن‌ها را با استفاده از نرم‌افزارها و مدل‌های کامپیوتری ویژه به انجام رساند.

1 Microsoft Silverlight

روش آزمون مجازی بر پایه سلولی

با هدف پشتیبانی از طراحی و تفسیر مطالعات سم‌شناسی برون‌تنی (در-شیشه)، مرکز تحقیقات مشترک[1] اتحادیه اروپا روش آزمون مجازی بر پایه سلولی[2] را بنا نهاده است (۲۶۸-۲۷۳). این روش در واقع یک مدل ریاضی است که انتشار یا کینتیک مواد شیمیایی و اثرات بیولوژیک حرکت مواد شیمیایی را در سیستم‌های برون‌تنی شبیه‌سازی می‌کند (۲۵۶).

شبیه‌سازی یک باکتری کامل

تیمی از دانشمندان در دانشگاه استنفورد موفق شدند نخستین شبیه‌ساز کامپیوتری یک ارگانیسم به نام مایکوپلاسما ژنیتالیوم[3] و چرخه زندگی پیچیده آن را برنامه‌نویسی کنند. هر چند مشابه این روش شبیه‌سازی قبلاً در مورد برخی فرآیندهای داخل سلول‌های زنده استفاده شده بود، لیکن این نخستین باری بود که تمامی ۵۲۵ ژن یک سلول زنده و ۱۹۰۰ عملکردی که در این سلول اتفاق می‌افتد، در قالب یک مدل کامپیوتری جمع‌بندی گردید. نرم‌افزار کامپیوتری مذکور به نحوی عمل می‌کند که نهایتاً رفتار باکتری مایکوپلاسما ژنیتالیوم را به عنوان یک «موجودیت کامل» شبیه‌سازی می‌نماید. این روش امکان انجام چندین هزار آزمایش در رابطه با غربالگری ترکیبات جدید مؤثر علیه باکتری یا مدل‌سازی مفاهیم پایه سلولی را در زمان بسیار کوتاه و با هزینه بسیار کم فراهم نموده است (۲۵).

شبیه‌سازی تعاملات سلولی و رشد سلولها

از نرم‌افزار MicroC می‌توان به عنوان یک چارچوب محاسباتی برای اجرای پژوهش‌های بیولوژیک کامپیوتری استفاده کرد. با استفاده از این نرم‌افزار می‌توان فرضیه‌های جدید را تولید کرده و آن‌ها را به آزمون گذارد. این نرم‌افزار برای شبیه‌سازی و مطالعه اثرات موتاسیون، تعاملات

1 Joint Research Centre (JRC)
2 Virtual cell Based Assay (VCBA)
3 Mycoplasma genitalium

سلول‌ها با یکدیگر، تعاملات سلول‌ها با ریزمحیط اطراف آن‌ها[1]، و بررسی روند رشد سلولی[2] امکان پذیر است. یکی از مزایای این نرم‌افزار این است که تقریباً تمام امکانات آن –نظیر شبکه‌های سلولی، ریزمحیط اطراف سلولی، تعاملات سلول‌ها با یکدیگر، و موتاسیون‌های سلولی – را کاربر می‌تواند به انتخاب خود تغییر دهد.

https://process.innovation.ox.ac.uk/software/p/13519/microc/1

مدل‌های کامپیوتری بدن انسان[3]

مدل‌های کامپیوتری بدن انسان، به عنوان یک روش جایگزین سریع، ارزان و مؤثر برای انجام مطالعات پژوهشی و همچنین تسهیل در انتقال دانش به دست آمده به انسان مطرح می‌باشند. در حال حاضر پژوهشگران مشغول به ساخت مدل انسان (انسان مجازی) با استفاده از روشهای کامپیوتر و سایر روشهایی که نیاز به استفاده از حیوانات ندارند، هستند تا بدینوسیله بتوانند متابولیسم مواد شیمیایی و تداخلات متابولیت داروها را با اعضای مختلف بدن انسان، پیشگویی کنند. اهمیت این موضوع از آن جهت می‌باشد که اطلاعات بدست آمده از چنین مدلی می‌تواند شباهت بیشتری به آنچه در بدن انسان اتفاق می‌افتد، داشته باشد و این موضوعی است که هرگز با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی قادر به استحصال نیست. همچنین استفاده از این مدل می‌تواند موجب صرفه‌جویی زمانی بسیار زیادی نیز در تحقیقات گردد. در حقیقت روش‌های جایگزین فعلی که توسط کامپیوتر اجرا می‌شود قادرند نتایج

1 cell-microenvironment interactions
2 dynamics of cell growth
3 human-based computer models

یک آزمون را ظرف چند دقیقه فراهم کنند در حالی که انجام این پروژه بر روی حیوانات آزمایشگاهی و در آزمایشگاه ممکن است ماه‌ها یا حتی سال‌ها زمان نیاز داشته باشد (۶۰). یکی دیگر از دلایل مهم استفاده از مدل‌های کامپیوتری این است که برخی بیماری‌ها در افراد مختلف با روندهای مختلفی نمود پیدا می‌کند. به عنوان مثال بیماری پارکینسون در هر فرد به نحوی متفاوت با فرد دیگر پیشرفت می‌نماید. با استفاده از مدل‌های کامپیوتری می‌توان به آسانی ضمن تغییر پارامترهای وارد شده، مشخصات افراد مختلف را شبیه‌سازی کرده و نرم‌افزار می‌تواند در زمانی بسیار کوتاه انواع روندهای پیشرفت بیماری را در افراد مختلف شبیه‌سازی نماید. در این رابطه به عنوان مثال، اتحادیه اروپا چندی قبل جایزه‌ای بالغ بر ۲/۴ میلیون پوند برای ساخت یک مدل کامپیوتری که بتواند روندهای شکل‌گیری و توسعه بیماری پارکینسون در مغز افراد مختلف را پیش گویی نماید، تعیین کرد (۵۴).

در رابطه با نرم‌افزارهای شبیه‌ساز سیستم‌های بیولوژیک باید توجه داشت که هرچقدر میزان پارامترهای مورد شبیه‌سازی آنها افزایش یابد، حجم محاسبات نرم‌افزار نیز افزایش پیدا می‌کند. این امر به بیان دیگر، نشاندهنده نیاز به استفاده از کامپیوترهای قدرتمندتر است. با این حال، در رابطه با نرم‌افزارهای کامپیوتری که نیاز به حجم محاسباتی بالا و کامپیوترهای قدرتمند دارند، باید توجه داشت که الزاماً نیازی به خرید کامپیوترهای بسیار پیشرفته و سخت افزارهای گران قیمت نیست. در چنین مواردی می‌توان از انواع سیستم‌های پردازش ابری[1] که به صورت تجاری در بازار موجود است، استفاده نمود. سیستم‌های مذکور به این نحو عمل می‌کنند که شرکت ارائه دهنده این خدمات، کامپیوترهای بسیار قدرتمندی را در اختیار داشته و «قدرت عملکردی» این کامپیوترها را به مشتریان خود کرایه می‌دهد. به این نحو که شما می‌توانید نرم‌افزار مورد نظر خود را از طریق اینترنت و با یک کامپیوتر معمولی بر روی کامپیوترهای این شرکت نصب نمایید و سپس از راه دور با این نرم‌افزار کار کنید. در حقیقت چیزی که اتفاق می‌افتد این است که نصب نرم‌افزار و عملکرد آن در کامپیوترهای شرکت اتفاق می‌افتد و شما از راه دور صرفاً تنظیمات مختلف را به این نرم‌افزار داده و خروجی‌های نهایی را از نرم‌افزار دریافت می‌کنید. مشخص است که در چنین حالتی نیاز

1 cloud computing

به داشتن کامپیوتر قدرتمند توسط کاربران وجود ندارد. صرفاً در صورتی که خروجی‌های دریافتی از کامپیوتر ابری حاوی تصاویر با رزولوشن بالا یا فیلم باشد، لازم است که برای تسریع در دریافت خروجی‌های مذکور، اینترنت پر سرعت داشته باشید. انواع سیستمهای پردازش ابری در حال حاضر در کشور یا خارج کشور وجود داشته و معمولاً با هزینه‌های بسیار کمتر نسبت به خرید کامپیوترهای قدرتمند، قادر به ارائه خدمات می‌باشند. با توجه به اینکه هر کدام از نرم‌افزارهایی که در اینجا ارائه می‌شوند ممکن است فقط بر روی برخی از انواع این سیستم‌های پردازش ابری قابل نصب باشند، لازم است که پس از انتخاب نرم‌افزار مورد نظر به جزوه راهنمای آن مراجعه کرده تا بتوانید در مورد نوع سیستم پردازش ابری مورد نیاز آن تصمیم‌گیری نمایید. سپس بهتر است با شرکت ارائه دهنده خدمات پردازش ابری نیز تماس گرفته و از سازگاری سیستم عامل شرکت با نرم‌افزار مذکور اطمینان حاصل کنید و نهایتاً نسبت به کرایه سیستم پردازش ابری موردنظر اقدام نمایید.

تکنیک‌های کامپیوتری یا تجزیه و تحلیل‌های ریاضی زمانی ارزشمند است که بتوان یک اثر بیولوژیک را با استفاده از یک فرمول ریاضی شناخته شده نشان داد. در حال حاضر مدل‌های اعضای مجازی بدن انسان[1] و همچنین نرم‌افزارهای متابولیسم مجازی[2] وجود دارند که می‌توانند اثرات داروها را در بدن انسان بسیار دقیق‌تر از آزمایش بر روی حیوانات، نشان دهند (۶۰).

سایت SimTK

یکی از منابع بسیار خوب برای دسترسی به نرم‌افزارهای قابل استفاده برای پژوهش در حوزه علوم زیست پزشکی، وب‌سایت SimTK به آدرس زیر می‌باشد:

https://simtk.org

1 virtual human organs
2 virtual metabolism programmes

این وبسایت در حقیقت یک محل رایگان برای میزبانی پروژه‌هایی است که توسط پژوهشگران در زمینه روش‌های کامپیوتری در تحقیقات زیست پزشکی، انجام می‌شود. در این وبسایت پژوهشگر می‌تواند نرم‌افزار، داده‌ها و مدل‌های ساخته شده خود را با دیگران به اشتراک گذارد. همچنین پژوهشگران می‌توانند در اینجا گروهی را تشکیل داده و بر روی پروژه ویژه‌ای کار کنند. در وب‌سایت مذکور این قابلیت وجود دارد که یک پژوهشگر با هزاران پژوهشگر دیگر که در حدّ فاصل علوم زیست‌شناسی، پزشکی و کامپیوتر تحقیق می‌کنند، ارتباط پیدا کرده و از آن‌ها برای انجام پروژه‌های خود کمک بگیرد یا در پروژه آن‌ها مشارکت نماید. نرم‌افزارهای ارائه شده در این وب‌سایت رایگان بوده و امکان انجام تحقیقات زیست پزشکی بسیار نوآورانه را بر اساس مدل‌های دقیق فراهم می‌نمایند. تا زمان نگارش کتاب حاضر تعداد بیش از ۱۲۰۰ پروژه در این سایت تعریف شده و بیش از هشتاد هزار عضو در این پایگاه ثبت نام کرده بودند.

پروژه‌هایی که در این سایت تا کنون تعریف شده است در زمینه‌هایی نظیر سیستم‌های سلولی، قلب و عروق، میوزین، سیستم‌های عصبی–عضلانی، پروتئین‌ها، بافت‌ها، و RNA بوده و از لحاظ سیستم‌های زیستی محاسباتی[1] به دستجات تجزیه و تحلیل آزمایشی[2]، تحلیل تصاویر[3]، تجزیه و تحلیل و مدلسازی شبکه‌ها[4]، شبیه‌سازی فیزیکی[5]، تجزیه و تحلیل‌های آماری[6]، و تصویرسازی اطلاعات علمی[7]، طبقه‌بندی می‌شوند.

بسته نرم‌افزاری CHASTE[8]

در بسته نرم‌افزاری شبیه‌سازی CHASTE، امکان شبیه‌سازی عملکرد برخی اعضای بدن و انجام مطالعات پژوهشی بر روی آن‌ها فراهم شده است. این بسته نرم‌افزاری توسط دانشگاه آکسفورد تهیه شده و به رایگان از طریق آدرس اینترنتی زیر قابل دسترس می‌باشد:

1 biocomputational
2 experimental analyses
3 image processing
4 network modelling and analyses
5 physics-based simulation
6 statistical analyses
7 visualisation
8 Cancer, Heart and Soft Tissue Environment (CHASTE)

https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/

با استفاده از این نرم‌افزار می‌توان مطالعاتی در زمینه الکتروفیزیولوژی در سطح سلولی و بافتی، مدل‌سازی بافت‌های مجزا، و مدل‌سازی بافت نرم را به انجام رساند. این بسته نرم‌افزاری دارای یک کتابخانه قابل گسترش می‌باشد؛ بدین معنی که می‌توان قابلیت‌های جدیدی را روز به روز به آن افزود. لیکن در حال حاضر توسعه نرم‌افزاری آن بیشتر در سه حیطه اصلی متمرکز شده است:

مدل‌سازی فعالیت الکتروفیزیولوژی قلبی

دسترسی به این نرم‌افزار از طریق آدرس زیر امکان پذیر می‌باشد:

https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/cardiac_index.html

مدلسازی جمعیت‌های سلولی مختص هر فرد

در این رابطه بیشترین کاربرد این نرم‌افزار در زمینه هومئوستاز بافتی و مسائل مربوط به کارسینوژن‌ها می‌باشد. دسترسی به نرم‌افزار مذکور از طریق آدرس ذیل امکان پذیراست:

https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/cell_based_index.html

مدلسازی تهویه ریوی

به تازگی گروه تهیه‌کننده بسته نرم‌افزاری CHASTE تمرکز خود را بر روی مدلسازی تهویه ریوی قرار داده‌اند. دسترسی به این نرم‌افزار از طریق آدرس زیر ممکن است:

https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/lung_index.html

در وب‌سایت مربوط به بسته نرم‌افزاری CHASTE، آموزش‌های لازم برای استفاده از نرم‌افزارهای آن ارائه شده و پژوهشگران می‌توانند با استفاده از این نرم‌افزار، پژوهش‌های اصیل[1] را به انجام رسانده و آن‌ها را در منابع معتبر علمی منتشر نمایند. فهرستی از مقالاتی که با استفاده از نرم‌افزار مذکور به چاپ رسیده‌اند در آدرس زیر آورده شده است:

https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/publications.html

1 original research

چنانچه قصد دارید از این بسته نرم‌افزاری برای انجام پژوهش خود استفاده کنید، مرور این مقالات قطعاً توصیه می‌شود. بدین ترتیب می‌توان از روش کار مقالاتی که تشابهی با روش کار پژوهش مورد نظر شما دارند، به عنوان الگو جهت طراحی و اجرای پروژه خود استفاده نمایید.

مجموعه‌ای از ابزارهای مدل‌سازی مربوط به بافت استخوانی

نرم‌افزار Insigneo Bone Tissue Suit مجموعه‌ای از ابزارهای مدل‌سازی می‌باشد که توسط یک تیم پژوهشی در دانشگاه شفیلد انگلستان و با همکاری دانشمندانی از دانشگاه آکسفورد، دانشگاه ادینبرو[1]، و دانشگاه منچستر[2] ساخته شده است (۲۶۱). با استفاده از این مجموعه نرم‌افزار می‌توان مطالعاتی را بر روی تصاویر میکرو سی تی اسکن[3] یا نانو سی تی اسکن[4] بافت استخوان به انجام رساند. موارد کاربرد این نرم‌افزار در تحقیقات غیر بالینی، تحقیقات بالینی، طراحی و بهینه‌سازی ابزارهای پزشکی، کارآزمایی‌های پیش‌بالینی با استفاده از کامپیوتر[5]، و کارآزمایی‌های بالینی کامپیوتری[6] می‌باشد. برای دسترسی به این نرم‌افزار می‌توانید از آدرس زیر استفاده نمایید (۲۶۱):

https://github.com/INSIGNEO/microFE

1 Edinburgh
2 Manchester
3 microCT
4 nanoCT
5 In silico preclinical trial
6 In silico clinical trial

نرم‌افزارهای مدل‌سازی پتانسیل عمل[1] عصبی در انسان

دانشگاه آکسفورد در زمینه تولید مجموعه‌ای از نرم‌افزارهای مدل‌سازی پتانسیل عمل اعصاب در انسان[2] فعالیت داشته که از جمله آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

نرم‌افزار Virtual Assay

نرم‌افزار Virtual Assay که توسط دانشگاه آکسفورد تهیه شده است به عنوان چارچوبی برای انجام کارآزمایی‌های دارویی با استفاده از مدلسازی کامپیوتری مطرح می‌باشد. در این نرم‌افزار می‌توان مدل‌های کامپیوتری از سلول‌های قلبیِ جمعیت‌های انسانی را طراحی کرده و از آن‌ها برای پیشگویی ایمنیِ و میزان مؤثر بودن مواد کاندید دارویی استفاده کرد (۲۶۱، ۲۷۴). در این نرم‌افزار می‌توان ابتدا یک جمعیت شاهد از سلولهای قلبی سالم را که دارای ویژگی‌های خاصی هستند، به صورت مجازی تشکیل داد. ویژگی‌های این سلولها بر پایه اطلاعات به دست آمده از مطالعات انسانی تعیین می‌شود. سپس می‌توان از این سلول‌های مجازی برای شبیه‌سازی کامپیوتری کارآزمایی‌های دارویی استفاده کرد.

طول زمان فرآیند مذکور بسیار کوتاه است، به نحوی که می‌توان مثلاً در مورد مدل سلول‌های قلب ۱۰۰ نفر انسان با استفاده از یک لپ تاپ به‌روز شبیه‌سازی کارازمایی یک دارو را در کمتر از ۵ دقیقه به انجام رساند. البته باید توجه داشت که هر چند شبیه‌سازی سلول‌های قلبی با استفاده از نرم‌افزار مذکور ممکن است در عرض چند دقیقه قابل انجام باشد، با این حال مدل‌های کامپیوتری سه بعدی از یک قلب کامل، نیازمند کامپیوترهای بسیار قدرتمندتری می‌باشد (۲۷۴). به عنوان مثال شبیه‌سازی «یک» ضربان قلب توسط یک اَبَرکامپیوتر[3] با تقریباً هزار پردازنده، در حدود سه ساعت به طول می‌انجامد. با این حال با توجه به این که

1 action potential
2 human action potential models
3 super computer

شبیه‌سازی کامپیوتری روشی سریع‌تر، ارزان‌تر، و جایگزین مؤثرتری نسبت به حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد، امروزه تلاش‌های دانشمندان و محافل علمی در جهت توسعه یافت روش‌های کامپیوتری جدیدی است که نیاز به قدرت کامپیوتری فوق العاده بالا نداشته و در عین حال بتواند پاسخگوی نیازهای اغلب پژوهشگران باشد (صفحه ۲۹۸ را ببینید). نرم‌افزار مذکور برای استفاده توسط شرکت‌های داروسازی قابل خریداری بوده و در حال حاضر چندین شرکت داروسازی در حال استفاده و ارزیابی آن هستند. استفاده از این نرم‌افزار برای پژوهشگران دانشگاهی رایگان است (۲۶۱، ۲۷۴).

به عنوان مثال با استفاده از نرم‌افزار مذکور در پژوهشی (۲۷۵) مدل پتانسیل عملکردی قلب - بر پایه سوابق تست‌های پژوهشی قبلی - به صورت کامپیوتری برای یک جمعیت ۱۲۱۳ نفره شبیه‌سازی شد. سپس توانایی این مدل در پیشگویی ریسک بالینی بروز آریتمی در اثر یک داروی جدید - بر پایه اطلاعات بدست آمده از کانال‌های یونی- مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس نتایج نرم‌افزار کامپیوتری با نتایج آزمایش‌هایی که به طور معمول برای تست‌های دارویی صورت می‌گیرد، مقایسه گردید. در پژوهش مذکور، ۶۲ ترکیب دارویی مختلف در غلظت‌های متفاوت برای آزمون استفاده گردیده و نشان داده شد که مدل‌سازی کامپیوتری با نرم‌افزار فوق می‌تواند به عنوان یک روش قدرتمند برای پیشگویی سمیت قلبی ایجادکننده پروآریتمی[۱] مطرح باشد. همچنین نتایج این پژوهش نشان داد که می‌توان از این نرم‌افزار در پروتکل‌های ارزیابی ایمنی داروها در سطوح صنعتی و نظارتی استفاده کرد (۲۷۵). مطالعه این پژوهش و روش کار آن می‌تواند راهگشای پژوهشگران در طراحی پژوهش‌های مشابه باشد.

---

۱ پروآریتمی (proarrhythmia) به معنی وقوع موارد جدید آریتمی قلبی یا افزایش دفعات بروز آریتمی‌هایی است که از قبل وجود داشته اند. پروآریتمی زمانی اتفاق می افتد که درمان های ضد آریتمی (antiarrhythmic therapy) در حال انجام بوده، لیکن به صورت غیر منتظره به بروز آریتمی منتج می شود. به عبارت دیگر پروآریتمی یک عارضه جانبی همراه با تجویز برخی از داروهای ضد آریتمی یا حتی داروهای دیگری است که به دلایل دیگر تجویز شده اند (ویکی پدیا).

دسترسی به نرم‌افزارهای پیش‌گفته و توضیحات بیشتر پیرامون آن از طریق وب‌سایت زیر امکان‌پذیر است:

http://www.cs.ox.ac.uk/insilicocardiotox/virtual-assay-2

همچنین فهرستی از برخی مطالعات به عمل آمده با استفاده از این نرم‌افزار در آدرس زیر آورده شده که می‌توان از الگوی متدولوژی آن‌ها برای طراحی مطالعات جدید بهره برد.

http://www.cs.ox.ac.uk/insilicocardiotox/case-studies

به منظور بررسی برون‌تنی احتمال ایجاد پرو آریتمی توسط مواد کاندید دارویی اقدامی با عنوان «ارزیابی جامع برون‌تنی پروآریتمی»[1] و با نام اختصاری CiPA طراحی شده که از طریق وب‌سایت زیر قابل دسترسی می‌باشد (۲۶۱):

https://cipaproject.org

1 comprehensive in vitro proarrhythmia assay

مدل‌های پتانسیل عمل سلول‌های بطن قلب[1]

http://www.cs.ox.ac.uk/insilicocardiotox/ventricular-models

در پژوهش‌های دیگر (۲۷۶) مدل بسیار دقیق بیوفیزیکی از بطن قلب انسان[2] به نحوی طراحی شده است که با استفاده از آن بتوان ایسکمی ناحیه‌ای حاد[3] را شبیه‌سازی نمود. برای شبیه‌سازی مدل ایسکمی، از دانش به دست آمده از تغییرات یونی الکتروفیزیولوژیک ناشی از انسداد عروق کرونر[4] استفاده شده است. از مدل‌های کامپیوتری به منظور شبیه‌سازی نحوه شکل‌گیری پلاک‌های عروقی و ارزیابی میزان خطر قلبی- عروقی، و نیز ارزیابی سمیت داروها استفاده شده است (۲، ۱۲۴).

مدلهای پتانسیل عمل دهلیز قلب[5]

نرم‌افزار تهیه شده توسط دانشگاه آکسفورد در زمینه شبیه‌سازی مدلهای پتانسیل عمل دهلیز قلب که به رایگان از طریق آدرس اینترنتی زیر در دسترس می‌باشد.

http://www.cs.ox.ac.uk/insilicocardiotox/atrial-models

1 human ventricular action potential models
2 human ventricular biophysically-detailed model
3 acute regional ischemia
4 electrophysiological ionic alterations caused by coronary occlusion
5 human atrial action potential models

مدل‌های شبکه پورکنژ قلب انسان[1]

در این رابطه نرم‌افزار تهیه شده توسط دانشگاه آکسفورد به رایگان از طریق آدرس اینترنتی زیر در دسترس می‌باشد.

http://www.cs.ox.ac.uk/insilicocardiotox/purkinje-models

مدل‌های گره سینوسی دهلیزی[2]

برای شبیه‌سازی مدل‌های گره سینوسی دهلیزی می‌توان از نرم‌افزار زیر که توسط دانشگاه آکسفورد تهیه شده و به رایگان در دسترس می‌باشد، استفاده کرد.

http://www.cs.ox.ac.uk/insilicocardiotox/san-models

1 human cardiac purkinje models
2 human sino-atrial node models

مدل‌های سلول‌های قلبی مشتق از سلول‌های بنیادی[1]

برای شبیه‌سازی این مدل‌ها می‌توان از نرم‌افزار زیر استفاده نمود.

http://www.cs.ox.ac.uk/insilicocardiotox/stem-cell-models

شبیه‌سازی القاء پالس‌های الکتروفیزیولوژی و مکانیکی در آکسون‌ها عصبی

از نرم‌افزار Mecaxon می‌توان برای شبیه‌سازی القاء پالس‌های الکتروفیزیولوژی و مکانیکی در آکسون‌ها عصبی استفاده کرده و همچنین تداخل بین ۲ پالس عصبی را شبیه‌سازی نمود.

https://process.innovation.ox.ac.uk/software/p/15910/mecaxon-academic/1

1 human stem cell derived cardiomyocyte models

شبیه‌سازی مکانیک و دینامیک سیستم‌های زیستی

یکی از مراکز تحقیقاتی مهم در زمینه تولید این نرم‌افزارها، کامپ‌بیومد[1] می‌باشد. این مرکز تحقیقات ارشد توسط اتحادیه اروپا راه‌اندازی شده و تمرکز آن بر استفاده و توسعه روش‌های کامپیوتری برای مصارف زیست پزشکی است. مرکز فوق واجد طیف وسیعی از اطلاعات برای انواع کاربران وب‌سایت خود اعم از پژوهشگران دانشگاهی، پژوهشگران صنایع، پزشکان بالینی، و عموم افراد جامعه می‌باشد. برای دسترسی به وب‌سایت این مرکز می‌توانید به آدرس اینترنتی زیر مراجعه نمایید:

https://www.compbiomed.eu

در وب‌سایت ین مرکز، آموزش‌های لازم برای استفاده از محصولات نرم‌افزاری مرکز ارائه شده به نحوی که هر یک از کاربران بتوانند به نرم‌افزارها و خدمات مورد نیاز خود دسترسی پیدا کنند (۲۶۱). برخی از نرم‌افزارهای ارائه شده توسط این مرکز تحقیقاتی عبارتند از:

نرم‌افزار شبیه‌سازی فعالیت الکترومکانیکی قلب

نرم‌افزار Alya که در مرکز ابر کامپیوتر بارسلون ساخته شده است، فعالیت الکترومکانیکی قلب را از بافت تا مرحله عضو شبیه‌سازی می‌کند. برای انجام این شبیه‌سازی، نرم‌افزار مذکور نیازمند حل کردن مدل‌های

1 CompBioMed

ریاضی خاص[1] با استفاده از یک ابزار الکترومکانیکی ویژه[2] می‌باشد که در مرکز ابر کامپیوتر مذکور مستقر است. با این حال ویرایش‌های دیگری از این نرم‌افزار در نظر گرفته شده که بتوان آن را به عنوان یک نرم‌افزار تجاری در دسترس متقاضیان قرار داد. مشاهده نحوه عملکرد این نرم‌افزار و توضیحات وسیعی در رابطه با آن از طریق وبسایت زیر ممکن است:

https://bit.ly/2S7YnBOl

نرم‌افزار شبیه‌سازی حرکت جریان خون در استنت مغزی

نرم‌افزار HemeLB که توسط یک تیم پژوهشی در دانشگاه لندن[3] ساخته شده است، حرکت جریان خون را از طریق یک استنت- یا هرگونه ابزار انتقال دهنده جریان- که در مغز انسان قرار داده شده، شبیه‌سازی می‌کند. هدف از ساخت این نرم‌افزار این است که مشخص شود چگونه طرح‌های مختلف استنت (مثلاً الگوهای متفاوت سطح استنت) می‌تواند میزان و نوع استرس وارد شده از طرف خون به عروق خونی - به طور ویژه در نواحی که عارضه آنئوریسم[4] در آنجا ترمیم شده است- را تحت تأثیر قرار دهد. همچنین در این شبیه‌ساز می‌توان حرکات ذرات مغناطیسی- برای مثال ذراتی که با داروها پوشیده شده‌اند- را شبیه‌سازی کرده و از نظر آماری تخمین زد که این ذرات ممکن است به کدام سمت رگ هدایت شوند. از این نرم‌افزار می‌توان در پروژه‌های تحقیقاتی دانشگاهی، در تحقیقات بالینی، و برای کمک به اتخاذ تصمیمات بالینی

1 multiscale model
2 FEM-based electro-mechanical coupling solver
3 University College London
4 aneurysm

استفاده کرد. نرم‌افزار مذکور به صورت رایگان قابل دانلود و استفاده می‌باشد. برای اطلاعات بیشتر به وب‌سایت زیر مراجعه نمایید (۲۶۱):

http://www.2020science.net/software/hemelb.html

شبیه‌سازی حرکت سوسپانسیون‌های سلولی غلیظ

نرم‌افزار HemoCell که توسط یک تیم پژوهشی در دانشگاه آمستردام تهیه شده است قادر به شبیه‌سازی حرکت سوسپانسیون‌های سلولی غلیظ (نظیر خون) می‌باشد. نرم‌افزار مذکور حاوی مدل‌های اعتبار سنجی شده از مواد مختلف برای شبیه‌سازی گلبول‌های قرمز خون بوده و همچنین امکان شبیه‌سازی سایر انواع سلول‌ها نظیر گلبول‌های سفید خون و پلاکت‌ها را نیز دارا است. در این نرم‌افزار، پلاسمای خون در قالب یک مایع جاری شبیه‌سازی می‌شود. برای شبیه‌سازی این امر، لازم است کامپیوتر به حل کردن معادلات ریاضی–فیزیک مرتبط بپردازد. نرم‌افزار مذکور از لحاظ کامپیوتری قادر به انجام محاسبات در حجم وسیع و تعداد بسیار زیاد سلول‌ها (بیش از ۱۰ هزار تا یک میلیون سلول) می‌باشد. از این نرم‌افزار می‌توان برای تحقیقات بالینی، اتخاذ تصمیمات بالینی و انجام کارآزمایی‌های بالینی کامپیوتری استفاده کرد. نرم‌افزار مذکور و توضیحات بیشتر در رابطه با این پروژه از طریق وبسایت زیر قابل دسترس است (۲۶۱):

https://www.hemocell.eu

شبیه‌سازی جریان خون در فضای یک بعدی

نرم‌افـزار OpenBF یـک نرم‌افـزار رایـگان شبیه‌سـازی جریـان خـون در فضـای یـک بعـدی می‌باشـد. ایـن نرم‌افـزار در دانشـگاه شـفیلد سـاخته شـده و بـرای انجـام تحقیقـات پیـش بالینـی، تحقیقـات بالینـی، اتخـاذ تصمیمـات بالینـی و انجـام کارآزمایی‌هـای بالینـی کامپیوتـری قابـل اسـتفاده می‌باشـد. نرم‌افـزار مذکـور و آمـوزش نحـوه اسـتفاده از آن از طریـق وبسـایت زیـر قابـل دریافـت می‌باشـند (۲۶۱):

https://insigneo.github.io/openBF

شبیه‌سازی جریان خون / پیش‌بینی رفتار سیمان استخوانی

مجموعـه نرم‌افزارهـای Palabos توسـط یـک تیـم تحقیقاتـی در دانشـگاه ژنـو طراحـی شـده و بـرای شبیه‌سـازی جریـان خـون و پیش‌بینـی میـزان و نحـوه نفـوذ سـیمان اسـتخوانی در جراحـی ورتبروپلاسـتی[1] اسـتفاده می‌شـود. از ایـن نرم‌افـزار می‌تـوان در تحقیقـات غیـر بالینـی و طراحـی و بهینه‌سـازی ابزارهـای پزشـکی اسـتفاده کـرد. بـرای دریافـت نرم‌افـزار و کسـب اطلاعـات بیشـتر در مـورد نحـوه کار آن بـه وب‌سـایت زیـر مراجعـه نماییـد (۲۶۱):

http://www.palabos.org/index.php

1 bone cement penetration during vertebroplasty

شبیه‌سازی جریان خون در یک شبکه مویرگی واقعی

نرم‌افزار PolNet برای شبیه‌سازی جریان خون در یک شبکه مویرگی واقعی -که طرح آن با استفاده از روش‌های مختلف تصویربرداری بالینی و میکروسکوپی تهیه شده است - استفاده می‌گردد. تا امروز این نرم‌افزار اطلاعات مفیدی را در زمینه ارتباط بین جریان خون و بیولوژی عروق خونی ارائه داده است. همچنین این نرم‌افزار برای کشف روش‌هایی که امکان پیش‌بینی تخریب عروق شبکیه در بیماران دیابتی را امکان پذیر می‌سازد، به کار رفته است. نرم‌افزار مذکور به نحوی طراحی شده که حتی کاربرانی که در زمینه علوم زیستی تخصص ویژه ندارند، بتوانند از آخرین تکنولوژی شبیه‌سازی کامپیوتری به کار رفته در آن استفاده نمایند. عمده کاربرد این نرم‌افزار در تحقیقات بالینی، کمک به اتخاذ تصمیمات بالینی، و تحقیقات زیست‌شناسی تکاملی می‌باشد. برای دریافت آخرین ویرایش این نرم‌افزار و نیز مشاهده یا دریافت ویرایش‌های قبلی آن می‌توانید به وب‌سایت زیر مراجعه نمایید (۲۶۱):

https://github.com/mobernabeu/polnet

مدل‌سازی قلب انسان

«نرم‌افزار مدل قلب زنده انسان»[1] در حقیقت یک مدل قلب چهار حفره‌ای یک فرد بالغ و سالم می‌باشد که عروق نزدیک به قلب را نیز شبیه‌سازی کرده است. پاسخ‌های دینامیک قلب زنده در این نرم‌افزار به واسطه حل کردن فرمول‌های فیزیکی مربوط به الکتریسیته، ساختار فضایی و جریان سیالات (خون) صورت می‌گیرد. با استفاده از این مدل، متخصصین پزشکی، پژوهشگران و تولیدکنندگان ابزار پزشکی قادر خواهند بود آزمایش‌های مجازی را در یک محیط سه بعدی واقع‌گرایانه

1 Living Heart Human Model

با سرعت زیادی انجام دهند. با استفاده از این شبیه‌ساز می‌توان نقایص ساختاری قلب یا مراحل مختلف بیماری‌ها را شبیه‌سازی نموده و گزینه‌های درمانی مرتبط به واسطه تغییر در هندسه قلب، میزان بار قلبی، یا ویژگی‌های الکترومکانیکی قلب را بر روی آن آزمود. علاوه بر این می‌توان ابزارهای پزشکی را در این نرم‌افزار به مدل قلب وارد کرده و اثر آن‌ها را بر روی عملکرد قلبی سنجید. در عین حال می‌توان مؤثر بودن عملکرد ابزار پزشکی را مورد اعتبارسنجی قرار داده و قابلیت اطمینان آن‌ها را تحت طیف وسیعی از شرایط جراحی پیش‌بینی کرد.

استفاده از این نرم‌افزار جهت تولید ابزار پزشکی، ارزیابی کارایی و سمیت مواد در صنعت داروسازی، تحقیقات بالینی، تحقیقات غیر بالینی، کمک به اتخاذ تصمیمات بالینی، انجام کارآزمایی‌های بالینی کامپیوتری، آموزش دروس بالینی، و نیز آموزش بیماران امکان پذیر است. برای کسب اطلاعات بیشتر در رابطه با این نرم‌افزار می‌توانید به وب‌سایت زیر مراجعه نمایید (۲۶۱):

https://www.3ds.com/products-services/simulia/solutions/life-sciences/the-living-heart-project

شبیه‌سازی رفتار مکانیکی بافت‌های نرم

از نرم‌افزار VUMAT می‌توان برای شبیه‌سازی رفتار مکانیکی بافت‌های نرم استفاده کرد:

https://process.innovation.ox.ac.uk/software/p/16428/vumat/1

پیش‌بینی قدرت بیومکانیکی استخوان‌ها

نرم‌افزار CT2S[1] توسط دانشگاه شفیلد تهیه شده است. این نرم‌افزار در حقیقت یک سرویس آنلاین می‌باشد و امکان پیش‌بینی قدرت بیومکانیکی استخوان‌های بیماران را با استفاده از یک سی تی اسکن بالینی به عمل آمده از استخوان مذکور فراهم می‌نماید. نرم‌افزار مذکور با دریافت تصاویر سی تی اسکن، مدلی از استخوان را شبیه‌سازی کرده و سپس با استفاده از یک مدل بسیار دقیق از آناتومی بدن بیمار، شرایط مختلف وارد شدن نیرو به استخوان مذکور (نظیر راه رفتن، دویدن، بالا رفتن از پله، و افتادن) را با دقت بسیار زیادی شبیه‌سازی می‌کند. این نرم‌افزار قادر است در هر مورد شبیه‌سازی، میزان نیرویی که ممکن است موجب شکستن استخوان شود را محاسبه نماید. سپس نتایج حاصله در رابطه با میزان نیرویی که قادر به شکستن استخوان می‌باشد و نیز قدرت استخوان، به کاربر اعلام می‌شود. موارد کاربرد این نرم‌افزار در تحقیقات بالینی، کمک به اتخاذ تصمیمات بالینی، و انجام کارآزمایی‌های بالینی کامپیوتری می‌باشد (۲۶۱). این نرم‌افزار در حال حاضر به صورت یک سرویس آنلاین در دسترس بود و استفاده از آن با پرداخت هزینه‌ای امکان پذیر است. با این حال چنانچه پژوهشگری قصد داشته باشد از آن برای مطالعات بالینی فاقد حامی مالی استفاده نماید، تولیدکنندگان نرم‌افزار مذکور ازمینان داده‌اند که تخفیف قابل ملاحظه‌ای را به این دست از کاربران ارائه می‌نمایند. برای کار با این نرم‌افزار می‌توان از وب‌سایت زیر استفاده کرد (۲۶۱):

https://ct2s.insigneo.org/ct2s

1 computer tomography to strength

تجزیه و تحلیل تصاویر زیست‌پزشکی

تصویربرداری عملکردی

از نرم‌افزار FSL v5.0 می‌توان به عنوان یک کتابخانه جامع حاوی انواع ابزارهای مورد نیاز برای تجزیه و تحلیل تصاویر MRI فانکشنال، MRI و DTI از مغز استفاده کرد:

https://process.innovation.ox.ac.uk/software/p/9564/fslv5/1

از نرم‌افزار Quantiphyse می‌توان برای رؤیت و تجزیه و تحلیل داده‌های زیست‌پزشکی سه‌بعدی (تصاویر سه‌بعدی) و چهار بعدی (انیمیشن) استفاده کرد.

این نرم‌افزار به طور ویژه مناسب تحقیقات مربوط به تصویربرداری عملکردی یا فیزیولوژی از ارگانها می‌باشد.

https://process.innovation.ox.ac.uk/software/p/14419/quantiphyse-academic-workflow/1

از روش‌هـای تصویربـرداری همچنیـن می‌تـوان جهـت مطالعـه عملکـرد داروهـا و تغییـرات ایجـاد شـده در سیسـتم‌های بیولوژیـک پـس از تجویـز مـواد دارویـی مذکـور اسـتفاده نمـود. تنهـا مشـکل اسـتفاده از روش‌هـای تصویربـرداری در چنیـن مطالعاتـی ایـن اسـت کـه ایـن روش نمی‌توانـد تمامـی اطلاعـات مـورد نیـاز بـرای تمـام انـواع داروهـا را فراهـم نمایـد (۲۵۳).

مدل سر انسان[1]

نرم‌افـزار مـدل سـر انسـان بـر پایـه تصاویـر MRI از سـر انسـان تهیـه شـده و بـا اسـتفاده از آن می‌تـوان بـه مطالعاتـی نظیـر شبیه‌سـازی تأثیـر مـوج انفجـار بـر تغییـرات سـاختاری مغـز پرداخـت.

https://process.innovation.ox.ac.uk/software/p/15913/15193---head-model/1

اطلس آناتومی و بافت‌شناسی موش

سـایت اینترنتـی زیـر فراهـم آورنـده اطلـس آناتومـی و بافت‌شناسـی مـوش آزمایشـگاهی می‌باشـد. در برخـی پژوهش‌هـا ممکـن اسـت صـرف اطـلاع پژوهشـگر از وضعیـت طبیعـی آناتومـی یـا بافت‌شناسـی ایـن حیـوان کافـی بـوده و نیـازی بـه انجـام پژوهـش بـر روی او وجـود نداشـته باشـد.

http://www.emouseatlas.org/emap/home.html

1 finite element human head model

پایگاه‌های اطلاعاتی بیمار- دارو و نظارت پس از فروش داروها

چنانچه عوارض جانبی یا تداخلات دارویی در یک پایگاه اطلاعاتی مرکزی ثبت شود، پژوهشگران قادر خواهند بود داروهای خطرناک یا تداخلات دارویی نامناسب را در سطح محدود یا حتی در سطح جهانی سریعاً تشخیص دهند. همچنین نظارت پس از فروش بر داروها و عوارض آن‌ها در مصرف کنندگان، نه تنها ممکن است به شناسایی عوارض نامطلوب احتمالی داروها بیانجامد، بلکه در مواردی نیز ممکن است به شناسایی عوارض غیرمنتظره ولی مطلوب مواد دارویی منتج شود. در این رابطه به عنوان مثال مشاهدات بالینی عوارض جانبی دارویی در بیماران، موجب کشف خواص ضد سرطانی داروهای نیتروژن موستارد[1] و اکتینومایسین-D[2] شد (۱).

جمع‌بندی

باید توجه داشت که طیف نرم‌افزارهای پژوهشی موجود در دنیای امروز بسیار وسیع بوده و در حقیقت در هر رشته تخصصی علمی می‌توان نرم‌افزارهای ویژه‌ای را یافت که قادرند به طور کامل یا نسبی جایگزین استفاده از حیوانات آزمایشگاهی شوند. جالب توجه اینکه اغلب این نرم‌افزارها به طور رایگان در اختیار جامعه علمی قرار داده شده‌اند. آنچه که در این مجال ذکر شد تنها اشاره به برخی از مهم‌ترین نرم‌افزارهای مورد استفاده در پژوهش بود، لیکن به دلیل حجم بسیار زیاد نرم‌افزارهای موجود امکان بررسی و ارائه تمام آن‌ها در این مختصر امکان‌پذیر نگردید. با این حال پژوهشگران می‌توانند حسب سؤال پژوهشی خود نرم‌افزارهای مرتبط را در اینترنت جستجو نمایند. در حالت ایده آل برای آشنایی با نحوه کار یک نرم‌افزار شبیه‌ساز در امور پژوهشی لازم است مستندات مربوط به نرم‌افزار مذکور که توسط تهیه‌کنندگان آن نوشته شده است، مورد مطالعه قرار گیرند. در کنار آن می‌توان به

1 nitrogen mustard
2 Actinomycin D

جستجوی مقالات جدیدی که با استفاده از نرم‌افزار مذکور انجام شده‌اند، پرداخت. در این زمینه بهتر است مقاله‌ای که روش کار آن بیشترین شباهت را با سؤال پژوهش مورد نظرمان دارد، را انتخاب نموده و تا حد امکان از روش کار مقاله مذکور در پژوهش جدید استفاده کرد.

فصل ۷:
یافت
روش جایگزین معتبر
برای یک پژوهش

مقدمه

با توجه به روند رو به رشد توسعه روش‌های جایگزین، موضوعی که ممکن است مطرح شود این است که کدامیک از روش‌های جایگزین موجود، روش مناسبی برای جایگزینی حیوانات آزمایشگاهی در یک پژوهش خاص هستند؟ به بیان دیگر، هرچند موضوع جایگزینی در وهله اول از نظر اخلاقی ممکن است موضوعی پسندیده به نظر برسد، لیکن استفاده از روش جایگزین نامناسب در یک پژوهش ممکن است منجر به حصول نتایج خلاف واقع و حتی گمراه‌کننده شود. این امر می‌تواند متعاقباً اثر خود را در آسیب به سلامت بشر یا سایر موجودات زنده نمایان سازد.

از سوی دیگر، وسعت اطلاعات در زمینه روش‌های جایگزین کار با حیوانات آزمایشگاهی امروزه به حدی است که اگر فردی به دنبال روش جایگزین برای پژوهش خاصی بوده، لیکن ابزار جستجو یا استراتژی صحیحی برای جستجو نداشته باشد، به راحتی ممکن است در میان انبوهی از اطلاعات گرفتار شده و نتیجه مطلوب خود را بدست نیاورد. در حدود دو دهه قبل که اینترنت هنوز به اندازه امروز رشد نکرده بود، دشواری در انجام جستجوی صحیح یکی از دلایل مهم به کار گرفته نشدن روش‌های جایگزین در بسیاری از مراکز تحقیقاتی بود. به عنوان مثال، مطالعات مختلف نشان داد که در حدود ۲۰ سال قبل، مقاومت

نسبتاً زیادی در بین پژوهشگران راجع به استفاده از روش‌های جایگزین وجود داشت. در بررسی بعمل آمده در آمریکا در سال ۲۰۰۱ میلادی، مشخص شد که استفاده ناکافی از روشهای جایگزین در حدود ۸۰۰ مرکز تحقیقاتی متداول‌ترین نوع عدم تطابق پژوهشگران با قوانین حفاظت از رفاه حیوانات آزمایشگاهی در آمریکا بود. در همین بررسی، انجام مطالعات تکراری بر روی حیوانات در تقریباً ۲۵۰ مرکز تحقیقاتی به عنوان چهارمین دسته از موارد شایع عدم انطباق با قوانین موضوعه، شناسایی گردید. در سال ۲۰۰۷ نیز بررسی ۲۴ مرکز دانشگاهی و انستیتوهای داروسازی در کشور ژاپن نشان داد که توجه ناکافی به روش‌های جایگزین و آموزش ناکافی پژوهشگران نسبت به اصول استفاده از روش‌های جایگزین، به صورت شایع در بسیاری از مراکز رخ داده است (۶۷). در رابطه با موارد مذکور می‌توان به این جمع‌بندی رسید که احتمالاً به دلیل اینکه بسیاری از روش‌های جایگزین، روش‌های نوینی هستند که به تازگی کشف شده‌اند، ممکن است به سادگی در حجم انبوه اطلاعات علمی موجود مخفی شده و اغلب پژوهشگران حیطه حیوانات آزمایشگاهی نسبت به آنها بی‌اطلاع باشند. بر این اساس ممکن است برای بسیاری از این پژوهشگران –بویژه افراد باتجربه– استفاده از حیوانات برای پاسخ دادن به یک پرسش علمی، نخستین و تنها گزینه موجود قلمداد شود.

همانگونه که در پیش‌گفتار کتاب حاضر ذکر شد، هدف این کتاب ارائه تمام روش‌های جایگزین موجود به جای آزمایش‌هایی که در حال حاضر بر روی حیوانات انجام می‌شود، نیست. چرا که به دلیل گستردگی روش‌های جایگزین و جزئیات تکنیکی اجرای هر کدام از آن‌ها، جمع‌آوری تمام این روش‌ها در یک کتاب امکان پذیر نبوده و حتی اگر چنین کاری صورت گیرد، مسلماً کتاب مذکور عمر کوتاهی خواهد داشت و چه بسا یک یا دو سال پس از انتشار، نیاز به ویرایش مجدد و افزودن حجم وسیعی از روش‌های جایگزین تازه‌یافته‌شده، داشته باشد. با این حال همانگونه که در فصل یک نیز توضیح داده شد، هدف این کتاب آشنا کردن مخاطب با روش‌های نوین پژوهش با محوریت جایگزینی استفاده از حیوانات در امور علمی بوده است. بر این اساس فصل حاضر اهمیت ویژه‌ای می‌یابد؛ چرا که پس از آشنا شدن مخاطب با اهمیت و انواع روش‌های جایگزین موجود، در این فصل می‌توان منابع در دسترس و روش‌های یافتن جایگزین‌های مناسب هر طرح پژوهشی را ارائه نمود.

در فصل حاضر وب‌سایت‌های معرفی می‌شوند که در زمینه توسعه روش‌های جایگزین کار با حیوانات آزمایشگاهی فعالیت می‌نمایند. با توجه به اینکه آدرس وب‌سایت‌ها ممکن است در طول زمان تغییر پیدا کند، توصیه می‌شود در صورتی که آدرس وب‌سایت ارائه شده در این کتاب، در زمان استفاده از آن فعال نبود، نام مرکز مربوطه را به زبان انگلیسی در موتور جستجوی مطلوب خود (مثلاً google.com) جستجو نمایید. در صورتی که نام مرکز در موتور جستجو به درستی تایپ شود، معمولاً کلیک بر روی یکی از نخستین نتایج جستجو، شما را به وب‌سایت جدید مرکز هدایت خواهد کرد.

دسته‌بندی روش‌های جایگزین

منابع اطلاعات در رابطه با روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی را می‌توان در قالب گروه‌های زیر دسته‌بندی کرد (۲۷۷). توجه شود که برخی از این منابع ممکن است صرفاً در رابطه با روش‌های جایگزین مطلق (فصل ۱ را ببینید) اطلاعاتی ارائه نمایند و برخی دیگر ممکن است سایر Rها نظیر کاهش تعداد حیوانات یا بهینه‌سازی کار با حیوانات را نیز به عنوان روش‌های جایگزین «نسبی» (فصل ۱) ارائه کنند (۲۷۸):

- **مجلات (ژورنال‌ها)**[1]: در اینجا عبارت از ژورنال‌های مرور همتا[2] می‌باشد که در زمینه Rهای سه‌گانه[3] و علوم حیوانات آزمایشگاهی تخصص داشته و توسط پایگاه‌های داده مهم نظیر MEDLINE و BIOSIS نمایه می‌شوند.
- **پایگاه‌های داده**[4]: عبارت است از مجموعه‌های ساختار یافته اطلاعات که به نحوی طراحی شده‌اند که جستجو و دسترسی به اطلاعات از طریق موتورهای جستجو را تسهیل کنند. پایگاه‌های داده به دو نوع پایگاه‌های داده مرجع‌شناسی[5] و پایگاه‌های داده ارزش افزوده[6] دسته‌بندی می‌شوند:

1 journals
2 peer reviewed
3 3Rs
4 databases
5 bibliographic databases
6 added-value databases

- پایگاه‌های داده مرجع‌شناسی: حاوی رفرنس‌های مربوط به R های سه‌گانه در مقالات، ژورنال‌های حرفه‌ای، گزارش‌های کنفرانس‌ها، گزارش‌های علمی، کتاب‌ها، و مقالات منتشر شده در روزنامه‌ها، پایان نامه‌ها، و نظایر آن‌ها هستند.
- پایگاه‌های داده ارزش افزوده: در این پایگاه‌ها، توضیح و ارزیابی در رابطه با نوشته‌های علمی مرتبط با Rهای سه‌گانه ارائه شده، به نحوی که پایگاه‌های مذکور حاوی اطلاعات آماده برای استفاده در پژوهش باشند. توضیحات مذکور بر پایه مرور جامع و نظام‌مند نوشته‌های علمی قبلی تهیه شده است.

- **فرا پایگاه‌های داده**[1]: اطلاعات مختلف مرتبط با Rهای سه‌گانه نظیر پایگاه‌های داده مرجع‌شناسی، پایگاه‌های داده پتنت‌ها (اسناد ثبت اختراع)، و صفحات اینترنتی در این پایگاه داده فراهم شده‌اند؛ به نحوی که بتوان با جستجوی یک پایگاه، به تمام این اطلاعات دسترسی پیدا کرد.
- **میزبان‌های پایگاه داده**[2]: میزبان‌های پایگاه داده، محلی برای دسترسی همزمان به انواع پایگاه‌های داده مرتبط با Rهای سه‌گانه –که هر کدام ممکن است توسط یک مرکز متفاوت تهیه شده باشند– می‌باشد.
- **منابع با دسترسی آزاد**[3]: امکان دستیابی به متن کامل نوشته‌های علمی مرور همتا شده را که در رابطه با Rهای سه‌گانه هستند، بدون نیاز به پرداخت مبلغ اشتراک امکان پذیر می‌سازند.
- **سازمان‌ها و انجمن‌ها**: سازمان‌هایی که در زمینه Rهای سه‌گانه فعالیت می‌کنند و وب‌سایت‌های مربوط به آن‌ها، منابع مختلف علمی را در دسترس پژوهشگران، مسئولان رفاه حیوانات در مراکز علمی، ارگانهای نظارتی، و عموم مردم قرار می‌دهند. اطلاعاتی که عموماً در این وب‌سایت‌ها قابل دسترسی می‌باشد شامل بودجه‌های تحقیقاتی موجود در راستای توسعه روش‌های

1 meta-databases
2 database hosts
3 open access resources

جایگزین، منابع آموزش الکترونیک، آرشیوهای تخصصی، تقویم مربوط به رویدادهای مرتبط با Rهای سه‌گانه، لینک اینترنتی به سایر منابع و پایگاه‌های گروه‌های حمایت از حیوانات و نظایر آن‌ها می‌باشد.

- **موتورهای جستجوی اینترنتی**[1]: موتورهای جستجوی اینترنتی ممکن است شامل موتورهای جستجوی عمومی، موتورهای جستجوی تخصصی، موتورهای جستجوی فرا شبکه[2]، یا موتورهای جستجوی مفهومی[3] در زمینه موارد مربوط به R های سه‌گانه باشند.

در فصل حاضر قصد داریم هر یک از منابع اطلاعات فوق را مورد بررسی قرار دهیم. پیش از وارد شدن به این موضوع، لازم است به یک مجموعه متمرکز از انواع منابع اطلاعات روش‌های جایگزین اشاره کرد. این مجموعه به درخواست سرویس دانش و علوم اتحادیه اروپا[4]، و طی مطالعه‌ای (۲۷۹) در رابطه با فهرستی از منابع موجود در جهان که موضوع Rهای سه‌گانه را پوشش داده بودند، تهیه گردید. مطالعه مذکور ارزیابی جامعی از تکنولوژی‌های موجود و منابع اطلاعات قابل دسترس، بعمل آورده و مشخص کرد که دانش روش‌های جایگزین تا زمان انجام این مطالعه تا چه میزان پیشرفت کرده و تا چه حد به اشتراک گذارده شده است. گزارش کامل نحوه انجام این مطالعه در منبع (۲۷۹) آمده است. فایل نهایی نتیجه این مطالعه که به صورت یک فایل اکسل می‌باشد از مسیر زیر قابل دسترس بوده و بررسی آن به تمام پژوهشگرانی که قصد استفاده از روش‌های جایگزین یا تحقیق در زمینه روش‌های جایگزین را دارند، توصیه می‌گردد:

https://bit.ly/2Nlfsp0

1 web search engines
2 meta-web
3 semantic
4 European Commission's Science and Knowledge Service

در این فایل، ۸۰۵ منبع اطلاعات مرتبط که تا زمان انجام مطالعه مذکور (سال ۲۰۱۷) به ارائه اطلاعات موثق در رابطه با Rهای سه‌گانه پرداخته بودند، فهرست شده است. در فهرست مذکور، اطلاعات موجود در این منابع، اینکه کدام یک از Rهای مربوط به Rهای سه‌گانه را پوشش می‌دهند، زبان منبع اطلاعات، کشوری که در آن قرار دارد، آدرس اینترنتی، روش دسترسی به این منبع اطلاعات، نوع فعالیت آن، دفعات به‌روزرسانی اطلاعات ارائه شده در آن، هدف از تشکیل آن، و سایر اطلاعات مرتبط ارائه گردیده است.

نشریات

با توجه به پیشرفت‌های روزافزون در روش‌های جایگزین و همچنین نیاز بسیار زیادی که در رابطه با کشف روشهای جایگزین جدید وجود دارد، شاید یکی از جنبه‌های ارزشمند تحقیق در برهه کنونی جهانی بتواند کشف و ارائه روش‌های جایگزین نوین یا اقدام در جهت اعتبارسنجی و استفاده از آن‌ها باشد. در این رابطه پژوهشگران می‌توانند از کتاب و ژورنال‌هایی که در ادامه ارائه می‌شود، به منظور یافتن مقالات مربوط به روش‌های جایگزین قبلی و نیز انتشار مقالاتی که خودشان در این رابطه نگاشته‌اند، استفاده نمایند (۲۷۷، ۲۸۰، ۲۸۱). ژورنال‌های ارائه شده از نوع داوری همتا بوده و در پایگاه‌های مهم نظیر مدلاین[1] و بیوسیس[2] نمایه شده‌اند.

کتاب روش‌های مهندسی زیستی[3]

در کتاب (۲۸۲) تکنولوژی‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی در مهندسی زیستی ارائه شده است. در این کتاب انواع روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی برای پیش‌بینی پاکسازی کبدی مواد شیمیایی در انسان، پیش‌بینی جذب مواد در بدن انسان، روش انجام

1 MEDLINE
2 BIOSIS
3 Methods in Bioengineering : Alternative Technologies to Animal Testing

تست‌های سمیت نورونی[1] با استفاده از سیستم‌های برون‌تنی، مدل التهاب عمومی انسان[2]، سمیت مواد شیمیایی برای چشم، پیش‌بینی احتمال مسمومیت مغز استخوان[3]، روش‌های تست مواد کاندید دارویی، روشی نوین برای ارزیابی میزان کارسینوژن بودن مواد غیر ژنوتوکسیک[4]، نحوه به کارگیری رویکرد عیارسنجی در ایجاد ارتباط بین داده‌های برون‌تنی و درون‌تنی در رابطه با موضوع سمیت تکاملی (مربوط به تکامل جنینی و رشد انسان پس از تولد)، کشت سلولی سه بعدی غدد رحمی سگ[5]، نشانگرهای قابل استفاده برای مدلهای پوست برون‌تنی[6]، روش‌های آزمون جذب مواد در بدن انسان، مدل سه بعدی از سد اپیتلیومی مسیر تنفسی انسان، مدل ارزیابی اصطلاک پیوندهای تیبیا[7] برای جایگزینی کامل مفصل زانو[8] ارائه شده است.

ژورنال‌های مرتبط با موضوع سم‌شناسی (توکسیکولوژی)

فهرست تعداد زیادی از ژورنال‌هایی که می‌توان روشهای سم‌شناسی برون‌تنی یا کامپیوتری را در آن‌ها به چاپ رساند، توسط وب‌سایت AltTox آورده شده است:

http://alttox.org/resource-center/journals

1 neurotoxicity tests
2 systemic inflammation in humans
3 potential drug myelotoxicity
4 screening tool for nongenotoxic carcinogenicity
5 three-dimensional cell culture of canine uterine glands
6 in vitro skin substitute
7 wear assessment of tibial insert
8 total knee replacement

ژورنال Alternatives to Animal Experimentation

ژورنال ALTEX متعلق به مرکز جایگزین‌های تست بر روی حیوانات در دانشگاه جان هاپکینز[1]، انجمن جایگزین‌های تست بر روی حیوانات اروپا[2] و چند ارگان جهانی دیگر مرتبط با روش‌های جایگزین حیوانات در امور علمی می‌باشد. هدف ALTEX انتشار نتایج تحقیقات در جهت توسعه و ترویج جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی بر پایه اصول Rهای سه‌گانه است (۲۸۱). نخستین جلد این ژورنال در سال ۱۹۸۴ میلادی منتشر شده است.

https://www.altex.org/index.php/altex

ژورنال Alternatives to Animal Testing and Experimentation

ژورنال AATEX متعلق به انجمن جایگزین‌های آزمایش بر روی حیوانات در ژاپن[3] می‌باشد که دربرگیرنده روش‌های جدید و نوآورانه در زمینه توسعه تکنیک‌های اعتبار سنجی، استفاده از روش‌های جایگزین مطالعات حیوانی، و آزمون مواد با استفاده از حیوانات می‌باشد (۲۸۱). نخستین شماره آن در سال ۱۹۹۰ میلادی منتشر گردید.

https://www.jstage.jst.go.jp/browse/aatex

1 Center for Alternatives to Animal Testing at the Johns Hopkins University
2 European Society for Alternatives to Animal Testing
3 Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments

ژورنال Alternatives to Laboratory Animals

ژورنال ATLA متعلق به بنیاد جایگزین‌های حیوانات در آزمایش‌های پزشکی[1] می‌باشد و از سال ۱۹۸۱ میلادی تا کنون به صورت ۶ بار در سال چاپ می‌شود. ژورنال مذکور به عنوان یک ژورنال علمی کلیدی در زمینه روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی به مدت بیش از ۳۰ سال فعال بوده است.

http://www.atla.org.uk

ژورنال Animal Law Review

این ژورنال که از سال ۱۹۹۴ میلادی شروع به کار کرده است، یکی از قدیمی‌ترین ژورنال‌های مربوط به مسائل حقوق حیوانات می‌باشد که موارد قانونی مرتبط با حیوانات را مورد بحث و بررسی قرار می‌دهد. در این ژورنال، مقالات، یادداشت‌ها، اظهار نظرها، مرور کتاب‌ها، و سایر نوشته‌های آکادمیک مفید برای استفاده حقوق‌دانان، افراد ذیربط در ارگان‌های دولتی و قانونی، انجمن‌های خیریه، قانونگذاران، دانشجویان و عموم افراد علاقه‌مند چاپ می‌شود.

https://law.lclark.edu/law_reviews/animal_law_review

1 Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME)

ژورنال Animal Science

ژورنـال متعلـق بـه انجمـن علـوم حیوانـات آمریـکا[1] بـوده کـه از سـال ۱۹۱۰ میـلادی تـا کنـون منتشـر شـده اسـت.

https://academic.oup.com/jas

ژورنال Animal Welfare Journal

ژورنـال متعلـق بـه فدراسـیون دانشـگاه‌ها بـرای رفـاه حیوانـات[2] بـوده و نخسـتین شـماره آن در سـال ۱۹۹۲ میـلادی بـه چـاپ رسـید.

https://www.ufaw.org.uk/the-ufaw-journal/animal-welfare

ژورنال Applied Animal Welfare Science

ژورنـال JAAWS متعلـق بـه دو ارگان انسـتیتو حیوانـات و جامعـه[3] و نیـز انجمـن جلوگیـری از حیـوان آزاری در آمریـکا[4] بـوده کـه نخسـتین شـماره آن در سـال ۱۹۹۸ میـلادی بـه چـاپ رسـید.

1 American Society of Animal Science (ASAS)
2 Universities Federation for Animal Welfare (UFAW)
3 Animals and Society Institute (ASI)
4 American Society for the Prevention of Cruelty to Animals (ASPCA)

https://www.animalsandsociety.org/human-animal-studies/jaaws/

ژورنال In Vitro Cellular–Developmental Biology–Animal

ژورنـال مذکـور مقـالات مرتبـط بـا تحقیقـات برون‌تنـی سـلولی، بافتـی، عضـوی، و تومـوری را منتشـر می‌کنـد. ایـن ژورنـال از سـال ۱۹۶۵ منتشـر شـده و تمرکـز اصلـی آن بـر انتشـار مقـالات مرتبـط بـا روش‌هـای جایگزیـن اسـتفاده از حیوانـات آزمایشـگاهی در علـوم وابسـته می‌باشـد.

https://www.springer.com/journal/11626

ژورنال Institute for Laboratory Animal Research

ژورنـال ILAR متعلـق بـه انسـتیتو تحقیقـات حیوانـات آزمایشـگاهی بـوده و توسـط دانشـگاه آکسـفورد منتشـر می‌گـردد. نخسـتین شـماره ایـن ژورنـال در سـال ۱۹۷۰ میـلادی منتشـر شـد.

https://academic.oup.com/ilarjournal

ژورنال Lab Animal

یکی از ژورنال‌های نیچر[1] متعلق به گروه انتشارات نیچر[2] می‌باشد که از سال ۱۹۸۲ میلادی تا کنون به چاپ می‌رسد.

https://www.nature.com/laban/

ژورنال Laboratory Animals

متعلق به موسسه حیوانات آزمایشگاهی[3] می‌باشد که نخستین شماره آن در سال ۱۹۶۷ میلادی به چاپ رسید. در بخشی از این ژورنال امکان انتشار و یافت مقالات مرتبط با روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد.

https://journals.sagepub.com/home/lan

ژورنال Toxicology and Applied Pharmacology

توسط انجمن سم‌شناسی (صفحه ۳۷۷ را ببینید) انتشار یافته و رویکرد آن در جهت تشویق انتشار مقالاتی است که در رابطه با روش‌های جایگزین حیوانات در پژوهش‌های سم‌شناسی نگاشته شده‌اند.

1 Nature Research Journal
2 Nature Publishing Group
3 Laboratory Animals Ltd

https://www.journals.elsevier.com/toxicology-and-applied-pharmacology

ژورنال Toxicology in Vitro

ژورنـال رسـمی انجمـن سم‌شناسـی برون‌تنـی اروپـا[1] بـوده که از سـال ۱۹۸۷ میـلادی منتشـر می‌شـود. در ایـن ژورنـال نتایـج پژوهش‌هـای اصیـل و مرورهای مرتبـط بـا اسـتفاده از تکنیک‌هـای برون‌تنـی بـرای تعییـن اثـرات سـمی مـواد شـیمیایی، آشکارسـازی مکانیـزم عملکـرد سـموم، و فعالیت‌هـای تحقیقاتـی مربوط بـه مبانـی سـلولی و مولکولـی سم‌شناسـی، منتشـر می‌شـود (۲۸۱).

https://www.journals.elsevier.com/toxicology-in-vitro

ژورنال Toxicology Methods

https://www.tandfonline.com/toc/itxm19/current

1 European Society of Toxicology in Vitro (ESTIV)

این ژورنال، مکانی برای ارائه تحقیقات مرور همتا شده در زمینه سم‌شناسی بوده و محلی برای اشتراک گذاری و ارزیابی نقادانه تمامی زوایای مربوط به ابداع روش‌ها و تجهیزات جدید سم‌شناسی، اعتبارسنجی و به کارگیری آن‌ها می‌باشد. ژورنال مذکور انواع مطالعات برون‌تنی؛ روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی؛ و تکنیک‌های سلولی، بیوشیمیایی، و مولکولی را منتشر می‌نماید (۲۸۱).

پایگاه‌های داده

هرچند میزان داده‌های منبع باز[1] در بوم‌شناسی و علوم تکاملی با سرعت بسیار زیادی در حال افزایش است، با این حال از این منبع غنی اطلاعات استفاده بسیار اندکی می‌شود. این در حالی است که با توجه به پیچیدگی بسیار زیاد مسائل بوم‌شناسی تکاملی[2]، استفاده از روش متاآنالیز برای حل این مسائل می‌تواند بسیار مفید واقع شود (فصل ۵ را ببینید). در مقاله‌ای که به این منظور تدوین شده است (۲۸۳) چارچوب جدیدی برای انجام مطالعات متاآنالیز بر روی مجموعه داده‌های منبع باز ارائه گردیده و منافع و برخی از محدودیت‌های این روش تحقیق مورد بحث قرار می‌گیرد. در این مقاله، نحوه به دست آوردن و انتخاب اطلاعات از مجموعه داده‌های منتشر شده[3] و نیز مقالات، ارائه گردیده است. مجموعه داده‌های منتشر شده را می‌توان از سایت‌های نظیر Dryad، Figshare، Zenodo یا نظایر آن‌ها به دست آورده یا از ضمائم[4] مقالات منتشر شده تهیه نمود. در منبع (۲۸۳) نحوه استفاده از موتورهای جستجوی ویژه (نظیر DataCite، BASE و DataONE) جهت بدست آوردن داده‌های فوق الذکر بیان شده است.

در ادامه برخی پایگاه‌های داده مرتبط با جایگزین‌های مطالعه بر روی حیوانات ارائه می‌گردند (۲۷۷، ۲۸۰). در این رابطه باید توجه داشت که جستجو در برخی از پایگاه‌های اطلاعات نظیر MEDLINE و AGRICOLA رایگان بوده، لیکن در مورد برخی دیگر (نظیر OVID یا

1 open source
2 evolutionary ecology
3 published (open) datasets
4 supplementary materials

EBSCOHost) با پرداخت یک بار حق عضویت می‌توان از مجموعه‌ای از پایگاه‌های اطلاعات ارائه شده در آنها به صورت نامحدود استفاده کرد. برخی دیگر از پایگاه‌های اطلاعات نیز نظیر ProQuest Dialog، نیاز به پرداخت حق اشتراک سالانه داشته و بدینوسیله دسترسی به صدها پایگاه اطلاعات دیگر از طریق آن‌ها فراهم می‌شود. البته باید توجه داشت که در این حالت نیز استفاده از برخی پایگاه‌های اطلاعات ثانویه ممکن است دارای هزینه‌ای باشد که با هر بار وارد شدن به آن پایگاه لازم است پرداخت شود (۲۸۴).

پایگاه داده AGRICOLA

مرجع AGRICOLA مخفف AGRICultural OnLine Access بوده و یک پایگاه داده مرجع‌شناسی می‌باشد که توسط کتابخانه ملی کشاورزی[1] سازمان کشاورزی ایالات متحده تولید شده است. در این پایگاه داده، مقالات مربوط به جایگزین‌های تحقیق بر روی حیوانات و سایر مسائل مربوط به رفاه حیوانات –نظیر حیوانات مزرعه– آورده شده است. این پایگاه داده، ژورنالهای اصلی مربوط به Rهای سه‌گانه نظیر Journal of Animal Science، ILAR Journal و Lab Animal را پوشش می‌دهد. موضوعات مورد پوشش آن عبارت از کشاورزی، بیوتکنولوژی، غذا و تغذیه، میکروبیولوژی، دامپزشکی، و علوم محیطی است.

https://agricola.nal.usda.gov/

1 National Agricultural Library

پایگاه داده AGRIS

پایگاه داده AGRIS یک پایگاه داده مرجع‌شناسی بوده و نام کامل آن Agricultural Sciences and Technology Information است. این پایگاه داده توسط سازمان غذا و کشاورزی سازمان ملل متحد (فائو) [1] تهیه شده است. پایگاه مذکور محل همکاری‌های بین‌المللی کشورهای مختلف جهان می‌باشد و در آن ۲۴۰ مرکز ملی، بین‌المللی و بین‌حکومتی همکاری دارند. این پایگاه داده دسترسی به مجموعه عظیمی از اسناد جهانی در رابطه با زوایای مختلف علوم کشاورزی، دامپروری، و تکنولوژی‌های مربوط به آن‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد. این پایگاه همچنین شامل اسناد علمی خاکستری [2] است که از طریق کانال‌های انتشار معمول و ژورنال‌های متداول قابل دسترسی نیستند. موضوعات تحت پوشش این پایگاه داده شامل کشاورزی، دامپزشکی، رفاه حیوانات، جنگلداری، شیلات، محیط زیست، تغذیه، و علوم غذایی است.

http://agris.fao.org

پایگاه داده ALTBIB

پایگاه داده مرجع‌شناسی ALTBIB توسط سرویس اطلاعات ویژه کتابخانه ملی پزشکی [3] تهیه شده است. نام کامل این پایگاه داده Bibliography on Alternatives to the Use of Live Vertebrates in Biomedical Research and Testing می‌باشد. این پایگاه داده تا سال ۲۰۰۰ میلادی آپدیت شده است. در این پایگاه داده می‌توان با استفاده از کلمات کلیدی تعیین شده توسط کاربر یا ۱۵ موضوع که از قبل توسط سازندگان وب‌سایت تعیین

1 Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO
2 Grey Literature
3 Specialized Information Services (SIS) of the National Library of Medicine

شـده‌اند، جسـتجو در زمینـه جایگزین‌هـای اسـتفاده از مهـره‌داران زنـده در تحقیقـات زیسـت پزشـکی و تسـت مـواد را انجـام داد. موضوعـات تحـت پوشـش ایـن پایـگاه عبارتنـد از جایگزین‌هـای آزمایـش بـر روی حیوانـات در تحقیقـات زیسـت پزشـکی و سم‌شناسـی.

http://toxnet.nlm.nih.gov/altbib.html

در صفحـه اول ایـن وب‌سـایت قسـمتی وجـود دارد کـه می‌تـوان نـوع آزمـون مـورد نظـر یـا کلیـد واژه‌هـای پژوهـش را در آن وارد کـرده و جسـتجو را انجـام داد. نحـوه جسـتجوی ایـن وب‌سـایت بـه نحـوی اسـت کـه کلیـد واژه‌هـای مـورد نظـر را در قالـب روش‌هـای جایگزیـن ارائـه شـده در مقـالات PubMed و MedLine جسـتجو می‌نمایـد. همچنیـن چنـد گزینـه دیگـر در زیـر کادر جسـتجو وجـود دارد کـه بـا کمـک آن‌هـا می‌تـوان بـازه زمانـی جسـتجو، کلیـد واژه‌هـای مـورد نظـر در موضـوع اصلـی جسـتجو، یـا محـل جسـتجو را تعییـن نمـود. بـا کلیـک کـردن بـر روی گزینـه View/Edit PubMed Search Strategy، می‌تـوان بـه صفحـه‌ای رفـت کـه اسـتراتژی جسـتجو را نشـان داده و ضمنـاً می‌تـوان در اینجـا اسـتراتژی مذکـور را بـه نحـو دلخـواه تغییـر داد. در مـواردی کـه از ایـن جسـتجوگر بـرای انجـام کار پژوهشـی یـا نوشـتن پروپـوزال اسـتفاده می‌شـود، بهتـر اسـت اسـتراتژی مـورد اسـتفاده بـرای جسـتجو را ذخیـره کـرده و در صـورت لـزوم در هنـگام انتشـار نتایـج یـا ارائـه پروپـوزال ارائـه داد.

پایگاه داده AnimAlt–ZEBET

یـک پایـگاه داده ارزش افـزوده بـوده کـه توسـط مرکـز ثبـت اسـناد و ارزیابی جایگزین‌هـای آزمایـش بـر روی حیوانـات[1] مربـوط بـه انسـتیتو فـدرال ارزیابـی

1 Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments (ZEBET)

خطـر در آلمـان[1] تهیـه شـده اسـت. در ایـن پایـگاه داده، گزارش‌هـای مرتبـط بـا روش‌هـای جایگزیـن حیوانـات در امـور علمـی ارائـه می‌گـردد. گزارش‌هـای مذکـور حـاوی ارزیابـی علمـی روش‌هـای جایگزیـن جدیـد توسـط متخصصیـن ZEBET می‌باشـد. روش‌هـای جایگزیـن مذکـور بـر اسـاس میـزان بـرآورده کـردن اصـول Rهـای سـه‌گانه ارزیابـی می‌شـود. از بیـن روش‌هـای موجـود فقـط آن روش‌هایـی در ایـن پایـگاه ثبـت می‌گردنـد کـه حداقـل یکـی از مـوارد Rهـای سـه‌گانه را بـرآورده نماینـد. لـذا بایـد توجـه داشـت کـه برخـی روش‌هـای ارائـه شـده در ایـن پایـگاه ممکـن اسـت جـزو روش‌هـای جایگزیـن مطلـق (فصـل ۱ را ببینیـد) نباشـند. عـلاوه بـر ایـن، میـزان توسـعه روش و میـزان پذیـرش آن از نظـر علمـی یـا نظارتـی (مربـوط بـه ارگان‌هـای قانونگـذاری) ارزیابـی شـده و ثبـت می‌گـردد. موضوعـات تحـت پوشـش در ایـن پایـگاه شـامل جایگزین‌هـای آزمایـش بـر روی حیوانـات در شـاخه زیسـت پزشـکی و علـوم مرتبـط می‌باشـد.

https://bit.ly/2P2hw7X

پایگاه داده CAB Abstracts و CAB Direct

تهیـه شـده توسـط CAB Abstracts، یـک پایـگاه داده مرجع‌شناسـی اسـت کـه حـاوی نزدیـک بـه ۱۳ میلیـون سـند علمـی می‌باشـد. پایـگاه داده CAB Direct امـکان دسترسـی بـه تمـام زیرمجموعه‌هـای پایـگاه داده CABI را فراهـم می‌نمایـد. بخـش اصلـی ایـن پایـگاه داده در رابطـه بـا مسـائل مربـوط بـه کشـاورزی، دامپـروری، و دامپزشـکی می‌باشـد. موضوعـات تحـت پوشـش ایـن پایـگاه داده عبارتنـد از: کشـاورزی، دامپزشـکی، علـوم محیطـی، پزشـکی، غـذا و تغذیـه، توریسـم و امـور تفریحـی، میکروبیولـوژی و انگل‌شناسـی، علـوم گیاهـی، علـوم جنگلـداری، و بیوتکنولـوژی. ایـن پایـگاه داده امـکان دسترسـی بـه آخریـن تحقیقـات در شـاخه‌های مزبـور را ممکـن می‌سـازد.

1 Federal Institute for Risk Assessment

https://www.cabi.org/products-and-services/publishing-product/online-resources/

پایگاه داده DB–ALM (آزمایشگاه مرجع اروپا)

سرویس پایگاه داده در رابطه با روش‌های جایگزین آزمایش بر روی حیوانات (DB–ALM)[1] توسط مرکز تحقیقات مشترک اتحادیه اروپا[2] تهیه شده و در کنار آزمایشگاه مرجع اتحادیه اروپا در رابطه با روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی[3] نقش مهمی در تغییر روش کار پژوهشگران، شرکت‌ها و ارگان‌های نظارتی در بالاترین سطوح قانونگذاری دارد.

این پایگاه داده همچنین حاوی یکی از بهترین منابع آموزش جستجوی روش‌های جایگزین (۲۷۷، ۲۸۰، ۲۸۵) می‌باشد که بخش‌هایی از آن در کتاب حاضر نیز استفاده شده است. پایگاه داده مذکور از نوع «پایگاه داده با ارزش افزوده» می‌باشد که واجد اطلاعات مربوط به روش‌های انجام تحقیقات برون‌تنی است. اطلاعات مزبور توسط متخصصین ذیربط در قالب پروتکل‌های دقیق نگارش شده است.

در پروتکل‌های مذکور، جزئیات مربوط به میزان توسعه روش، وضعیت اعتبار سنجی آن، و میزان پذیرش این روش توسط ارگانهای نظارتی، بر پایه مرور وسیع مقالات علمی ارائه گردیده است. موضوعات تحت پوشش این پایگاه عبارت است از روش‌های جایگزین آزمایش بر روی حیوانات با تمرکز بر تکنیک‌های برون‌تنی به منظور انجام ارزیابی‌های سم‌شناسی.

1 Database Service on Alternative Methods to Animal Experimentation
2 European Commission Joint Research Centre
3 EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing

http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu

پس از وارد شدن به این وب‌سایت می‌توان در منوی بالایی به طیف وسیعی از اطلاعات –نظیر انواع مختلف روش‌های جایگزین، فهرست مواد شیمیایی، و روش‌های جایگزین مناسب برای آزمون هر نوع ماده شیمیایی– دست یافت.

پایگاه داده EMBASE

این پایگاه داده از نوع پایگاه داده مرجع‌شناسی بوده و توسط بنیاد الزویر[1] تهیه شده است. در پایگاه داده مذکور، طیف وسیعی از اطلاعات زیست‌پزشکی با پوشش وسیع در رابطه با تحقیقات دارویی و صنعت داروسازی ارائه شده است. در این پایگاه داده فقط مقالات ژورنال‌های «مرور همتا» نمایه می‌گردد. در بین ژورنال‌های مذکور، شماری از ژورنال‌های مربوط به روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی نیز وجود دارد.

همچنین برخی ژورنال‌های دیگر که به طور ویژه موضوعات مربوط به Rهای سه‌گانه را پوشش می‌دهند، از طریق این پایگاه داده قابل جستجو می‌باشند. موضوعات تحت پوشش در این پایگاه شامل زیست پزشکی، تحقیقات دارویی، فارماکولوژی، صنعت داروسازی[2]، داروشناسی[3]، سم‌شناسی پزشکی، تحقیقات زیست‌شناسی پایه، مدیریت و سیاستگذاری بهداشت، بهداشت محیط، بهداشت شغلی، مهندسی زیست پزشکی، و ابزارهای زیست پزشکی می‌باشد.

1 Elsevier
2 pharmaceutics
3 pharmacy

http://www.embase.com/info

پایگاه داده MedLine[1]

مدلاین یک پایگاه داده مرجع‌شناسی است که توسط کتابخانه ملی پزشکی در انستیتو ملی سلامت[2] ایالات متحده تهیه شده است. در این پایگاه داده موضوعات زیست پزشکی بر پایه استاندارد مِش[3] دسته‌بندی شده‌اند. در این پایگاه داده، طیف وسیعی از ژورنال‌های مربوط به روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات در امور علمی نمایه شده‌اند. موضوعات تحت پوشش این پایگاه شامل موضوعات زیست پزشکی، روانشناسی، بهداشت عمومی و محیط زیست، بیولوژی مولکولی، اخلاق زیستی، فارماکولوژی دامپزشکی، و طب مکمل[4] می‌باشد.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

پایگاه داده NORECOPA

یک پایگاه داده از نوع ارزش افزوده می‌باشد که توسط واحد حیوانات آزمایشگاهیِ دانشکده دامپزشکی نروژ تهیه شده است. پایگاه داده مذکور که قبلاً با عنوان NORINA نامیده می‌شد، اطلاعات مربوط

1 Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, or MEDLARS Online)
2 National Library of Medicine at National Institutes of Health
3 Medical Subject Headings (MeSH®)
4 complementary medicine

بـه محصـولات و روش‌هایـی را ارائـه می‌نمایـد کـه بـه جـای حیوانـات در آموزش‌هـای تئـوری و عملـی و نیـز پژوهـش قابـل اسـتفاده هسـتند (۲۸۱). روش‌هـای جایگزیـن مذکـور در تمـام مقاطـع تحصیلـی از دبسـتان تـا دانشـگاه دسـته‌بندی گردیده‌انـد و بیـش از ۲۵۰۰ روش جایگزیـن در قالـب بیـش از ۳۰ نـوع مختلـف –نظیـر مدل‌هـای سـه بعـدی، نـرم افزارهـای کامپیوتـری تعاملـی، فیلم‌هـا، کلیپ‌هـای صوتـی، و نظایـر آن– دسـته‌بندی شـده‌اند. انـواع زمینه‌هـای تحصیلـی نظیـر فارماکولـوژی، فیزیولـوژی، آناتومـی و جراحـی در ایـن پایـگاه داده پوشـش داده شـده اسـت. همچنیـن لینـک مرتبـط بـا سـازندگان محصـولات در ایـن پایـگاه داده قـرار داده شـده و اطلاعـات تمـاس تولیـد کننـدگان هـر محصـول ارائـه گردیـده اسـت.

https://norecopa.no/

اطلاعـات پایـگاه داده مذکـور بـه واسـطه پایـگاه داده TextBase (کـه درون پایـگاه داده Norecopa) وجـود دارد، تکمیـل می‌گـردد. پایـگاه داده TextBase حـاوی بیـش از ۱۷۰۰ کتـاب مرجـع در رابطـه بـا علـوم حیوانـات آزمایشـگاهی می‌باشـد و از طریـق آدرس زیـر قابـل دسـترس اسـت:

https://norecopa.no/textbase-database

پایگاه داده ScienceDirect

یک پایگاه داده مرجع‌شناسی است که توسط انتشارات الزویر تهیه شده است. در این پایگاه داده امکان جستجوی بین رشته‌ای وسیع مطالب علمی وجود دارد و ژورنال‌های با فاکتور تأثیرگذاری بسیار بالا (نظیر لنست[1] و سل[2]) در این پایگاه داده نمایه می‌شوند. یکی از مزایای پایگاه داده مذکور این است که مقالات پذیرفته شده را بلافاصله در قالب آنلاین و به عنوان «مقاله در نوبت چاپ»[3] در دسترس مخاطبان قرار می‌دهد؛ لذا پیشرفت‌های علمی به نحوی سریع‌تر در دسترس همگان قرار می‌گیرد. پس از چاپ مقاله نیز، نسخه نهایی آن به صورت متن کامل در دسترس قرار دارد.

ارائه اطلاعات به کاربران در این پایگاه داده بر پایه تکنولوژی جستجوی مفهومی صورت می‌گیرد. در این پایگاه داده امکان دسترسی به ژورنال‌ها و کتاب‌های مرتبط با موضوع Rهای سه‌گانه و روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد. سایر موضوعات تحت پوشش این پایگاه داده شامل فیزیک و علوم مهندسی، کشاورزی، بیوشیمی، زیست‌شناسی، پزشکی، فارماکولوژی، سم‌شناسی، صنایع دارویی، بهداشت، علوم اجتماعی، و انسان‌شناسی می‌باشد.

https://www.sciencedirect.com/

پایگاه داده SciSearch

یک پایگاه داده مرجع‌شناسی است که توسط کلاریویت آنالیتیکز[4] تهیه شده است. در این پایگاه داده امکان جستجوی بین رشته‌ای جامع و وسیع –شامل جستجوی منابعی که در هر مقاله رفرنس شده[5] و نیز

1 Lancet
2 Cell
3 articles in press
4 Clarivate Analytics
5 cited references

ارجاعاتی که به هر مقاله داده شده است- وجود دارد. در این پایگاه داده، محتوای مربوط به بیش از ۱۵۰ رشته علمی مختلف نمایه شده‌اند. انتخاب ژورنال‌هایی که در این پایگاه نمایه می‌شوند بر پایه استانداردهای انتشار آن‌ها، محتوای ادیتوریال، و اطلاعات مربوط به ارجاع به مقالات ژورنال‌ها تعیین می‌گردد. در این پایگاه داده، ژورنال‌های مرتبط با روش‌های جایگزین حیوانات و موضوعات مربوط به Rهای سه‌گانه نمایه شده‌اند. همچنین موضوعات علوم کاربردی و تکنولوژی، زیست پزشکی، فیزیک، کشاورزی، زیست‌شناسی، پزشکی، و علوم محیطی از طریق این پایگاه قابل دسترس هستند. برای دسترسی به SciSearch می‌توان از مسیر زیر اقدام نمود:

http://www.stn-international.com/stn_home.html

پایگاه داده ToxNet و PubChem

در حال حاضر وب‌سایت ToxNet محلی برای جستجوی پایگاه‌های داده در رابطه با اطلاعات سم‌شناسی، مواد شیمیایی خطرناک، بهداشت محیط، و مسمومیت‌ها می‌باشد.

https://toxnet.nlm.nih.gov

وب سایت ToxNet از اواسط دسامبر سال ۲۰۱۹ میلادی به طور کامل به PubChem منتقل شده و از مسیر زیر در دسترس می‌باشد.

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

سایت PubChem بزرگترین مجموعه اطلاعات مواد شیمیایی در جهان می‌باشد که به صورت رایگان در دسترس همه کاربران قرار دارد. در این پایگاه می‌توان مواد شیمیایی را با استفاده از نام، فرمول مولکولی، ساختار، و سایر ویژگی‌های مرتبط با آن‌ها جستجو کرد. سپس می‌توان فهرست کاملی از مشخصه‌های فیزیکی و شیمیایی این مواد، فعالیت‌های بیولوژیک، ایمنی، اطلاعات سم‌شناسی، و کلیه پتنت‌های اختراعات مربوط به این مواد و مقالاتی که در رابطه با آن‌ها نوشته شده است، را به دست آورد. این پایگاه دائماً در حال به روز رسانی بوده و اطلاعات آن افزایش می‌یابد.

تا زمان نگارش کتاب حاضر، پایگاه مذکور به ۶۹۷ منبع اطلاعات مواد شیمیایی مرتبط بوده و جستجوهای مورد نظر کاربران را در بین این منابع به انجام می‌رساند. بر این اساس در حال حاضر اطلاعات مربوط به ۲۳۶ میلیون ماده شیمیایی[1] و ۹۷ میلیون ترکیبات شیمیایی[2] مختلف از طریق این پایگاه قابل دسترسی و جستجو می‌باشد. برخی پایگاه‌های داده مهم نظیر «سیستم اطلاعات مربوط به تحقیقات در زمینه سرطان‌زایی مواد شیمیایی»[3]، ChemIDplus، و GENE–TOX از طریق پایگاه PubChem قابل جستجو هستند.

1 substances
2 compounds
3 Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)

برای دسترسی به سایر پایگاه‌های داده مرتبط نظیر «سیستم متمرکز اطلاعات مربوط به خطرات مواد شیمیایی (IRIS)»[1] که هنوز توسط PubChem در دسترس نیستند، می‌توان مستقیماً به سایت آن پایگاه‌های داده مراجعه نمود. برای مثال در مورد IRIS:

https://www.epa.gov/iris

پایگاه داده PROSPERO

پایگاه داده PROSPERO یک پایگاه بین‌المللی برای ثبت مطالعات مرور نظام‌مند مورد نظر برای انجام در زمینه بهداشت و مراقبت‌های اجتماعی، رفاه اجتماعی، بهداشت اجتماعی، آموزش، جرایم، مسائل قضایی، و توسعه بین‌الملل (در مواردی که نتایج این مطالعات با موضوع «بهداشت» ارتباط پیدا کند) می‌باشد. در این دیتابیس ویژگی‌های اصلی پروتکل‌های مرور نظام‌مند قبلی ثبت شده و به صورت دائمی نگهداری می‌شوند تا مطالعات بعدی بتوانند از آن‌ها استفاده نمایند.

هدف PROSPERO این است که فهرستی جامع از مطالعات مرور نظام‌مند ثبت شده ایجاد کند، تا از انجام موارد تکراری پیشگیری شود. همچنین به دلیل اینکه پروتکل پژوهش از ابتدای کار ثبت می‌شود، می‌توان گزارش نهایی را بر اساس این پروتکل ثبت شده (آنچه که قرار بود انجام شود) مقایسه کرده و بدین ترتیب از بروز سوگیری در حین تحقیق یا در زمان گزارش موارد مرور نظام‌مند، جلوگیری نمود.

1 The Integrated Risk Information System

https://www.crd.york.ac.uk/prospero

برای اطلاعات بیشتر در رابطه با مطالعات مرور نظام‌مند به فصل پنجم مراجعه نمایید.

پایگاه داده SYRCLE

مشابه با پایگاه داده PROSPERO، در مورد مطالعات مرور نظام‌مند که در رابطه با داده‌های حاصل از حیوانات (مثلاً تحقیقات دامپزشکی) صورت می‌گیرد، می‌توان پروتکل مربوطه را در پایگاه مرکز SYRCLE (قسمت «protocols») به آدرس ذیل ثبت نمود. از همین مسیر همچنین می‌توان پروتکل‌های ثبت شده قبلی را بدست آورده و از آن‌ها برای طراحی مطالعات مشابه استفاده کرد:

www.umcn.nl/SYRCLE

مخازن داده‌ها[1]

مخازن داده‌ها، امکان به اشتراک گذاری داده‌های خام، و تمام یا قسمتی از مقالات و کتب علمی را فراهم می‌نمایند. برخی مخازن داده‌ها عبارتند از:

1 data repositories

Dryad

مخـزن دیجیتـال Dryad[1] محلـی بـرای بـه اشـتراک گـذاری انـواع داده‌هـای پژوهشـی می‌باشـد و امـکان دسترسـی بـه ایـن داده‌هـا و ارجـاع سـایر پژوهش‌هـا بـه آن‌هـا را بـه صـورت رایـگان فراهـم می‌سـازد. سـایت Dryad در ابتـدا توسـط گروهـی از ژورنال‌هـای عمـده و انجمن‌هـای علمـی در رشـته‌های مختلـف تشـکیل شـد تـا یـک رویکـرد یکسـان در رابطـه بـا آرشـیو و نگهـداری داده‌هـای علمـی[2] را فراهـم آورد. هـدف دیگـر Dryad ایـن اسـت کـه داده‌هـای پژوهش‌هـا را بـه طـور رایـگان در دسـترس همـه پژوهشـگران قـرار دهـد تـا بـا اسـتفاده مجـدد از ایـن داده‌هـا بتواننـد بـه تولیـد دانـش جدیـد اقـدام کننـد. در کنـار بـه اشـتراک‌گذاری داده‌هـا، ایـن مخـزن دیجیتـال توسـط افـراد متخصـص در رشـته‌های مختلـف علـوم سرپرسـتی می‌شـود تـا اطمینـان حاصـل گـردد کـه داده‌هـای ارائـه شـده در آن قابـل اسـتفاده می‌باشـند.

بـا جسـتجو و یافتـن پژوهـش مـورد نظـر در وب‌سـایت Dryad می‌تـوان بـه مجموعـه داده‌هـای آن دسترسـی پیـدا کـرد. در کنـار داده‌هـای اصلـی پژوهـش، یـک متـن خلاصـه در رابطـه بـا اینکـه پژوهـش مذکـور چگونـه اجـرا شـده و بـه چـه نتایجـی رسـیده اسـت، ارائـه گردیـده و ضمنـاً راهنمـای نحـوه ارجـاع علمـی بـه داده‌هـای مـورد اسـتفاده ارائـه شـده اسـت.

https://datadryad.org

Figshare

سـایت Figshare بـه عنـوان یـک وب‌سـایت مخـزن محسـوب شـده کـه کاربـران می‌تواننـد نتایـج تحقیقـات خـود را در آنجـا قـرار دهنـد. اسـناد قـرار داده شـده بـه نحـوی اسـت کـه توسـط سـایر محققیـن قابـل یافتـن، ارجـاع دادن، و

1 Dryad Digital Repository
2 joint data archiving policy

بـه اشـتراک‌گذاری می‌باشـد. در ایـن وب‌سـایت می‌تـوان نتایـج تحقیقـات را در قالـب بسـیاری از انـواع فایل‌هـای ممکـن منتشـر کـرد. فایل‌هـای مذکـور ممکـن اسـت مثـلاً یـک پوسـتر یـا مقالـه کنفرانـس بـوده یـا مجموعـه اطلاعات یـا کدهـای برنامـه نویسـی را شـامل شـود. آنچـه کـه در ایـن وب‌سـایت مهـم اسـت ایـن اسـت کـه مالکیـت تمـام داده‌هـا متعلـق بـه افـرادی اسـت کـه آن‌هـا را در آنجـا قـرار می‌دهنـد. همچنیـن ایـن افـراد می‌تواننـد مجـوز دسترسـی بـه ایـن اطلاعـات را بـرای دیگـران تعییـن کننـد، و بـه واسـطه دسترسـی دیگـران بـه اطلاعـات مذکـور، از امتیـازات پژوهشـی (نظیـر افزایـش ارجـاع بـه مقـالات خـود) بهره‌منـد شـوند. از طـرف دیگـر بـه عنـوان پژوهشـگر یـا نویسـنده یـک مقالـه می‌تـوان وارد سـایت مذکـور شـده و از طریـق دایرکتـوری ایـن وب‌سـایت بـه انـواع رشـته‌های علـوم کـه توسـط سـایت مذکـور پوشـش داده می‌شـوند، وارد گردیـده و در هـر رشـته بـه طیـف وسـیعی از داده‌هـای موجـود کـه از مقالات منتشـر شـده اسـتخراج گردیده‌انـد، دسترسـی پیـدا کـرد. اسـتفاده از وب‌سـایت مذکـور نـه تنهـا بـه بهتـر دیـده شـدن کارهـای علمـی نویسـندگان کمـک می‌کنـد، بلکـه موجـب تسـهیل در دسترسـی دیگـر پژوهشـگران بـه اطلاعـات علمـی می‌گـردد.

https://figshare.com/

Zenodo

وب‌سـایت Zenodo بـا هـدف فراهـم آوردن اطلاعـات علمـی بـرای تمامـی پژوهشـگران جهـان و در هـر رشـته علمـی فراهـم شـده اسـت. در ایـن پایـگاه می‌تـوان محتـوای علمـی قابـل اشـتراک گـذاری را در دسـترس سـایر پژوهشـگران قـرار داد. در رابطـه بـا پایـگاه مذکـور و سـایر مخـازن داده‌هـای علمـی بایـد توجـه داشـت کـه موضوعـات مربـوط بـه حقـوق نشـر (مثـلاً کپـی رایـت) در رابطـه بـا اسـنادی کـه بـه اشـتراک گـذارده می‌شـود –مطابـق دسـتورات وب‌سـایت مربوطـه– می‌بایـد رعایـت گـردد.

در پایگاه Zenodo می‌توان سایر داده‌های به دست آمده از تحقیق که از طریق مقاله قادر به اشتراک گذاری نیستند را در دسترس پژوهشگران قرار داد. به این ترتیب جزئیات بیشتری از پژوهش دیده شده و تمام داده‌های حاصل از آن که به دلایل مختلف –نظیر محدودیت تعداد صفحات ژورنال‌ها– قادر به اشتراک‌گذاری از طریق مقاله نبودند، را می‌توان در اختیار پژوهشگران قرار داد. این امر نه تنها به پیشرفت سریع‌تر علم و اطلاع‌رسانی بهتر در رابطه با کارهای انجام شده کمک می‌کند، بلکه از طرف دیگر این امکان را برای نویسندگان علمی فراهم می‌آورد تا ارجاعات بیشتری به پژوهش‌های خود دریافت نمایند.

https://zenodo.org

سایر پایگاه‌ها

سایر پایگاه‌های داده‌های پژوهشی که از طریق اینترنت قابل دسترسی می‌باشند عبارتند از (۲۸۳):

Europe PMC: https://europepmc.org/

DataCite: https://datacite.org/

OpenAIRE: https://www.openaire.eu

ScienceResearch: https://www.scienceresearchlibrary.com/

Web of Science Data Citation Index (DCI): https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/webofscience-data-citation-index

SciELO: https://scielo.org/en/

DLI service: https://www.openaire.eu/dliservice

DataMed: https://datamed.org

فرا پایگاه داده

سه فرا پایگاه داده مهم عبارت از PubMed، Scopus و Web of Science می‌باشند که در ادامه توضیحاتی در رابطه با آن‌ها ارائه می‌شود (۲۷۷، ۲۸۰):

PubMed

روش کار با پایگاه اطلاعات علمی پاب‌مد در وب‌سایت زیر آورده شده است. مطالب ارائه شده در قالب فیلم‌های آموزشی، کلاس‌ها، و همچنین دست‌نوشته‌های مختلف ارائه گردیده است. برای بهترین استفاده از این پایگاه اطلاعات علمی مراجعه به آموزش‌های مذکور توصیه می‌گردد:

https://learn.nlm.nih.gov/documentation/training-packets/T0042010P

در پاب‌مد سرویس‌هایی نظیر دسترسی به سایر پایگاه‌های داده بیولوژی مولکولی، مطالعات بالینی، جستجوی پایگاه داده مِش (MeSH) و انواع فیلترهای جستجو، ارائه شده است. موضوعات تحت پوشش پاب مد عمدتاً عبارتند از علوم زیستی، پزشکی، و علوم فیزیکی. در رابطه با تفاوت بین پایگاه‌های داده پاب‌مد و مدلاین، باید توجه داشت که پاب‌مد در حقیقت یک واسط کاربری برای جستجوی پایگاه داده مدلاین می‌باشد. در عین حال پایگاه پاب‌مد دارای برخی محتوای زیست پزشکی اضافه بر مدلاین نیز می‌باشد. لذا در صورتی که هدف این باشد که صرفاً پایگاه داده مدلاین مورد جستجو قرار گیرد بهتر است از Ovid Medline استفاده شود تا بتوان کنترل بیشتری بر محتوای جستجو شده داشت:

https://www.ovid.com/product-details.901.html

از طریق پایگاه داده پاپ‌مد می‌توان به مقالات منتشر شده در پاب‌مد سنترال (PMC)[1] نیز دسترسی پیدا کرد. در مخزن پاب‌مد سنترال، متن کامل و رایگان مقالات به صورت منابع با دسترسی آزاد موجود می‌باشد. همچنین مقالاتی که هنوز نمایه نشده‌اند و نیز مقالاتی که پیش از انتشار در ژورنال‌ها به صورت دیجیتالی منتشر می‌گردند، از طریق پاب‌مد سنترال قابل دسترس می‌باشند. برای جستجوی مستقیم در پاب‌مد سنترال می‌توان از مسیر زیر استفاده کرد:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/

1 PubMed Central

البته روش اخیر زمانی کاربرد دارد که شما جستجوی ویژه در رابطه با یک موضوع اختصاصی را مد نظر داشته باشید که در این صورت، با استفاده از پایگاه داده مدلاین می‌توان به نتایج بسیار دقیق و متناسب با موضوع مورد جستجو دست یافت. با این حال باید توجه داشت که پاب‌مد، رابط کاربری آسان‌تری داشته و محتوای اسناد آن بیش از مدلاین می‌باشد. لذا بر اساس موارد ذکر شده، باید توجه داشت که یک جستجوی مشابه در هر یک از پایگاه‌های داده پاب‌مد و مدلاین ممکن است به نتایجی که تا حدودی با یکدیگر تفاوت دارند، منجر گردد.

Scopus

تهیه شده توسط الزویر و یک پایگاه داده واجد مقالات منتشر شده در زمینه‌های پزشکی، فنی، فیزیک، و علوم اجتماعی می‌باشد. ویژگی اسکوپوس این است که پوشش ژورنال‌های آن در سطح جهانی بوده و شامل انتشارات به زبانهای غیر انگلیسی – به شرط آنکه خلاصه مقاله انگلیسی فراهم شود– نیز می‌باشد. باید توجه داشت که پایگاه داده اسکوپوس دارای صد در صد همپوشانی با MEDLINE و EMBASE بوده و ۶۵ درصد همپوشانی با BIOSIS دارد.

https://www.scopus.com/home.uri

Web of Science

فرا پایگاه داده تهیه شده توسط کلاریوت آنالیتیکز که ارائه‌کننده خدمات دسترسی به اطلاعات فعلی و گذشته‌نگر از ژورنال‌های با فاکتور اثرگذاری بالا و پوشش جهانی می‌باشد. از طریق سرویس مذکور کاربران

می‌توانند به محتوای علمی بین رشته‌ای تا سال ۱۹۰۰ میلادی دسترسی داشته باشند. پایگاه داده شیمی موجود در آن نیز امکان دسترسی به ترکیبات مواد شیمیایی و واکنش‌های آن‌ها را فراهم می‌سازد. موضوعات تحت پوشش این فرا پایگاه داده شامل علوم زیستی، زیست پزشکی، علوم فیزیکی، علوم اجتماعی، هنر، و انسان‌شناسی می‌باشد.

www.webofknowledge.com

میزبانهای پایگاه داده

در ادامه چند میزبان پایگاه داده در علوم زیستی که پایگاه‌های داده مربوط به روش‌های جایگزین را نیز پوشش می‌دهند، ارائه شده است (۲۷۷، ۲۸۰):

DIMDI

این میزبان پایگاه داده توسط انستیتو اسناد و اطلاعات پزشکی آلمان[1] تهیه شده است. از طریق آن می‌توان به اطلاعات جامع در رابطه با علوم پزشکی و سایر رشته‌های مرتبط دسترسی پیدا کرد. موضوعات تحت پوشش این میزبان پایگاه داده عبارتند از پزشکی، فارماکولوژی، سم‌شناسی، بیوتکنولوژی و مهندسی ژنتیک، ابزار پزشکی، دامپزشکی، تکنولوژی، و بهداشت.

https://www.dimdi.de/dynamic/en/homepage/index.html

1 German Institute of Medical Documentation and Information

Ovid Technologies

تهیه شده توسط والترز کلاور[1] یک میزبان پایگاه داده بین‌رشته‌ای بوده که رشته‌های علوم طبیعی، علوم زیست پزشکی، اطلاعات فنی، هنر، و ادبیات را پوشش می‌دهد. موضوعات نمایه شده در این میزبان پایگاه داده عبارتند از: کشاورزی، بیوشیمی، بیوفیزیک، زیست‌شناسی، شیمی رفتاری[2]، زیست پزشکی، فارماکولوژی، سم‌شناسی، دامپزشکی، جانورشناسی، تکنولوژی هنر، و ادبیات.

https://www.ovid.com/

ProQuest Dialog

این میزبان پایگاه داده توسط شرکت پروکوئست[3] تهیه شده است. در این محل، مطالب علمی بین رشته‌ای در رابطه با رشته‌های بازرگانی، فنی، و اطلاعات زیست پزشکی فراهم شده است. همچنین اطلاعاتی که با موضوع Rهای سه‌گانه در ارتباط می‌باشند، از طریق این میزبان پایگاه داده قابل دسترس هستند. موضوعات تحت پوشش این سایت عبارت است از: زیست پزشکی، صنایع دارویی، کشاورزی، شیمی، علوم اجتماعی، قانونگذاری و حکومت، محیط زیست و انرژی، تکنولوژی، اخبار و رسانه‌ها، بازرگانی و اقتصاد.

https://www.proquest.com/
products-services/ProQuest-Dialog.html

1 Wolters Kluwer
2 behavioural chemistry
3 ProQuest

STN International

وب‌سایت مذکور توسط شبکه اطلاعات فنی و علمی[1] تهیه شده و مطالب مربوط به علوم زیستی پزشکی، علوم کاربردی، و اطلاعات مربوط به ثبت اختراعات[2] را در دسترس قرار می‌دهد. موضوعات تحت پوشش این وب‌سایت شامل شیمی، فیزیک، دانش مواد، ریاضی، انفورماتیک، زمین‌شناسی، پزشکی، علوم تغذیه، بیوتکنولوژی، کشاورزی، سم‌شناسی، و فارماکولوژی می‌باشد.

http://www.stn-international.com

منابع با دسترسی آزاد

در ادامه اطلاعات مربوط به منابع با دسترسی آزاد که امکان دسترسی به انتشارات مرتبط با روش‌های جایگزین را فراهم می‌کنند، آورده شده است. منابع مذکور به طور اختصاصی بر روی انتشارات علمی مرور همتا تمرکز دارد (۲۷۷، ۲۸۰):

BioMed Central

موضوعات تحت پوشش شامل بیوشیمی، بیولوژی و بیوتکنولوژی، شیمی، بوم‌شناسی، آموزش اخلاق، ژنتیک، ایمونولوژی، پزشکی، میکروبیولوژی، بیولوژی مولکولی، تغذیه، بهداشت عمومی، فارماکولوژی، فیزیولوژی، دامپزشکی، و جانورشناسی می‌باشد.

1 The Scientific & Technical Information Network
2 patent

https://www.biomedcentral.com

DOAJ[1]

موضوعات تحت پوشش شامل کشاورزی، دامپزشکی، جنگلداری، تغذیه و علوم غذایی، جانورشناسی، بیولوژی، ژنتیک، میکروبیولوژی، فیزیولوژی، بیوشیمی، بیوتکنولوژی، شیمی، علوم بهداشتی، پزشکی، ایمونولوژی، داروسازی، و بهداشت عمومی می‌باشد.

http://www.doaj.org

HighWire Press

موضوعات تحت پوشش در این منبع عبارت است از: زیست‌شناسی، کشاورزی، بیوشیمی، بیوفیزیک، بوم‌شناسی، ژنتیک، ایمونولوژی، میکروبیولوژی، فارماکولوژی، فیزیولوژی، سم‌شناسی، دامپزشکی، انسان‌شناسی، پزشکی، فیزیک، شیمی، کامپیوتر، ریاضی، و علوم اجتماعی.

http://highwire.stanford.edu/

1 Directory of Open Access Journals

PMC

موضوعات تحت پوشش این پایگاه داده عبارت است از: زیست‌شناسی، بیوشیمی، انفورماتیک، بیوتکنولوژی، شیمی، بوم‌شناسی، آموزش، اپیدمیولوژی، اخلاق، ژنتیک، ایمونولوژی، پزشکی، بهداشت عمومی، میکروبیولوژی، بیولوژی مولکولی، تغذیه، فارماکولوژی، فیزیولوژی، دامپزشکی، و جانورشناسی.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc

سازمان‌ها، انجمن‌ها و همایش‌های مرتبط

در ادامه اطلاعاتی در رابطه با سازمان‌ها و انجمن‌های مرتبط با روش‌های جایگزین (و سایر اصول Rهای سه‌گانه) آورده شده است. این سازمان‌ها و انجمن‌ها، فراهم آورنده محتوای اینترنتی در رابطه با مسائل مورد توجه دانشمندان، مسئولان رفاه حیوانات در مراکز علمی، قانون‌گذاران، و عموم جامعه می‌باشند. انواع اطلاعات ارائه شده در وب‌سایت آن‌ها شامل برنامه‌های گرنت تحقیقاتی، منابع آموزش الکترونیک، پایگاه‌های داده، و اعلام زمان و تاریخ وقایع علمی مرتبط و همچنین محلی برای بحث و گفتگوی اینترنتی می‌باشد (۲، ۲۷۷، ۲۸۰).

بنیاد تحقیقات بدون نیاز به حیوانات[1] (AFR؛ با نام قبلی DHT)

بنیاد «تحقیقات بدون نیاز به حیوانات» که قبلاً با نام بنیاد «دکتر هادِن»[2] فعالیت می‌کرد با هدف دستیابی به روزی که بیماری‌های

1 Animal Free Research UK
2 Dr Hadwen Trust

انسان را بتوان سریع‌تر و بدون آزار دادن حیوانات درمان‌کرد، تاسیس شد. بنیاد مذکور با ارائه گرنت پژوهشی به پژوهشگران دانشگاه‌ها، بیمارستان‌ها، و سازمان‌های تحقیقاتی، و همچنین کمک به شناخته شدن و توسعه روش‌های جایگزین، در جهت جایگزینی کامل استفاده از حیوانات آزمایشگاهی عمل می‌کند.

https://www.animalfreeresearchuk.org

مرکز جایگزین‌های تست بر روی حیوانات (CAAT)

مرکز جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی در دانشگاه جانز هاپکینز که به اختصار CAAT [1] نامیده می‌شود با هدف تشویق استفاده از روش‌های جایگزین حیوانات در تحقیقات زیست پزشکی، تست ایمنی مواد، و آموزش علوم زیست پزشکی تأسیس شده است. در حقیقت CAAT یک مرکز دانشگاهی بوده که به دپارتمان سم‌شناسی در دانشگاه جان هاپکینز وابستگی دارد. در این وب‌سایت اطلاعات موثق علمی در رابطه با روش‌های جایگزین، روش استفاده از آن‌ها، و مزایا و معایب هر روش ارائه می‌گردد. این مرکز به برگزاری برنامه‌های تحقیقاتی، اجرای دوره‌های آموزشی و کارگاه‌ها، و فراهم کردن گرنت‌های تحقیقاتی به محققینی که در زمینه توسعه روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی فعالیت می‌کنند، می‌پردازد. این وب‌سایت همچنین دارای خبرنامه‌ای است که آخرین اخبار مربوط به روش‌های جایگزین را به صورت دوره‌ای به مخاطبان ارسال می‌نماید (۲۸۱).

1 The Johns Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing

https://caat.jhsph.edu/

شبکه جایگزین‌ها (AltWeb)

وب‌سایت AltWeb که توسط دانشگاه جانز هاپکینز تهیه شده و مدیریت می‌گردد، یک مرجع آنلاین برای اطلاعات و اخبار در رابطه با جایگزین‌های استفاده از حیوانات در پژوهش می‌باشد. این وب‌سایت همچنین در سطح جهانی به عنوان یک منبع جامع از انواع روش‌های جایگزین موجود و قابل استفاده توسط دانشمندان، مدرسین، دامپزشکان، و عموم علاقه‌مندان به موضوع جایگزین‌ها مطرح است (۲۸۱). وب‌سایت Altweb دارای لینک‌هایی برای ارتباط به سایر منابع و اطلاعات در رابطه با روش‌های جایگزین بوده و به موتورهای جستجوگر اینترنتی برای جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی مهم نظیر TOXLINE دسترسی دارد.

از طریق وب‌سایت Altweb می‌توان به ژورنال‌های مربوط به جایگزین‌های حیوانات در پژوهش دسترسی پیدا کرد. خبرنامه این وب‌سایت، اخبار ماهانه در رابطه با جدیدترین تحولات در رابطه با روش‌های جایگزین را به‌ایمیل کاربران ارسال می‌نماید (۲۸۱).

https://altweb.jhsph.edu

مرکز اطلاعات مربوط به رفاه حیوانات (AWIC)

مرکز اطلاعات مربوط به رفاه حیوانات در کتابخانه ملی سازمان کشاورزی ایالات متحده (AWIC)[1] در سال ۱۹۸۶ میلادی با هدف کسب و انتشار اطلاعات در رابطه با روش‌های جایگزین و بسط و توسعه اصول رفاه حیوانات آزمایشگاهی تأسیس گردید.

https://www.nal.usda.gov/awic

در سایت AWIC قسمتی به عنوان Alternatives and Literature Searching وجود دارد که اطلاعات کلیدی در رابطه با نحوه جستجوی روش‌های جایگزین را ارائه می‌دهد. تمرکز این بخش بر ارائه روش‌ها و راهنمایی‌های مرتبط با جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی بوده و مسائلی نظیر آموزش افراد، ژورنال‌ها و پایگاههای اطلاعات و سازمانها را پوشش می‌دهد (۲۸۱).

https://www.nal.usda.gov/awic/alternatives-literature-searching

1 National Agricultural Library's Animal Welfare Information Center

در وب‌سایت AWIC قسمتی نیز برای جستجوی پایگاه‌های اطلاعاتی وجود دارد که بر اساس موضوع آن‌ها در قالب کشاورزی، دامپروری و دامپزشکی، تکنولوژی آموزش، زیست‌شناسی، بیومدیسین، و سایر زمینه‌ها دسته‌بندی شده‌اند. با انتخاب هر یک از این زمینه‌ها، پایگاه‌های اطلاعات مرتبط با موضوع نشان داده می‌شود که با کلیک بر روی هر پایگاه داده می‌توان وارد سایت مربوطه شده و به جستجوی روش‌های جایگزین مورد نظر پرداخت. همچنین در سایت AWIC قسمتی به عنوان جستجوی نمونه آورده شده تا روش جستجوی پایگاههای داده را به کاربران آموزش دهد. ضمناً در این وب‌سایت فهرستی از اطلاعات تماس تمام سازمانهای مرتبط با مسائل حقوق و رفاه حیوانات آزمایشگاهی آورده شده است.

https://www.nal.usda.gov/awic/databases

فهرستی از قوانین مربوط به حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و نیز قوانین ملزم‌کننده پژوهشگران به استفاده از روش‌های جایگزین –در مواردی که امکان استفاده از این روش‌ها وجود دارد– در این وب‌سایت فراهم شده است. قوانین مذکور در سه دسته قوانین فدرال، قوانین ایالتی، و قوانین بین‌المللی گنجانده شده‌اند.

https://www.nal.usda.gov/awic/laws-and-guidelines-0

گروه اتحاد اروپا برای پایان آزمایش بر روی حیوانات (ECEAE)

گروه اتحاد اروپا برای پایان دادن به آزمایش بر روی حیوانات[1] مجموعه‌ای از ۱۷ سازمان حفاظت از حیوانات در قلمرو اتحادیه اروپا است. هدف این گروه، جلوگیری از افزایش استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در تحقیقات علمی و جایگزین کردن آن‌ها با روش‌هایی است که از حیوانات استفاده نمی‌کنند.

https://www.eceae.org

چارچوب توافق نظر اروپا در زمینه روش‌های جایگزین (ECOPA)

عبارت از چارچوب توافق نظر اعضای اتحادیه اروپا در زمینه نحوه استفاده از روش‌های جایگزین[2] بوده و هدف اصلی آن ترویج Rهای سه‌گانه در قلمرو اتحادیه اروپا می‌باشد. برای این منظور ECOPA تلاش می‌کند تا به توافق نظر در بین چهار دسته اصلی از ذینفعان در این زمینه دست یابد:

- دولت‌ها و ارگانهای نظارتی
- دانشگاه‌ها
- صنایع
- سازمان‌های حمایت از حیوانات

1 The European Coalition to End Animal Experiments
2 European Consensus-Platform for Alternatives

http://www.ecopa.eu

چارچوب همکاری اروپا در روش‌های جایگزین (EPAA)[1]

در حقیقت یک چارچوب همکاری داوطلبانه بین کشورهای اتحادیه اروپا می‌باشد که در آن سازمان‌های تجاری اروپا و شرکت‌هایی از ۸ شاخه مختلف صنعت حضور دارند. اعضایی که در این گروه همکاری می‌کنند، متعهد به اشتراک‌گذاری دانش و منابع برای تسریع در توسعه، اعتبارسنجی، و پذیرش رویکردهای جایگزین حیوانات آزمایشگاهی در رابطه با تست‌های مربوط به امور نظارت بر تولیدات مواد می‌باشند.

https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/epaa

انجمن سم‌شناسی برون‌تنی اروپا (ESTIV)

انجمن سم‌شناسی برون‌تنی اروپا به عنوان یک انجمن پیشرو در زمینه تقویت شبکه علمی متخصصین سم‌شناسی «برون‌تنی» در اروپا عمل کرده و موضوع سم‌شناسی برون‌تنی را از نظر تحقیقاتی و آموزشی در تمام کشورهای قاره اروپا تشویق می‌نماید.

1 European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing

http://www.estiv.org

آزمایشگاه مرجع اروپا در روش‌های جایگزین (EURL ECVAM)

آزمایشگاه مرجع اتحادیه اروپا در زمینه روش‌های جایگزین تست بر روی حیوانات آزمایشگاهی[1] به عنوان بخشی از مرکز پژوهش‌های مشترک اتحادیه اروپا[2] عمل می‌کند. این مرکز بر پایه قوانین مربوط به حفاظت از حیوانات مورد استفاده در امور علمی در اتحادیه اروپا تشکیل شده است و نسبت به هماهنگی و اجرای مطالعات اعتبارسنجی در رابطه با روش‌های جایگزین تستهای ایمنی مواد شیمیایی اقدام می‌کند. متعاقباً EURL ECVAM اطلاعات به دست آمده از مطالعات اعتبارسنجی مذکور را در بین دینفعان به اشتراک می‌گذارد. این مرکز همچنین به کارگیری روش‌های جایگزین را در سطح جهانی تشویق می‌نماید.

https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam

بنیاد جایگزینی حیوانات در تحقیقات پزشکی (FRAME)

بنیاد «جایگزینی حیوانات در تحقیقات پزشکی» با هدف دستیابی به دانش «جایگزینی کامل حیوانات آزمایشگاهی به منظور ارزیابی خطر مواد شیمیایی برای انسان»، تأسیس شده است. هدف این بنیاد این است

1 European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing
2 European Commission's Joint Research Centre

کـه مدل‌سـازی کامپیوتـری ارتبـاط سـاختار و فعالیـت مـواد شـیمیایی را بـا اطلاعـات بدسـت آمـده از تسـت‌های برون‌تنـی بـر روی سـلول‌های انسـانی تطبیـق دهـد. ایـن امـر بـه طـور ویـژه در رابطـه بـا ویژگی‌هـای بیوشـیمیایی، فیزیکوشـیمیایی، و سم‌شناسـی مـواد شـیمیایی حائـز اهمیـت اسـت. هـدف از ایـن کار ایـن اسـت کـه بتـوان ارزیابـی خطـر مـواد شـیمیایی بـرای انسـان را بـدون نیـاز بـه اسـتفاده از حیوانـات انجـام داد. فعالیت‌هـای FRAME را می‌تـوان در زمینه‌هـای پشـتیبانی از تحقیقـات، همـکاری بـا سـایر سـازمان‌های مرتبـط در جهـت توسـعه روش‌هـای جایگزیـن، ارائـه اطلاعـات مرتبـط بـا روشـهای جایگزیـن، انتشـار مطالـب آموزشـی، انتشـار ژورنـال مـرور همتـا شـده ATLA و ارسـال خبرنامه‌هـای دوره‌ای دسـته‌بندی کـرد (۲۸۱).

http://www.frame.org.uk

واحد تحقیقات حیوانی انجمن شفقّت (HSUS)[۱]

ماموریـت واحـد تحقیقـات حیوانـی در انجمـن شـفقّت ایـالات متحـده[۲] عبـارت از کاهـش و نهایتـاً توقـف کامـل هرگونـه آسیب‌رسـانی بـه حیوانـات مـورد اسـتفاده در پژوهـش، آزمـون مـواد، و آمـوزش می‌باشـد. ایـن انجمـن تمرکـز فعالیت‌هـای آموزشـی خـود را بـر روی آمـوزش دانش‌آمـوزان مقاطـع پیـش از دانشـگاه و دانشـجویان دانشـگاه‌ها قـرار داده و بـه مدرسـینی کـه راضـی بـه اسـتفاده از حیوانـات زنـده در کلاس‌هـای درس نیسـتند، طیـف وسـیعی از روشـهای بـه روز بـرای جایگزیـن کـردن حیوانـات در کلاس درس را بـه صـورت کرایـه، ارائـه می‌کنـد. مطابـق مرامنامـه ایـن انجمـن، تنهـا هزینـه‌ای کـه کرایه‌کننـدگان ایـن وسـایل بایـد بپردازنـد، هزینـه پسـتی بازگشـت وسـایل بـه محـل انجمـن می‌باشـد (۲۸۱).

---

۱ humane : مهربانی، ملایمت و رحم

2 Animal Research Issues section of The Humane Society of the United States

http://www.humanesociety.org

انجمن ملی آموزش مشفقانه

این انجمن در سال ۱۹۴۸ تأسیس شده است و هدف آن ایجاد روحیه محبت در کودکان و بالغین نسبت به حیوانات می‌باشد. وب‌سایت این انجمن مطالب متنوع در رابطه با حیوانات و روش‌های آموزشی که در آنها با حیوانات به درستی رفتار می‌شود را ارائه می‌دهد.

https://www.nhes.org/

شورای بین‌المللی حفاظت از حیوانات (ICAPO) در برنامه‌های OECD

شورای بین‌المللی حفاظت از حیوانات در برنامه‌های سازمان توسعه و همکاری‌های مشترک اقتصادی[1] با هدف اطمینان از بکارگیری روش‌های جایگزین تا حد امکان در برنامه‌ها و راهنماهای سازمان توسعه و همکاری‌های مشترک اقتصادی تشکیل شده است.

https://www.icapo.org

1 The International Council on Animal Protection in OECD Programmes

سازمان توسعه و همکاری‌های مشترک اقتصادی (OECD)، حاصل اتحاد ۳۰ کشور صنعتی جهان بوده که در پاریس مستقر است و نقش هماهنگ‌کنندگی در تهیه راهنماهای آزمون‌های شیمیایی سلامت مواد را دارا می‌باشد. راهنماهای مذکور متعاقب تصویب توسط کشورهای عضو این سازمان مورد بهره برداری قرار می‌گیرد. مجموعه راهنماهای این سازمان با دقت بسیار زیادی روش انجام تعدادی از آزمون‌های شیمیایی پر مصرف را بدون استفاده از حیوانات شرح می‌دهند. میزان اعتبار راهنماهای مذکور تا آن حد است که صنایع و ارگان‌های نظارتی قانونی می‌توانند بر پایه آن‌ها تصمیم‌گیری‌های مهم در رابطه با صدور یا عدم صدور مجوز تولید یک محصول را انجام دهند. گایدلاین‌های مذکور از طریق وب‌سایت ICAPO به آدرس فوق قابل دسترس می‌باشند.

انستیتو علوم برون‌تنی (IIVS)

انستیتو علوم برون‌تنی[1] به عنوان یک انستیتو پیشرو در سطح جهانی در رابطه با موضوع سم‌شناسی برون‌تنی مطرح می‌باشد. هدف انستیتو مذکور، ترویج استفاده و پذیرش روش‌های جایگزین در سطح جهانی می‌باشد. انستیتو IIVS با دارا بودن یک آزمایشگاه مجهز قادر به انجام تست‌های استاندارد و همچنین اعتبار سنجی روش‌های آزمون جدید جهت صنایع داروسازی، مواد بهداشتی، محصولات خانگی، و مواد شیمیایی ویژه، می‌باشد.

http://www.iivs.org

1 Institute for In Vitro Sciences

شبکه بین‌المللی در زمینه آموزش مشفقانه (InterNICHE)

شبکه بین‌المللی در زمینه آموزش مشفقانه[1] با هدف ترویج روش‌های آموزشی با کیفیت که نیاز به استفاده از حیوانات ندارند، تشکیل شده است. این انجمن به ارائه روش‌های مشفقانه آموزشی در زمینه‌های پزشکی، دامپزشکی، و علوم زیست‌شناسی می‌پردازد.

http://www.interniche.org

در بخشی از این سایت، فهرست عظیمی از انواع پژوهش‌های قبلی در زمینه روش‌های جایگزین آورده شده است. برخی از این پژوهش‌ها در رابطه با ابداع روش‌های جایگزین جدید بوده و برخی دیگر از آنها به پیاده‌سازی روش‌های جایگزین و ارزیابی اثرات این روش‌ها بر کیفیت علمی و آموزشی پروژه‌ها پرداخته‌اند.

http://www.interniche.org/en/studieS

1 International Network for Humane Education

انجمن جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی در ژاپن (JSAAE)

انجمن جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی در ژاپن، یک سازمان علمی است که با هدف انجام تحقیقات، توسعه، آموزش، و ارزیابی استفاده از روش‌های جایگزین حیوانات در امور علمی تشکیل شده است. یکی از اهداف این انجمن ترویج بین‌المللی روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد.

http://www.asas.or.jp/jsaae/eng/outline/index.html

مرکز ملی جایگزینی، کاهش و بهینه‌سازی (NC3Rs)[1]

یکی از فعالیت‌های مرکز ملی جایگزینی، کاهش و بهینه‌سازی استفاده از حیوانات در تحقیقات عبارت از توسعه روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات در امور علمی می‌باشد.

http://www.nc3rs.org.uk

1 National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research

مرکز اعتبارسنجی روش‌های جایگزین در سم‌شناسی (NICEATM)[1]

در وب‌سایت این مرکز اطلاعات مهمی در رابطه با ابداع روش‌های جایگزین نوین، توسعه، اعتبارسنجی، پذیرش، و هماهنگ‌سازی روش‌های جایگزین تستهای سم‌شناسی صورت می‌گیرد.

https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/index.html

کمیته اعتبار سنجی روش‌های جایگزین (ICCVAM)

کمیته هماهنگ‌کننده بین سازمانی در رابطه با اعتبار سنجی روش‌های جایگزین[2] به عنوان یک کمیته دائمی در سال ۲۰۰۰ میلادی تصویب شد. در وب‌سایت این کمیته روش‌های جایگزین که مورد تایید قرار گرفته و لازم الاجرا می‌باشند، آورده شده است.

https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/accept-methods/index.html

1 The NTP (National Toxicology Program) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods

2 Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)

در بخش دیگر از وب‌سایت این کمیته، ارزیابی تست‌های جایگزین در زیر مجموعه‌های مختلف ارائه شده و این تست‌ها با ارائه منابع معتبر معرفی شده‌اند.

https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/test-method-evaluations/index.html#top

گزارش همکاری بین‌المللی مرکز بین سازمانی اعتبارسنجی روش‌های جایگزین در سم‌شناسی (NICEATM) و کمیته اعتبار سنجی روش‌های جایگزین (ICCVAM) در جهت توسعه روش‌های جایگزین در منبع دیگر (۲۸۶) آمده است.

مرکز اطلاعات روش‌های جایگزین در دانشگاه UC Davis

در وب‌سایت مرکز اطلاعات مربوط به روش‌های جایگزین حیوانات در دانشگاه UC Davis[1]، مجموعه‌ای از وب‌سایتهای قابل جستجو برای یافت روشهای جایگزین ارائه شده است:

https://www.library.ucdavis.edu/guide/alternatives/#specialized-websites-and-databases-2

1 UC Davis Center for Animal Alternatives Information

مرکز ثبت و اعتبار سنجی روش‌های جایگزین آلمان (ZEBET)

مرکز ثبت و اعتبار سنجی روش‌های جایگزین آلمان (ZEBET)[1]، فراهم‌کننده پایگاه داده ZEBET در رابطه با روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات در پژوهش می‌باشد. دستیابی به پایگاه داده مذکور رایگان بوده و اطلاعات ارائه شده در آن به زبان انگلیسی و آلمانی است. در این پایگاه صرفاً روش‌های جایگزینی ارائه می‌شود که اعتبار آن‌ها توسط متخصصین ZEBET به‌طور دقیق بررسی شده است. در این وب‌سایت همچنین اطلاعاتی در رابطه با وضعیت فعلی توسعه و اعتبار سنجی یک روش خاص و نیز میزان پذیرش یک روش برای مقاصد علمی یا نظارت قانونی ارائه گردیده است (۴، ۲۸۱). اسناد این پایگاه داده به صورت استاندارد و ساختاربندی شده فراهم گردیده‌اند و تمرکز آن‌ها بر مهمترین مسائل مربوط به روش‌های جایگزین مورد تأیید می‌باشد. انتخاب این اسناد توسط متخصصینی صورت گرفته است که اطلاعات کاملاً اساسی و قابل اعتماد را در مجموعه مذکور گردآوری نموده‌اند. همچنین دانشمندان واجد تجربه کاری بسیار زیاد در رابطه با مدل‌های درون‌تنی و برون‌تنی، به مرور نقادّانه مطالب مذکور پرداخته و صحت آن‌ها را تأیید نموده‌اند (۴).

https://www.bfr.bund.de/en/department_experimental_toxicology_and_zebet-53864.html

1 The Center for the Documentation and Ealuation of Alternatie Methods to Animal Experiments (Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung on Ersatz- und Erga¨nzungsmethoden zum Tierersuch)

فعالیتهای مرکز فوق در قالب یک مقاله (۴) مورد بررسی قرار گرفته است. این مرکز با ارائه راه حل به ارگانهای نظارتی و قانون‌گذاران موجب کاهش کلی استفاده از حیوانات در انواع پژوهش‌ها و تست‌های سم‌شناسی شده و به جای حیوانات، استفاده از روش‌های جایگزین معتبر را ارائه نموده است.

انجمن ملی مخالفان زنده شکافی حیوانات (NAVS)

وب‌سایت انجمن ملی مخالفان زنده شکافی حیوانات[1] حاوی مطالبی ارزشمند در رابطه با حقوق حیوانات بوده و انواع استفاده‌هایی که از حیوانات در امور تحقیقاتی، آموزشی، و تست‌های مواد شیمیایی صورت می‌گیرد را با رویکرد حقوق حیوانات مورد بررسی قرار داده است. همچنین در این محل فعالیت‌های متعدد تبلیغاتی با هدف گسترش روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و پیشگیری از زنده شکافی حیوانات انجام می‌شود (۲۸۱). مطالعه مطالب این وبلاگ جهت علاقه‌مندان به موضوع حقوق حیوانات و وضعیت فعلی استفاده از حیوانات در جهان توصیه می‌گردد.

https://www.navs.org

انجمن خیریه اخلاق [در تعامل] با حیوانات

وب‌سایت انجمن خیریه اخلاق [در تعامل] با حیوانات[2] حاوی اطلاعاتی جامع در رابطه با انواع استفاده‌های حیوانات توسط بشر در زمینه‌های مختلف می‌باشد و مسائل اخلاقی آن‌ها را به چالش می‌کشد. این وب‌سایت همچنین روش‌های جایگزین را در برخی موارد ارائه نموده است.

1 National Anti-Vivisection Society
2 Animal Ethics public charity

https://www.animal-ethics.org

انجمن بیولوژی برون‌تنی (SIVB)

هدف انجمن بیولوژی برون‌تنی[1]، جمع‌آوری و انتشار اطلاعات مربوط به روش‌های نگهداری و استفاده تحقیقاتی از سلول‌ها، بافتها و اعضاء موجودات زنده (گیاهان، حیوانات و انسان) می‌باشد. بدینوسیله انجمن مذکور در جهت توسعه و ارزیابی روش‌های جدید تحقیقات برون‌تنی اقدام می‌نماید (۲۸۱). انجمن مذکور دارای دو ژورنال بین‌المللی و یک خبرنامه اینترنتی بوده و کنفرانس‌های متعدد، جلسات و کارگاه‌های آموزشی را ضمن همکاری با مؤسسات آموزشی برگزار می‌نماید.

https://sivb.org

انجمن سم‌شناسی (SOT)

اعضای انجمن سم‌شناسی[2] شامل سم شناسان و سایر افراد مشغول به کار در صنعت، دانشگاه، ارگان‌های دولتی، و سایر افرادی است که به مسائل سم‌شناسی و روش‌های ارزیابی خطرات مواد شیمیایی جدید علاقه‌مند هستند. این انجمن واجد خبرنامه و دو ژورنال عمده می‌باشد.

1 Society for in vitro Biology
2 Society of Toxicology

انجمن سم‌شناسی تمرکز زیادی بر نشر و توسعه روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات آزمایشگاهی داشته و کارگاه‌های سالانه مرتبطی را در کنار همایش‌های سم‌شناسی برگزار می‌نماید (۲۸۱).

www.toxicology.org

کمیته پزشکانِ [ملتزم به] پزشکی پاسخگو (PCRM)

در وب‌سایت کَمیته پزشکانِ [ملتزم به] پزشکی پاسخگو[1]، بر موضوع اخلاق در آموزش، تحقیقات پزشکی، و پزشکی بالینی تاکید بسیار شده و منابع قابل استفاده در این موارد ارائه گردیده است. به عنوان مثال در رابطه با نحوه آموزش پزشکی اورژانس و پزشکی نظامی، روش‌هایی که به عنوان جایگزین استفاده از حیوانات می‌تواند مورد استفاده قرار گرفته و در واقع تناسب بسیار بیشتری با شرایط واقعی دارد، ارائه گردیده است. هرچند برخی شبیه‌سازهای ارائه شده در این وب‌سایت شاید برای بسیاری از کاربران ایرانی در دسترس نباشد، با این حال بررسی آنها می‌تواند به‌ایده‌پردازی درباره تولید و بهره‌برداری از شبیه‌سازهایی مشابه در کشورمان، کمک کند. در قسمت تحقیقات پزشکی تاکید این کمیته بر روی استفاده از مدل‌های مرتبط‌تر با انسان بوده و استفاده از حیوانات را منع می‌نماید.

به عنوان مثال در مقاله‌ای که به این منظور در وب‌سایت مذکور منتشر شده است، نشان داده شده که تحقیقات در رابطه با نارسایی قلبی در سگ‌ها، کمکی به پیشبرد دانش در زمینه این بیماری در انسان ننموده است. از سوی دیگر در رابطه با بیماری آلزایمر نشان می‌دهد که ۹۹/۶ درصد از داروهایی که برای بیماری آلزایمر ساخته شده و در حیوانات آزمایشگاهی با موفقیت آزمایش گردیده‌اند، نهایتاً در انسان با شکست مواجه شده است:

1 Physicians Committee for Responsible Medicine

https://www.pcrm.org/ethical-science/animals-in-medical-research/heart-failure-experiments-in-animals-fail

در ادامه این مطلب، شش روش جایگزین پژوهش درباره این بیماری که ارتباط بیشتری با آلزایمر در انسان دارد، ارائه گردیده است.

https://www.pcrm.org/ethical-science/animals-in-medical-research/alzheimers-disease-research-without-animals

در این وب‌سایت همچنین مطالب مهمی در رابطه با لوازم آرایش که بر روی حیوانات آزمایشگاهی تست نشده‌اند، ارائه گردیده است.

https://www.pcrm.org/ethical-science/animal-testing-and-alternatives/cruelty-free-cosmetics

همچنین روش‌های درمانی برای برخی بیماری‌های انسان با استفاده از موادی که در آن‌ها از مشتقات حیوانات استفاده نمی‌شود (نظیر استفاده از غذاهای بر پایه گیاهان برای کاهش درد آرتریت)، ارائه گردیده است.

بنیاد توسعه و تحقیقات روش‌های جایگزین (ARDF)[1]

بنیاد مذکور در جهت توسعه روش‌های جایگزین در تحقیقات و آموزش زیست پزشکی فعالیت می‌نماید. برخی اقدامات وب‌سایت این بنیاد به شرح ذیل می‌باشد:

- تخصیص بودجه پژوهشی، منابع، و مهارت‌های علمی مورد نیاز برای جایگزینی حیوانات در آزمایشگاه‌ها،
- ارائه بودجه تحقیقاتی ویژه برای توسعه روش‌های جایگزین،
- اطلاع رسانی در رابطه با روش‌های جایگزین، و
- ارتقاء روش‌های جایگزین از طریق انتشار مقالات، ارائه سخنرانی‌ها، برگزاری سمینارها و کارگاه‌ها.

از فعالیت‌های دیگر این بنیاد می‌توان به توسعه روش‌های شبیه‌سازی و نرم افزارهای کامپیوتری سه بعدی به منظور تدریس تکنیک‌های پایه جراحی اشاره کرد. این بنیاد همچنین واجد یک آزمایشگاه پلاستینه کردن[2] می‌باشد که قادر به تولید نمونه‌های آناتومی دائمی (به عنوان جایگزینی برای تشریح حیوانات) است (۲۸۱).

https://www.ardf-online.org

1 The Alternatives Research & Development Foundation
2 plastination laboratory

آموزش با شفقت

در سایت HumaneLearning.info روش‌های مختلف آموزش که نیازی به استفاده از حیوانات ندارند، آورده شده است. بخشی از سایت –به آدرس ذیل– مربوط به بررسی کارایی روش‌های جایگزین در آموزش بوده که با استناد به مقالات معتبر علمی به این موضوع می‌پردازد.

https://bit.ly/339VVRw

انجمن مشفقانه سازمان دامپزشکی (HSVMA)

انجمن مشفقانه سازمان دامپزشکی ایالات متحده[1]، محلی برای گرد آمدن دامپزشکان و سایر افراد علاقه‌مند به حمایت از حیوانات می‌باشد. در اینجا دانشجویان دامپزشکی می‌توانند در مسائل حمایت و حفاظت از حیوانات سهیم شده، در صورت نیاز به نیروی داوطلب با انجمن مذکور همکاری نموده و روش‌های مشفقانه آموزش دامپزشکی را ارتقا بخشند. در صورت عضویت دانشجویان در این محل، مبلغی به صورت سالیانه به عنوان گرنت در اختیار آن‌ها قرار می‌گیرد تا فعالیت‌های مرتبط با حمایت از حیوانات را انجام دهند. در این مرکز همچنین وبینارهایی در جهت حمایت از حیوانات و حفظ حقوق آن‌ها به صورت منظم برگزار می‌گردد.

https://hsvma.memberclicks.net

1 Humane Society Veterinary Medical Association (HSVMA)

برنامه «قانون و خط مشی مربوط به حیوانات»

موضوع حقوق حیوانات در طول یک و نیم دهه اخیر توجه زیادی را به خود جلب نموده است. در بهار سال ۲۰۰۰ میلادی، دانشکده حقوق دانشگاه هاروارد نهمین دانشکده حقوق در جهان بود که آموزش دوره حقوق حیوانات را آغاز کرد. اکنون که حدود ۱۸ سال از آن زمان گذشته است، بیش از ۱۵۰ دانشکده حقوق در آمریکا دوره‌های مربوط به حقوق حیوانات را برگزار می‌کنند و در سایر نقاط جهان نظیر کانادا، استرالیا، و نیوزلند بیش از ۱۲ دانشکده حقوق سرفصل مذکور را در برنامه علمی خود قرار داده‌اند (۲۸۷).

در این رابطه دانشکده حقوق دانشگاه هاروارد از سال ۲۰۱۴ برنامه‌ای با عنوان «قانون و خط‌مشی مربوط به [حفاظت از] حیوانات»[1] بنیان گذاری نمود. در اینجا افراد علاقمند به حیوانات، با یکدیگر در ارتباط قرار گرفته و از طریق کنفرانس‌ها، پانل‌ها، سخنرانی‌ها، کارگاه‌های علمی و نمایش فیلم، به بحث و تبادل نظر درباره جدیدترین روشهای حمایت از حیوانات و حقوق آن‌ها می‌پردازند. در وب‌سایت مربوط به این برنامه، موضوع حقوق حیوانات اغلب از دید قانونی بررسی شده و محوریت صحبت‌های آن در رابطه با نحوه حمایت قانونی از حیوانات –به ویژه حیواناتی که در امور علمی استفاده می‌شوند – است. همچنین امکان ارائه فرصت فلوشیپ تحقیقاتی به افراد علاقمند از طریق برنامه مذکور فراهم شده است.

https://animal.law.harvard.edu

1 Animal Law & Policy Program

در قسمتی از وب‌سایت مذکور، فهرست ژورنال‌هایی که مسائل حقوقی مربوط به حیوانات در آن‌ها منتشر می‌شود، ارائه گردیده است:

https://animal.law.harvard.edu/resources/animal-law-journals

همچنین در این وب‌سایت قسمتی وجود دارد که منابع قابل استفاده جهت انجام تحقیقات در زمینه حقوق حیوانات را فراهم آورده است:

https://animal.law.harvard.edu/resources/animal-law-research

کنگره جهانی جایگزین‌ها و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی

برای مطالعه بیشتر در رابطه با جایگزین‌های حیوانات در تحقیقات، مطالعه خلاصه مقالات کنگره جهانی جایگزین‌ها و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در علوم زیستی[1] توصیه می‌شود. با توجه به اینکه آدرس وب‌سایت کنگره مذکور در هر دوره تغییر می‌نماید، پیشنهاد می‌شود برای یافت دوره‌های کنگره، کلید واژه « World Congress on Alternatives and

1 World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences

Animal Use in the Life Sciences» را در گوگل (یا موتور جستجوی مورد نظرتان) جستجو نمایید یا برای دسترسی سریعتر از QR Code زیر استفاده کنید:

موتورهای جستجوی اینترنتی

نحوه عملکرد یک موتور جستجو

شبکه جهانی اینترنت متشکل است از شبکه‌ای از سِرورهای[۱] اینترنتی که محل نگهداری صفحات وب‌سایت‌های اینترنتی هستند. در آماری که در سال ۲۰۱۶ تهیه شد، حدود یک میلیارد وب‌سایت اینترنتی موجود بودند که اگر فرض کنیم هر وب‌سایت به طور متوسط ۱۰ صفحه داشته باشد (که البته برخی وب‌سایت‌ها شاید هزاران صفحه داشته باشند)، تعداد صفحات اینترنتی به حدود ۱۰ میلیارد صفحه می‌رسد که عملاً همه نوع اطلاعاتی که بشود تصورش را کرد را در خود جای داده‌اند. حال تصور کنید که فردی بخواهد در میان این حجم عظیم از صفحات اینترنتی، به یک موضوع مشخص دسترسی پیدا کند. در حقیقت مشکل اصلی امروز بشر، نه فقدان اطلاعات (مانند سالیان گذشته)، بلکه حجم بسیار وسیع اطلاعات مرتبط یا نامرتبط با موضوع مورد جستجو است که این امر پیدا کردن و دسترسی به اطلاعات مرتبط با یک موضوع خاص را بسیار دشوار می‌نماید. در حقیقت می‌توان اینترنت را به انباری تشبیه کرد که

---

۱ Server: کامپیوترهای بسیار قدرتمند که در مراکز اینترنت جهانی وظیفه خدمت رسانی به کاربران اینترنت را بر عهده دارند. در حقیقت کامپیوتر کاربران اینترنتی به این کامپیوترها متصل شده و از طریق آنها به اطلاعات مربوط به هر یک از سایت‌های اینترنتی دسترسی پیدا می‌کند.

در آن هر وسیله‌ای که قابل تصور باشد، وجود دارد. این انبار تشبیهی آنقدر بزرگ است و تعداد وسایل موجود در آن، آنچنان زیاد است که پیدا کردن یک وسیله خاص در این انبار، بدون وجود یک راهنمای صحیح امکان پذیر نخواهد بود. در دنیای اینترنت، موتورهای جستجو وظیفه یافتن اطلاعات مرتبط با یک موضوع خاص را بر عهده دارند. موتور جستجو، موضوع مورد نظر را از کاربر دریافت کرده و سپس در کسری از ثانیه میلیاردها صفحه اینترنتی را جستجو کرده و مرتبط‌ترین صفحات را به کاربر معرفی می‌کند.

بدون وجود موتور جستجو، لازم بود تا هر کاربر اینترنت، آدرس دقیق صفحه یا سایت اینترنتی خاص را در ذهن خود حفظ می‌کرد. سپس در زمان نیاز به دسترسی به آن صفحه یا سایت، می‌باید آدرس مذکور را در مرورگر اینترنتی خود (مثلاً گوگل کروم، مایکروسافت اینترنت اکپسلورر، یا فایرفاکس و نظایر آنها) به دقت تایپ می‌کرد تا به صفحه مذکور دسترسی یابد. مشخص است که این امر نیازمند این بود که افراد با تمام انواع سایت‌هایی که در اینترنت وجود داشته و آدرس تمام صفحات آنها آشنا بودند و مثلاً اگر فردی در یک موضوع جدید نیاز به جستجو داشت، احتمالاً با دشواری زیادی در این رابطه مواجه می‌شد.

خوشبختانه با حضور موتورهای جستجوی قوی اینترنتی، فارغ از اینکه موضوع جستجوی شما چه باشد، می‌توانید حتی بدون اطلاع از آدرس یک سایت، با چند کلیک موس کامپیوتر به محتوای آن دسترسی پیدا کنید. هرچند موتورهای جستجوی اینترنتی قدرت بسیار زیادی را در اختیار کاربر قرار می‌دهند، با این حال دانستن شیوه استفاده از این قدرت نیز اهمیت بسیار زیادی در موفقیت جستجو دارد. در حقیقت، یافتن سریع اطلاعات مرتبط با موضوع جستجو، نیازمند آشنایی فرد با اصول صحیح جستجوی اینترنتی و نیز زیرکی وی در انتخاب استراتژی صحیح جستجو است. بدینوسیله می‌توان بدون گرفتار شدن در صفحات اینترنتی که ارتباطی با موضوع مورد نظر ندارند، سریعاً به صفحات حاوی موضوع مورد جستجو دست یافت. در ادامه به بررسی روش کار موتورهای جستجو و بررسی برخی از مهمترین موتورهای جستجوی موجود می‌پردازیم. موتورهای جستجو از چندین بخش به شرح زیر تشکیل شده‌اند:

- **رابـط کاربـری**: بـرای دریافـت کلمـات جسـتجو از کاربـر طراحـی شـده اسـت. مثـلاً وقتـی شـما وارد سـایت گـوگل (google.com) می‌شـوید یـک صفحـه بسـیار سـاده اینترنـت بـاز شـده و یـک پنجـره کوچـک مسـتطیل شـکل بـرای وارد کـردن موضـوع جسـتجو در آن نمایـان می‌گـردد.
- **آرایـه اطلاعـات**: آرایـه‌ای فوق‌العـاده وسـیع از اطلاعـات موجـود در تمـام صفحـات اینترنتـی جهـان.
- **نـرم افـزار کامپیوتـری**: ایـن نرم‌افـزار دو نقـش عمـده بـر عهـده دارد:

۱. کاوش کـردن اینترنـت: نرم‌افـزاری کـه ایـن عمـل را انجـام می‌دهـد بـه عنـوان خزنـده اینترنتـی[1] یـا عنکبـوت اینترنتـی[2] نامیـده می‌شـود. خزنـده اینترنتـی، اینترنـت را بـرای پیـدا کـردن و ثبـت اطلاعـات در آرایـه پیـش گفتـه، بـه صـورت دوره‌ای کاوش می‌کنـد. بایـد توجـه داشـت کـه شـرکت سـازنده موتـور جسـتجوی اینترنتـی بسـته بـه صلاحدیـد خـود سـایت‌های مختلـف را در زمان‌هـای مختلـف توسـط خزنـده اینترنتـی جسـتجو می‌نمایـد. بـه عنـوان مثـال ممکـن اسـت شـرکت گـوگل ترجیـح دهـد کـه یـک سـایت خبـری مهـم لازم اسـت هـر چنـد دقیقـه یکبـار توسـط خزنـده اینترنتـی بررسـی شـده و اطلاعـات آرایـه پیـش گفتـه مـدام بـه روز رسـانی شـود و در عیـن حـال ممکـن اسـت تشـخیص دهـد کـه سـایت دیگـری کـه بـه نـدرت اطلاعـات آن تغییـر می‌کنـد را هـر دو هفتـه یکبـار توسـط خزنـده اینترنتـی مـورد کنـد و کاو قـرار دهـد. لـذا ممکـن اسـت برخـی تغییـرات بعمـل آمـده در وب‌سـایت‌های اینترنتـی، بلافاصلـه توسـط موتـور جسـتجو قابـل یافتـن نباشـند و نیـاز بـه گذشـت مـدت زمانـی خـاص باشـد تـا بتـوان تغییـرات جدیـد را از طریـق موتـور جسـتجو پیـدا کـرد. البتـه بایـد توجـه داشـت کـه ایـن موضـوع ارتباطـی بـه مراجعـه مسـتقیم بـه وب‌سـایت مذکـور نـدارد و اگـر فـردی بـا یـک وب‌سـایت ویـژه

1 web crawler
2 web spider

آشنایی داشته باشد، در هر زمان با ورود به وب‌سایت مذکور جدیدترین اطلاعاتی را که در وب‌سایت وارد شده است، دریافت می‌نماید.

لازم به ذکر است که برخی سایتها از مرور محتویات خود توسط خزنده اینترنتی ممانعت بعمل آورده یا در برخی سایت‌ها ممکن است قسمتهایی از سایت از دسترس خزنده اینترنتی دور نگاه داشته شود. در چنین مواردی، اطلاعاتی که توسط خزنده اینترنتی بررسی نشده و در آرایه فوق الذکر درج نگردیده‌اند، توسط موتور جستجوی مذکور قابل یافتن نمی‌باشند. این قسمت‌ها که اینترنت نامرئی[1] نامیده می‌شود، حجم بسیار بیشتری نسبت به اینترنت قابل رؤیت دارد. در حقیقت آن چیزی که ما به طور روزمره با موتورهای جستجو نظیر گوگل در اینترنت می‌یابیم، صرفاً بخش سطحی و قابل رؤیت اینترنت است و بخش بسیار بزرگتر اینترنت، با موتورهای جستجوی معمولی قابل یافت نمی‌باشد. در این رابطه می‌توان به پایگاه‌های داده –که برای دسترسی به اطلاعات آن‌ها نیاز به پرداخت حق عضویت است– اشاره نمود. با این حال باید توجه داشت که اطلاعات مذکور از طریق سایت‌های مربوطه و پس از وارد کردن اطلاعات کاربری و رمز ورود، قابل دسترس می‌شوند.

۲. جستجوی کلمات وارد شده در رابط کاربری در میان آرایه اطلاعات: در هنگام انجام جستجو با استفاده از موتور جستجوی اینترنتی، نرم افزار مذکور بر اساس یک الگوریتم خاص (که توسط شرکت تولیدکننده موتور جستجو تهیه شده است) اقدام به جستجوی آرایه اطلاعات می‌کند. سپس نتایج جستجو بر اساس الگوریتم مذکور اولویت‌بندی شده و به کاربر نمایش داده می‌شوند. باید توجه داشت که این الگوریتم هر چقدر پیشرفته‌تر و هوشمندانه‌تر باشد، موتور جستجو قادر است صفحات اینترنتی با بیشترین میزان ارتباط به موضوع مورد جستجوی کاربر را یافته و صفحات با بیشترین ارتباط را در ردیف‌های ابتدایی نتیجه جستجو

1 invisible web: Deep Net, Deep Web, or Hidden Web

به وی اعلام نماید. بر این اساس ممکن است جستجوی یک موضوع یکسان توسط موتور جستجوهای مختلف به نتایج متفاوتی منتهی گردد؛ چرا که هر کدام از آن‌ها از الگوریتم‌های خاص خود برای پیدا کردن و دسته‌بندی اطلاعات استفاده می‌کنند.

در ادامه اطلاعاتی در رابطه با برخی موتورهای جستجوی اینترنتی عمده که توسط جامعه علمی مورد استفاده قرار می‌گیرند، ارائه می‌شود. سایت‌های معرفی شده شامل موتورهای جستجوی عمومی، موتورهای جستجوی ویژه امور علمی، و موتورهای جستجوی فراشبکه[1] می‌باشند. همچنین یک موتور جستجوی علمی بر پایه الگوریتم‌های معناشناختی[2] برای جستجو در رابطه با روش‌های جایگزین آزمایش بر روی حیوانات ارائه می‌گردد (۲۷۷، ۲۸۰).

Ask.com

موتور جستجوی Ask بر پایه الگوریتم ExpertRank عمل می‌کند. نحوه عملکرد الگوریتم مذکور به این شکل است که نتایج جستجو را بر پایه معتبرترین[3] سایت‌های موجود در اینترنت ارائه می‌نماید. برای کار با این موتور جستجو می‌توان سؤالات را به زبان محاوره‌ای انسان یا در قالب جستجوی کلمات کلیدی نوشت. طرح سؤال به زبان انسان مشابه آن چیزی است که انسان‌ها از یکدیگر سؤال می‌کنند (مثلاً: چرا برخی سیب‌ها ترش هستند؟). موتور جستجوی مذکور متوجه مفهوم سؤال شده و نتایج مرتبط را نشان می‌دهد. جستجو بر پایه کلمات کلیدی به این معنی است که فرد می‌باید با زیرکی خود کلمات کلیدی مهمی که ممکن است او را به صفحات حاوی پاسخ هدایت کنند را یافته و آن‌ها را به موتور جستجو ارائه نماید (مثلاً: کلمات کلیدی (ترکیب شیمیایی+ سیب +ترش) برای سؤال تمثیلی که در بالا ذکر شد ممکن است مفید واقع شود).

1 meta-web search engine
2 semantic search engine
3 most authoritative

یکی از مزایای موتور جستجوی Ask این است که به جستجوگر کمک می‌کند تا کلمات کلیدی مناسب را برای پرسش خود انتخاب نماید. همچنین این موتور جستجو پیشنهاداتی را به کاربر جهت باریک کردن یا وسیع‌تر کردن جستجو ارائه می‌کند. پیشنهاد مذکور پس از کلیک بر روی دکمه جستجو و در قسمت نتایج (در زیر کادر مستطیل شکل جستجو و بالای نتایج یافته شده) ارائه می‌گردند. همچنین در سمت راست نتایج جستجو، سایر موضوعاتی که با جستجوی مزبور مرتبط است نیز نشان داده می‌شود.

https://www.ask.com

Google.com

یک موتور جستجوی قدرتمند است که به عنوان نخستین محصول کمپانی گوگل به بازار عرضه شد. جستجوی گوگل بر پایه الگوریتم‌های مختلفی کار می‌کند که یکی از آن‌ها الگوریتم PageRank می‌باشد. در حقیقت PageRank یک الگوریتم تجزیه و تحلیل ارتباطات وب‌سایت‌ها با یکدیگر بوده که میزان اهمیت یک سایت در رابطه با یک موضوع مورد جستجو را بر اساس تعداد و کیفیت لینک‌هایی که از صفحات اینترنتی دیگر به آن سایت (در رابطه با موضوع مورد جستجو) وجود دارد، تعیین می‌نماید و نتیجه جستجو را به ترتیب اهمیت سایت‌ها به کاربر نشان می‌دهد.

https://www.google.com

در کنار موتور جستجوی عمومی گوگل که از وب‌سایت فوق قابل دسترسی است، این شرکت دارای موتور جستجوهای اختصاصی در بسیاری از زمینه‌های دانش و هنر به شرح زیر می‌باشد:

جستجوی کتاب‌ها با گوگل

https://books.google.com

جستجوی اختراعات با گوگل

https://patents.google.com

جستجوی منابع علمی و احکام حقوقی دادگاه‌ها با گوگل

گوگل اسکولار یک موتور جستجوی رایگان اینترنتی می‌باشد که انتشارات علمی در زمینه‌های مختلف علوم و از منابع مختلف را نمایه می‌کند. از طریق این موتور جستجو می‌توان به مقالات داوری همتا، پایان نامه‌ها، کتاب‌های آکادمیک، احکام دادگاه‌ها، خلاصه مقالات، نسخه پیش از چاپ مقالات، و مقالات کامل منتشر شده توسط ناشران آکادمیک، و انجمن‌های حرفه‌ای، دست یافت.

https://scholar.google.com

جستجوی آثار هنری و فرهنگی با گوگل

در بررسی انواع موتورهای جستجوی گوگل جای دارد به این موتور جستجوی خاص نیز اشاره شود. توسط این موتور جستجو می‌توان طیف وسیعی از انواع آثار هنری و فرهنگی با کیفیت تصویری بسیار بالارا جستجو کرد. کیفیت اسکن تصاویر در این مجموعه آنقدر بالا است که مثلاً در یک تابلوی نقاشی رنگ و روغن که چند صد سال پیش نقاشی شده است، می‌توان اثر یک موی قلم‌مو را نیز یافت.

https://artsandculture.google.com

MetaCrawler

موتور جستجوی متاکراولر از تکنولوژی فرا جستجو به منظور ترکیب نتایج بدست آمده از موتورهای جستجوی برتر اینترنت استفاده می‌کند. به عبارت دیگر چنانچه موضوعی در این سایت جستجو شود، سایت مذکور جستجو را در موتور جستجوهای گوگل، یاهو، Ask و سایر انواع موتورهای جستجو انجام داده و سپس تلفیقی از نتایج آن‌ها را حسب یک الگوریتم خاص تهیه کرده و نمایش می‌دهد.

https://www.metacrawler.com

Wolfram Alpha

ولفرام آلفا را نمی‌توان صرفاً یک موتور جستجوی اینترنتی دانست. در حقیقت این وب‌سایت عرصه اساساً جدیدی را در به دست آوردن دانش و پاسخ‌ها از اینترنت مطرح نموده که روال کار آن صرفاً بر پایه جستجوی صفحات اینترنت نمی‌باشد. در حقیقت کاربر این سایت، سؤال خود را در پنجره جستجوی سایت وارد کرده و سپس این وب‌سایت از روش‌های پیچیده و پیشرفته محاسباتی برای «درک سؤال پرسیده شده» استفاده می‌کند. متعاقباً با جستجوی اینترنت و استفاده از الگوریتم‌های مختلف پاسخ‌های تخصصی و وسیعی را برای سؤال مذکور ارائه می‌نماید.

https://www.wolframalpha.com

Yahoo

یاهو در ابتدا به عنوان یک دایرکتوری اینترنتی طراحی شد، به نحوی که سایت‌های اینترنتی را به دستجات مختلف تقسیم‌بندی می‌کرد و این تقسیم‌بندی توسط کارمندان این سایت انجام می‌گردید. در نتیجه برای دسترسی به یک وب‌سایت خاص لازم بود که وارد دایرکتوری مذکور شده و مرحله به مرحله جستجو را باریک‌تر می‌کردید تا به سایت مورد نظر برسید. به عنوان مثال برای دسترسی به یک سایت فروشنده خودروهای هوندا لازم بود وارد دایرکتوری «خرید» شده و سپس به زیر مجموعه «خرید اتومبیل» رفته و در آنجا شرکت «هوندا» را انتخاب می‌نمودید. با گسترش سریع اینترنت و ساخته شدن صدها میلیون سایت اینترنتی و پیدایش میلیاردها صفحه اینترنتی، یاهو به این نتیجه رسید که روش مذکور پاسخگو نیست. لذا در حال حاضر این وب‌سایت به یک موتور جستجوی خودکار تبدیل شده است که نتایج جستجو را بر پایه تکنولوژی دسته‌بندی نتایج بر مبنای ارتباط آن‌ها با کلمات جستجو شده، صورت

می‌دهد. برای انجام این کار، یاهو محتوای متنی، تیتر، دقت توضیحات، نوع منبع، لینک‌های مرتبط با آن، و سایر ویژگی‌های مختص هر صفحه اینترنتی را تجزیه و تحلیل کرده و با کلمات مورد جستجو تطبیق می‌دهد و سپس مرتبط‌ترین نتایج جستجو را ارائه می‌نماید.

https://www.yahoo.com

وب‌سایت‌ها

در ادامه، فهرست برخی وب‌سایت‌های رسمی که مطالب مرتبط با روش‌های جایگزین را ارائه می‌نمایند، آورده شده است.

برنامه ملی توکسیکولوژی (سم‌شناسی)

در وب‌سایت برنامه ملی سم‌شناسی (NTP)[1]، انواع روش‌های جایگزین قابل استفاده برای آزمون سمیت مواد شیمیایی آورده شده است. در این رابطه می‌توان به روش‌های زیر اشاره نمود:

- تست سمیت سیستمیک حاد،
- تست سمیت قلبی،
- آزمون اثر سمیت مواد شیمیایی برتکامل جنینی و رشد نوزادان انسان[2]،
- آزمونهای مربوط به سمیت ایمونولوژیک[3]،

1 National Toxicology Program
2 developmental toxicity
3 immunotoxicity

- آزمون سنجش ایمنی مواد بیولوژیک تهیه شده از منابع زیستی،
- سم‌شناسی محاسباتی،
- تست‌های شناسایی مواد تداخل‌گر با هورمونهای درون ریز[۱]، و
- تست‌های شناسایی مواد شیمیایی دارای خواص ایجاد التهاب پوستی و چشمی.

https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/index.html

AAVS

فهرست مختصری از روش‌های جایگزین تست بر روی حیوانات آزمایشگاهی در وب‌سایت متعلق به انجمن مخالفان زنده‌شکافی در آمریکا[۲] آورده شده است. باید توجه داشت که موارد ارائه شده صرفاً تعداد اندکی از کل روش‌های جایگزین موجود می‌باشد، با این حال به دلیل این که مورد مصرف زیادی دارند در اینجا ارائه گردیده است.

https://aavs.org/alternatives

---

۱ Endocrine Disruptors: موادی هستند که عملکرد هورمون‌ها را شبیه‌سازی کرده یا مهار می‌نمایند.

2 The American Anti-Vivisection Society (AAVS)

وب‌سایت AltTox

هدف وب‌سایت AltTox ترویج روش‌های تست سمیت مواد بدون استفاده از حیوانات آزمایشگاهی است. در وب‌سایت مذکور اطلاعات مربوط به مسائل تکنیکی و نیز موضوعات قانون‌گذاری در رابطه با استفاده از روش‌های برون‌تنی و کامپیوتری برای انجام تست‌های سمیت مواد، به اشتراک گذاشته می‌شود. گروه مخاطبین هدف این وب‌سایت شامل صنایع، ارگان‌های دولتی، دانشگاه‌ها، و سازمان‌های غیر دولتی می‌باشند.

http://alttox.org

وب‌سایت مذکور از بخش‌های مرتبط با هم به شرح ذیل تشکیل شده است:

- بخش اطلاعات در رابطه با تست‌های سم‌شناسی، پروژه‌ها، رویکردها، برنامه‌ها، و قوانین مربوطه: در این بخش، اطلاعات جامع مربوط به روش‌های انجام تست‌های سمیت که در آن‌ها از حیوانات استفاده نمی‌شود و به راحتی از سایر قسمت‌های اینترنت قابل دسترسی نمی‌باشند، گردآوری شده است. در این قسمت، ابتدا چکیده اطلاعات و خلاصه مربوط به هر روش ارائه شده تا افرادی که به روش‌های جایگزین علاقه دارند، بتوانند به راحتی به اصول اصلی تست مذکور دست یابند. سپس روش سنتی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی برای تست مذکور بیان گردیده و متعاقباً به روش جایگزین اشاره می‌شود. تمام اطلاعاتی که در این بخش ارائه می‌شود توسط متخصصین شناخته شده در سطح جهانی در رشته مربوطه مرور می‌گردد:

http://alttox.org/mapp

- بخش مربوط به نظرات متخصصین: در قسمت New Perspectives، نظرات نوشته شده توسط متخصصین هر زیر رشته ارائه می‌گردد. هدف از این نوشته‌ها این است که مسیر توسعه آینده در زیر رشته مذکور تدوین گردد:

http://alttox.org/new-perspectives-articles

- سیستم پیغام آنلاین/ صفحه بحث و تبادل نظر.
- قسمت بلاگ که محل ارسال اخبار، اطلاعات، و دیدگاههای افراد در رابطه با روش‌های جایگزین تست سم‌شناسی بوده و هدف آن توسعه اعتبارسنجی و پذیرش روش‌های مختلف برون‌تنی و کامپیوتری در سطح بین‌المللی می‌باشد. این بخش از وب‌سایت توسط گروهی از متخصصین شناخته شده در سطح بین‌المللی در هر رشته مدیریت می‌گردد.
- خبرنامه که به صورت ماهانه در رابطه با محتویات جدید سایت مخاطبین را مطلع می‌کند.
- بخش رویدادها و جوایز دوره‌ای که به اطلاع‌رسانی در مورد آخرین موارد مربوط به Rهای سه‌گانه می‌باشد.

- قسمت پایگاه داده که طیف بسیار وسیعی از انواع پایگاه‌های داده که حاوی اطلاعات مربوط به روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی، گرنت‌های تحقیقاتی مربوط به این موضوع، قوانین مربوطه و بسیاری موارد دیگر می‌باشند را ارائه می‌نماید.

http://alttox.org/resource-center/databases

- بخش آموزش که کلاس‌ها، کارگاه‌ها، دوره‌های آموزش آنلاین، و وبینارهایی که در رابطه با مسائل مربوط به سم‌شناسی برون‌تنی و کامپیوتری می‌باشند در آن آورده شده است.

http://alttox.org/resource-center/education-and-training

- قسمت حمایت مالی سایت فهرستی از انواع گرنت‌های تحقیقاتی حامی توسعه اعتبار سنجی روش‌های جایگزین را آورده است.

http://alttox.org/resource-center/funding

- فهرست بسیار غنی از انواع نرم افزارها، مواد، تست‌ها، سلول‌ها و بافت‌های قابل استفاده در تحقیقات سم‌شناسی (بدون استفاده از حیوانات آزمایشگاهی) در بخش ذیل از این وب‌سایت ارائه شده است.

http://alttox.org/resource-center/testing-supplies-cells-tissue-software/

- در قسمت دیگر این وب‌سایت، مجموعه‌ای از وب‌سایت‌ها، مقالات، و پایگاه‌های داده حاوی اطلاعات مفید در رابطه با روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات در تستهای سم‌شناسی آورده شده است. مرور این صفحه به افرادی که قصد دارند مطالعات سم‌شناسی را بر روی حیوانات طراحی نمایند، قویاً توصیه می‌شود؛ چرا که ممکن است از راههای بسیار کم هزینه‌تر و سریع‌تر بتوانند پژوهش‌هایی را بدون نیاز به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی طراحی نمایند. این امر نه‌تنها موجب تولید داده‌های معتبر گردیده، بلکه مقبولیت اخلاقی بسیار بیشتری داشته و حتی در منابع علمی و ژورنال‌های برتر قابل انتشار می‌باشد.

http://alttox.org/resource-center/searching-for-non-animal-toxicity-testing-methods

وب‌سایت PeTA

این وب‌سایت متعلق به بزرگترین سازمان حمایت از حیوانات در جهان می‌باشد که دارای ۶/۵ میلیون نفر عضو می‌باشد. در بخش خاصی از این وب‌سایت اطلاعات مربوط به روش‌های جایگزین و اقداماتی که در حال حاضر برای کاهش استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در حال اجرا است، ارائه می‌گردد.

https://www.peta.org/issues/animals-used-for-experimentation/

وب‌سایت Science bank

یک بانک اطلاعات ارزشمند در رابطه با یافت روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات در آموزش می‌باشد. در این وب‌سایت می‌توان بر اساس درجه تحصیلی (که از پیش از مهد کودک تا دکترا دسته‌بندی شده است) روش‌های جایگزین مناسب برای انواع مختلف مخاطبان را مشاهده کرد. همچنین در این سایت قسمتی وجود دارد که در آن می‌توان روش‌های جایگزین را بر اساس نوع موجود زنده‌ای که جایگزین می‌نمایند، مشاهده کرد. موجودات زنده‌ای که در این سایت قابل جایگزین کردن هستند، بسیار متفاوت بوده و شامل حشرات و قورباغه، تا اسب، سگ، گربه و حتی کوسه ماهی و انسان و سایر موجودات زنده می‌باشند. در قسمت دیگر سایت می‌توان انواع روش‌های جایگزین را حسب نوع آن‌ها (که ممکن است فیلم، پوستر، نرم افزار کامپیوتری، نرم افزار آنلاین، مانکن، یا مدل باشد) مشاهده کرد. در بخش دیگر سایت نیز روش‌های جایگزین بر اساس محتوای درسی تقسیم‌بندی شده‌اند که در این زمینه می‌توان مواردی نظیر آناتومی حیوانات، آناتومی انسان، ژنتیک، فیزیولوژی، و سایر موارد را مشاهده کرد. همچنین تقسیم‌بندی روش‌های جایگزین حسب

شرکت تولیدکننده آن‌ها نیز صورت گرفته است. محصولات ارایه شده در این وب‌سایت به صورت کرایه‌ای برای مخاطبان ارسال می‌گردد. هرچند ممکن است امکان دسترسی به آنها از کشورمان وجود نداشته باشد، لیکن شاید مدل تجاری عملکرد این نهاد بتواند الگویی برای انجمن‌ها یا شرکت‌های علاقه‌مند به توسعه روش‌های جایگزین در حین ارزش تجاری و سودآوری باشد.

http://thesciencebank.org

گایدلاین‌های مرتبط

به منظور دستیابی به آخرین گایدلاین‌های معتبر در زمینه گزارش‌دهی تحقیقات زیست پزشکی، مراجعه به وب‌سایت اکواتور[1] توصیه می‌گردد. این وب‌سایت با هدف افزایش کیفیت و شفافیت در تحقیقات مربوط به سلامت، در قالب شبکه‌ای از دانشمندان بین‌المللی شکل گرفته است و هدف آن ارتقاء اعتمادپذیری و ارزش انتشارات علمی در زمینه‌های مربوط به سلامت می‌باشد.

اکواتور در حقیقت یک سازمان چتری[2] است که طیف وسیعی از پژوهشگران، ادیتورهای ژورنال‌های پزشکی، داوران همتا، نویسندگان گایدلاین‌های روش گزارش مقالات، و حمایت کنندگان مالی پژوهش‌ها را گرد هم آورده است.

http://www.equator-network.org

1 equator
2 umbrella organisation

از طریق وب‌سایت این شبکه می‌توان به ۴۱۸ گایدلاین مربوط به نحوه طراحی تحقیق یا گزارش نتایج تحقیقات در زمینه‌های مختلف علوم زیستی دسترسی پیدا کرد. همچنین در صورتی که کاربر تمایل و اطلاعات کافی برای تولید گایدلاین نحوه گزارش دهی تحقیقات را داشته باشد، می‌تواند با استفاده از راهنمای ارایه شده در این وب‌سایت به تولید گایدلاین مورد نظر خود اقدام نموده و آن را در اختیار جامعه علمی قرار دهد. در این وب‌سایت همچنین نحوه استفاده از یک گایدلاین گزارش‌دهی در هنگام نگارش مقاله و نیز نحوه داوری مقالات علمی با توجه به اصول گزارش‌دهی مرتبط آموزش داده شده است. همچنین در این وب‌سایت بخشی برای اطلاع رسانی در رابطه با سمینارها، کارگاه‌ها و سایر گردهمایی مرتبط وجود دارد.

در صورتی که کاربر مطمئن نباشد که از کدام گایدلاین گزارش‌دهی باید در نگارش یک مقاله استفاده نماید، می‌تواند از ابزاری که در این وب‌سایت تعبیه شده است، راهنمایی دریافت کند. ابزار مذکور با پرسیدن چند سؤال از کاربر، به صورت خودکار گایدلاین‌های مرتبط را به وی معرفی می‌نماید.

http://www.equator-network.org/toolkits

نحوه اعتبارسنجی روش‌های جایگزین

روشهای جایگزین در دنیای امروز از چنان اهمیتی برخوردار شده که مراکز علمی ویژه‌ای به منظور تقویت همکاری‌های بین‌المللی در جهت توسعه، اعتبارسنجی و قانونی کردن این روشها در جهان ایجاد شده‌اند. یکی از این ساختارها، «[نهاد] همکاری بین‌المللی در رابطه با روش‌های

پژوهشی جایگزین»[1] (ICATM) می‌باشد که متشکل از مؤسسات دولتی به شرح زیر است (۱۹۱):

- آزمایشگاه مرجع اتحادیه اروپا در زمینه جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی در ارزیابی‌های علمی (تست‌ها)[2]
- کمیته هماهنگی بین مراکز در رابطه با اعتبارسنجی روشهای جایگزین در آمریکا (ICCVAM)
- مرکز اعتبارسنجی روشهای جایگزین ژاپن[3]
- وزارت بهداشت کانادا[4]
- مرکز اعتبارسنجی روشهای جایگزین کره[5]
- مرکز اعتبارسنجی روشهای جایگزین در برزیل[6]
- اداره غذا و دارو چین[7]
- مرکز کنترل و پیشگیری بیماریهای گوانگ‌دونگ چین[8]

گروه همکاری ICATM که در بالا ذکر شده در سه موضوع اساسی اقدام به همکاری و ارائه راه حل می‌نماید (۱۹۱):

- انجام مطالعات اعتبارسنجی
- ارزیابی مستقل نتایج مطالعات اعتبارسنجی توسط دانشمندان یک رشته
- تهیه سند راهنمای رسمی برای یک روش جایگزین اعتبارسنجی شده.

---

1 International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM)
2 The European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL ECVAM) , Europe
3 The Japanese Centre for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) , Japan
4 Health Canada, Canada
5 The Korean Centre for the Validation of Alternative Methods (KoCVAM) , South Korea
6 The Brazilian Centre for the Validation of Alternative Methods (BraCVAM) , Brazil
7 The Chinese Food and Drug Administration (CFDA) , China
8 The Guangdong Center for Disease Control and Prevention, China

اصول اعتبارسنجی

«اعتبارسنجی» روش‌های جایگزین، فرآیندی است که بر پایه اصول علمی مدوّن، به بررسی میزان اطمینان‌پذیری[1] و میزان ارتباط[2] یک روش خاص برای دسترسی به یک هدف مشخص می‌پردازد. در اینجا «اطمینان‌پذیری» عبارت است از میزان تکرار پذیری نتایج بدست آمده از یک تست در یک آزمایشگاه، و در آزمایشگاه‌های مختلف در طول زمان، در صورتی که تست مذکور همواره مطابق پروتکل استاندارد اجرا شود. میزان «ارتباط» یک روش، عبارت است از ارتباط بین روش مذکور و اثر مورد نظر یا هدف مطالعه و اینکه آیا یک روش خاص - با در نظر گرفتن محدودیت‌های ذاتی آن- برای دستیابی به یک هدف مشخص قابل استفاده و معنی دار است؟ به عبارت دیگر، میزان «ارتباط» به این معنی است که یک روش تست تا چه حدودی می‌تواند به طور صحیح اثرات بیولوژیک مورد نظر را اندازه‌گیری کرده یا پیشگویی کند. روش‌های تستی که به تازگی ابداع شده یا از به روزرسانی روش‌های تست قدیمی ایجاد می‌شوند، لازم است اطمینان‌پذیری داشته و ارتباط مناسب با موضوع پژوهش داشته باشند؛ به عبارت دیگر: «معتبر» شناخته شوند (۲۸۸).

در صورتی که یک روش جایگزین بتواند به نحو مطلوب، اثرات یک تیمار یا ماده شیمیایی را پیش‌بینی نماید، «اعتبار» روش مذکور مورد تأیید قرار گرفته و توسط مراجع نظارتی تصویب می‌شود (۲۸۸). زمانی که یک روش جایگزین توسط مرجع نظارتی به عنوان روش مورد تایید شناخته شود، از آن پس برای کسب تاییدیه‌های قانونی تولید محصولات یا انجام پژوهش‌ها لازم است از روش جایگزین تایید شده استفاده گردد و دیگر نیاز به انجام آزمایش بر روی حیوانات نبوده و در مواردی حتی این امر قدغن می‌شود.

تهیه ضوابط اعتبار سنجی برای روش‌های جایگزین در زمینه تست‌های سم‌شناسی از اوایل دهه ۱۹۸۰ میلادی آغاز شد. در این رابطه دانشمندان برجسته در زمینه‌های مطالعات درون تنی و برون‌تنی، سازمان‌های نظارتی، و سایر متخصصین ذیربط تلاش‌های مشترکی داشته‌اند. این افراد عمدتاً تحت نظارت سه سازمان مهم به نام‌های

1 reliability
2 relevance

سازمان توسعه و همکاری‌های مشترک اقتصادی، آزمایشگاه مرجع اتحادیه اروپا جهت اعتبار سنجی روش‌های جایگزین[1]، و «کمیته بین سازمانی هماهنگ‌کننده اعتبار سنجی روش‌های جایگزین» نسبت به تدوین ضوابط اعتبار سنجی مذکور اقدام نمودند. سازمان‌های بین‌المللی مذکور ضمن همکاری با یکدیگر و تعامل با متخصصین خارج سازمانی و سازمان‌های ملی (نظیر ZEBET، FRAME، و CAAT)، ضوابط اعتبار سنجی روش‌های جایگزین را به نحوی تنظیم نمودند که تفاوت‌های قابل توجهی بین ضوابط مذکور در کشورها و قاره‌های مختلف وجود نداشته باشد و بدینوسیله از نظر مسائل قانونی مرتبط، اختلاف نظری در پذیرش این ضوابط در کشورهای مختلف رخ ندهد.

در عین حال، هر کدام از کشورهای جهان نیز ممکن است به فراخور الزامات قانونی خود روند مشخصی را برای اعتبارسنجی روش‌های جایگزین داشته باشند. به عنوان مثال در کشور برزیل، سه نهاد مسئول نظارت بر فرآیند اعتبارسنجی روش‌های جایگزین و استفاده از آن‌ها می‌باشند (۲۸۹):

- مرکز اعتبارسنجی روشهای جایگزین در برزیل؛ که نیاز به اعتبارسنجی یک روش را تشخیص داده و فرآیند مرور همتای آن را هماهنگ می‌کند. این مرکز نهایتاً شواهد مبنی بر اعتبار علمی روش را به شورای رسمی روش‌های جایگزین علمی در برزیل اعلام می‌نماید.
- شبکه ملی روش‌های جایگزین[2]؛ که در حقیقت شبکه‌ای از آزمایشگاه است که روند اعتبار سنجی را به انجام می‌رسانند.
- شورای رسمی روش‌های جایگزین علمی در برزیل؛ که بنا بر دستور قانون این کشور تشکیل شده و از سال ۲۰۱۴ تاکنون ۲۴ روش جایگزین مختلف را از لحاظ علمی مورد اعتبارسنجی و تأیید قرار داده است که فرآیند اعتبارسنجی مذکور در سطح بین‌المللی نیز پذیرفته شده است. مجموعه نهادهای فوق موجب فراهم شدن اطلاعات قابل اعتماد در زمینه بکارگیری روشهای جایگزین ارائه می‌نمایند (۲۸۹).

1 The European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM)
2 National Network of Alternative Methods

اصول، ضوابط و روش‌های انجام اعتبارسنجی در سند راهنمای شماره ۳۴ سازمان توسعه و همکاری‌های مشترک اقتصادی آورده شده است (۲۸۸). همچنین توضیحات بیشتر در رابطه با نحوه اعتبار سنجی روش‌های جایگزین در منبع (۲۹۰) آورده شده و نحوه تشکیل یک مرکز اعتبار سنجی روش‌های جایگزین در منبع دیگر (۲۹۱) ارائه گردیده است.

تناقض جامعه علمی در موضوع اعتبارسنجی

نکته جالب توجه این است که هر چند امروزه اصرار بسیار زیادی از طرف جامعه علمی و قانونگذاران در رابطه با اعتبارسنجی روش‌های جایگزین وجود دارد، لیکن معمولاً حساسیتی در مورد اعتبارسنجی مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی دیده نمی‌شود (۳۱)! به عبارت دیگر، گویا فرض جامعه علمی مبنی بر این که مدل‌های حیوانی پیش‌بینی‌کننده نتایج انسانی هستند، کافی است که تقریباً هر اقدامی که بر روی حیوانات انجام می‌شود را به عنوان یک اقدام ارزشمند علمی در نظر گیرد؛ فارغ از اینکه اقدام مذکور ممکن است فاقد هرگونه اعتبار در پیشگویی نتایج در انسان باشد.

این در حالی است که به جای اینکه خیلی ساده فرض کنیم که مدل‌های حیوانی پیشگویی خوبی از نتایج انسانی به عمل می‌آورند، لازم است مطالعات اعتبارسنجی رسمی در مورد تمام مدل‌های آزمایشی –فارغ از نوع آن‌ها؛ که ممکن است حیوان آزمایشگاهی، غیر حیوانی، گذشته‌نگر، و نظایر آن) – باشند صورت گیرد. در این صورت است که می‌توان مدل‌هایی که واقعاً پیش‌بینی‌کننده نتایج در انسان هستند را با دقت بیشتری انتخاب کرد، ایمنی افرادی که در معرض مواد شیمیایی قرار می‌گیرند را افزایش داده، و میزان کارایی فرآیندهای تولید داروهای انسانی را ارتقاء بخشید. متعاقباً لازم است از اجرای پژوهش با استفاده از مدل‌های غیرمعتبر حیوانی جلوگیری گردیده و بدینوسیله از هدر رفتن جان و تضییع حقوق حیوانات آزمایشگاهی، تحریف دانش، اتلاف منابع مالی، زمان و انرژی پرسنل، و آسیب به انسان‌ها پیشگیری کرد (۳۱).

انواع مطالعات اعتبارسنجی

به طور کلی دو نوع مطالعات اعتبارسنجی وجود دارد:

۱. اعتبار سنجی آینده نگر[1]
۲. اعتبارسنجی گذشته نگر

در مطالعات اعتبارسنجی آینده‌نگر، داده‌های جدید تولید شده و مورد بررسی قرار می‌گیرد، در حالی که در روش اعتبارسنجی گذشته نگر ارزیابی بر روی داده‌های موجود (که از قبل تهیه شده‌اند) صورت می‌پذیرد. روش اعتبارسنجی آینده نگر به طور معمول از شش مرحله تشکیل شده و ممکن است کل فرآیند آن بین ۹ تا ۲۳ سال به طول بیانجامد (۲۸۸):

۱. تحقیق: ابتدا مکانیسم‌های پایه بیولوژیک و سم‌شناسی و مسیرهای مربوط به آن‌ها شناسایی می‌شوند.
۲. طراحی روش: یک روش جایگزین نوین برای یک مقصود و هدف خاص طراحی می‌شود. این امر معمولاً در یک آزمایشگاه انجام می‌شود.
۳. پیش-اعتبار سنجی: پروتکل روش جدید به نحوی بهینه‌سازی می‌شود که در دو یا تعداد بیشتری آزمایشگاه به صورت یکسان قابل انجام باشد.
۴. معتبر شناخته شدن: در این مرحله اطمینان‌پذیری و میزان ارتباط روش جدید در سه یا تعداد بیشتری آزمایشگاه اثبات می‌گردد.
۵. مرور: در این مرحله، مرور علمی همتا در رابطه با روش جایگزین و نیز کیفیت اعتبارسنجی آن، به صورت کاملاً مستقل انجام می‌شود.
۶. پذیرش توسط ارگانهای نظارتی: در این مرحله ارگانهای نظارتی تصمیم می‌گیرند که روش جایگزین مذکور را برای موارد خاص مورد استفاده قرار دهند.

---

1 prospective validation

در یک مطالعه گذشته نگر، معمولاً بررسی‌ها بر روی داده‌هایی صورت می‌گیرد که در یک قالب استاندارد و تعریف شده توسط یک سازمان خاص –که وظیفه ارزیابی روش جایگزین را به عهده دارد– تهیه شده‌اند. در صورتی که ویژگی‌های عملکردی، مزایا، و محدودیت‌های یک تست برای رسیدن به یک هدف خاص مناسب تشخیص داده شود، تست مذکور معتبر شناخته می‌شود. یک نمونه اعتبارسنجی گذشته‌نگر در منبع (۲۹۲) ارائه شده است.

یک روش آماری جدید برای کاهش میزان لزوم به تست‌های درون تنی محصولات با استفاده از تستهای برون‌تنی مرتبط با آن‌ها در منبع دیگر (۲۸۲) آورده شده است. در این روش آماری از تجزیه و تحلیل ROC [1] برای مقایسه و تنظیم[2] نتایج حاصل از تست برون‌تنی در مقابل تست درون‌تنی استفاده شده و در نتیجه به پژوهشگر ابزاری می‌دهد تا با دقت زیاد بتواند مناسب بودن تست برون‌تنی برای هدف مورد نظر خود را تشخیص دهد.

باید توجه داشت که در هر دو روش اعتبار سنجی گذشته‌نگر و آینده‌نگر لازم است اطمینان‌پذیری و میزان ارتباط روش جایگزین اثبات گردد (صفحه ۴۰۳ را ببینید). اطمینان‌پذیری و میزان ارتباط یک روش جایگزین در رابطه با تست‌های سم‌شناسی معمولاً به واسطه موارد زیر مورد قضاوت قرار می‌گیرد (۲۸۸):

- حساسیت: درصد تشخیص صحیح مواد شیمیایی که واقعاً سمی هستند .
- اختصاصیت: درصد تشخیص غیر سمی بودن مواد شیمیایی که حقیقتاً سمی نیستند.
- قابلیت پیشگویی[3]: درصد پیشگویی صحیح خواص مواد شیمیایی که در یک دسته قرار میگیرند (QSAR؛ صفحه۲۶۶ را ببینید).
- دقت[4]: درصد کلی طبقه‌بندی صحیح مواد شیمیایی.

1 Receiver Operating Characteristic
2 calibration
3 predictivity
4 accuracy

علاوه بر موارد فوق، سایر مواردی که توسط متخصصین آمار در هنگام اعتبارسنجی یک روش جایگزین مورد توجه قرار می‌گیرند، عبارتند از (۲۸۸):

- قابلیت تکرار در هر آزمایشگاه خاص[1]: قدرت طبقه‌بندی صحیح مواد شیمیایی در یک آزمایشگاه خاص چنانچه روش مذکور به تعداد سه یا بیش از سه مرتبه اجرا شود.
- قابلیت تکرار در آزمایشگاه‌های مختلف[2]: قدرت طبقه‌بندی صحیح مواد شیمیایی چنانچه روش مذکور در آزمایشگاه‌های مختلف انجام شود.
- احتمال کلی طبقه‌بندی صحیح ماده شیمیایی توسط روش مذکور

آزمایشگاه مرجع اروپا جهت اعتبارسنجی روش‌های جایگزین

این آزمایشگاه به عنوان یک مرکز مرجع در سطح جهانی مطرح بوده و برای توسعه و پذیرش علمی و قانونی روش‌های جایگزین فعالیت می‌کند (صفحه ۳۴۰ را ببینید).

در این آزمایشگاه جدیدترین روش‌های جایگزین کردن حیوانات در امور علمی (به ویژه جهت انجام آزمون‌های ایمنی مواد) مورد ارزیابی قرار گرفته و اعتبار آن‌ها سنجیده می‌شود. در صورتی که یک روش جایگزین، معتبر شناخته شد، این موضوع در وب‌سایت مذکور اعلام می‌گردد و از آن پس کلیه افراد حقیقی و حقوقی موظف هستند صرفاً از روش جایگزین مذکور در قلمرو اتحادیه اروپا استفاده نمایند و استفاده از حیوانات برای این منظور غیر قانونی تلقی می‌شود (۲۸۱). نحوه اعتبار سنجی روش‌های جایگزین توسط این آزمایشگاه در دیاگرام موجود در وب‌سایت ذیل آورده شده است:

---

1 reproducibility within laboratories
2 reproducibility between laboratories

https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/validation

در وب‌سایت این آزمایشگاه مرجع، انواع روش‌های جایگزین اعتبارسنجی شده در زیر دسته‌های مسمومیت حاد[1]، مسمومیت آبزیان[2]، مواد سرطان‌زا، التهاب چشمی/ تخریب چشمی شدید[3]، مسمومیت ژنی، سمیت نوری[4]، تست‌های سمیت دوز مکرّر[5]، التهاب پوست[6]، تخریب پوست[7]، حساسیت پوست، مواد بیولوژیک[8]، تجمع مواد شیمیایی در آبزیان[9] و منابع آبی، کینتیک مواد سمی[10]، و نظایر آن‌ها آورده شده است. در هر یک از زیر دسته‌های فوق، روش‌های جایگزین معتبر که توسط این آزمایشگاه اعتبارسنجی شده‌اند، آورده شده است.

https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/validated-test-methods

1 acute toxicity
2 aquatic toxicity
3 eye irritation/serious eye damage
4 phototoxicity
5 repeated dose toxicity
6 skin irritation
7 skin corrosion
8 biologicals
9 aquatic bioconcentration/bioaccumulation
10 toxicokinetics

با کلیک بر روی هر روش جایگزین، در صفحه بعد ابتدا توضیحی در مورد موضوعی که روش جایگزین در رابطه با آن ابداع شده است، ارائه می‌گردد. سپس روش جایگزین تشریح شده و در صورت لزوم به سایر منابع ارجاع گردیده است. آنگاه روش سنتی آزمایش بر روی حیوان که با روش نوین جایگزین شده است، ارائه گردیده و مطالعه اعتبارسنجی که بر پایه آن روش جایگزین مذکور معتبر شناخته شده است، توصیف می‌گردد. در نهایت توصیه‌های آزمایشگاه مرجع اتحادیه اروپا در رابطه با استفاده از این روش جدید بیان شده است.

در بخش دیگر این وب‌سایت، روش‌هایی که بر پایه محاسبات کامپیوتری امکان جایگزینی کار با حیوانات در امور علمی را فراهم می‌آورند، ارائه شده است. از بین این روش‌ها، سه روش QSAR، Grouping and read–across، و PBK[1] با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گرفته‌اند (همچنین صفحات ۲۷۰–۲۶۶ کتاب حاضر را ببینید).

https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/computational-methods

در این وب‌سایت فهرستی از منابع مختلف که حاوی اطلاعات ذی قیمتی در رابطه با روش‌های جایگزین حیوانات در امور علمی می‌باشند، آورده شده است. فهرست مذکور به صورت یک فایل اکسل در دسترس قرار دارد و حاوی اطلاعات لازم برای دستیابی به منابع ذیربط می‌باشد.

1 physiologically based kinetic models

https://data.jrc.ec.europa.eu/dataset/jrc-eurl-ecvam-eurl-ecvam-3rs

در قسمت دیگری از این وب‌سایت، یک سامانه نمایشگر مراحل بررسی و تصویب روش‌های جایگزین ارائه شده است. در این سامانه، مراحل اعتبارسنجی انواع روش‌های جایگزین قابل استفاده در سطوح قانونگذاری یا آزمون کارایی مواد شیمیایی یا عوامل بیولوژیک (نظیر واکسن‌ها)، از ابتدای ثبت تا زمانی که مجوز اعتبار خود را دریافت کنند، نشان داده می‌شود.

https://tsar.jrc.ec.europa.eu

در بخش دیگر سایت مذکور، سرویس پایگاه داده در رابطه با روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی (DB–ALM) وجود دارد که توضیحات آن در صفحه ۳۴۰ کتاب حاضر آورده شده است.

اعتبارسنجی در سازمان OECD

جعبه ابزار ارزیابی روش‌های جایگزین به همراه ارائه روش‌های جایگزین برای آزمون ترکیبات شیمیایی در وب‌سایت سازمان توسعه و همکاری‌های مشترک اقتصادی آورده شده است:

http://www.oecdsaatoolbox.org

شیوه جستجوی روش‌های جایگزین

مطابق قوانین بسیاری از کشورها، پژوهشگران موظف هستند قبل از شروع هر گونه اقدام پژوهشی بر روی حیوانات، بررسی کاملی بر روی منابع مربوط به روش‌های جایگزین انجام داده و امکان استفاده از آن‌ها به جای حیوانات را ارزیابی نمایند (۲۸۴). جستجو برای یافت روش‌های جایگزین، موضوعی جدی بوده که می‌تواند سرنوشت نهایی پژوهش و اینکه از طریق کدام ارگان حمایت شده و در کجا انتشار یابد را تعیین نماید. برای این امر لازم است جستجو با روشی نظام‌مند و با استفاده از کلید واژه‌های صحیح صورت گرفته و چندین منبع اطلاعات مرتبط مورد بررسی قرار گیرند. در طول مراحل جستجو لازم است آنچه که انجام می‌شود، زمان انجام آن و نتایج آن به درستی ثبت شود تا در هنگام ارائه پروپوزال طرح پژوهشی یا انتشار نتایج پژوهش، در صورت لزوم بتوان جزئیات مراحل جستجو را به نحوی ارائه کرد که اگر فرد دیگری نیز مطابق آن‌ها عمل کند، همان نتایج را بدست آورد (۲۷۸).

هر چند ممکن است انجام یک جستجوی دقیق، امری زمان بر باشد، باید توجه داشت که صرف زمان کافی در این مرحله می‌تواند از بروز بسیاری مشکلات در مراحل آتی پژوهش جلوگیری نماید. با این حال چنانچه کلمات کلیدی جستجو به درستی انتخاب شوند، زمان لازم برای جستجوی منابع به میزان زیادی کاهش خواهد یافت. به عنوان مثال، استفاده از کلمات کلیدی اختصاصی –نظیر نام اختصاصی یک ماده شیمیایی و گونه خاص حیوانی که به طور سنتی در تحقیقات مربوط به آن ماده شیمیایی استفاده می‌شده است– می‌تواند به نحوی سریعتر ما را به روش جایگزین موجود برای آن موضوع برساند. در حالت دیگر،

جستجو با استفاده از کلمات کلیدی کلی و جامع یا مشخص نکردن گونه حیوان مورد استفاده در روشهای سنتی پژوهش، ممکن است حجم بسیار زیادی از نتایج مرتبط یا غیرمرتبط را فراهم آورد که بررسی همه آن‌ها به زمان زیادی نیاز خواهد داشت. در این گونه موارد کمک گرفتن از یک کارشناس کتابداری مجرب در جستجوی منابع علمی می‌تواند منجر به طراحی بهتر پروتکل جستجو شده و کار را تسریع نماید (۲۸۴).

پیرو مباحث پیشین در رابطه با انواع روش‌های کسب اطلاعات، باید توجه داشت که هیچیک از پایگاه‌های اطلاعاتی موجود، دربردارنده تمام انتشارات انجام گرفته در یک رشته خاص تحقیقاتی نیستند. هر چند بعضی پایگاه‌های اطلاعاتی در مورد ژورنال‌ها یا زمینه‌های تحقیقاتی موجود در آن‌ها با یکدیگر همپوشانی دارند، با این حال در مواردی نیز استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف باعث تکمیل منابع اطلاعات قابل دسترس می‌شود. لذا هر چند تعداد خاصی برای حداقل و حداکثر تعداد پایگاه‌های اطلاعاتی که لازم است برای یافتن روش‌های جایگزین جستجو شود، تعریف نشده است، لیکن در این زمینه بهتر است به یک پایگاه اطلاعات بسنده نکرده و جستجو را در دو یا تعداد بیشتری از پایگاه‌های اطلاعات موجود انجام داد (۲۸۴).

در عین حال باید توجه داشت که جستجوی منابع، نوعی هنر است و فرد جستجوگر باید بتواند راه‌های ابتکاری و زیرکانه برای یافتن موضوع مورد جستجو پیدا کند –نظیر انتخاب هوشمندانه کلمات کلیدی، ترکیب ابتکاری کلمات کلیدی با یکدیگر در هنگام جستجو، استفاده صحیح از عملگرهای منطقی نظیر AND و OR، و نظایر آن‌ها. مثلاً اگر هدف، جستجوی روش‌های جایگزین برای آزمودن یک دستگاه پزشکی جدید می‌باشد، فرد ممکن است به جستجوی مربوط به منابع مهندسی پزشکی و حتی پایگاه اطلاعات مربوط به علوم کامپیوتر بپردازد. در حقیقت هدف جستجو این است که مشخص شود آیا روش جایگزینی برای یک پژوهش خاص وجود دارد و اگر وجود دارد چگونه می‌توان از آن استفاده کرد یا در صورت ناممکن بودن استفاده از آن، دلیل این موضوع چیست (۲۸۴).

در رابطه با جستجوی روش‌های جایگزین برای تحقیقات سم‌شناسی چنانچه نوع ماده مورد پژوهش مشخص باشد، معمولاً جستجوی روش‌های جایگزین –با استفاده از نام خاص ماده مورد نظر– بسیار آسان است. در

غیر این صورت چنانچه این ماده ناشناخته باشد، باید توجه داشت که جستجو نباید صرفاً به روش‌های جایگزین مطلق محدود شده، بلکه در صورت جستجوی کافی و اطمینان از اینکه روش جایگزین مطلق برای این نوع آزمون هنوز ابداع نشده بود، لازم است روش‌های جایگزین نسبی نیز جستجو گردند (۲۸۴). در ادامه، مراحل مختلف یک فرآیند جستجوی نظام‌مند ارائه شده است.

مرحله ۱. تعیین دقیق اطلاعات مورد نیاز

یکی از بخش‌های اساسی برنامه ریزی هر نوع تحقیق یا آزمون ایمنی مواد شیمیایی جدید عبارت از جمع‌آوری و بررسی اطلاعات موجود در رابطه با اهداف اختصاصی پژوهش، تعیین استراتژی و روش‌های جستجو می‌باشد. در این مرحله، پژوهشگر می‌باید هر گونه روش جایگزین مناسب را –که بتواند بدون استفاده از حیوانات نتایج معتبر علمی را فراهم نماید– جستجو کند. هدف اصلی در اینجا جستجوی این است که آیا روش جایگزین به منظور پاسخگویی به اهداف اختصاصی پروژه وجود دارد و آیا روش مذکور روش مناسبی است؟ لذا در مرحله ۱ از ۷ مرحله جستجو باید به طور واضح و شفاف مشخص کرد که به چه نوع اطلاعات اختصاصی برای انجام پژوهش بدون نیاز به حیوانات نیاز می‌باشد (۲۷۸، ۲۸۵).

مرحله ۲. تعیین اجزای اصلی اقدام علمی مورد نظر

هدف اختصاصی اقدام علمی مورد نظر –مثلاً رفع یک معضل بهداشتی انسان، درمان یک بیماری در حیوانات، ارزیابی خطر یک ماده شیمیایی جدید، آموزش افراد، یا مطالعات عملکرد ژنی– ارتباط مستقیم با منبع اطلاعات مناسب برای جستجوی روش‌های جایگزین دارد. در این مرحله لازم است اجزای بنیادین رویکرد علمی معین شوند و سپس ترکیبی از چندین منبع اطلاعات مختلف (و نه یک منبع اطلاعات) که با زمینه تحقیق مرتبط می‌باشند، انتخاب گردند. توجه شود که استفاده از صرفاً یک منبع اطلاعات موجب می‌شود که جستجو فقط محدود به زمینه‌هایی اختصاصی مورد پوشش آن منبع اطلاعات خاص شده و در

رابطه با سایر زمینه‌های علمی -که ممکن است با پژوهش شما هم مرتبط باشند- اطلاعات مناسب یافته نشود (۲۷۸، ۲۸۵).

پیش از تعیین کلمات جستجوی مرتبط، لازم است اهداف اختصاصی پروژه تحقیقاتی به نحو واضح و شفاف تعریف شوند. در این مرحله لازم است به طور ویژه بر روی «اهداف» انجام یک پروژه تحقیقاتی تمرکز کرد و مثلاً به مدل حیوانی یا گونه حیوانی مورد استفاده در تحقیقات سنتی نباید فکر کرد. این رویکرد باعث می‌شود که کلمات کلیدی‌ای انتخاب شوند که ممکن است جستجوی آن‌ها منتج به یافت روش‌های تحقیقاتی شود که ممکن است حتی به حیوانات آزمایشگاهی نیاز نداشته باشند. روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات -که ممکن است بالقوه به موضوع تحقیق ارتباط داشته لیکن در ابتدای امر برای محقق آشنا نباشند- به این ترتیب شناسایی می‌شوند.

پس از تعیین اهداف پژوهش، مشخص کردن استراتژی، نوع طراحی آماری مورد نظر برای پژوهش، و مدل‌های حیوانی مورد استفاده، موجب تعیین کلمات جستجوی مرتبط بیشتری می‌گردد. چنانچه کلمات جستجو بر پایه روش پژوهش تعیین گردد (در تضاد با کلمات جستجو که بر اساس اهداف پژوهش تعیین می‌شوند)، می‌توان به اسنادی دست یافت که یک روش خاص پژوهش یا ویرایش‌های مختلف آن روش را ارائه می‌نمایند. در اینجا باید توجه داشت که چنانچه روش اخیر برای جستجو در پایگاه‌هایی که واجد انواع روش‌های جایگزین مطلق و نسبی هستند صورت گیرد، به احتمال زیاد منجر به یافت روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات در پژوهش نخواهد شد. با این حال، چنانچه همین روش جستجو در در پایگاه‌هایی که فقط روش‌های جایگزین مطلق را نمایه می‌کنند، صورت گیرد به احتمال زیاد منجر به یافتن روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات در پژوهش خواهد بود.

مرحله ۳. انتخاب مناسب‌ترین منبع اطلاعات

پس از انتخاب کلمات کلیدی، لازم است منابع مورد نظر برای جستجو تعیین شوند. جستجوی منابع ممکن است خیلی وسیع انجام شده یا خیلی اختصاصی و باریک باشد. روش هوشمندانه این است که ابتدا یک سؤال اختصاصی در زمینه جایگزین‌ها مطرح نموده و آن را در یک

پایگاه داده مخصوص روش‌های جایگزین (پایگاه داده ارزش افزوده؛ صفحه ۳۲۵ را ببینید) مورد جستجو قرار داد. این نوع پایگاه داده، حاوی اطلاعات ارزیابی شده توسط متخصصین در یک رشته خاص بوده و اطلاعات ارائه شده در آن‌ها به روش نظام‌مند مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. جستجو در چنین پایگاه‌های داده، امکان دسترسی آسان‌تر و سریع‌تر به اطلاعات مهم و مرتبط را فراهم می‌نماید. این امر همچنین کمک می‌کند که به فرآیند جستجو ساختار بهتری بخشیده و شروع بهتری داشته باشیم؛ در غیر این صورت چنانچه جستجو از وب‌سایت‌های غیر اختصاصی آغاز شود، معمولاً نتایج بسیار زیادی در همان ابتدای کار به دست می‌آید که شاید اغلب آن‌ها ارتباطی با سؤال پژوهش نداشته و فقط موجب سردرگمی و خستگی پژوهشگر شوند (۲۷۸، ۲۸۵). روش استفاده از این منابع اطلاعات جهت انجام جستجو در مرحله پنجم توضیح داده شده است.

پس از این مرحله می‌توان با جستجوی کلماتی که اختصاصیت کمتری دارند، استفاده از تعداد بیشتر کلمات مترادف، و استفاده از پایگاه‌های داده که اطلاعات وسیع‌تری را نمایه می‌کنند، جستجوی وسیع‌تری را به انجام رساند. البته در این مرحله نیز لازم است از برخی کلید واژه‌های اختصاصی نیز استفاده شود تا از کسب نتایج کاملاً غیرمرتبط جلوگیری گردد؛ به عنوان مثال چنانچه در پاب‌مد سرچ انجام می‌دهید می‌توان از یک عبارت اختصاصی مِش[1] نظیر «animal use alternatives» جهت محدود کردن نتایج به صرفاً «موارد مرتبط با روش‌های جایگزین» استفاده کرد (۲۷۸). همچنین در هنگام استفاده از موتورهای جستجو لازم است از عملگرهای منطقی (بولین)[2] شامل AND، OR و NOT و وایلد کارت‌های[3] ("..." ، * ، ?) به درستی استفاده شود (۲۷۸). روش‌های صحیح جستجو در منابع علمی با جزئیات دقیق نظیر اصول جستجوی صحیح منابع، نحوه انتخاب کلمات کلیدی، نحوه استفاده از کلمات کلیدی، نحوه استفاده از مش در پاب‌مد، نحوه یافت کلمات مترادف در جستجو، و کلمات کلیدی قابل استفاده برای یافتن روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات، در منابع دیگر (۲۷۷، ۲۸۰) به تفصیل و با ارائه مثال‌های متعدد ارائه شده است.

1 MeSH term
2 boolean operators
3 wild cards

مرحلـــه ۴. جمع‌بنـــدی کلمـــات جســـتجوی ضـــروری و مرتبـــط

انتخـاب کلمـات جسـتجو بایـد بـر اسـاس ارتبـاط آن‌هـا بـه موضـوع مـورد پژوهـش و میـزان اختصاصیـت آنهـا در رابطـه بـا روش‌هـای جایگزیـن صـورت گیـرد. در حالـت ایـده‌آل ایـن کلمـات بایـد بـه نحـوی انتخـاب شـوند کـه مختص پژوهـش شـما بـوده و بتوانـد آن را از پژوهش‌هـای دیگـر مجـزا سـازند. بدیـن نحـو می‌تـوان بـه منابـع اطلاعاتـی کـه مرتبـط بـا یـک پژوهـش خـاص هسـتند دسترسـی پیـدا کـرد. در ایـن مرحلـه بایـد توجـه داشـت کـه گاهـی نیـز لازم اسـت از ترکیبـات مختلـف کلمـات در جسـتجو اسـتفاده شـود. بـرای تعییـن کلمـات کلیـدی جسـتجو توجـه بـه مـوارد زیـر کمک‌کننـده اسـت:

- زمینه تحقیق
- اهداف
- روشها و مدلهای مورد نظر برای استفاده در تحقیق.

همچنیـن در هنـگام انتخـاب کلمـات کلیـدی بایـد توجـه داشـت کـه کلماتـی کـه بیشـترین کاربـرد را در زمینـه علمـی خاصـی دارنـد، انتخـاب شـوند و در عیـن حـال کلماتـی کـه کاربـرد کمتـری داشـته یـا بـا آن‌هـا هـم معنـی می‌باشـند، نیـز از نظـر دور نماننـد (۲۷۸، ۲۸۵). بـرای یافتـن کلمـات هم‌معنـی می‌تـوان از فرهنـگ کلمـات متـرادف (تـزاروس)[1] بهـره بـرد. در پاب‌مـد، یـک فرهنـگ کلمـات متـرادف جامـع در ذیـل قسـمت مِـش قـرار دارد کـه کلیـد واژه‌هـای علمـی شـناخته شـده در دانـش پزشـکی و عُلـوم وابسـته را جمع‌آوری کـرده اسـت. در مِـش می‌تـوان کلمـات هـم معنـی و متضـاد مربـوط بـه هـر لغـت را نیـز یافـت. بـرای دسترسـی بـه ایـن ابـزار از مسـیر زیـر اسـتفاده نماییـد:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh

1 thesaurus

برای توضیحات بیشتر در رابطه با تعیین کلمات کلیدی، مطالعه منبع (۲۸۵) توصیه می‌گردد.

مرحله ۵. آغاز جستجو با یک سؤال ساده در یک منبع اختصاصی

جستجوی مؤثر در حقیقت از یک روال نظام‌مند و ساختاربندی شده پیروی می‌کند. چنانچه چنین روشی برای انجام جستجو استفاده شود، می‌توان به جزیره‌هایی از اطلاعات تعریف شده و ساختاربندی شده در اقیانوسی از اطلاعات خام و نامتجانس دست پیدا کرد.

همانگونه که در مرحله سوم توضیح داده شد، استفاده از پایگاه‌های داده ارزش افزوده موجب می‌شود که با تلاش اندک بتوان اطلاعات با کیفیت بالا و مرتبط با موضوع را به دست آورد (البته در صورتی که اساساً چنین اطلاعاتی در رابطه با موضوع مورد جستجو موجود باشد). در عین حال، میزان این اطلاعات به نسبت اندک خواهد بود. در حالت دیگر چنانچه از پایگاه‌های داده با پوشش وسیع (نظیر پاب‌مد) استفاده شود، با مقدار متوسط از تلاش می‌توان به مقدار اطلاعات معمولاً بیش از پایگاه‌های داده ارزش افزوده دست یافت؛ هرچند اطلاعات به دست آمده ممکن است تناسب چندان زیادی با موضوع پژوهش نداشته باشند. چنانچه جستجو در پایگاه‌های عمومی داده‌های علمی یا منابعی نظیر سایت‌های اینترنتی ادامه داده شود، تلاش زیادی برای یافت اطلاعات مرتبط با موضوع مورد نیاز خواهد بود و معمولاً برای جلوگیری از گرفتار شدن در حجم وسیعی از نتایج غیرمرتبط، لازم است از تکنیک‌های جستجوی هوشمندانه استفاده شود. با این حال در روش اخیر حجم اطلاعات یافته شده بسیار بیشتر از دو مورد قبل خواهد بود (۲۷۸، ۲۸۵).

از آنجایی که هدف جستجو در مرحله پنجم این است که اطلاعات با کیفیت –که مرتبط با روش‌های جایگزین حیوانات – هستند، یافته شود، بهتر است که نقطه آغاز جستجو، یک پایگاه داده ارزش افزوده مخصوص Rهای سه‌گانه باشد. در چنین مواردی تعداد اسناد یافته شده از این پایگاه‌های داده معمولاً به اندازه‌ای است که مدیریت آن‌ها در ابتدای جستجو آسان می‌باشد. نکته قابل توجه در رابطه با اسناد بدست آمده

از ایـن پایگاه‌هـا ایـن اسـت کـه موضـوع آن‌هـا قبـلاً بـه صـورت موشـکافانه مـورد بررسـی افـراد متخصـص قـرار گرفتـه و از طـرف دیگـر نحـوه انتخـاب کلمـات جسـتجو و اسـتراتژی جسـتجو بـرای دسترسـی بـه ایـن اسـناد از قبـل تدویـن شـده اسـت. لازم بـه ذکـر اسـت در برخـی پایگاه‌های‌هـای داده ارزش افـزوده، دایرکتوری‌هـای مختلفـی طراحـی شـده کـه بـا وارد شـدن بـه آن‌هـا و پیشـرفت مرحلـه بـه مرحلـه در دسـتجات پایین‌تـر هـر دایرکتـوری، می‌تـوان اطلاعـات مرتبـط و دسـته‌بندی شـده در یـک موضـوع خـاص را بدسـت آورد (۲۷۸، ۲۸۵).

در پایـان ایـن مرحلـه بایـد بـه ارزیابـی اسـناد بـه دسـت آمـده پرداخـت و مشـخص کـرد کـه آیـا اطلاعـات مناسـب در رابطـه بـا روش‌هـای جایگزیـن اسـتفاده از حیوانـات –کـه بـرای دسترسـی بـه اهـداف علمـی پروژه شـما مناسـب می‌باشـند– حاصـل شـده اسـت؟ ضمنـاً بایـد بررسـی نمـود کـه آیـا می‌تـوان جسـتجو را بـا کلمـات نسـبتاً بهتـری نیـز بـه انجـام رسـاند؟

مرحله ۶. محدود کردن نتایج جستجو

در مـواردی کـه پایگاه‌هـای داده ارزش افـزوده نیازهـای شـما را بـرآورده نکننـد، لازم اسـت از یـک پایـگاه داده زیسـت پزشـکی بـا پوشـش گسـترده‌تر اسـتفاده شـود (صفحـه ۳۲۴ را ببینیـد). در چنیـن مـواردی همـواره بهتـر اسـت از پایگاه‌هـای داده‌ای اسـتفاده شـود کـه ابزارهـای مناسـب بـرای محـدود کـردن جسـتجو بـه موضوعـات مرتبـط بـا Rهـای سـه‌گانه را داشـته باشـند. بـه ایـن وسـیله می‌تـوان نتایـج جسـتجو را محـدود کـرده و از سـردرگمی در بیـن تعـداد زیـادی از اسـناد –کـه گاهـی اساسـاً بـا موضـوع روش‌هـای جایگزیـن غیـر مرتبط هسـتند– جلوگیـری نمـود. در ایـن مرحلـه می‌تـوان جسـتجو را بـر پایـه ژورنـال خاصـی انجـام داده یـا از کلمـات کلیـدی مـش اسـتفاده کـرده، یـا از روش جسـتجوی پیشـرفته در پایـگاه مـورد نظـر اسـتفاده کـرده و کلمـات متـرادف بـا موضـوع جسـتجو در زمینـه Rهـای سـه‌گانه را نیـز مـورد جسـتجو قـرار داد (۲۷۸، ۲۸۵). بـرای توضیحـات تفصیلـی در ایـن رابطـه بـه منبـع (۲۸۵) مراجعـه شـود.

سـپس بایـد محتـوای اسـناد بـه دسـت آمـده را حسـب عنـوان، خلاصـه و کلمـات کلیـدی مـورد ارزیابـی قـرار داد و مشـخص کـرد کـه آیـا می‌تـوان بـا تغییـر دادن کلمـات کلیـدی یـا اسـتفاده از عملگرهـای منطقـی (بولیـن)، نتایـج

دیگری به دست آورد؟ نهایتاً مرتبط‌ترین اسنادی که در این مرحله بدست می‌آید، باید مورد ارزیابی محتوایی قرار گیرد.

مرحله ۷. گسترده‌تر کردن حیطه جستجو

چنانچه روش جایگزین مناسبی تا این مرحله به دست نیامده یا به نظر برسد که اطلاعات مرتبط اندکی حاصل شده باشد، لازم است مجدداً استراتژی جستجو را مورد بررسی قرار داده و مرحله پنجم را مجدداً با استفاده از منابع با پوشش وسیع‌تر و محدودیت‌های کمتر – که مرتبط با اهداف و متدولوژی پروژه علمی شما باشند– انجام داد. برخی اشکالات جستجو که به طور معمول رخ داده و باعث می‌شوند که تا این مرحله اطلاعات مرتبط اندکی حاصل شده باشد، عبارتند از (۲۷۸، ۲۸۵):

- انتخاب کلمات جستجو که خیلی اختصاصی هستند و نتایج بسیار محدودی را بدست می‌آورند.
- انتخاب کلمات مترادف که استفاده از آن‌ها متداول نمی‌باشد.
- استفاده نادرست از عملگرهای منطقی، وایلد کارت‌ها، یا عملگرهای اختصاصی جستجو در یک پایگاه داده خاص.
- محدود کردن بیش از حد جستجو (به عنوان مثال، محدود کردن سال جستجو یا نوع اسناد مورد جستجو).

تکنیک اصلی برای افزایش تعداد اسناد یافته شده این است که با استفاده از منابع بزرگتر اطلاعات، دامنه جستجو افزایش داده شده و در عین حال محدودیت‌هایی که به صورت خودکار موجب حذف شدن برخی نتایج جستجو می‌شوند، کاهش داده شود. ضمناً مرتبط‌ترین اسنادی که در مراحل اولیه جستجو به دست آمده است، می‌تواند به پژوهشگر برای انتخاب روش جستجوی بهتر در مراحل بعدی کمک کند. در ادامه نیز می‌توان به منظور افزایش میزان اطلاعات قابل جستجو، فرا پایگاه‌های داده[1] را مورد بررسی قرار داد. نهایتاً اسناد به دست آمده را باید مورد ارزیابی قرار داده و در طراحی پروپوزال پژوهش از آن‌ها استفاده نمود (۲۷۸، ۲۸۵).

1 meta databases

باید توجه داشت که گاهی نیز ممکن است با رسیدن به مرحله هفتم، تعداد اسناد به دست آمده آن قدر زیاد باشد که مدیریت و بررسی تک‌تک آن‌ها بسیار دشوار گردد. در چنین شرایطی نیز لازم است استراتژی جستجو مورد بازنگری قرار گرفته و جستجوی مجدد انجام گیرد.

جمع‌بندی

در فصل حاضر انواع منابع اطلاعات مربوط به روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی و نحوه دستیابی به آنها مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین روش‌های جستجوی اطلاعات علمی مختصراً مورد بررسی قرار گرفته و منابع مرتبط برای مطالعه بیشتر ارائه گردید. همانگونه که در جای‌جای کتاب حاضر ذکر شد، دانش بشر در قرن بیست و یکم به دنبال راه‌کارهای سریعتر و معتبرتر انجام پژوهش‌های زیست پزشکی است. در این رابطه استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در روشهای سنتی پژوهش هرچند موجب پیشرفتهای قابل توجهی در دانش پزشکی شده است، لیکن مشخص شده که قادر به پاسخگویی به نیازهای علمی پیچیده امروزی نیست. مهمتر از آن، حق موجودات زنده (چه انسان و چه حیوان) برای داشتن رفاه و زندگی بدون درد و رنج موضوعی است که از نظر اخلاقی بشر امروزی را در دوراهی اخلاقی مهمی قرار داده است: اینکه برای کسب منافع خود، منافع موجودات دیگر را پایمال کند، یا اینکه روش‌های هوشمندانه‌ای را بیابد که قادر به تأمین منافع خود بدون لطمه به منافع موجودات دیگر شود. لذا با توجه به پیشرفت‌های وسیع در تمام جوانب علوم و تکنولوژی و فراهم شدن زمینه‌های توسعه روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی در دهه‌های حاضر، دانشمندان روز به روز بیشتر به سوی روش‌های نوین پژوهش، که نیازی به استفاده از حیوانات ندارند، روی می‌آورند. امید بر این است که مطالب ارائه شده در کتاب حاضر توانسته باشد افراد علاقه‌مند و ایده‌پرداز را در جهت کشف روش‌های جایگزین جدید و نیز استفاده از روش‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی یاری نماید.

منابع

منابع

1) Dua P, Dua P. Use of Animals in Research: Do we have any Alternatives? International Journal of Medical Research Review. 2013;1(9):740-750.

2) Rai J, Kaushik K. Reduction of Animal Sacrifice in Biomedical Science & Research through Alternative Design of Animal Experiments. Saudi Pharm J. 2018;26(6):896-902.

3) Ahmadi-Noorbakhsh S, Mirabzadeh Ardakani E, Aldavood S, Mobasher M, Zahedi L, Mazaheri Nezhad Fard R. A comprehensive guide for the care and use of laboratory animals. Scientific-Research Journal of Shahed University. 2015;22(118):1-11.

4) Liebsch M, Grune B, Seiler A, Butzke D, Oelgeschlager M, Pirow R, Adler S, Riebeling C, Luch A. Alternatives to animal testing: current status and future perspectives. Arch Toxicol. 2011;85(8):841-858.

5) Truskey GA, Fernandez CE. Tissue-engineered blood vessels as promising tools for testing drug toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(7):1021-1024.

6) Knight A. Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor contributions toward human healthcare. Rev Recent Clin Trials. 2008;3(2):89-96.

7) Balls M. Replacement of animal procedures: alternatives in research, education and testing. Lab Anim. 1994;28(3):193-211.

8) Anonymous. Alternatives to animal use in research, testing, and education. Washington, D.C.: United States Congress. Office of Technology Assessment; 1986.

9) Anonymous. Research using animals: an overview. University of Oxford; 2020 [Available from: http://www.ox.ac.uk/news-and-events/animal-research/research-using-animals-an-overview].

10) Anonymous. Why are animals used for testing medical products? Food and Drug Administration of the USA; 2019 [Available from: https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/why-are-animals-used-testing-medical-products].

11) Rabesandratana T. Nobel laureates defend E.U. animal research rules against citizens' proposal American Association for the Advancement of Science: American Association for the Advancement of Science; 2015 [Available from: https://www.sciencemag.org/news/2015/05/nobel-laureates-defend-eu-animal-research-rules-against-citizens-proposal].

12) Anonymous. Nobel Prize Winners lead the call for greater openness in animal research: Speking of Research; 2018 [Available from: https://speakingofresearch.com/2018/06/20/nobel-prize-winners-lead-the-call-for-greater-openness-in-animal-research].

13) Anonymous. Hundreds of U.S. scientists urge more transparency in animal research American Association for the Advancement of Science: American Association for the Advancement of Science; 2018 [Available from: https://www.sciencemag.org/news/2018/06/hundreds-us-scientists-urge-more-transparency-animal-research].

14) Anonymous. WHY ANIMAL RESEARCH? Stanford Medicine; 2020 [Available from: https://med.stanford.edu/animalresearch/why-animal-research.html].

15) Anonymous. The Essential Need for Animals in Medical Research 2020 [Available from: https://www.nabr.org/bio-medical-research/laboratory-animals/species-in-research/mice-and-rats].

16) Anonymous. Medical Research with Animals. NIH Publication Number 08-6436. 2020.

17) Hau J, Van Hoosier GL. Handbook of laboratory animal science. 2nd ed. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 2003.

18) Akhtar A. The flaws and human harms of animal experimentation. Camb Q Healthc Ethics. 2015;24(4):407-419.

۱۹) فرشید صراف زاده، سیاوش احمدی نوربخش. مدیریت، بیهوشی و جراحی حیوانات آزمایشگاهی. ارومیه: انتشارات دانشگاه ارومیه، ۱۳۸۹.

۲۰) سیاوش احمدی نوربخش، عصمت میراب‌زاده اردکانی، سید جاوید آل داود، مینا مبشر، لادن ناز زاهدی، رامین مظاهری نژاد فرد. راهنمای جامع مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی. دوماهنامه علمی–پژوهشی دانشگاه شاهد. ۲۰۱۵ : ۲۲(۱۱۸):۱–۱۱ (رفرنس مکرر ۳).

۲۱) سیاوش احمدی نوربخش، عصمت میراب‌زاده اردکانی، سید محمدعلی میرصانعی، سید جاوید آل داود. ضرورتهای نظارت اخلاقی بر وضعیت کار با حیوانات آزمایشگاهی در کشور دانشور پزشکی. ۱۳۹۵ : ۲۳(۱۲۳):۶۹–۸۳.

۲۲) عصمت میراب‌زاده اردکانی، سیاوش احمدی نوربخش. یوتانزی حیوانات آزمایشگاهی: انستیتو پاستور ایران؛ ۱۳۹۳ (رفرنس مکرر ۳۳).

۲۳) سیاوش احمدی نوربخش. کمیته اخلاقی نظارت بر کار با حیوانات آزمایشگاهی در ایران. ماهنامه نظام دامپزشکی. ۱۳۸۹؛۹(۸):۴۸–۵۲.

۲۴) سیاوش احمدی نوربخش. پیش‌نویس برنامه تشکیل کمیته اخلاق حرفه‌ای در [تحقیقات] جراحی دامپزشکی (مصوبه مجمع عمومی انجمن جراحی دامپزشکی ایران). ۱۳۸۷.

25) Rosania K. Synthetic research tools as alternatives to animal models. Lab Anim (NY). 2013;42(6):189-190.

26) Akbarsha MA, Mascarenhas B. Cosmetic Regulation and Alternatives to Animal Experimentation in India. Alternatives to Animal Testing: Springer; 2019. p. 57-62.

27) Kojima H, Ikarashi Y, Nakada T, Yagami A, Sugibayashi K, Todo H, Hoshino Y, Iizuka N, Nakamura T, Sekizawa S. Guidance on the Use of Alternative Test Methods for the Safety Assessment of Cosmetics and Quasi-drugs. Alternatives to Animal Testing: Springer; 2019. p. 63-68.

28) Knight A. Critically evaluating animal research. Animal Experimentation: Working Towards a Paradigm Change: Brill; 2019. p. 319-340.

29) Frohlich EJJMPOPR. Alternatives to Animal Procedures in Drug Development. 2016;4(132):2.

30) Shanks N, Greek R, Greek J. Are animal models predictive for humans? Philos Ethics Humanit Med. 2009;4:2.

31) Knight A. Animal experiments scrutinised: systematic reviews demonstrate poor human clinical and toxicological utility. ALTEX. 2007;24(4):320-325.

32) Van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, Macleod MRJPm. Can animal models of disease reliably inform human studies? 2010;7(3):e1000245.

33) Mandal J, Parija SC. Ethics of involving animals in research. Trop Parasitol. 2013;3(1):4-6.

34) Marchetti S, Schellens JH. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to Phase 0 trials. Br J Cancer. 2007;97(5):577-581.

35) Hackam DG, Redelmeier DA. Translation of research evidence from animals to humans. Jama. 2006;296(14):1731-1732.

36) Miyata T, Kikuchi K, Kiyomoto H, van Ypersele de Strihou C. New era for drug discovery and development in renal disease. Nat Rev Nephrol. 2011;7(8):469-477.

37) Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, Richards DR, McDonald-Smith GP, Gao H, Hennessy L, Finnerty CC, Lopez CM, Honari S, Moore EE, Minei JP, Cuschieri J, Bankey PE, Johnson JL, Sperry J, Nathens AB, Billiar TR, West MA, Jeschke MG, Klein MB, Gamelli RL, Gibran NS, Brownstein BH, Miller-Graziano C, Calvano SE, Mason PH, Cobb JP, Rahme LG, Lowry SF, Maier RV, Moldawer LL, Herndon DN, Davis RW, Xiao W, Tompkins RG, Inflammation, Host Response to Injury LSCRP. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(9):3507-3512.

38) Lee G, Goosens KA. Sampling blood from the lateral tail vein of the rat. J Vis Exp. 2015 (e52766).

39) Mirabzadeh Ardakani E, Ahmadi-Noorbakhsh S. Euthanasia of Laboratory Animals. Tehran, Iran: Pasteur Institute of Iran; 2014.

40) Schaffner J. An introduction to animals and the law. Houndmills, Basingstoke, Hampshire ; New York: Palgrave Macmillan; 2011.

41) Anonymous. European pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2016.

42) Spielmann H. Progress in Eliminating One-Year Dog Studies for the Safety Assessment of Pesticides. Alternatives to Animal Testing: Springer; 2019: 50-56.

43) Uhlrich S, Coppens E, Moysan F, Nelson S, Nougarede N. 3Rs in Quality Control of Human Vaccines: Opportunities and Barriers. Alternatives to Animal Testing: Springer; 2019. p. 76-82.

44) Newsome JT, Clemmons EA, Fitzhugh DC, Gluckman TL, Creamer-Hente MA, Tambrallo LJ, Wilder-Kofie T. Compassion Fatigue, Euthanasia Stress, and Their Management in Laboratory Animal Research. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2019;58(3):289-292.

45) Gluck JP. Harry F. Harlow and animal research: reflection on the ethical paradox. Ethics Behav. 1997;7(2):149-161.

46) Russell WMS, Burch RL. The principles of humane experimental technique. London: Methuen & Co.; 1959.

47) Pereira S, Tettamanti M. Ahimsa and alternatives -- the concept of the 4th R. The CPCSEA in India. ALTEX. 2005;22(1):3-6.

48) Ahmadi-Noorbakhsh S. Sample size calculation for animal studies -with emphasis on the ethical principles of reduction of animal use. Pejouhesh dar Pezeshki (Research in Medicine). 2018;42(3):144-153.

49) Anonymous. Alternatives to Animal Testing: PETA (People for the Ethical Treatment of Animals); 2019 [Available from: https://www.peta.org/issues/animals-used-for-experimentation/alternatives-animal-testing].

50) Gunatilake M. Zebrafish, Danio Rerio as a Replacement Alternative Model Useful in CKDu Experiments. Alternatives to Animal Testing: Springer; 2019. p. 1-7.

51) Doke SK, Dhawale SC. Alternatives to animal testing: A review. Saudi Pharm J. 2015;23(3):223-229.

52) Anonymous, editor Report on a European Commission Scientific Conference “Non-Animal Approaches - The Way Forward”. Non-Animal Approaches - The Way Forward; 2016; Brussels, Belgium: European Commission.

53) Langley G, Farnaud S. Opinion: Microdosing: safer clinical trials and fewer animal tests. Bioanalysis. 2010; 2(3): 393-395.

54) Anonymous. IN SILICO: FIRST STEPS TOWARDS A COMPUTER SIMULATION OF THE HUMAN BODY Independent Independent 2014 [Available from: https://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/in-silico-first-steps-towards-a-computer-simulation-of-the-human-body-9340781.html].

55) Wotherspoon AT, Safavi-Naeini M, Banati RB. Microdosing, isotopic labeling, radiotracers and metabolomics: relevance in drug discovery, development and safety. Bioanalysis. 2017;9(23):1913-1933.

56) Mahajan R, Gupta K. Food and drug administration’s critical path initiative and innovations in drug development paradigm: Challenges, progress, and controversies. J Pharm Bioallied Sci. 2010;2(4):307-313.

57) Gupta UC, Bhatia S, Garg A, Sharma A, Choudhary V. Phase 0 clinical trials in oncology new drug development. Perspect Clin Res. 2011;2(1):13-22.

58) Garner RC, Lappin G. The phase 0 microdosing concept. Br J Clin Pharmacol. 2006;61(4):367-370.

59) Lappin G, Garner RC. The utility of microdosing over the past 5 years. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(12):1499-1506.

60) Arora T, Mehta AK, Joshi V, Mehta KD, Rathor N, Mediratta PK, Sharma KK. Substitute of Animals in Drug Research: An Approach Towards Fulfillment of 4R's. Indian J Pharm Sci. 2011;73(1):1-6.

61) Burt T, Vuong LT, Baker E, Young GC, McCartt AD, Bergstrom M, Sugiyama Y, Combes R. Phase 0, including microdosing approaches: Applying the Three Rs and increasing the efficiency of human drug development. Altern Lab Anim. 2018;46(6):335-346.

62) Lappin G. The expanding utility of microdosing. Clin Pharmacol Drug Dev. 2015;4(6):401-406.

63) Bergstrom M. The Use of Microdosing in the Development of Small Organic and Protein Therapeutics. J Nucl Med. 2017;58(8):1188-1195.

64) Fuloria NK, Fuloria S, Vakiloddin S. Phase zero trials: a novel approach in drug development process. Ren Fail. 2013;35(7):1044-1053.

65) Dua P, Dua P. Use of Animals in Research: Do we have any Alternatives? American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics. 2013;1(9):740-750.

66) Watts G. Animal testing: is it worth it? Bmj. 2007;334(7586):182-184.

67) de Boo J, Knight A. Increasing the implementation of alternatives to laboratory animal use. Alternatives to Animal Testing Experimentation. 2008;13(3):109-117.

68) Anonymous. Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers (Exploratory IND Studies). Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration (FDA); Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2006.

69) Keat N, Kenny J, Chen K, Onega M, Garman N, Slack RJ, Parker CA, Lumbers RT, Hallett W, Saleem A, Passchier J, Lukey PT. A Microdose PET Study of the Safety, Immunogenicity, Biodistribution, and Radiation Dosimetry of (18) F-FB-A20FMDV2 for Imaging the Integrin alphavbeta6. J Nucl Med Technol. 2018;46(2):136-143.

70) Anonymous. Position Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose (CPMP/SWP/2599/02/Rev1.) http://www.iaa-ams.co.jp/img_bsnss/MD1.pdf: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (committee for medicinal products for human use (CHMP); 2004 [Available from: http://www.iaa-ams.co.jp/img_bsnss/MD1.pdf].

71) Anonymous. Concept paper on the development of a chmp guideline on the Non-clinical requirements to support early phase I clinical Trials with pharmaceutical compounds http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003979.pdf: European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2006 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003979.pdf].

72) Anonymous. Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/686140/2018; Draft): European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use (Committee for Medici-

nal Products for Human Use (CHMP); 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-non-clinical-requirements-radiopharmaceuticals-first-version_en.pdf].

73) Ianchulev T, Weinreb R, Tsai JC, Lin S, Pasquale LR. High-precision piezo-ejection ocular microdosing: Phase II study on local and systemic effects of topical phenylephrine. Ther Deliv. 2018;9(1):17-27.

74) Burt T, MacLeod D, Lee K, Santoro A, DeMasi DK, Hawk T, Feinglos M, Rowland M, Noveck RJ. Intra-Target Microdosing - A Novel Drug Development Approach: Proof of Concept, Safety, and Feasibility Study in Humans. Clin Transl Sci. 2017;10(5):351-359.

75) Burt T, Noveck RJ, MacLeod DB, Layton AT, Rowland M, Lappin G. Intra-Target Microdosing (ITM): A Novel Drug Development Approach Aimed at Enabling Safer and Earlier Translation of Biological Insights Into Human Testing. Clin Transl Sci. 2017;10(5):337-350.

76) Mikus G. Probes and Cocktails for Drug-Drug Interaction Evaluation: The Future Is Microdosing? Clin Pharmacol Ther. 2019.

77) Chavez-Eng CM, Lutz RW, Goykhman D, Bateman KP. Microdosing Cocktail Assay Development for Drug-Drug Interaction Studies. J Pharm Sci. 2018;107(7):1973-1986.

78) Park GJ, Bae SH, Park WS, Han S, Park MH, Shin SH, Shin YG, Yim DS. Drug-drug interaction of microdose and regular-dose omeprazole with a CYP2C19 inhibitor and inducer. Drug Des Devel Ther. 2017;11:1043-1053.

79) K. DY, V. B, Venkatesh MP. Phase zero clinical trials: A new era in regulatory approach. Journal of Pharmacy Research. 2018;123(3):414-419.

80) Tewari T, Mukherjee S. Microdosing: concept, application and relevance. Perspect Clin Res. 2010;1(2):61-63.

81) Teuscher N. What Can We Learn from a Human Mass Balance Study? The Certara (Drug Development Company): PK/PD Modeling & Simulation: The Certara (Drug Development Company): PK/PD Modeling & Simulation; 2012 [Available from: https://www.certara.com/2012/11/27/what-can-we-learn-from-a-human-mass-balance-study/?ap%5B0%5D=CSC].

82) Wagner CC, Langer O. Approaches using molecular imaging technology -- use of PET in clinical microdose studies. Adv Drug Deliv Rev. 2011;63(7):539-546.

83) Mooij MG, van Duijn E, Knibbe CA, Windhorst AD, Hendrikse NH, Vaes WH, Spaans E, Fabriek BO, Sandman H, Grossouw D, Hanff LM, Janssen PJ, Koch BC, Tibboel D, de Wildt SN. Pediatric microdose study of [(14)C]paracetamol to study drug metabolism using accelerated mass spectrometry: proof of concept. Clin Pharmacokinet. 2014;53(11):1045-1051.

84) Yuan L, Huang C, Liu-Kreyche P, Voronin K, Fancher RM, Allentoff A, Zheng N, Iyer R, Zhu L, Pillutla R, Ji QC. A convenient strategy to overcome interference in LC-MS/MS analysis: Application in a microdose absolute bioavailability study. J Pharm Biomed Anal. 2019;165:198-206.

85) van Nuland M, Hillebrand MJX, Rosing H, Burgers JA, Schellens JHM, Beijnen JH. Ultra-sensitive LC-MS/MS method for the quantification of gemcitabine and its metabolite

2’,2’-difluorodeoxyuridine in human plasma for a microdose clinical trial. J Pharm Biomed Anal. 2018;151:25-31.

86) Okour M, Derimanov G, Barnett R, Fernandez E, Ferrer S, Gresham S, Hossain M, Gamo FJ, Koh G, Pereira A, Rolfe K, Wong D, Young G, Rami H, Haselden J. A human microdose study of the antimalarial drug GSK3191607 in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(3):482-489.

87) Dai L, Yeh GK, Ran Y, Yehl P, Zhang K. Compatibility study of a parenteral microdose polyethylene glycol formulation in medical devices and identification of degradation impurity by 2D-LC/MS. J Pharm Biomed Anal. 2017;137:182-188.

88) Guerini E, Schadt S, Greig G, Haas R, Husser C, Zell M, Funk C, Hartung T, Gloge A, Mallalieu NL. A double-tracer technique to characterize absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of [(14)C]-basimglurant and absolute bioavailability after oral administration and concomitant intravenous microdose administration of [(13)C6]-labeled basimglurant in humans. Xenobiotica. 2017;47(2):144-153.

89) Lappin G, Rowland M, Garner RC. The use of isotopes in the determination of absolute bioavailability of drugs in humans. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(3):419-427.

90) Rubin GM, Waschek JA, Pond SM, Effeney DJ, Tozer TN. Concurrent intravenous administration of a labeled tracer to determine the oral bioavailability of a drug exhibiting Michaelis-Menten metabolism. J Pharmacokinet Biopharm. 1987;15(6):615-631.

91) Polito V, Stevenson RJ. A systematic study of microdosing psychedelics. PLoS One. 2019;14(2):e0211023.

92) Yanakieva S, Polychroni N, Family N, Williams LTJ, Luke DP, Terhune DB. The effects of microdose LSD on time perception: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Psychopharmacology (Berl). 2018.

93) Sutehall S, Martin-Rincon M, Wang G, Shurlock J, Durussel J, Mooses M, Wang J, Pitsiladis YP. The Performance Effects of Microdose Recombinant Human Erythropoietin Administration and Carbon Monoxide Rebreathing. Curr Sports Med Rep. 2018;17(12):457-466.

94) Scharadin TM, Malfatti MA, Haack K, Turteltaub KW, Pan CX, Henderson PT, Jonas BA. Toward Predicting Acute Myeloid Leukemia Patient Response to 7 + 3 Induction Chemotherapy via Diagnostic Microdosing. Chem Res Toxicol. 2018;31(10):1042-1051.

95) Wang SS, Zimmermann M, Zhang H, Lin TY, Malfatti M, Haack K, Turteltaub KW, Cimino GD, de Vere White R, Pan CX, Henderson PT. A diagnostic microdosing approach to investigate platinum sensitivity in non-small cell lung cancer. Int J Cancer. 2017;141(3):604-613.

96) Zimmermann M, Wang SS, Zhang H, Lin TY, Malfatti M, Haack K, Ognibene T, Yang H, Airhart S, Turteltaub KW, Cimino GD, Tepper CG, Drakaki A, Chamie K, de Vere White R, Pan CX, Henderson PT. Microdose-Induced Drug-DNA Adducts as Biomarkers of Chemotherapy Resistance in Humans and Mice. Mol Cancer Ther. 2017;16(2):376-387.

97) Rajagopalan R, Pan L, Schaefer C, Nicholas J, Lim S, Misialek S, Stevens S, Hooi L, Aleskovski N, Ruhrmund D, Kossen K, Huang L, Yap S, Beigelman L, Serebryany V, Liu J, Sastry S, Seiwert S, Buckman B. Preclinical Characterization and Human Microdose Pharmacokinetics of ITMN-8187, a Non-macrocyclic Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS3 Protease. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(1).

98) Mooij MG, van Duijn E, Knibbe CAJ, Allegaert K, Windhorst AD, van Rosmalen J, Hendrikse NH, Tibboel D, Vaes WHJ, de Wildt SN. Successful Use of [(14)C]Paracetamol Microdosing to Elucidate Developmental Changes in Drug Metabolism. Clin Pharmacokinet. 2017;56(10):1185-1195.

99) Kusuhara H, Takashima T, Fujii H, Takashima T, Tanaka M, Ishii A, Tazawa S, Takahashi K, Takahashi K, Tokai H, Yano T, Kataoka M, Inano A, Yoshida S, Hosoya T, Sugiyama Y, Yamashita S, Hojo T, Watanabe Y. Comparison of pharmacokinetics of newly discovered aromatase inhibitors by a cassette microdosing approach in healthy Japanese subjects. Drug Metab Pharmacokinet. 2017;32(6):293-300.

100) Jensen KG, Jacobsen AM, Bundgaard C, Nilausen DO, Thale Z, Chandrasena G, Jorgensen M. Lack of Exposure in a First-in-Man Study Due to Aldehyde Oxidase Metabolism: Investigated by Use of 14C-microdose, Humanized Mice, Monkey Pharmacokinetics, and In Vitro Methods. Drug Metab Dispos. 2017;45(1):68-75.

101) Walsh V. Volunteer Studies Replacing Animal Experiments in Brain Research.

102) Lazar NA. The statistical analysis of functional MRI data. New York: Springer; 2008.

103) Anonymous. Functional magnetic resonance imaging Wikipedia: Wikipedia; 2019 [Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Functional_magnetic_resonance_imaging].

104) Stroman PW. Essentials of functional MRI: CRC Press; 2016.

105) Faro SH, Mohamed FB. Functional MRI: basic principles and clinical applications: Springer Science & Business Media; 2006.

106) Fisher DT, Muhitch JB, Kim M, Doyen KC, Bogner PN, Evans SS, Skitzki JJ. Intraoperative intravital microscopy permits the study of human tumour vessels. Nat Commun. 2016;7:10684.

107) Cheung AT, Chen PC, Larkin EC, Duong PL, Ramanujam S, Tablin F, Wun T. Microvascular abnormalities in sickle cell disease: a computer-assisted intravital microscopy study. Blood. 2002;99(11):3999-4005.

108) Anonymous. Orthogonal polarization spectral imaging Wkipedia: Wikipedia; 2018 [Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Orthogonal_polarization_spectral_imaging].

109) Mathura KR, Vollebregt KC, Boer K, De Graaff JC, Ubbink DT, Ince C. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. J Appl Physiol (1985). 2001;91(1):74-78.

110) Li L, Maslov K, Ku G, Wang LV. Three-dimensional combined photoacoustic and optical coherence microscopy for in vivo microcirculation studies. Opt Express. 2009;17(19):16450-16455.

111) Anonymous. Electronic health record Wikipedia: Wikipedia; 2019 [Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Electronic_health_record].

112) Casey JA, Schwartz BS, Stewart WF, Adler NEJAroph. Using electronic health records for population health research: a review of methods and applications. 2016;37:61-81.

113) Häyrinen K, Saranto K, Nykänen PJIjomi. Definition, structure, content, use and impacts of electronic health

records: a review of the research literature. 2008;77(5):291-304.

114) Jensen PB, Jensen LJ, Brunak SJNRG. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care. 2012;13(6):395.

115) Coorevits P, Sundgren M, Klein GO, Bahr A, Claerhout B, Daniel C, Dugas M, Dupont D, Schmidt A, Singleton PJJo-im. Electronic health records: new opportunities for clinical research. 2013;274(6):547-560.

116) Weiskopf NG, Weng CJJotAMIA. Methods and dimensions of electronic health record data quality assessment: enabling reuse for clinical research. 2013;20(1):144-151.

117) Thasler WE, Schlott T, Kalkuhl A, Plän T, Irrgang B, Jauch K-W, Weiss TS. Human tissue for in vitro research as an alternative to animal experiments: a charitable “honest broker” model to fulfil ethical and legal regulations and to protect research participants. Alternatives to Laboratory Animals. 2006;34(4):387-392.

118) Jo M, Kim TH, Seol DW, Esplen JE, Dorko K, Billiar TR, Strom SC. Apoptosis induced in normal human hepatocytes by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. Nat Med. 2000;6(5):564-567.

119) Swenberg JA. Clinical relevance of laboratory and animal data on tamoxifen. Oncology (Williston Park). 1997;11(2 Suppl 1):39-44.

120) Anonymous. Dissection Alternatives The American Anti-Vivisection Society: The American Anti-Vivisection Society; 2019 [Available from: https://aavs.org/alternatives/dissection].

121) Pampaloni F, Stelzer EH, Masotti A. Three-dimensional tissue models for drug discovery and toxicology. Recent Pat Biotechnol. 2009;3(2):103-117.

122) Liguori GR, Jeronimus BF, de Aquinas Liguori TT, Moreira LFP, Harmsen MC. Ethical Issues in the Use of Animal Models for Tissue Engineering: Reflections on Legal Aspects, Moral Theory, Three Rs Strategies, and Harm–Benefit Analysis. Tissue Engineering Part C: Methods. 2017;23(12):850-862.

123) Chien C-S, Lee S-F, Cheng Y-J, Liu C. In vitro study on the cytotoxicity and genotoxicity of codeine. J Toxicology Letters. 2007(172):S76.

124) Ranganatha N, Kuppast I. A review on alternatives to animal testing methods in drug development. J International Journal of Pharmacy Pharmaceutical Sciences. 2012;4(SUPPL 5):28-32.

125) Khetani SR, Bhatia SN. Microscale culture of human liver cells for drug development. Nat Biotechnol. 2008;26(1):120-126.

126) Chang R, Emami K, Wu H, Sun W. Biofabrication of a three-dimensional liver micro-organ as an in vitro drug metabolism model. Biofabrication. 2010;2(4):045004.

127) Knight A. Non-animal methodologies within biomedical research and toxicity testing. 2008.

128) Touroo JS, Williams SK. A tissue-engineered aneurysm model for evaluation of endovascular devices. J Biomed Mater Res A. 2012;100(12):3189-3196.

129) Pallua N, Suschek CV. Tissue engineering: from lab to clinic: Springer Science & Business Media; 2010.

130) Dutta RC, Dutta AK. 3D Cell Culture: Fundamentals and Applications in Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Jenny Stanford Publishing; 2018.

131) Nawroth JC, Lee H, Feinberg AW, Ripplinger CM, McCain ML, Grosberg A, Dabiri JO, Parker KK. A tissue-engineered jellyfish with biomimetic propulsion. Nat Biotechnol. 2012;30(8):792-797.

132) Ewart L, Fabre K, Chakilam A, Dragan Y, Duignan DB, Eswaraka J, Gan J, Guzzie-Peck P, Otieno M, Jeong CG, Keller DA, de Morais SM, Phillips JA, Proctor W, Sura R, Van Vleet T, Watson D, Will Y, Tagle D, Berridge B. Navigating tissue chips from development to dissemination: A pharmaceutical industry perspective. Exp Biol Med (Maywood). 2017;242(16):1579-1585.

133) Prot JM, Leclerc E. The current status of alternatives to animal testing and predictive toxicology methods using liver microfluidic biochips. Ann Biomed Eng. 2012;40(6):1228-1243.

134) Bhatia SN, Ingber DE. Microfluidic organs-on-chips. Nat Biotechnol. 2014;32(8):760-772.

135) Sontheimer-Phelps A, Hassell BA, Ingber DE. Modelling cancer in microfluidic human organs-on-chips. Nat Rev Cancer. 2019;19(2):65-81.

136) Irelan J, Crogan-Grundy C, Smith R, Hardwick R, Nguyen D. Evaluation of 3-D bioprinted human liver tissue for assessment drug-induced liver injury across a diverse set of chemical classes. Toxicol Lett. 2017;280:S270.

137) Zeldovich L. How to Hack a 3D Printer to Print a Human Heart The American Society of Mechanical Engineers: The

American Society of Mechanical Engineers; 2018 [Available from: https://aabme.asme.org/posts/how-to-hack-a-3d-printer-to-print-a-human-heart].

138) Dagani R. INVITRO METHODS MAY OFFER ALTERNATIVES TO ANIMAL TESTING. CHEMICAL ENGINEERING NEWS. 1984;62(46):25-28.

139) Gibbons MC, Foley MA, Cardinal KO. Thinking inside the box: keeping tissue-engineered constructs in vitro for use as preclinical models. Tissue Eng Part B Rev. 2013;19(1):14-30.

140) Anonymous. IRRITECTION®: InVitro International (IVRO)s; 2019 [Available from: https://www.invitrointl.com/wp-content/cache/swift-performance/invitrointl.com/invitro-irritection/desktop/unauthenticated/index.html].

141) Setijanti HB, Rusmawati E, Fitria R, Erlina T, Adriany R. Development the Technique for the Preparation and Characterization of Reconstructed Human Epidermis (RHE). Alternatives to Animal Testing: Springer; 2019. p. 20-32.

142) Lin Y-C, Hsu H-C, Lin C-H, Wu C-Y, Chen W, Lai H-M. Testing Method Development and Validation for in Vitro Skin Irritation Testing (SIT) by Using Reconstructed Human Epidermis (RhE) Skin Equivalent-EPiTRI®. Alternatives to Animal Testing: Springer; 2019. p. 8-19.

143) Anonymous. Test Guideline No. 439 In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method: OECD; 2019.

144) Li N, Liu Y, Qiu J, Zhong L, Alepee N, Cotovio J, Cai Z. In vitro skin irritation assessment becomes a reality in China using a reconstructed human epidermis test method. Toxicol In Vitro. 2017;41:159-167.

145) Reisinger K, Hoffmann S, Alepee N, Ashikaga T, Barroso J, Elcombe C, Gellatly N, Galbiati V, Gibbs S, Groux H, Hibatallah J, Keller D, Kern P, Klaric M, Kolle S, Kuehnl J, Lambrechts N, Lindstedt M, Millet M, Martinozzi-Teissier S, Natsch A, Petersohn D, Pike I, Sakaguchi H, Schepky A, Tailhardat M, Templier M, van Vliet E, Maxwell G. Systematic evaluation of non-animal test methods for skin sensitisation safety assessment. Toxicol In Vitro. 2015;29(1):259-270.

146) Choe MM, Tomei AA, Swartz MA. Physiological 3D tissue model of the airway wall and mucosa. Nat Protoc. 2006;1(1):357-362.

147) Hayden P, Jackson GR, Hunter A, Caughlin S, O'Connell O, Foisy J, Maione A. Detection Of Reactive Chemicals And Oxidants Using An Organotypic Human Airway Model With Nrf2 Reporter Activity: Application To Evaluation Of Tobacco Products. B26 CIGARETTES, E-CIGARETTES, MARIJUANA: EPIDEMIOLOGY AND MECHANISMS: American Thoracic Society; 2017. p. A3063-A3063.

148) Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. Science. 2010;328(5986):1662-1668.

149) de Oliveira RP, Machado RM, Martinez-de-Oliveira J, de Oliveira AP. The HET-CAM in vitro assay: An useful tool for vaginal formulations evaluation regarding irritation? J Toxicology Letters. 2017;280:S2.71.

150) Pusch J, Votteler M, Göhler S, Engl J, Hampel M, Walles H, Schenke-Layland KJB. The physiological performance of a three-dimensional model that mimics the microenvironment of the small intestine. 2011;32(30):7469-7478.

151) Jabaji Z, Sears CM, Brinkley GJ, Lei NY, Joshi VS, Wang J, Lewis M, Stelzner M, Martín MG, Dunn JC. Use of collagen

gel as an alternative extracellular matrix for the in vitro and in vivo growth of murine small intestinal epithelium. Tissue Engineering Part C: Methods. 2013;19(12): 961-969.

152) Vande Vannet BM, Hanssens JL. Cytotoxicity of two bonding adhesives assessed by three-dimensional cell culture. Angle Orthod. 2007;77(4):716-722.

153) Vande Vannet B, Mohebbian N, Wehrbein HJTEJoO. Toxicity of used orthodontic archwires assessed by three-dimensional cell culture. 2006;28(5):426-432.

154) Vande Vannet B, Hanssens J-L, Wehrbein HJTEJoO. The use of three-dimensional oral mucosa cell cultures to assess the toxicity of soldered and welded wires. 2007;29(1):60-66.

155) Moharamzadeh K, Brook IM, Scutt AM, Thornhill MH, Van Noort R. Mucotoxicity of dental composite resins on a tissue-engineered human oral mucosal model. J Dent. 2008;36(5):331-336.

156) Moharamzadeh K, Brook IM, Van Noort R, Scutt AM, Smith KG, Thornhill MH. Development, optimization and characterization of a full-thickness tissue engineered human oral mucosal model for biological assessment of dental biomaterials. J Mater Sci Mater Med. 2008;19(4):1793-1801.

157) Pasupuleti MK, Molahally SS, Salwaji S. Ethical guidelines, animal profile, various animal models used in periodontal research with alternatives and future perspectives. Journal of Indian Society of Periodontology. 2016;20(4):360.

158) Xu KP, Li XF, Yu FS. Corneal organ culture model for assessing epithelial responses to surfactants. Toxicol Sci. 2000;58(2):306-314.

159) Dash A, Inman W, Hoffmaster K, Sevidal S, Kelly J, Obach RS, Griffith LG, Tannenbaum SR. Liver tissue engineering in the evaluation of drug safety. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(10):1159-1174.

160) Olson H, Betton G, Robinson D, Thomas K, Monro A, Kolaja G, Lilly P, Sanders J, Sipes G, Bracken W, Dorato M, Van Deun K, Smith P, Berger B, Heller A. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. Regul Toxicol Pharmacol. 2000;32(1):56-67.

161) Jauregui HO, Naik S, Santangini H, Pan J, Trenkler D, Mullon C. Primary cultures of rat hepatocytes in hollow fiber chambers. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 1994;30A(1):23-29.

162) Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. Nat Rev Drug Discov. 2005;4(6):489-499.

163) Lloyd S, Hayden MJ, Sakai Y, Fackett A, Silber PM, Hewitt NJ, Li AP. Differential in vitro hepatotoxicity of troglitazone and rosiglitazone among cryopreserved human hepatocytes from 37 donors. Chem Biol Interact. 2002;142(1-2):57-71.

164) Lan SF, Safiejko-Mroczka B, Starly B. Long-term cultivation of HepG2 liver cells encapsulated in alginate hydrogels: a study of cell viability, morphology and drug metabolism. Toxicol In Vitro. 2010;24(4):1314-132.3.

165) Nguyen DG, Funk J, Robbins JB, Crogan-Grundy C, Presnell SC, Singer T, Roth AB. Bioprinted 3D Primary Liver Tissues Allow Assessment of Organ-Level Response to Clinical Drug Induced Toxicity In Vitro. PLoS One. 2016;11(7):e0158674.

166) Lin C, Ballinger KR, Khetani SR. The application of engineered liver tissues for novel drug discovery. Expert Opin Drug Discov. 2015;10(5):519-540.

167) Cordelli E, Fresegna AM, D'Alessio A, Spano M, Villani P, Pacchierotti F. A new in vitro method to assess DNA damage in sperm as an alternative to animal testing in reproductive toxicology. J Toxicology Letters. 2007(172):S76.

168) Hansen A, Eder A, Bonstrup M, Flato M, Mewe M, Schaaf S, Aksehirlioglu B, Schwoerer AP, Uebeler J, Eschenhagen T. Development of a drug screening platform based on engineered heart tissue. Circ Res. 2010;107(1):35-44.

169) Tiburcy M, Didie M, Boy O, Christalla P, Doker S, Naito H, Karikkineth BC, El-Armouche A, Grimm M, Nose M, Eschenhagen T, Zieseniss A, Katschinksi DM, Hamdani N, Linke WA, Yin X, Mayr M, Zimmermann WH. Terminal differentiation, advanced organotypic maturation, and modeling of hypertrophic growth in engineered heart tissue. Circ Res. 2011;109(10):1105-1114.

170) Franchini JL, Propst JT, Comer GR, Yost MJ. Novel tissue engineered tubular heart tissue for in vitro pharmaceutical toxicity testing. Microsc Microanal. 2007;13(4):267-271.

171) Schaaf S, Shibamiya A, Mewe M, Eder A, Stöhr A, Hirt MN, Rau T, Zimmermann W-H, Conradi L, Eschenhagen T. Human engineered heart tissue as a versatile tool in basic research and preclinical toxicology. PLoS One. 2011;6(10):e26397.

172) Eschenhagen T, Fink C, Remmers U, Scholz H, Wattchow J, Weil J, Zimmermann W, Dohmen HH, Schafer H, Bishopric N, Wakatsuki T, Elson EL. Three-dimensional reconstitution of embryonic cardiomyocytes in a collagen matrix: a new heart muscle model system. Faseb J. 1997;11(8):683-694.

173) Crofton KM, Mundy WR, Lein PJ, Bal-Price A, Coecke S, Seiler AE, Knaut H, Buzanska L, Goldberg A. Developmental neurotoxicity testing: recommendations for developing alternative methods for the screening and prioritization of chemicals. ALTEX-Alternatives to animal experimentation. 2011;28(1):9-15.

174) Lancaster MA, Renner M, Martin CA, Wenzel D, Bicknell LS, Hurles ME, Homfray T, Penninger JM, Jackson AP, Knoblich JA. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. Nature. 2013;501(7467):373-379.

175) Hattori N. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. Mov Disord. 2014;29(2):185.

176) Touroo JS, Dale JR, Williams SK. Bioengineering human blood vessel mimics for medical device testing using serum-free conditions and scaffold variations. Tissue Eng Part C Methods. 2013;19(4):307-315.

177) Cardinal KO, Williams SK. Assessment of the intimal response to a protein-modified stent in a tissue-engineered blood vessel mimic. Tissue Eng Part A. 2009;15(12):3869-3876.

178) Cardinal KO, Bonnema GT, Hofer H, Barton JK, Williams SK. Tissue-engineered vascular grafts as in vitro blood vessel mimics for the evaluation of endothelialization of intravascular devices. Tissue Eng. 2006;12(12):3431-3438.

179) Fernandez CE, Yen RW, Perez SM, Bedell HW, Povsic TJ, Reichert WM, Truskey GA. Human Vascular Microphysiological System for in vitro Drug Screening. Sci Rep. 2016;6:21579.

180) Cecchelli R, Berezowski V, Lundquist S, Culot M, Renftel M, Dehouck M-P, Fenart LJNRDD. Modelling of the blood–brain barrier in drug discovery and development. 2007;6(8):650.

181) Stolper G, Klausner M, Sheasgreen J, Hayden PJT. Development of an in vitro blood-brain barrier model for brain disposition screening of pharmaceuticals. 2005;84:257.

182) MacGregor JT, Collins JM, Sugiyama Y, Tyson CA, Dean J, Smith L, Andersen M, Curren RD, Houston JB, Kadlubar FF, Kedderis GL, Krishnan K, Li AP, Parchment RE, Thummel K, Tomaszewski JE, Ulrich R, Vickers AE, Wrighton SA. In vitro human tissue models in risk assessment: report of a consensus-building workshop. Toxicol Sci. 2001;59(1):17-36.

183) Morrissey B, Blyth K, Carter P, Chelala C, Jones L, Holen I, Speirs V. The Sharing Experimental Animal Resources, Coordinating Holdings (SEARCH) Framework: Encouraging Reduction, Replacement, and Refinement in Animal Research. PLoS Biol. 2017;15(1):e2000719.

184) Bajaj P, Schweller RM, Khademhosseini A, West JL, Bashir R. 3D biofabrication strategies for tissue engineering and regenerative medicine. Annu Rev Biomed Eng. 2014;16:247-276.

185) Kammerer R, Von Kleist SJTb. Artificial tumor: a novel heterotypic, polymorphic, three-dimensional in vitro model of individual human solid tumors. 1995;16(4):213-221.

186) Lyden T, Martin MJTFJ. Modeling melanoma as in-vitro artificial tumor tissues using natural 3D matrix materials. 2016;30(1_supplement): 691-697.

187) Kleinjans J. Toxicogenomics-based cellular models : alternatives to animal testing for safety assessment. Amsterdam: Elsevier/AP; 2014.

188) Tian B, Liu J, Dvir T, Jin L, Tsui JH, Qing Q, Suo Z, Langer R, Kohane DS, Lieber CM. Macroporous nanowire nanoelectronic scaffolds for synthetic tissues. Nat Mater. 2012;11(11):986-994.

189) van Vliet E. Current standing and future prospects for the technologies proposed to transform toxicity testing in the 21st century. ALTEX-Alternatives to animal experimentation. 2011;28(1):17-44.

190) Liu Ye. Omics in clinical practice : genomics, pharmacogenomics, proteomics, and transcriptomics in clinical research. Oakville, CRC Press; 2014.

191) Anonymous. https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/advisory-bodies/icatm: The European Commission's science and knowledge service; 2019 [Available from: https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/advisory-bodies/icatm].

192) Hunter P. Not so simple after all. EMBO Rep. 2008;9(3):224-226.

193) Asha S, Vidyavathi M. Cunninghamella–a microbial model for drug metabolism studies–a review. Biotechnology advances. 2009;27(1):16-29.

194) Hammers CM, Stanley JR. Antibody phage display: technique and applications. J Invest Dermatol. 2014;134(2):e17.

195) Lipovsek D, Plückthun A. In-vitro protein evolution by ribosome display and mRNA display. J Immunol Methods. 2004;290(1-2):51-67.

196) Amstutz P, Forrer P, Zahnd C, Pluckthun A. In vitro display technologies: novel developments and applications. Curr Opin Biotechnol. 2001;12(4):400-405.

197) Gai SA, Wittrup KD. Yeast surface display for protein engineering and characterization. Curr Opin Struct Biol. 2007;17(4):467-473.

198) Sponchiado R, Sorrentino JM, Olegário N, Oliveira SS, Cordenonsi LM, Silveira GP, Fuentefria AM, Mendez AS, Steppe M, Garcia CV. Microbial transformation of ambrisentan to its glycosides by Cunninghamella elegans. Biomedical Chromatography. 2019;33(6):e4496.

199) Moody JD, Zhang D, Heinze TM, Cerniglia CE. Transformation of Amoxapine byCunninghamella elegans. Appl Environ Microbiol. 2000;66(8):3646-3649.

200) Pearce CM, Lushnikova MV. Microbiological production of omeprazole metabolites by Cunninghamella elegans. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. 2006;41(3-4):87-91.

201) Moody JD, Freeman JP, Fu PP, Cerniglia CE. Biotransformation of mirtazapine by Cunninghamella elegans. Drug metabolism disposition. 2002;3(11):1274-1279.

202) Fogaça RFH, Bergamo VZ, Zamboni A, Reis Md, Borille BT, Santos MKd, Mezzari A, Limberger RP. Biotransformation of ephedrine by whole cells of Cunnighamella elegans. Open Access Library Journal. 2017;4(e3279):1-15.

203) Dodda S, Bandlapalli S, Vidyavathi M. Biotransformation of hesperidine to hesperitine by Cunninghamella elegans. J Asian J Pharm Clin Res. 2012;5(suppl 2).

204) Tian J-L, Chen Y, Wang Y-X, Huang X-X, Sun X, Liu K-C, Song S-J. Microbial transformation of methyl cyperenoate by Cunninghamella elegans AS 3.2028 and the antithrombotic activities of its metabolites. RSC Advances. 2016;6(113):112712-112720.

205) Dube AK, Kumar MS. Biotransformation of bromhexine by Cunninghamella elegans, C. echinulata and C. blakesleeana. Braz J Microbiol. 2017;48(2):259-267.

206) Meinke DW, Cherry JM, Dean C, Rounsley SD, Koornneef M. Arabidopsis thaliana: a model plant for genome analysis. Science. 1998;282(5389):662, 679-682.

207) Sneddon LU. Pain in aquatic animals. J Exp Biol. 2015;218(Pt 7):967-976.

208) Wilson-Sanders SE. Invertebrate models for biomedical research, testing, and education. Ilar J. 2011;52(2):126-152.

209) Elwood RW. Assessing the potential for pain in crustaceans and other invertebrates. The Welfare of Invertebrate Animals: Springer; 2019. p. 147-177.

210) Elwood RW. Pain and suffering in invertebrates? Ilar J. 2011;52(2):175-184.

211) Murugadas A, Zeeshan M, Akbarsha MA. Futuristic Approach to Alternative Model Organisms: Hydra Stakes Its Claim. Alternatives to Animal Testing: Springer; 2019. p. 110-123.

212) Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. Korean J Anesthesiol. 2018;71(2):103-112.

213) Basu A. How to conduct meta-analysis: a basic tutorial. Peer J Preprints (https://doiorg/107287/peerjpreprints2978v1). 2017.

214) Horn J, De Haan R, Vermeulen M, Luiten P, Limburg MJS. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. 2001;32(10):2433-2438.

215) Ritskes-Hoitinga M, Leenaars M, Avey M, Rovers M, Scholten R. Systematic reviews of preclinical animal studies can make significant contributions to health care and more transparent translational medicine. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(3).

216) Horn J, Limburg MJCDoSR. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. 2000(1).

217) Hooijmans CR, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. A gold standard publication checklist to improve the quality of animal studies, to fully integrate the Three Rs, and to make systematic reviews more feasible. Alternatives to Laboratory Animals. 2010;38(2):167-182.

218) Faggion CM, Jr., Listl S, Giannakopoulos NN. The methodological quality of systematic reviews of animal studies in dentistry. Vet J. 2012;192(2):140-147.

219) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.

220) Del Re AJTQMfP. A practical tutorial on conducting meta-analysis in R. 2015;11(1):37-50.

221) Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis: John Wiley & Sons; 2011.

222) Hoffman JI. Biostatistics for medical and biomedical practitioners: Academic Press; 2015.

223) Goyal A, Elminawy M, Kerezoudis P, Lu VM, Yolcu Y, Alvi MA, Bydon M. Impact of obesity on outcomes following lumbar spine surgery: A systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2019;177:27-36.

224) Anonymous. Meta-Analysis: Study Design 101 by Himmelfarb Health Sciences Library The Himmelfarb Health Sciences Library: The Himmelfarb Health Sciences Library; 2019 [Available from: https://himmelfarb.gwu.edu/tutorials/studydesign101/metaanalyses.cfm].

225) Hooijmans CR, Rovers M, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. An initiative to facilitate well-informed decision-making in laboratory animal research: report of the First International Symposium on Systematic Reviews in Laboratory Animal Science. Lab Anim. 2012;46(4):356-357.

226) Bradburn S. 13 Best Free Meta-Analysis Software To Use Top Tip Bio website2019 [Available from: https://toptipbio.com/free-meta-analysis-software].

227) Polanin JR, Hennessy EA, Tanner-Smith EE. A review of meta-analysis packages in R. Journal of Educational Behavioral Statistics. 2017;42(2):206-242.

228) Chaimani A, Mavridis D, Salanti G. A hands-on practical tutorial on performing meta-analysis with Stata. Evid Based Ment Health. 2014;17(4):111-116.

229) Anzures-Cabrera J, Higgins JP. Graphical displays for meta-analysis: An overview with suggestions for practice. Res Synth Methods. 2010;1(1):66-80.

230) Liu Z, Yao Z, Li C, Liu X, Chen H, Gao C. A step-by-step guide to the systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic test accuracy evaluations. Br J Cancer. 2013;108(11):2299-2303.

231) Anonymous. "Journal article reporting standards for quantitative research in psychology: The APA Publications and Communications Board Task Force Report": Correction to Appelbaum et al. (2018). Am Psychol. 2018;73(7):947.

232) Levitt HM, Bamberg M, Creswell JW, Frost DM, Josselson R, Suarez-Orozco C. Journal article reporting standards for qualitative primary, qualitative meta-analytic, and mixed methods research in psychology: The APA Publications and Communications Board task force report. Am Psychol. 2018;73(1):26-46.

233) Appelbaum M, Cooper H, Kline RB, Mayo-Wilson E, Nezu AM, Rao SM. Journal article reporting standards for quantitative research in psychology: The APA Publications and Communications Board task force report. Am Psychol. 2018;73(1):3-25.

234) Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Oxford: Wiley-Blackwell; 2008.

235) Berstock JR, Whitehouse MRJEor. How to prepare and manage a systematic review and meta-analysis of clinical studies. 2019;4(5):213-220.

236) Field A. A bluffer's guide to meta-analysis 1. Newsletter of the Mathematical, Statistical, Computing section of the British Psychological Society. 1999;7:16-25.

237) Anzures-Cabrera J, Higgins JPJRsm. Graphical displays for meta-analysis: an overview with suggestions for practice. 2010;1(1):66-80.

238) Basu A. Introduction to Meta Analysis. PeerJ Preprints (https://doiorg/107287/peerjpreprints2978v1). 2014.

۲۳۹) فریدون عزیزی. مقالات متاآنالیز در پزشکی: توانایی ها و محدودیت ها. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران. ۱۳۹۳ : ۱۶(۲):۷۷-۸۰.

240) Bashir Y, Conlon KJIJoMS. Step by step guide to do a systematic review and meta-analysis for medical professionals. 2018;187(2):447-452.

241) Field AP. Is the meta-analysis of correlation coefficients accurate when population correlations vary? Psychological methods. 2005;10(4):444.

242) Field AP. Meta-analysis of correlation coefficients: a Monte Carlo comparison of fixed-and random-effects methods. Psychological methods. 2001;6(2):161.

243) Hooijmans CR, IntHout J, Ritskes-Hoitinga M, Rovers MM. Meta-analyses of animal studies: an introduction of a valuable instrument to further improve healthcare. ILAR Journal. 2014;55(3):418-426.

244) Vesterinen HM, Sena ES, Egan KJ, Hirst TC, Churolov L, Currie GL, Antonic A, Howells DW, Macleod MR. Corrigendum to 'Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide': [Journal of Neuroscience Methods 221 (2014) 92-102]. J Neurosci Methods. 2016;259:156.

245) Vesterinen HM, Sena ES, Egan KJ, Hirst TC, Churolov L, Currie GL, Antonic A, Howells DW, Macleod MR. Meta-analysis of data from animal studies: a practical guide. J Neurosci Methods. 2014;221:92-102.

246) de Vries RB, Wever KE, Avey MT, Stephens ML, Sena ES, Leenaars MJIj. The usefulness of systematic reviews of animal experiments for the design of preclinical and clinical studies. 2014;55(3):427-437.

247) Hooijmans C, Ritskes-Hoitinga MJPm. Progress in using systematic reviews of animal studies to improve translational research. 2013;10(7):e1001482.

248) Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. PLoS Biol. 2010;8(6):e1000412.

249) Macleod MR, Fisher M, O'collins V, Sena ES, Dirnagl U, Bath PM, Buchan A, Van Der Worp HB, Traystman R, Minematsu KJS. Good laboratory practice: preventing introduction of bias at the bench. 2009;40(3):e50-e52.

250) Mignini LE, Khan KS. Methodological quality of systematic reviews of animal studies: a survey of reviews of basic research. BMC Med Res Methodol. 2006;6:10.

251) De Vries RB, Hooijmans CR, Langendam MW, van Luijk J, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Wever K. A protocol format for the preparation, registration and publication of systematic reviews of animal intervention studies. Evidence-based Preclinical Medicine. 2015;2(1):1-9.

252) Hooijmans C, Wever K, de Vries R. SYRCLE's starting guide for systematic reviews of preclinical animal intervention studies. 2016; 1.

253) Mushtaq S, Daş YK, Aksoy AJTKTBD. Alternative Methods to Animal Experiments. 2018;38(2):161-170.

254) Turner-Bowker DM, DeRosa MA, Saris-Baglama RN, Bjorner JB. Development of a computerized adaptive test to assess health-related quality of life in adults with asthma. J Asthma. 2012;49(2):190-200.

255) Dvorsky G. Can technology help us put an end to animal experimentation? Gizmodo: Gizmodo; 2012 [Available from: https://io9.gizmodo.com/can-technology-help-us-put-an-end-to-animal-experimenta-5940566].

256) Anonymous. Computational Methods EU SCIENCE HUB: The European Commission's science and knowledge service; 2019 [Available from: https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/computational-methods].

257) Badyal DK, Desai C. Animal use in pharmacology education and research: The changing scenario. Indian journal of pharmacology. 2014;46(3):257.

258) Willett C. The Use of Adverse Outcome Pathways (AOPs) to Support Chemical Safety Decisions Within the Context of Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA). Alternatives to Animal Testing: Springer; 2019. p. 83-90.

259) Hill R, Rang HP. Drug discovery and development. 2nd ed. Edinburgh: Elsevier; 2012.

260) Anonymous. IATA - Integrated Approaches to Testing and Assessment EU SCIENCE HUB: The European Commission's science and knowledge service; 2019 [Available from: https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/iata].

261) Anonymous. CompBioMed Software Hub CompBioMed: CompBioMed Software Hub; 2019 [Available from: https://www.compbiomed.eu/services/software-hub].

262) Mansouri K, Grulke CM, Judson RS, Williams AJ. OPERA models for predicting physicochemical properties and environmental fate endpoints. J Cheminform. 2018;10(1):10.

263) Kim SW, Kim BH. A Web-based Alternative Non-animal Method Database for Safety Cosmetic Evaluations. Toxicol Res. 2016;32(3):259-267.

264) Comiskey D, Api AM, Barratt C, Daly EJ, Ellis G, McNamara C, O'Mahony C, Robison SH, Safford B, Smith B, Tozer S. Novel database for exposure to fragrance ingredients in cosmetics and personal care products. Regul Toxicol Pharmacol. 2015;72(3):660-672.

265) Goldsmith M-R, Grulke CM, Chang DT, Transue TR, Little SB, Rabinowitz JR, Tornero-Velez RJDPiS. DockScreen: A database of in silico biomolecular interactions to support computational toxicology. 2014.

266) Laamanen I, Verbeek J, Franco G, Lehtola M, Luotamo M. Finding toxicological information: An approach for occupational health professionals. J Occup Med Toxicol. 2008;3:18.

267) Fabian E, Gomes C, Birk B, Williford T, Hernandez TR, Haase C, Zbranek R, van Ravenzwaay B, Landsiedel R. In vitro-to-in vivo extrapolation (IVIVE) by PBTK modeling for animal-free risk assessment approaches of potential endocrine-disrupting compounds. Arch Toxicol. 2019;93(2):401-416.

268) Comenges JMZ, Joossens E, Benito JVS, Worth A, Paini A. Theoretical and mathematical foundation of the Virtual Cell Based Assay - A review. Toxicol In Vitro. 2017;45(Pt 2):209-221.

269) Benito JS, Paini A, Richarz A-N, Meinl T, Berthold MR, Cronin MT, Worth APJTiV. Automated workflows for modelling chemical fate, kinetics and toxicity. 2017;45:249-257.

270) Graepel R, Lamon L, Asturiol D, Berggren E, Joossens E, Paini A, Prieto P, Whelan M, Worth AJTiV. The virtual cell based assay: Current status and future perspectives. 2017;45:258-267.

271) Paini A, Mennecozzi M, Horvat T, Gerloff K, Palosaari T, Benito JS, Worth AJTiV. Practical use of the Virtual Cell Based Assay: Simulation of repeated exposure experiments in liver cell lines. 2017;45:233-240.

272) Paini A, Benito JVS, Bessems J, Worth APJTiV. From in vitro to in vivo: Integration of the virtual cell based assay with physiologically based kinetic modelling. 2017;45:241-248.

273) Worth AP, Louisse J, Macko P, Sala Benito JV, Paini A. Virtual Cell Based Assay simulations of intra-mitochondrial concentrations in hepatocytes and cardiomyocytes. Toxicol In Vitro. 2017;45(Pt 2):222-232.

274) Passini E, Rodriguez B, Benito P. Why computer simulations should replace animal testing for heart drugs The Conversation2018 [Available from: https://theconversation.com/why-computer-simulations-should-replace-animal-testing-for-heart-drugs-93409.

275) Passini E, Britton OJ, Lu HR, Rohrbacher J, Hermans AN, Gallacher DJ, Greig RJH, Bueno-Orovio A, Rodriguez B. Human In Silico Drug Trials Demonstrate Higher Accuracy than Animal Models in Predicting Clinical Pro-Arrhythmic Cardiotoxicity. Front Physiol. 2017;8:668.

276) Dutta S, Minchole A, Zacur E, Quinn TA, Taggart P, Rodriguez B. Early afterdepolarizations promote transmural reentry in ischemic human ventricles with reduced repolarization reserve. Prog Biophys Mol Biol. 2016;120(1-3):236-248.

277) Roi AJ, Grune B. THE EURL ECVAM SEARCH GUIDE DATA RETRIEVAL PROCEDURES Basic Principles. ISPRA, ITALY: European Commission Joint Research Centre, Directorate F - Health, Consumers and Reference Materials; 2013.

278) Anonymous. 3Rs search methods 3Rs-Centre ULS: Utrecht University; 2019 [Available from: https://www.uu.nl/en/organisation/3rs-centre-uls/3rs/3rs-search-methods].

279) Holley T, Bowe G, Campia I, Belz S, Berggren E, Jausch-Roi A, Wittwehr C, Whelan M. Accelerating progress in the Replacement, Reduction and Refinement of animal testing through better knowledge sharing. 2016.

280) Roi AJ, Richmond J. THE EURL ECVAM SEARCH GUIDE DATA SHEETS Information Resources. ISPRA, ITALY: European Commission Joint Research Centre, Directorate F - Health, Consumers and Reference Materials; 2013.

281) Hakkinen PJ, Green DK. Alternatives to animal testing: information resources via the Internet and World Wide Web. Toxicology. 2002;173(1-2):3-11.

282) Maguire TJ, Novik E. Methods in bioengineering : alternative technologies to animal testing. Boston, Mass.: Artech House; 2010.

283) Culina A, Crowther TW, Ramakers JJ, Gienapp P, Visser MEJNe, evolution. How to do meta-analysis of open datasets. 2018;2(7):1053.

284) Kreger M. Why conduct literature searches for alternatives. ASLAP Newsletter (updated at: https://wwwnalusdagov/awic/why-conduct-literature-searches-alternatives). 1997(updated 2012);30(3):19-23.

285) Roi AJ. THE EURL ECVAM SEARCH GUIDE SEVEN GOLDEN STEPS to Successful Searching. ISPRA, ITALY: European Commission Joint Research Centre, Directorate F - Health, Consumers and Reference Materials; 2013.

286) Stokes WS, Wind M. NICeAtM and ICCVAM participation in the International Cooperation on Alternative test Methods. ALTEX. 2010;27:211-219.

287) Anonymous. Animal Law Overview Harvard Law School: Animal Law & Policy Program; [Available from: https://animal.law.harvard.edu/resources/animal-law-overview].

288) Kandarova H, Letasiova S. Alternative methods in toxicology: pre-validated and validated methods. Interdiscip Toxicol. 2011;4(3):107-113.

289) Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. An Acad Bras Cienc. 2019;91(suppl 1):e20170238.

290) Balls M. Future improvements: replacement in vitro methods. Ilar J. 2002;43 Suppl:S69-73.

291) Presgrave O, Eskes C, Presgrave R, Alves E, Freitas J, Caldeira C, Gimenes I, Silva R, Nogueira S, Nunes J. A proposal to establish a Brazilian Center for Validation of Alternative Methods (BraCVAM). ALTEX. 2010;27:47-51.

292) Hartung T, Bruner L, Curren R, Eskes C, Goldberg A, McNamee P, Scott L, Zuang V. First alternative method validated by a retrospective weight-of-evidence approach to replace the Draize eye test for the identification of non-irritant substances for a defined applicability domain. ALTEX-Alternatives to animal experimentation. 2010;27(1):43-51.

واژه‌یاب

الف

آئروسول، ۶۱
آپلیسیا، ۲۱۲
آینه خواب، ۱۱۷
آپوپتوز، ۱۳۱، ۱۳۲، ۱۶۴
آتروفی عضلانی نخاعی، ۱۸۹
آداپتاسیون کدون، ۲۸۴
آدرنالین، ۴۹، ۱۲۴
آدنوزین تری فسفات، ۱۷۱
آدنوویروس، ۱۸۸
آرتریت، ۳۸۰
آروماتاز، ۱۰۸
آزمایش تعیین دامنه دوز، ۱۷۲
آزمون جذب پوستی، ۱۴۴
آزمون دامنه‌یابی، ۱۷۱
آزمون سمیت نوری حاد یا التهاب، ۱۴۴
آزمون غدد لنفاوی محیطی، ۱۴۴
آزمون غده لنفاوی موضعی موش، ۱۴۴
آزمون مجازی بر پایه سلولی، ۲۹۶
آزمون نشت رنگ زرد لوسیفر، ۱۵۲
آزمون ویژگی‌های خورندگی مواد، ۱۴۴
آژانس پزشکی اروپا، ۷۷، ۸۱، ۹۱، ۹۸
آژانس ملی هوافضای آمریکا، ۱۳۳
آسپرژیلوس نیدولانس، ۲۰۶
آسپرین، ۴۱
آکسونها، ۳۰۹
آلاینده محیطهای آبی، ۲۱۳
آلدُسترون، ۴۹
آلرژنیسیتی، ۲۸۲
آلزایمر، ۱۱۷، ۱۲۱، ۱۸۹، ۲۰۵، ۳۷۸، ۳۷۹
آلومتریک، ۷۵، ۸۳
آمبروکسول، ۲۱۰
آمبریسِنتان، ۲۰۷
آمفیمدون کوئینسلاندیکا، ۲۱۲
آموکساپین، ۲۰۶، ۲۰۷
آمینو اسیدها، ۴۹، ۲۷۵
آمینواسیدها،
آناتومی، ۶۳، ۶۷، ۱۲۸، ۱۴۸، ۲۱۱، ۳۱۶، ۳۱۸، ۳۴۳، ۳۸۰، ۳۹۹
آنئوریسم، ۱۳۴، ۳۱۱
آنتی‌بادی نوترکیب، ۲۰۳
آنتی‌بادیهای مشتق از حیوانات، ۲۰۳
آنتی‌ژنیسیتی، ۲۸۱
آنتی‌کالین‌ها، ۲۰۳
آنژیواسپرم، ۲۱۰
آنژیوپلاستی، ۱۳۴
آنژیوتانسین-۲، ۴۹
آنژیوژنز، ۱۱۱
آنفولانزای هموفیلوس، ۱۹۶
آنکسین-وی، ۱۳۲
آنمی آپلاستیک، ۱۲۷

ائوزینوپنی، ۴۹
اَبَرکامپیوتر، ۳۰۴
اپیتلیوم چشم، ۱۵۳
اپیتلیوم مخاط دهان، ۱۵۳، ۱۵۴، ۱۵۵
اپی‌توپ، ۲۷۳، ۲۷۷
اپینفرین، ۴۹
اتصال پپتید و گیرنده، ۲۸۶
اتوآنالایزر، ۶۰
اثبات مفهوم (proof of concep)، ۷۱
اثرات التهاب‌زایی، ۱۵۳
اختصاصیت (در تست)، ۱۴۸، ۱۵۲، ۱۸۵، ۲۴۳، ۴۰۷، ۴۱۶، ۴۱۷
اختلال عملکرد کلیوی، ۸۷
ارتباط ساختار–عملکرد، ۲۶۶، ۲۸۹، ۲۹۰
ارتباط ساختار–ویژگی، ۲۸۹
ارتولوگ، ۱۲۰
ارزیابی تحریک چشمی، ۱۵۶
ارزیابی سمیت باکتریایی، ۲۸۵
ارزیابی سمیت خوراکی حاد، ۱۴۴
ارگانلهای سلولی غشادار، ۲۰۵
ارگانهای دخیل در مسیر ترشحی، ۲۰۵
ارگانوئید، ۱۶۷
اریتروپوئیتین انسانی نوترکیب، ۱۰۵
اسپرم، ۱۶۳
اسپکترومتری، ۸۳، ۱۰۰، ۱۵۹
اسپکترومتری جرمی، ۱۰۰، ۱۵۹
اسپکترومتری جرمی شتاب‌دهنده، ۱۰۰
استئاتوز، ۱۶۱
اِستاتا (نرم‌افزار)، ۲۳۵
استئوبلاستهای انسانی، ۱۸۸
استخوان، ۱۳۶، ۳۰۳، ۳۱۶، ۳۲۸
استراتژی درمانی حفاظت از نورون‌ها، ۴۱
استنت، ۱۶۷، ۳۱۱
استنفورد، ۳۴، ۶۶، ۱۲۸، ۲۹۶
اسکوپوس، ۴۲، ۳۵۵
اسناد الکترونیکی، ۱۱۴
اسناد علمی خاکستری، ۳۳۷
اشرشیاکلی، ۲۰۱
اعتبارسنجی، ۳۸، ۸۸، ۱۴۸، ۲۰۲، ۲۵۱، ۲۵۲، ۲۶۵، ۲۷۹، ۳۱۵، ۳۲۷، ۳۳۵، ۳۶۶، ۳۶۷، ۳۷۳، ۳۷۴، ۳۹۶، ۴۰۱، ۴۰۲، ۴۰۳، ۴۰۴، ۴۰۵، ۴۰۶، ۴۰۷، ۴۰۸، ۴۰۹، ۴۱۰، ۴۱۱
اعتبار سنجی آینده نگر، ۴۰۶
اعتبارسنجی گذشته نگر، ۴۰۶
اعضای مجازی بدن انسان، ۲۹۹
دی‌اکسید کربن خون، ۴۹
افشانه، ۶۱
اَفی‌بادی‌های، ۲۰۳
اکسازپام، ۱۵۹
اکسیدو–ردوکتاز، ۲۰۹
اکسیژن ۱۵، ۹۵
اکولوژی، ۲۳۲
الایزا، ۱۹۶
التهاب پوست، ۴۰۹

التهاب‌زایی، ۱۲۰، ۱۵۳
القای سلول‌های بنیادین پر توان، ۱۳۷
الکتروفورز، ۱۵۸
الکتروفیزیولوژی، ۳۰۱، ۳۰۹
الکلیسم، ۱۴۰
الگوریتم‌های معناشناختی، ۳۸۸
امانوئل کانت، ۵۶
امپرازول، ۸۵، ۲۰۸
انبوه‌سپاری علمی، ۲۷۰
انتاکاپون، ۱۶۱
انتشار مولکول‌های آب در مغز، ۱۱۰
انتقال کانالیکولی، ۱۳۳
انحراف معیار، ۲۲۳
اندازه اثر، ۲۴۴، ۲۴۹، ۲۵۴
اندازه اثر کلی، ۲۵۴
اندورفین‌ها، ۴۹
انسان–بر روی–تراشه، ۶۱
انستیتو ملی سرطان، ۲۰، ۴۵، ۱۸۶
انستیتو ملی سلامت ایالات متحده، ۵۷، ۱۳۶
انسفالوپاتی اسفنجی مسری، ۱۹۵
انسولین، ۳۱، ۴۹، ۱۲۴، ۱۵۴
انکفالین‌ها، ۴۹
انگل‌ها، ۱۹۵
اوگزالی‌پلاتین، ۱۰۶
اولتراسونوگرافی، ۱۰۹
اهدای بافت، ۱۲۷
ایدا روبیسین، ۱۰۶
ایزوپروترنول، ۱۶۴
ایزوتوپ، ۹۴، ۹۵، ۹۶، ۱۰۴
ایزوتوپ‌های رادیواکتیو، ۹۵
ایمنی دارویی، ۷۳، ۷۹، ۹۱، ۱۳۶
ایمونوتراپی، ۱۱۱
ایمونوژنیسیتی، ۲۸۱
ایمونوهیستوشیمی، ۱۱۲، ۱۴۷
اینترلوکین ۱–بتا، ۱۷۲
اینترلوکین–۱۸، ۱۷۲
اینترنت نامرئی، ۳۸۷
اینتگرین، ۸۰
ایندومتاسین، ۱۴۹

ب

بازه اطمینان، ۲۴۰، ۲۴۳
باسیلوس سابتیلیس، ۲۰۱
بافت‌شناسی، ۶۳، ۱۴۱، ۱۶۱
بافتهای حیوانی، ۲۵۴
بافی‌کوت، ۱۷۶
بانک مغز، ۱۲۷
بتا آدرنرژیک، ۱۶۵
بتاهیستین، ۱۶۱

میکروسکوپ درون‌تنی، ۱۰۸، ۱۱۱، ۱۱۲
برم‌هگزین، ۲۱۰
برون‌تنی، ۷۵، ۸۳، ۱۴۴، ۱۵۸، ۱۹۳، ۳۹۵
برونده قلبی، ۴۹
بلادرنگ، ۱۱۱، ۱۱۲، ۱۲۱، ۱۳۸، ۱۸۳
بنزبروماروِن، ۱۶۱
بهینه‌سازی تکنیکهای آزمایش، ۵۷
بوم‌شناسی تکاملی، ۳۳۵
بیمارهای زنان، ۲۶۳
بیماریهای پیرامون دندانی، ۱۵۶
بیماریهای عفونی، ۱۰۷، ۲۰۱، ۲۷۷
بیماریهای قلبی، ۱۱۶، ۱۱۷
بیماریهای کلیوی، ۴۷، ۱۲۱، ۱۸۶
بیماریهای نورودژنراتیو، ۲۰۵
بی‌مهره‌گان، ۲۰۰، ۲۱۱
بیوترانسفورماسیون، ۱۰۸، ۱۸۷، ۲۰۸، ۲۰۹، ۲۱۰
بیوتکنولوژی، ۷۹، ۱۳۶، ۱۸۹، ۳۳۶، ۳۳۹، ۳۵۶، ۳۵۸، ۳۵۹، ۳۶۰
بیوسیس، ۳۲۷
بیولوژی سیستمی، ۱۹۳
بیومارکرهای، ۸۸

پ

پاپیلومای انسانی، ۱۹۶
پاتوفیزیولوژی، ۷۱، ۱۵۱، ۱۶۴
پاتولوژی، ۶۳، ۱۸۱
پارکینسون، ۱۲۱، ۱۲۶، ۱۶۵، ۱۸۳، ۱۸۹، ۲۰۵، ۲۱۲، ۲۹۸
پایگاه داده، ۷۰، ۱۱۴، ۱۱۵، ۱۸۴، ۲۹۳، ۳۲۴، ۳۲۵، ۳۳۵، ۴۱۶
پایگاه داده ارزش افزوده، ۳۲۴، ۳۲۵، ۴۱۸، ۴۱۹
پایگاه داده اطلاعات افراد، ۷۰، ۱۱۴
پایگاه داده مرجع‌شناسی، ۳۲۴، ۳۲۵
پچ پوستی، ۱۴۶
پراکندگی، ۱۲۲، ۱۲۳، ۱۲۴، ۲۲۳
پرتونگاری مقطعی گسیل پوزیترون، ۹۳
پردازش ابری، ۲۹۸، ۲۹۹
پرهگزیلین، ۱۶۱
پروآریتمی، ۳۰۵، ۳۰۶
پروتئوم انسان، ۲۸۱
پروتئومیکس، ۱۲۰، ۲۷۵
پروتئین‌های درون‌زا، ۲۰۵
پروتئین‌های قرنیه، ۱۵۶
پروتوزوئرها، ۱۹۵
پروفایل بروز ژنی، ۱۳۳
پروفایل ریزآرایه تظاهر کل ژنوم، ۱۳۹
پروکائین آمید، ۱۶۵
پروکاریوت‌ها، ۲۰۰، ۲۰۱
پروکسیزوم، ۲۰۵
پرینت زیستی سه بعدی، ۱۴۰

پرینت سه بعدی، ۱۳۲، ۱۴۰، ۱۶۱، ۱۸۴
پرینت سه بعدی بیولوژیک، ۱۴۰، ۱۸۴
پزشکی فردمحور، ۲۶۵
پژوهشهای «سنتی» علوم پزشکی، ۵۶
پشم شیشه، ۱۲۵
پلاتینیوم، ۱۰۶
پلاستینه کردن، ۳۸۰
پلی‌اتیلن‌گلیکول، ۱۰۰
پلی‌تترا فلوئورواتیلن، ۱۳۴
پلی‌مورفیسم بین گونه‌ای، ۱۲۰
پلی‌وینیل‌کلراید، ۱۰۰
پورکنژ، ۳۰۸
پیرشدگی سلولی، ۲۱۲
پیش‌بینی دوز دارو، ۱۰۱
پیش‌بینی سمیت با تکنولوژی کامپیوتری، ۲۹۱
پیشگویی وضعیت بالینی، ۲۴۳

ت

تابش زمینه سالانه، ۹۶
تالیانا، ۲۱۰
تالیدومایید، ۲۰
تالیدومید، ۱۲۵
تب برفکی، ۸۰
تجمع مواد شیمیایی در آبزیان، ۴۰۹
تجویز ریزدارو داخل بافت هدف، ۸۴
تجویز ریزدارو داخل شریان، ۸۴
تجویز کاسِت، ۱۰۷
تحریک‌پذیری، ۱۷۸
تحریک قرنیه، ۱۴۷، ۱۵۶
تحریک‌کنندگی قرنیه، ۱۴۷
تحلیل تصاویر، ۳۰۰، ۳۱۷
تحلیل زیر گروهی، ۲۴۴
تخریب پوست، ۴۰۹
تخریب چشمی شدید، ۴۰۹
تراتوژن بودن، ۱۹۳
تراشه کامپیوتری، ۱۲۱، ۱۵۲
تراشه‌های زیستی، ۱۳۶، ۱۳۷، ۱۳۸، ۱۳۹
تراشه‌های DNA، ۱۳۹
ترانسفورماسیون، ۲۰۵، ۲۰۹
ترانسکریپتومیکس، ۱۲۰
تربیت‌بدنی،، ۱۰۵
تروگلیتازون، ۱۵۹
تست التهاب پوستی خرگوش، ۱۴۸
تست ایمز، ۲۰۱
تست برون‌تنی غشای کوریوآلانتوئیک تخم مرغ، ۱۵۳
تست تصادف خودرو، ۲۶۳
تست دِریز التهاب چشمی خرگوش، ۱۵۳
تست سمیت نوری جذب رنگ قرمز، ۱۴۹
تست فتوهمولیز، ۱۵۸

تست کوروزیتکس، ۱۴۵
تست‌های سمیت دوز مکرّر، ۹۱، ۴۰۹
تست IC50، ۵۹
تصفیه تام، ۱۰۵
تصفیه کلیوی، ۱۰۵
تصویربرداری بلادرنگ، ۱۱۲، ۱۳۸
تصویربرداری پر محتوا، ۲۷۱
تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، ۱۰۸
تصویر برداری رزونانس مغناطیسی کاربردی، ۱۰۸، ۱۱۰
تصویربرداری طیفی قطبی ارتوگونال، ۱۰۹، ۱۱۲، ۱۱۳
تصویربرداری عملکردی، ۳۱۷
تصویربرداری غیرتهاجمی، ۷۰
تصویربرداری هسته‌ای، ۱۰۹
تصویربرداری DTI، ۱۰۹
تصویرسازی اطلاعات علمی، ۳۰۰
تعادل جرمی، ۱۰۲، ۱۰۳، ۱۰۵
تعاملات ایمونولوژیک سلولها، ۲۷۳
تعمیم‌دهی دوز بین حیوان و انسان، ۷۹
تعیین اثرات موتاژنی بالقوه، ۱۴۴
تغذیه، ۲۹، ۱۱۶، ۳۳۶، ۳۳۷، ۳۳۹، ۳۵۸، ۳۵۹، ۳۶۰
تکامل ژنتیکی، ۲۱۲
تکامل‌شناسی، ۲۳۲
تکنیک HPLC، ۹۴
تمازپام، ۱۵۹
تمایل‌تن‌ها، ۲۰۳
تنش برشی سیّال، ۱۳۸
تنش مکانیکی دوره‌ای، ۱۵۱
تنظیم افزایشی، ۲۹۲
تنظیم کاهشی، ۲۹۲
تنظیم‌کننده‌های مرگ سلولی، ۲۰۵
توان، ۲۲، ۳۲، ۱۰۱، ۱۳۷، ۱۴۹، ۲۲۳، ۲۳۷
توپولوژی غشایی، ۲۸۳
توفوگلیفلوزین، ۱۰۴، ۱۰۵
توکسیکوژنومیک، ۱۸۶، ۲۷۱
توکسیکولوژی، ۱۶۸، ۲۱۲، ۲۵۲، ۲۸۹، ۳۲۸، ۳۹۳
توکسیکولوژی مبتنی بر شواهد، ۲۵۲
تولکاپون، ۱۶۱
تولید لایه لایه ساختارهای زیستی، ۱۴۰
تومور بدخیم، ۱۱۲
تومورها، ۱۱۱
توموگرافی گسیل پوزیترون، ۱۰۸
تیبیا، ۳۲۸
تیروزین هیدروکسیلاز، ۱۶۶

ث

ثبت اختراع، ۳۲۵

ج

جایگزین‌های سلول‌های دندریتیک پوستی، ۱۶۹، ۱۷۴
جذب اکسیژن در خون، ۱۰۵
جراحی ستون مهره‌ای کمری، ۲۲۴
جراحی‌های کم‌تهاجمی، ۲۲۴
جستجوی فرا شبکه، ۳۲۶، ۳۸۸
جستجوی مفهومی، ۳۲۶، ۳۴۴
جمعیت بیماران، ۲۵۶

چ

چاقی، ۲۲۵
چرخه روشنایی–تاریکی، ۲۰۴
چسب‌های باندینگ دندانپزشکی، ۱۵۴

ح

حجم ضربه‌ای، ۴۹
حساسیت، ۱۸، ۵۸، ۸۳، ۹۶، ۹۷، ۱۱۳، ۱۱۴، ۱۲۰، ۱۳۴، ۱۴۴، ۱۴۸، ۱۴۹، ۱۵۱، ۱۵۲، ۱۵۳، ۱۷۱، ۱۷۳، ۱۸۵، ۲۱۳، ۲۴۳، ۲۵۰، ۴۰۷، ۴۰۹
حساسیت پوستی، ۱۴۴، ۱۴۹، ۴۰۹
حساسیت‌زایی، ۱۶۹، ۱۷۸
حقوق حیوانات، ۵۶، ۵۹، ۱۹۰، ۳۳۰، ۳۷۶، ۳۸۲، ۳۸۳، ۴۰۵
حلزون دریایی، ۲۱۲
حمله قلبی، ۳۲، ۲۳۷، ۲۳۸
حیوان آزاری، ۳۳، ۵۱، ۳۳۱

خ

خردل قهوه‌ای، ۲۱۰
خزنده اینترنتی، ۳۸۶، ۳۸۷
خستگی عاطفی، ۶۴
خطای استاندارد، ۲۲۳، ۲۴۳
خطای تصادفی، ۲۵۰
خود ایمن، ۲۷۷

د

داده‌های مفهومی، ۱۱۵
داربست، ۱۳۳، ۱۳۴، ۱۵۵، ۱۶۴
داربست کلاژن-گلیکوزآمینوگلیکان-کیتوزان، ۱۵۵
داربست‌های بیولوژیک، ۱۹۳
دارپین‌ها، ۲۰۳
داروسازی، ۲۱، ۵۸، ۶۱، ۷۵، ۷۶، ۷۷، ۸۹، ۹۱، ۹۵، ۹۶، ۱۲۵، ۱۲۶، ۱۳۶، ۱۳۹، ۱۴۱، ۱۸۴، ۱۸۹، ۱۹۶، ۱۹۷، ۲۳۸، ۲۶۵، ۲۷۳، ۳۰۵، ۳۱۵، ۳۲۳، ۳۴۱، ۳۵۹، ۳۷۰
داروشناسی، ۳۴۱
داروهای تخریب‌کننده DNA سلولی، ۱۰۶
داروهای ضد سرطان، ۴۶، ۸۰
داک‌اسکرین، ۲۹۳
داکینگ، ۲۷۵، ۲۹۳
دانشکده دامپزشکی وسترن، ۱۲۸
درماتیت تماسی آلرژیک، ۱۴۹
درمانهای دارویی شخصی‌شده، ۱۳۹
دروسوفیلا ملانوگاستر، ۲۱۲
درون‌زا، ۱۱۳، ۲۰۵
دِریز، ۱۵۳، ۱۵۷، ۱۸۶
دژنراسیون عصبی (نورونی)، ۱۶۶، ۱۹۳
دستنامه کاکرن، ۲۴۴
دموگرافیک، ۱۱۴
دندانپزشکی، ۶۵، ۱۵۳، ۱۵۴، ۲۲۱
دوپامین، ۴۹، ۱۶۶
دوز تحت درمانی، ۷۹
دوز ثابت، ۱۴۴
دوستدار محیط زیست، ۲۰۷
دی‌اتیل‌استیل‌بسترول، ۲۰
دیازپام، ۱۵۸
دیسترس، ۴۸، ۵۰
دیفتری، ۱۹۵، ۱۹۶
دی‌فنیل تترازولیوم بروماید، ۱۵۵
دیکتیوستلیوم دیسکوئیدوم، ۲۰۴
دینامیک مولکولی، ۲۸۶

ذ

ذخایر اطلاعات بیماران، ۱۱۵

ر

رتروویروس، ۲۱۲
ردیابی دوگانه، ۱۰۴، ۱۰۵
رزونانس مغناطیسی هسته‌ای، ۲۰۷
رزین کامپوزیت دندانی، ۱۵۴
رژنراسیون مغز، ۱۸۱
رشد هیپرتروفیک قلب، ۱۶۴
رفاه حیوانات، ۳۵، ۵۱، ۵۶، ۵۹، ۳۲۳، ۳۲۵، ۳۳۱، ۳۳۶، ۳۳۷، ۳۶۰، ۳۶۳، ۳۶۴
رفتارهای التهابی سلول، ۱۵۶
رگ‌های توموری، ۱۱۱، ۱۱۲
رنگ آمیزی ۷-آمینو اکتینو مایسین، ۱۷۶
رنین، ۴۹
روانشناسی، ۱۰۵، ۱۱۶، ۲۴۶، ۳۴۲
روزیگلیتازون، ۱۵۹
روش‌شناسی، ۲۵۴
روفه کوکسیب، ۲۰
روند وقوع عوارض نامطلوب، ۲۶۹، ۲۷۰، ۲۷۲، ۲۹۲
ریتم شبانه‌روزی، ۲۰۴
ریجنت، ۱۴۷، ۱۵۷
ریجنت‌های دوستدار حیوانات، ۲۰۳
ریخت‌زایی، ۲۱۲
ریخت‌شناسی، ۱۳۳
ریزآرایه، ۱۳۹، ۲۹۲
ریزدارو، ۱۱۷-۷۰
ریفامپین، ۸۵
ریکتزیاها، ۱۹۵
ریمونابانت، ۲۰
ریه بر روی تراشه، ۱۳۸

ز

زانو، ۳۲۸
زایمان، ۲۶۳
زنده‌شکافی، ۳۹۴
زومپیراک، ۲۰
زیستشناسی تکاملی، ۲۱۲، ۳۱۴
زیست‌شناسی سنتزی، ۲۹۴
زیست‌شناسی محاسباتی، ۲۹۴
زیست‌فراهمی داروها، ۷۵
زیست فراهمی مطلق، ۹۷، ۱۰۰
زیست‌فراهمی مطلق تجویز خوراکی دارو، ۱۰۲، ۱۰۴

ژ

ژن‌تراپی، ۱۶۴
ژنتیک، ۲۰۱، ۲۰۴، ۲۰۶، ۲۱۰، ۲۱۲، ۲۳۴، ۳۵۶، ۳۵۸، ۳۵۹، ۳۶۰، ۳۹۹
ژن پارک، ۱۶۵
ژن‌های هم‌ساختار، ۱۲۰
ژنوتوکسیسیتی، ۱۸۵
ژنومیکس، ۱۲۰
ژنومیک مقایسه‌ای، ۲۱۲

س

ساخت بافت زنده مصنوعی، ۱۴۰
ساخت سریع طرح اولیه، ۱۴۰
ساخته شدن اعضای بدن، ۲۶۲
سازمان غذا و کشاورزی سازمان ملل متحد، ۳۳۷
سازه ایمنی ماژولار برون‌تنی، ۱۶۳
ساکارومایسس سرویسیه، ۲۰۴
سد جفتی، ۱۶۸
سد خونی مغزی، ۱۲۱
سد خونی–مغزی، ۱۶۸
سدیم، ۴۹
سرطان پستان، ۴۰، ۱۳۴
سرطان روده، ۱۵۲
سرطان‌زایی، ۶۵، ۱۳۱، ۱۸۸، ۱۹۳، ۲۰۱، ۳۴۶
سرطان‌شناسی، ۹۵، ۱۰۶، ۱۳۹
سرم خون جنین گوساله، ۱۹۰، ۱۹۱
سرولوژیک، ۱۹۶
سرویس دانش و علوم اتحادیه اروپا، ۳۲۶
سکته، ۳۲، ۴۱، ۱۱۷، ۱۹۳، ۲۲۲
سکته ایسکمیک حاد مغزی، ۴۱
سکته قلبی، ۱۱۷
سلول‌های اندوتلیال، ۱۶۱
سلولهای بنیادی، ۳۰۹
سلول‌های بنیادی پرتوان، ۱۶۲، ۱۶۴
سلول‌های بنیادی تمایز یافته، ۱۳۳
سلول‌های بنیادی جنینی، ۱۴۱، ۱۸۸، ۱۸۹، ۱۹۰
سلول‌های پیش‌ساز بالغ پرتوان، ۱۸۸
سلولهای داسی شکل هموزیگوس، ۱۱۲
سلول‌های دندریتیک، ۱۶۹، ۱۷۲، ۱۷۴، ۱۷۵، ۱۷۶
سلول‌های راموس، ۱۳۲
سلول‌های ستارهای کبد، ۱۶۱
سلول‌های شبه‌هپاتوسیت، ۱۶۲
سلولهای عصبی، ۱۱۱
سم‌شناسی تکوینی، ۱۶۶
سم‌شناسی محاسباتی، ۲۸۹، ۳۹۴
سمیت تکوینی جنین پیش از زایش، ۲۵۲
سمیت دوز مکرّر، ۹۱، ۴۰۹

سمیت ژنتیکی، ۱۳۱
سمیت سلولی، ۵۹، ۱۳۱، ۱۴۹، ۱۵۴، ۱۵۵، ۱۵۹، ۱۷۱، ۱۷۲، ۱۷۵، ۱۷۸، ۱۸۳، ۲۰۱، ۲۸۰
سمیت کبدی، ۱۲۲، ۱۵۹، ۱۶۲
سمیت کبدی ایدیوسنکراتیک، ۱۵۹، ۱۶۲
سمیت مواد، ۴۰، ۵۸، ۷۳، ۷۵، ۸۱، ۱۳۷، ۱۵۴، ۱۵۵، ۱۶۴، ۱۸۰، ۱۹۴، ۲۶۶، ۲۷۰، ۲۸۹، ۲۹۱، ۲۹۴، ۳۱۵، ۳۲۸، ۳۹۳، ۳۹۵
سمیت مواد برای چشم، ۳۲۸
سمیت نوری، ۱۴۴، ۱۴۹، ۱۵۸، ۴۰۹
سوابق الکترونیکی سلامت، ۱۱۴، ۱۱۵
سوبسترای غشایی، ۱۴۶
سودوموناس آئروژینوزا، ۲۰۲
سورفاکتانت، ۱۵۸
سوسپانسیونهای سلولی، ۲۵، ۱۸۷، ۳۱۲
سوگیری انتشار، ۲۲۷
سونوگرافی، ۱۱۳
سیاه سرفه، ۱۹۵
سیتارابین، ۱۰۶
سیتوکراتین-۱۰، ۱۴۷
سیتوکروم، ۱۲۰، ۱۵۹، ۲۰۶
سیتوکروم P۴۵۰، ۱۲۰، ۲۰۶
سی‌تی اسکن، ۱۰۸
سیر تکاملی، ۲۱۲
سیرکل، ۲۲۲
سیزاپراید، ۱۶۵
سیس‌پلاتین، ۱۰۶
سیستئین، ۱۷۰
سیستم اعصاب مرکزی، ۴۹، ۹۱، ۹۵
سیستم نوروآندوکرینولوژیک، ۴۸
سیستمهای سلولی، ۲۵۴، ۳۰۰
سیستمهای ویژه در معرض قراردهی دارو، ۶۱
سیگار الکترونیکی، ۱۵۱
سیگنالهای خطر، ۱۷۲
سیگنال‌های دیداری مرتبط با وقایع درون‌تنی، ۱۰۹
سیگنال‌های زیست‌مولکولی، ۷۴
سیمان استخوانی، ۳۱۳
سیمهای ارتودنسی، ۱۵۴، ۱۵۵
سینورابدیتیس الگانس، ۲۱۲

ش

شبکه مویرگی، ۱۲۳، ۳۱۴
شبه‌عضو، ۱۶۷
شبیه‌سازی، ۲۳، ۲۵، ۶۶، ۷۰، ۱۲۱، ۱۲۲، ۱۲۳، ۱۳۲، ۱۳۳، ۱۳۴، ۱۳۶، ۱۳۷، ۱۳۸، ۱۴۳، ۱۴۶، ۱۴۷، ۱۴۸، ۱۴۹، ۱۵۱، ۱۵۲، ۱۵۶، ۱۵۹، ۱۶۲، ۱۶۳، ۱۶۷، ۱۶۸، ۱۸۴، ۲۰۵، ۲۴۸، ۲۶۲، ۲۶۳، ۲۶۴، ۲۶۵، ۲۷۰، ۲۷۳، ۲۷۵، ۲۸۶، ۲۹۲، ۲۹۴، ۲۹۶، ۲۹۸، ۳۰۰، ۳۰۴، ۳۰۵، ۳۰۷، ۳۰۹، ۳۱۰، ۳۱۱، ۳۱۲، ۳۱۳، ۳۱۴، ۳۱۵، ۳۱۶، ۳۱۸، ۳۸۰، ۳۹۴
شیزوساکارومایسس پومبه، ۲۰۶
شیمی سبز، ۲۰۷

ص

صرع، ۱۲۱

ض

ضد افسردگی، ۲۰۶، ۲۰۸
ضد انعقادها، ۲۰۶

ط

طب مکمل، ۳۴۲
طحال، ۴۸
طراحی مولکولها با کمک کامپیوتر، ۲۷۲
طراحی واکسن‌ها، ۲۸۶
طرح پژوهش، ۲۵۶
طیف‌سنجی اوپتوگالوانیک، ۹۳
طیف سنجی جرمی، ۹۳، ۱۰۹، ۱۵۲، ۱۶۸، ۱۷۹، ۲۰۷
طیف سنجی جرمی شتاب دهنده، ۹۳، ۱۰۹
طیف سنجی رزونانس مغناطیسی، ۱۰۸
طیف‌سنجی Cavity Ring–Down، ۹۳

ظ

ظرفیت باقیمانده عملکردی، ۴۹

ع

عروس دریایی، ۱۳۴، ۱۳۵
عروق کرونر، ۳۰۷
عضلات کف لگن، ۲۶۳
عضو بر روی تراشه، ۱۳۶، ۱۳۹، ۱۵۱، ۱۵۲
عفونت، ۲۰، ۴۰، ۱۶۷، ۱۸۵، ۱۹۳، ۲۰۲
علت–معلول، ۱۱۵
علوم اجتماعی، ۲۲۸، ۲۴۶، ۳۴۴، ۳۵۵، ۳۵۶، ۳۵۷، ۳۵۹
عملکردهای فنوتیپی، ۱۳۳
عنکبوت اینترنتی، ۳۸۶

غ

غدد رحمی، ۳۲۸
غربالگری پرتعداد، ۷۱، ۲۷۱، ۲۹۴
غربالگری داروها، ۱۳۶، ۱۶۰، ۱۸۹
غربال‌گری ملکولی با سرعت بالا، ۱۳۰
غشای آلوئولی، ۱۳۸
غشای دو لایه لیپیدی، ۲۰۹
غشای کوریوآلانتوئیک تخم مرغ، ۱۵۳

ف

فائو، ۳۳۷
فارماکو–توکسیکو–دینامیک، ۱۸۰
فارماکودینامیک، ۷۲، ۷۴، ۷۸، ۸۱، ۸۴، ۲۴۸
فارماکوژنومیکس، ۱۲۰
فارماکوکینتیک، ۴۱، ۷۲، ۷۳، ۷۵، ۷۸، ۸۱، ۸۲، ۸۴، ۸۷، ۸۹، ۹۱، ۹۲، ۹۵، ۹۸، ۱۰۰، ۱۰۱، ۱۰۶، ۱۰۷، ۱۸۰، ۱۸۴، ۲۴۸، ۲۸۷
فارماکولوژی، ۶۳، ۶۶، ۶۷، ۱۰۷، ۱۳۸، ۱۶۴، ۱۸۰، ۲۴۷، ۳۴۱، ۳۴۲، ۳۴۳، ۳۴۴، ۳۵۶، ۳۵۷، ۳۵۸، ۳۵۹، ۳۶۰
فاز صفر کارآزمایی بالینی، ۷۸
فاز یک کارآزمایی بالینی، ۷۱، ۷۶، ۷۹، ۸۰، ۸۱، ۸۶، ۸۷، ۹۰، ۱۰۸
فایده‌گرایی، ۵۶
فرا پایگاه‌های داده، ۳۲۵
فضای تبادل آلوئولی، ۱۵۱
فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی نوترکیب، ۴۱
فعالیت الکترومکانیکی قلب، ۳۱۰
فعالیت پمپ‌کنندگی در قلب، ۱۳۵
فعالیت ژنی، ۲۹۲
فعالیت مغزی، ۱۱۰
فلج اطفال، ۲۰، ۳۱، ۱۹۵، ۱۹۶
فلوئور ۱۸، ۹۵
فلورو یوراسیل، ۱۴۹
فلوسایتومتری، ۱۳۲، ۱۷۴، ۱۷۵، ۱۷۶
فلوکونازول، ۸۵
فنتولامین، ۱۶۱
فنول‌سولفون‌فتالئین، ۱۵۸، ۱۵۹
فیبرونکتین، ۱۵۱
فیبریلاسیون دهلیزی، ۱۱۷
فیزیولوژی، ۳۱، ۳۴، ۴۷، ۶۳، ۶۶، ۶۷، ۱۱۳، ۱۲۰، ۱۲۴، ۱۳۶، ۱۴۸، ۱۵۱، ۱۶۳، ۱۸۴، ۲۷۰، ۲۷۳، ۳۱۷، ۳۴۳، ۳۵۸، ۳۵۹، ۳۶۰، ۳۹۹
فیلمهای کیتوزان، ۱۴۹، ۱۵۰

ق

قابلیت پیشگویی، ۴۰، ۴۲، ۷۴، ۱۲۱، ۱۵۹، ۱۹۰، ۲۴۸، ۴۰۷
قارچ تک سلولی، ۲۰۵
قارچ رشته‌ای، ۲۰۶
قانون، ۵۱، ۵۲، ۵۳، ۲۸۸، ۳۸۲، ۴۰۴
قانون پنج، ۲۸۸
قانون لیپینسکی، ۲۸۸
قرنیه، ۱۴۵، ۱۴۷، ۱۵۶، ۱۵۷، ۱۵۸، ۱۶۸، ۱۸۶
قرنیه گاو، ۱۵۷، ۱۸۶
قلب چهار حفره‌ای، ۳۱۴
قلب لوله‌ای شکل، ۱۶۴
قورباغه، ۶۶، ۳۹۹

ک

کاتترها، ۱۶۷
کارآزمایی بالینی، ۲۲، ۴۱، ۴۵، ۷۱، ۷۲، ۷۴، ۷۶، ۷۸، ۷۹، ۸۰، ۸۱، ۸۶، ۸۷، ۸۸، ۹۰، ۹۲، ۱۰۸، ۲۲۰، ۲۲۳، ۲۵۱، ۲۵۳، ۲۵۵
کارآزمایی بالینی فاز یک، ۴۵
کارآزمایی‌های بالینی تصادفی، ۲۲۷
کارآزمایی‌های بالینی کامپیوتری، ۳۰۳، ۳۱۲، ۳۱۳، ۳۱۵، ۳۱۶
کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی، ۲۱۷، ۲۱۹
کارایی دارو، ۷۳
کارسینوژن‌ها، ۳۰۱
کارسینومای سلول‌های سنگفرشی مخاط دهان، ۱۵۴
کاسپاز -۳، ۱۶۴
کاکرن، ۲۲۹، ۲۴۱، ۲۴۲، ۲۴۳، ۲۴۴
کامارد، ۲۲۲
کامپوزیت دندانی، ۱۵۵
کانالهای میکرونی، ۱۳۷
کاندید دارویی، ۵۸، ۷۴، ۷۶، ۷۷، ۷۸، ۸۵، ۸۶، ۸۸، ۸۹، ۹۰، ۹۱، ۹۷، ۱۲۲، ۱۲۵، ۱۲۶، ۱۳۰، ۱۳۳، ۱۸۰، ۱۸۴، ۱۸۵، ۲۰۶، ۲۶۴، ۲۷۲، ۲۹۳، ۳۰۴، ۳۰۶، ۳۲۸
کانینگاملا الگانس، ۲۰۶
کتابخانه ملی پزشکی، ۳۳۷، ۳۴۲
کتابخانه ملی کشاورزی، ۳۳۶
کتون‌ها، ۴۹
کدئین، ۱۳۱، ۱۳۲
کدئین فسفات، ۱۳۱
کراتینوسیت‌ها، ۱۴۸، ۱۶۹، ۱۷۱، ۱۷۲
کربن-۱۱، ۹۴
کربن-۱۴، ۹۳، ۹۹
کربوپلاتین، ۱۰۶
کروماتوگرافی گازی، ۱۶۸
کروماتوگرافی مایع، ۹۳، ۱۰۰، ۱۵۲، ۱۵۹، ۱۷۰، ۲۰۷
کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا، ۱۷۰

کروماتوگرافی مایع- طیف سنجی جرمی، ۹۳، ۱۵۲
کشت ارگانوتیپیک، ۱۳۴
کشت استاتیک، ۱۸۳
کشت سلول‌های کبد، ۱۶۰
کشت سلولی، ۲۲، ۱۲۱، ۱۲۲، ۱۲۷، ۱۳۱، ۱۳۲، ۱۳۶، ۱۴۹، ۱۵۰، ۱۵۴، ۱۵۵، ۱۵۶، ۱۵۷، ۱۶۲، ۱۸۵، ۱۸۶، ۱۸۷، ۱۸۸، ۱۹۰، ۱۹۲، ۱۹۳، ۱۹۵، ۳۲۸
کشت سلولی قرنیه گاو، ۱۵۷
کشت‌های بافتی، ۱۸۰
کشت‌های دارای پرفیوژن، ۱۸۳
کشت‌های سلولی دو بعدی، ۱۳۰، ۱۶۲
کشت‌های سلولی سه بعدی، ۱۳۰، ۱۶۲
کشش‌های دورهای، ۱۳۸
کلاس سمی حاد، ۱۴۴
کلرامفنیکل، ۱۶۱
کلسترول، ۲۳۷، ۲۳۸
کلوباکتر کرسنتوس، ۲۰۱
کلیه میمون، ۱۹۵
کمبود اکسیژن خون، ۴۹
کمیته تحقیقات حیوانی، ۹۱
کنتراست، ۱۱۰، ۱۱۳
کنفرانس بین المللی یکسان‌سازی، ۷۷
کوئینیدین، ۱۶۵
کورتیزول، ۴۸، ۴۹
کورتیکواسترون، ۴۸، ۴۹
کورتیکوستررون، ۱۲۴
کور کردن پژوهش، ۲۳۷
کوفاکتورها، ۱۳۴
کوهورت، ۱۱۵، ۲۱۷، ۲۱۹
کینتیک بر پایه اطلاعات فیزیولوژی، ۲۷۰
کینتیک حذف اول، ۱۰۷
کینتیک غیر خطی، ۸۹
کینتیک مواد سمی، ۴۰۹
کیو آر کد، ۲۴، ۲۵

گ

گایدلاین M3، ۷۷، ۹۱
گره سینوسی دهلیزی، ۳۰۸
گروه‌بندی مواد شیمیایی، ۲۶۸
گروه مقایسه، ۲۵۶
گروه‌های خوشهای، ۲۴۰
گزارش مورد، ۲۱۷، ۲۱۹
گسیختگی اتصالات تنگ بین‌سلولی، ۱۵۸
گلبول‌های قرمز، ۴۸، ۱۱۲، ۳۱۲
گلوتاتیون آزاد، ۱۷۸
گلوکاگون، ۴۹
گلوکز، ۴۹
گلوکورونیداسیون، ۱۰۷، ۱۵۸، ۱۵۹

گلیکوزیلاسیون، ۲۰۷
گیاهان، ۲۳، ۲۰۰، ۲۱۰، ۳۷۷، ۳۸۰
گیرنده کموکین، ۱۷۴

ل

لاین سلول‌های سرطانی، ۱۳۱
لاین‌های سلولی نامیرا، ۱۸۸
لنفوپنی، ۴۹
لنفوسیتها، ۱۸۸
لنفومای موشی، ۱۸۸
لوازم آرایش، ۳۷۹
لوسمی مونوسیتیک، ۱۷۴
لوسمی هیستیوسیتیک انسان، ۱۷۵
لوسیفراز، ۱۷۱
لو-گریگ، ۱۸۹
لیپوتروپین، ۴۹
لیپیدها، ۴۹، ۱۵۶
لیدوکائین، ۱۶۴
لیزین، ۱۷۰
لیگاند، ۹۵

م

ماتریکس، ۱۳۳، ۱۵۱، ۱۵۳، ۱۶۰، ۱۶۵
ماتریکس کلاژن، ۱۶۵
ماده P، ۴۹
مؤسسه تحقیقات مشفقانه استرالیا، ۱۹۲
ماکروفاژهای موش، ۱۸۸
مالاریا، ۹۸
ماهی گورخری، ۲۵۲
مایکوپلاسما، ۱۵۴، ۱۹۵، ۲۹۶
مایکوپلاسما ژنیتالیوم، ۲۹۶
متابولیت فعال، ۲۰۷، ۲۰۹
متابولیسم استخوانی، ۱۵۶
متابولیسم اکسیداتیو، ۱۵۸
متابولیسم سلولی، ۲۶۲
متابولیسم فاز یک/ دو، ۱۳۳
متابولیسم مجازی، ۲۹۹
متابولیسم مواد دارویی در فضا، ۱۳۳
متابولیسم و حذف ترکیبات دارویی، ۵۹
متامفتامین، ۱۶۶
متورپرولول، ۸۹
متیل سیپرنوئات، ۲۰۹
مُثْله، ۶۵
محیط کشت شیمیایی (سنتزی)، ۱۹۲
مخمر آبجو، ۲۰۴
مخمر پخت نان، ۲۰۴

مداخلات، ۵۸، ۵۹، ۱۳۲، ۲۰۳، ۲۳۷، ۲۵۶
مدرها، ۲۰۶
مدل التهاب عمومی انسان، ۳۲۸
مِدلاین، ۳۲۷، ۳۴۲، ۳۵۴، ۳۵۵
مدل اپیدرم بازسازی شده پوست انسان، ۱۴۷
مدل برون‌تنی قلب، ۱۶۴
مدل بیماری، ۴۷، ۲۴۸
مدل پوستی ارگانوتایپیک، ۱۴۸
مدل پیشگویی‌کننده، ۱۷۳
مدل ریاضی، ۱۷۹، ۲۹۶
مدلسازی، ۴۷، ۱۳۴، ۱۹۰
مدلسازی پتانسیل عمل، ۳۰۴
مدلسازی تهویه ریوی، ۳۰۲
مدلسازی جمعیتهای سلولی، ۳۰۱
مدلسازی شبکهها، ۳۰۰
مدلسازی فیزیولوژی برپایه بیوکینتیک، ۲۷۳
مدل قلب، ۱۶۴، ۳۱۴، ۳۱۵
مدل‌های برون‌تنی سد [دفاعی] تنفسی، ۶۰
مدل‌های تأثیر تصادفی، ۲۲۶
مدل‌های ترانس ژنیک، ۱۶۵
مدل‌های تمایز سلولی، ۲۰۱
مدل‌های ریه، ۱۵۰
مدل‌های کامپیوتری بدن انسان، ۲۹۷
مدل‌های کمّی ارتباط ساختار–عملکرد، ۲۶۶
مرکز تحقیقات مشترک اتحادیه اروپا، ۳۴۰
مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، ۲۰۵
مرور نظام‌مند، ۲۱، ۲۱۷، ۲۱۸، ۲۱۹، ۲۲۰، ۲۲۱، ۲۲۴، ۲۴۴، ۲۴۵، ۲۴۹، ۲۵۰، ۲۵۴، ۲۵۵، ۲۵۶، ۲۵۷، ۲۵۸، ۲۵۹
مسمومیت آبزیان، ۴۰۹
مسمومیت حاد، ۴۰۹
مسمومیت ژنی، ۴۰۹
مسمومیت مغز استخوان، ۳۲۸
مسمویت‌زایی تولیدمثلی، ۱۳۱
مسیر بحرانی، ۷۷، ۹۱
مسیرهای متابولیسمی اسیدهای چرب، ۱۶۱
مسیرهای [منتج به] بروز عوارض جانبی، ۲۶۹
مطالعات اپیدمیولوژیک، ۲۰، ۷۰، ۱۱۶
مطالعات برون‌تنی، ۱۵۰، ۲۱۷، ۲۱۹، ۲۸۷، ۲۹۳، ۳۳۵
مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی، ۴۰، ۴۲، ۴۳، ۴۶، ۷۹، ۸۱، ۲۱۷، ۲۱۸، ۲۱۹، ۲۲۱، ۲۴۸، ۲۵۱، ۲۵۳، ۲۵۴
مطالعات طولی، ۱۱۴
مطالعات کوهورت، ۱۱۵، ۲۱۷، ۲۱۹
مطالعات متاآنالیز، ۴۰، ۲۱۷، ۲۱۸، ۲۱۹، ۲۲۰، ۲۲۱، ۲۲۳، ۲۲۵، ۲۲۶، ۲۲۷، ۲۲۸، ۲۲۹، ۲۳۲، ۲۳۵، ۲۳۶، ۲۳۸، ۲۴۰، ۲۴۱، ۲۴۲، ۲۴۳، ۲۴۶، ۲۴۹، ۲۵۹، ۳۳۵
مطالعات متابولیک، ۲۰۴
مطالعات مقطعی، ۱۱۴، ۲۱۷
مطالعات مورد شاهد، ۲۱۷، ۲۱۹
معادلات ریاضی، ۲۶۲، ۲۸۷، ۳۱۲
مقالات اظهار عقاید شخصی، ۲۱۷، ۲۱۹
مقطعنگاری رایانهای تکفوتونی، ۹۳، ۱۰۸

مقیاس تحریک‌کنندگی، ۱۴۷، ۱۵۷
مکتب فکری (دانشمندان انقلابی)، ۵۸، ۵۹
مکتب فکری (دانشمندان سنتی)، ۵۸
مکمل‌های متابولیکی، ۱۳۴
مگنتوانسفالوگرافی، ۱۰۹
ملانوسیتها، ۱۴۸
ملانین، ۱۱۳
منابع آبی، ۴۰۹
منابع با دسترسی آزاد، ۳۲۵، ۳۵۴، ۳۵۸
منبع باز، ۲۲۹، ۲۳۰، ۲۸۹، ۳۳۵
مهارکننده پروتئاز، ۲۷۳
مهره‌داران پایین در رده‌بندی سیستم تکاملی، ۲۰۰
موتاژن، ۱۳۱
موتور جستجوی اینترنتی، ۳۲۶، ۳۸۴، ۳۸۵، ۳۸۸
موج انفجار، ۳۱۸
موجودات آسیب‌پذیر، ۵۱
مورفوژنز، ۲۱۲
مونواُکسیژناز، ۲۰۹
مونوبادی‌ها، ۲۰۳
مونوسیتهای خون محیطی، ۱۷۶
میانسال، ۱۱۷
میرتازاپین، ۲۰۸
میزان حلالیت، ۲۸۳
میزان زنده‌مانی، ۱۴۹، ۱۵۵، ۱۷۷، ۲۴۸
میزان کارسینوژن بودن، ۳۲۸
میزان نفوذ پذیری اکسیژن، ۱۳۰
میزان نفوذ داروهای قطبی، ۱۴۹
میزبان‌های پایگاه داده، ۳۲۵
میکرو دوز، ۷۰، ۸۳
میکرو دوزینگ، ۷۱، ۷۷
میکروسفالی، ۱۶۷
میکروسکوپ الکترونی، ۱۵۴، ۱۶۰
میکروسکوپ فلورسانس، ۱۶۰
میکروسکوپ کانفوکال، ۱۶۴
میکروسکوپ کوهرنس، ۱۱۳
میکروسکوپ نوری، ۱۱۳، ۱۵۴، ۱۵۵
میکروسکوپی، ۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۱، ۱۱۲، ۱۱۳، ۱۵۴، ۳۱۴
میکروسکوپی نوری–صوتی، ۱۰۹، ۱۱۳
میکرو سی تی اسکن، ۳۰۳
میکروفلوئیدیک، ۱۳۷
میوزین، ۳۰۰

ن

نارسایی قلبی، ۳۷۸
ناقص‌الخلقه‌زایی، ۱۹۳
نامه به سردبیر (مقاله)، ۲۱۷، ۲۱۹
نانوتوکسیکولوژی، ۱۵۱

نانو سی تی اسکن، ۳۰۳
ناهنجاری‌های جنینی ناشی از الکل، ۱۲۷
نخست–در–انسان، ۷۸
نخستی‌ها، ۹۱
نرم افزار R، ۲۲۹، ۲۳۰، ۲۳۵
نسبت خطر، ۲۴۳
نشاندار شده (ملکول)، ۸۰، ۹۴، ۹۵، ۹۶، ۹۹، ۱۰۰، ۱۰۳، ۱۰۴، ۱۰۷، ۱۳۹، ۱۴۲
نشانگرهای زیستی، ۷۴، ۸۸، ۱۸۳، ۱۹۴
نشانه‌گذاری اسپین شریانی، ۱۱۰
نفوذپذیری اپیتلیوم قرنیه، ۱۵۸
نقشه ارتباطات، ۱۸۴
نقطه ایزوسبستیک، ۱۱۲
نمایش ریبوزومی، ۲۰۲
نمایش فاژی، ۲۰۲
نمایش مخمری، ۲۰۳
نمودار فارست، ۲۲۹، ۲۴۰، ۲۴۴
نمودار قیفی، ۲۴۴
نوآوری در مسیر بحرانی، ۷۷، ۹۱
نوتروفیلی، ۴۹
نورآدرنالین، ۴۹
نوراپینفرین، ۴۹
نور غیر قطبی شده، ۱۱۲
نور قطبیده شده، ۱۱۲
نوروبیولوژی، ۲۱۲
نوروترانسمیتری، ۱۲۱
نوروسپورا کراسا، ۲۰۴
نورون‌ها، ۱۶۵
نیتروژن ۱۳، ۹۵
نیتروژن موستارد، ۳۱۹
نیداریا، ۲۱۲، ۲۱۳
نیفدیپین، ۱۶۱، ۱۶۴
نیمه عمر پلاسمایی، ۱۰۶
نیمودیپین، ۲۲۰

و

وارفارین، ۹۰
واریانس، ۲۴۳
وازوپرسین، ۴۹
واژن، ۱۵۳، ۱۶۸
واسطه امین، ۱۸۲
واکسن، ۲۰، ۳۱، ۳۲، ۵۳، ۱۲۶، ۱۶۳، ۱۹۵، ۱۹۶
واکسن HIV، ۱۲۶
واکنش‌پذیری پروتئین‌ها، ۱۶۹
ورزشکاران، ۱۰۵
ویبریو وولنیفیکوس، ۲۰۱
ویروس پلیوم، ۱۸۸

ه

هانتینگتون، ۱۲۱، ۲۰۵
هپاتوسیت ایزوله، ۱۵۸
هپاتوسیت رت، ۱۸۸
هپاتیت ویروسی، ۱۲۷
هپاتیت A و B، ۱۹۶
هپاتیت–C، ۱۰۷
هپتن‌ها، ۱۷۲
هترولوگ، ۲۰۵
هسپریتین، ۲۰۹
هسپریدین، ۲۰۹
هسته، ۲۰۵
هم‌خون، ۲۴۸
همودینامیک، ۱۱۱
هموروئولوژیک، ۲۰۶
هموگلوبین، ۴۸، ۱۱۲، ۱۱۳
همولوژی، ۲۸۱
هورمون ضدادراری، ۴۹
هولدینگ هماهنگ‌کننده اشتراک‌گذاری منابع حیوانات آزمایشگاهی، ۱۸۲
هومئوستاز، ۳۰۱
هیپرتانسیون شریان ریوی، ۲۰۷
هیپرکپنی، ۴۹
هیپوکسمی، ۴۹
هیدرا، ۲۱۲، ۲۱۳
هیدروکسیلاسیون، ۲۰۹

ی

یادمان آموزشی، ۱۲۸
یدید پروپیدیوم، ۱۳۲، ۱۷۵
یوتانزی، ۱۲۸، ۱۲۹، ۴۲۶
یوتیلیتاریانیسم، ۵۶
یِیل، ۶۶

اعداد و علایم

3-dimensional bioprinting, ۱۴۰

3Rs, ۵۶, ۳۲۴, ۴۲۹, ۴۶۰

3T3, ۱۴۹

4Rs, ۵۶

5-fluorouracil (5-FU), ۱۴۹

5Rs, ۵۶

6-hydroxydopamine, ۴۶۴

7-hydroxyamoxapine, ۲۰۷

µTAS, ۱۳۷

A

absolute bioavailability, ۹۷, ۴۳۴, ۴۳۵

accelerator mass spectrometry, ۱۰۰

accuracy (tests), ۲۴۳, ۴۰۷, ۴۵۴

ACLA, ۱۶۹, ۱۷۱

actinomycin D, ۳۱۹

action potential, ۳۰۴, ۳۰۷

acute oral toxicity, ۱۴۴

acute regional ischemia, ۳۰۷

acute Toxic Class Method, ۱۴۴

acute toxicity, ۴۰۹

adaptive immune system, ۲۱۱

adenovirus EIA, ۱۸۸

AdInstruments Powerlab, ۳۶

adverse outcome pathway, ۲۶۹, ۲۷۰

aerosol generators, ۶۱

affibodies, ۲۰۳

air-liquid interface, ۱۵۰

aldehyde oxidase metabolism, ۱۰۸

allergic contact dermatitis, ۱۴۹

ALT, ۱۶۱

Alzheimer’s disease, ۲۰۵

ambrisentan, ۲۰۷, ۴۵۰

ambroxol (demethylated bromhexine), ۲۱۰

American Society of Animal Science (ASAS), ۳۳۱

Ames Test, ۲۰۱

amoeba, ۲۰۴
amoxapine, ۲۰۶
amphetamine-type drugs, ۲۰۹
AMSTAR, ۲۲۱
aneurysm, ۳۱۱, ۴۴۰
angiosperm, ۲۱۰
animal derived antibodies, ۲۰۳
Animal Ethics Public Charity, ۳۷۶
Animal Free Research UK, ۳۶۰
animal friendly, ۲۰۲
animal-friendly affinity reagents, ۲۰۳
Animal Law & Policy Program, ۳۸۲, ۴۶۱
Animal Procedures Committee, ۹۱
animal research, ۲۱۷, ۲۱۹, ۴۲۵, ۴۲۷, ۴۲۹, ۴۵۳, ۴۵۶
Animals and Society Institute (ASI), ۳۳۱
animal testing, ۳۲۷, ۳۴۰, ۴۲۴, ۴۳۰, ۴۴۰, ۴۴۱, ۴۴۶, ۴۴۸, ۴۵۹, ۴۶۰
annexin-V, ۱۳۲
antiangiogenesis, ۱۱۱
antiarrhythmic therapy, ۳۰۵
anticalins, ۲۰۳
antithrombotic activity, ۲۰۹
AOP, ۲۶۹, ۲۷۲, ۲۹۲
AOP Knowledge-base, ۲۶۹
aplastic anemia, ۱۲۷
aplysia, ۲۱۲
aquatic bioconcentration/ bioaccumulation, ۴۰۹
aquatic toxicity, ۴۰۹
AREc32 cell line assay, ۱۶۹
aromatase inhibitors, ۱۰۸, ۴۳۷
array of genes, ۱۳۹
ARRIVE (guideline), ۲۵۳, ۴۵۶
arterial spin labeling, ۱۱۰
Aspergillus nidulans, ۲۰۶
assessment of absolute oral bioavailability, ۱۰۲
ATP, ۱۷۱
AutoAnalyzer, ۶۰
autopsies and post-mortem studies, ۱۲۷

B

Bacillus subtilis, ۲۰۱

bacterial toxins, ۲۸۵

Barry Marshal, ۲۹

BASE, ۳۳۵

batch, ۱۹۱

behavioural chemistry, ۳۵۷

benzbromarone, ۱۶۱

betahistine, ۱۶۱

bibliographic databases, ۳۲۴

binding affinity, ۲۷۲, ۲۷۶, ۲۸۸

binding affinity calculator, ۲۷۶, ۲۸۸

biochips, ۱۳۶, ۴۴۱

biocomputational, ۳۰۰

biofabrication, ۱۴۰, ۴۴۸

biologically active, ۲۰۷

biological microelectromechanical systems, ۱۳۷

biologicals, ۴۰۹

biological variability, ۲۴۸

biomarker, ۱۷۹

biomedical microelectromechanical systems, ۱۳۷

bio membrane, ۱۴۶

Bio MEMS, ۱۳۷

biomolecular interactions, ۲۹۳, ۴۵۸

bioprinting, ۱۴۰

BIOSIS, ۳۲۴, ۳۲۷, ۳۵۵

biotransformation, ۱۸۷

BLASTp/PSI-BLAST, ۲۷۶

blood–brain barrier, ۱۶۸, ۴۴۸

blood-oxygen-level dependent (BOLD) contrast, ۱۱۰

bonding adhesives, ۱۵۴, ۴۴۴

bone cement penetrationy, ۳۱۳

bone metabolism, ۱۵۶

boolean operators, ۴۱۶

Brassica juncea, ۲۱۰

bromhexine, ۲۱۰, ۴۵۱

buffy coat, ۱۷۶

C

Caenorhabditis elegans, ۲۱۲

calibration, ۴۰۷

CAMD, ۲۷۲

cAMP responsive element modulator (CREM), ۱۷۶

Cancer, Heart and Soft Tissue Environment (CHASTE), ۳۰۰

carboplatin, ۱۰۶

carcinogenicity, ۱۳۱, ۱۹۳, ۳۲۸

case control studies, ۲۱۷, ۲۱۹

case-control studies, ۲۳۹

case report, ۲۱۷, ۲۱۹

catheters, ۱۶۷

CCR2, ۱۷۴, ۱۷۶, ۱۷۷

CD54, ۱۷۴, ۱۷۵

CD86, ۱۷۴, ۱۷۵, ۱۷۶

cell, ۱۸۲, ۳۴۴, ۴۴۱, ۴۴۵, ۴۵۸, ۴۵۹

cell aging, ۲۱۲

cell-based method, ۱۹۵

cell death regulators, ۲۰۵

cell-microenvironment interactions, ۲۹۷

cell surface markers, ۱۷۴

cell systems, ۲۵۴

cellular differentiation, ۲۰۱

cerebral organoid, ۱۶۷

chitosan films, ۱۴۹

chloramphenicol, ۱۶۱

circadian rhythm, ۲۰۴

cisapride, ۱۶۵

cisplatin, ۱۰۶

cited references, ۳۴۴

Clarivate Analytics, ۳۴۴

clinical trial, ۷۸

cloud computing, ۲۹۸

clustered groups, ۲۴۰

Cnidaria, ۲۱۲, ۲۱۳

codon adaptation, ۲۸۴, ۲۸۵

cohort studies, ۲۱۷, ۲۱۹

comparative genomics, ۲۱۲

CompBioMed, ۳۱۰, ۴۵۷

complementary medicine, ۳۴۲

Comprehensive in Vitro Proarrhythmia Assay, ۳۰۶

computational biology, ۲۹۴

computational models of chemical activity, ۲۶۶

computer-aided molecular design, ۲۷۲

computerized expert systems, ۲۹۲

computer tomography to strength, ۳۱۶

confidence interval, ۲۴۰

connectivity map, ۱۸۴

correlation, ۷۵, ۴۵۵

coursera, ۱۱۱, ۲۴۵

covalently crosslinking, ۱۴۶

Critical Path Initiative, ۷۷

crosslinking, ۱۴۶

cross-sectional studies, ۱۱۴, ۲۱۷

CT-Scan, ۱۰۸

Cunninghamella elegans, ۲۰۶, ۴۵۰, ۴۵۱

cytarabine, ۱۰۶

cytochrome P۴۵۰ (CYP۴۵۰) complex, ۲۰۶

cytokeratin-10 antibody marker, ۱۴۷

cytotoxicity, ۱۳۱, ۱۴۹, ۴۴۰

cytotoxic T-lymphocyte epitope prediction, ۲۸۰

D

DARPins, ۲۰۳

database hosts, ۳۲۵

databases, ۳۲۴, ۳۲۵, ۳۶۴, ۳۷۴, ۳۹۷, ۴۲۰

DataCite, ۳۳۵, ۳۵۱

DataONE, ۳۳۵

data repositories, ۳۴۸

dehydration metabolite, ۲۰۹

dendritic cells, ۱۷۲, ۱۷۶

dental composite resins, ۱۵۴, ۴۴۴

DEREK, ۲۶۶

dermal irritation assay, ۱۴۶

determination of conserved region, ۲۷۶

developmental biology, ۲۱۲

diagnostic tests, ۲۴۳

dibenzoxazepine, ۲۰۶

Dictyostelium discoideum, ۲۰۴

diffusion MRI, ۱۱۰
diphenyl tetrazolium bromide, ۱۵۵
dispersion, ۲۲۳
DNA, ۱۰۶, ۱۳۹, ۱۵۴, ۱۵۸, ۱۶۳, ۲۰۱, ۲۰۵, ۲۷۳, ۴۳۶, ۴۴۶
DNA chips, ۱۳۹
DockScreen, ۲۹۳, ۴۵۸
double-tracer approach, ۱۰۴
down-regulation, ۲۹۲
DPRA, ۱۶۹, ۱۷۰
Draize test, ۱۴۸
Drosophila melanogaster, ۲۱۲
drug product stage, ۱۹۵
drug substance stage, ۱۹۵
Dryad, ۳۳۵, ۳۴۹
Dryad Digital Repository, ۳۴۹
dynamics of cell growth, ۲۹۷

E

ecology, ۲۳۲, ۳۳۵
Edinburgh, ۲۴۵, ۳۰۳, ۴۵۷
effect size, ۲۴۴
Elsevier, ۳۴۱, ۴۴۸, ۴۵۷
emotional exhaustion, ۶۴
endogen, ۱۱۳
endogenous, ۲۰۵
entacapone, ۱۶۱
epidermal equivalent, ۱۷۳
epidermal skin equivalent, ۱۷۸
epigenomics, ۱۲۰
EpiSkin, ۱۷۸
equator, ۴۰۰, ۴۰۱
Escherichia coli, ۲۰۱
eukaryotes, ۲۰۰
event-related optical signals, ۱۰۹
evolution, ۲۱۲, ۴۴۹, ۴۶۰
evolutionary ecology, ۳۳۵
experimental analyses, ۳۰۰
expression profile, ۱۷۸
eye irritation, ۴۰۹

F

fetal alcohol syndrome, ۱۲۷
fibronectin, ۱۵۱
Figshare, ۳۳۵, ۳۴۹
filamentous fungi, ۲۰۶
first-stage testing, ۱۸۶
fixed dose method, ۱۴۴
fixed effect, ۲۴۰
fluid shear stress, ۱۳۸
flux, ۱۴۹
focal cerebral ischaemia, ۲۲۰
Food and Drug Administration (FDA), ۷۷, ۴۰۲, ۴۲۵, ۴۳۲
forest graph, ۲۴۰
forest plot, ۲۴۴
fragments of DNA, ۱۳۹
functional residual capacity, ۴۹
funnel plot, ۲۴۴

G

GARD assay, ۱۷۷, ۱۷۹
gas chromatography, ۱۶۸
gedanken experiment, ۲۹
gene activity, ۲۹۲
Gene Glass, ۲۲۳
general safety test, ۵۳
genetic loci, ۱۴۰
genotoxicity, ۱۳۱, ۴۴۰
glucuronidation, ۱۵۸
glycosylation, ۲۰۷
GRA, ۲۶۸, ۲۷۱
graft, ۱۳۴
green chemistry, ۲۰۷
grey literature, ۳۳۷
grouping and read-across, ۲۶۸
GSH, ۱۷۸

H

HaCaT, ۱۷۱

haptens, ۱۷۲

Harvard Brain Tissue Resource Center, ۱۲۷

hazard ratio, ۲۴۳

h-CLAT, ۱۷۴

helper T-lymphocytes epitope prediction, ۲۸۰

hemodynamic response, ۱۱۱

hemorheologic agents, ۲۰۶

hepatic stellate cells, ۱۶۱

hesperidine, ۲۰۹, ۴۵۰

hesperitin, ۲۰۹

heterogeneous, ۲۴۴

heterologous, ۲۰۵

high content imaging, ۲۷۱

high-performance liquid chromatography (HPLC), ۱۷۰, ۲۰۷

high-resolution mass spectrometry, ۲۰۷

high-throughput molecular screening, ۱۳۰

Hit compounds, ۷۱

HIV, ۱۲۶, ۲۷۳

Hoechst, ۱۵۴

homozygous sickle cell disease, ۱۱۲

honest broker, ۱۸۲, ۴۳۹

horseradish peroxidase, ۱۷۰

HPLC, ۹۴, ۱۷۰, ۲۰۷, ۲۰۸

HRP/P, ۱۷۰

human-based computer models, ۲۹۷

human cell line activation test, ۱۷۴

human hepatocyte-like cells, ۱۶۲

human histiocytic leukemia cell line, ۱۷۵

human keratinocyte HaCaT cell Line, ۱۷۱

human monocytic leukemia cell line, ۱۷۴

human myeloid leukemia, ۱۷۹

human papilloma, ۱۹۶

human peripheral blood monocyte-derived dendritic cells, ۱۷۶

human randomised trials, ۴۲

human ventricular biophysically-

detailed model, ۳۰۷

Huntington’s disease, ۲۰۵

hydrogen peroxide (HRP/P), ۱۷۰

hydroxylated metabolites, ۲۰۹

hydroxylation, ۲۰۹

I

IATA, ۲۷۱, ۲۷۲, ۴۵۷

idarubicin, ۱۰۶

idiosyncratic drug hepatotoxicity, ۱۵۹

IL-1β, ۱۷۲

image processing, ۳۰۰

immortalized cell lines, ۱۸۸

immune epitope database and analysis resource, ۲۷۸

immunochemical assay (ELISA), ۱۹۶

immunohistochemical examinations, ۱۴۷

immunotherapy, ۱۱۱

immunotoxicity, ۳۹۳

IMPACT, ۲۷۵

inbred, ۲۴۸

inclusion and exclusion criteria, ۲۴۳

independent groups, ۲۴۰

indicator dye, ۱۴۶

indomethacin, ۱۴۹

induced pluripotent stem cell (iPSC), ۱۳۷

inflammatory cell behavior, ۱۵۶

inflammatory related read-outs, ۱۶۹

integrated approaches to testing and assessment, ۲۷۱

integrated chemical environment, ۲۹۰

interactive learning, ۲۴۲

intravital microscopy, ۱۰۸, ۴۳۸

in-vitro research, ۲۱۷, ۲۱۹

in-vitro skin substitute, ۳۲۸

in vivo, ۱۰۱, ۲۰۲, ۲۷۱, ۴۳۸, ۴۴۴, ۴۵۸, ۴۵۹

in vivo drug metabolism, ۲۰۲

irritancy, ۱۵۷, ۱۷۸

irritancy score, ۱۵۷

Irritection, ۱۴۶, ۱۵۶, ۱۵۷
isoproterenol, ۱۶۴
isoprenaline, ۱۶۵

J

Johns Hopkins University, ۲۴۵, ۳۲۹
Joint Research Centre (JRC), ۲۹۶
joint data archiving policy, ۳۴۹

K

Keap1/Nrf2/ARE, ۱۷۱
keratinocyte eye cornea, ۱۶۸
keratinocyte-derived cell line, ۱۷۱
KeratinoSens, ۱۷۱

L

lab-on-a-chip, ۱۳۷
lactose dehydrogenase (LDH), ۱۷۸
Lancet, ۳۴۴
layered biofabrication, ۱۴۰
LC-MS or LC-NMR, ۱۵۹
Legionnaire’s Disease, ۱۲۷
letter to the editor, ۲۱۷, ۲۱۹
Lipinski’s Rule, ۲۸۸
liquid chromatography, ۹۳
log-P value, ۲۸۸
longitudinal data, ۱۱۵
longitudinal studies, ۱۱۴
low human neuronal model cell line, ۱۶۶
Lucifer Yellow leakage assay, ۱۵۲
LUHMES, ۱۶۶
LuSens, ۱۶۹, ۱۷۱
Lysergic Acid Diethylamide, ۱۰۵
lysis, ۱۵۳

M

magnetic resonance spectroscopy (MRS), ۱۰۸

mass balance studies, ۱۰۲

Matrigel, ۱۵۶

MCF-7, ۱۷۱

mean effect, ۲۲۳

mechanistic reasoning, ۲۹۳

Medical Subject Headings, ۳۴۲

MEDLINE, ۳۲۴, ۳۲۷, ۳۳۵, ۳۵۵

membrane-bound organelles, ۲۰۵

membrane disc, ۱۵۷

membrane substrate, ۱۴۶

MeSH®, ۳۴۲

meta-analysis, ۲۶, ۲۱۷, ۲۱۸, ۲۱۹, ۲۳۲, ۴۵۱, ۴۵۲, ۴۵۳, ۴۵۴, ۴۵۵, ۴۶۰

meta databases, ۴۲۰

meta regression, ۲۳۳, ۲۴۴

meta-web, ۳۲۶, ۳۸۸

methamphetamine, ۱۶۶

methyl cyperenoate, ۲۰۹, ۴۵۱

metorprolol, ۸۹

microarray technology, ۲۹۲

microarray whole genome expression profiling, ۱۳۹

microcephaly, ۱۶۷, ۴۴۷

microcirculation of organ surfaces, ۱۱۲

microCT, ۳۰۳

microdose, ۷۰, ۱۰۷, ۴۳۲, ۴۳۳, ۴۳۴, ۴۳۵, ۴۳۶, ۴۳۷

microdosing, ۴۳۰, ۴۳۱, ۴۳۳, ۴۳۵, ۴۳۶, ۴۳۷

microenvironment, ۱۱۲, ۱۵۹, ۲۹۷, ۴۴۳

micro total analysis systems, ۱۳۷

MIMIC, ۱۶۳

mMUSST, ۱۷۴, ۱۷۵

modular immune in-vitro construct, ۱۶۳

molecular toxicology, ۲۹۳

monocyte-derived dendritic cell assay, ۱۷۴

monooxygenases enzymes, ۲۰۹

most authoritative, ۳۸۸

MTT assay, ۱۷۱

multiscale model, ۳۱۱

MUSST, ۱۷۴, ۱۷۵

mutagenicity, ۱۳۱

Mycoplasma genitalium, ۲۹۶

myeloid U937 skin sensitisation test, ۱۷۴

N

NCTC 2544 IL-18 assay, ۱۷۲

negative results, ۲۲۸

network modelling and analyses, ۳۰۰

neurobiology, ۲۱۲

Neurospora crassa, ۲۰۴

neurotoxicity tests, ۳۲۸

neutral red cytotoxicity, ۱۴۹

neutral red uptake phototoxicity test, ۱۴۹

neutral results, ۲۲۸

nifedipine, ۱۶۱

nitrogen mustard, ۳۱۹

NMR, ۱۵۹, ۲۰۸

non polar drugs, ۱۴۹

Nrf2 reporter, ۱۵۱

nuclear magnetic resonance, ۲۰۷

O

ocular irritation assay, ۱۵۶

odds ratio, ۲۴۴

omeprazole, ۲۰۸, ۴۳۳, ۴۵۰

open access resources, ۳۲۵

OPERA, ۲۸۹, ۲۹۰, ۴۵۸

opinions, ۲۱۷, ۲۱۹

optical absorption coefficient, ۱۱۳

optical coherence microscopy, ۱۱۴, ۴۳۸

optogalvanic spectroscopy, ۹۳

organ culture, ۱۳۲, ۴۴۴

organ models, ۱۲۱

organ-on-nchip, ۱۳۶

organ preparations, ۲۵۴

orthologues, ۱۲۰

overall effect sizes, ۲۵۴

oxaliplatin, ۱۰۶

oxazepam, ۱۵۹

oxidoreductases enzymes, ۲۰۹

P

pacemakers, ۱۳۵

package, ۲۲۹

PageRank, ۳۸۹

paired groups, ۲۴۰

PARK genes, ۱۶۵

Parkinson’s disease, ۲۰۵

patent, ۳۵۸

pathologic, ۲۲۵

pathway-specific biomarker proteins, ۱۷۹

PBK, ۲۷۰, ۴۱۰

PBMDCA, ۱۷۴, ۱۷۶

periodontal diseases, ۱۵۶

permeation studies, ۱۵۰

peroxisome, ۲۰۵

personalised drug discovery, ۲۸۸

personalized drug treatment, ۱۳۹

phage display, ۲۰۲, ۴۴۹

pharmaceutics, ۳۴۱

pharmacogenomics, ۱۲۰, ۴۴۹

pharmacokinetic information, ۸۲

pharmacotoxicodynamic, ۱۸۰

pharmacy, ۳۴۱

Phase-II Glutathione activity of the encapsulated cells, ۱۶۰

phentolamine, ۱۶۱

photoacoustic microscopy, ۱۰۹

photohemolysis test, ۱۵۸

phototoxic potential, ۱۵۸

physicochemical characterisation, ۲۸۳

physics-based simulation, ۳۰۰

physiologically based kinetic models, ۴۱۰

Pittsburgh, ۲۴۶, ۲۴۷

placental barrier, ۱۶۸

plastination, ۳۸۰

polar drugs, ۱۴۹

polynomial model, ۱۷۹

polyoma virus, ۱۸۸

population coverage of selected epitopes, ۲۸۱

potency test, ۱۹۶

potential drug myelotoxicity, ۳۲۸

PPRA, ۱۶۹, ۱۷۰

preclinical phase, ۷۵

prediction model, ۱۷۳

predictivity, ۴۰۷

preliminary in vitro, ۱۵۰

prenatal developmental toxicity tests, ۲۵۲

primary cell cultures, ۱۸۷

primary cells, ۱۷۴

primary monkey kidney, ۱۹۵

PRISMA, ۲۲۱, ۴۵۲

proarrhythmia, ۳۰۵, ۳۰۶

procainamide, ۱۶۵

prognostic, ۲۴۳, ۴۵۴

programmed cell death, ۲۰۵

proof of concept, ۷۱, ۴۳۴

property relationship, ۲۸۹

propidium iodide, ۱۳۲

ProQuest, ۳۳۶, ۳۵۷

prospective validation, ۴۰۶

PROSPERO, ۲۵۷, ۳۴۷, ۳۴۸

protease inhibitors, ۲۷۳

protein basic local alignment search tool, ۲۷۶

protein sequence retrieval, ۲۷۴

proteomics, ۱۲۰, ۲۸۳, ۴۴۹

publication bias, ۲۲۷

PubMed Central, ۳۵۴

Q

QMRF, ۲۶۷

qPCR, ۱۷۸

QR Code, ۲۴, ۲۵, ۳۸۴

QSAR, ۲۶۶, ۲۶۷, ۲۶۸, ۲۷۱, ۲۸۹, ۴۰۷, ۴۱۰

QSPR, ۲۸۹

quantitative structure–property relationship, ۲۸۹

quasi-drug products, ۳۸

quinidine, ۱۶۵

R

rabbit irritation tests, ۱۸۲

Ramos cells apoptosis, ۱۳۲

random effect, ۲۴۰, ۲۴۹

randomized controlled trial, ۲۱۷, ۲۵۵

range finding experiment, ۱۷۱

rapid prototyping, ۱۴۰

reagent, ۱۵۶, ۱۵۷

reagent solution, ۱۵۷

real-time, ۱۱۱

receptor selectivity, ۲۷۲

recombinant tissue plasminogen activator, ۴۱

reconstituted human epidermis, ۱۴۷

regeneration, ۱۸۳

relative fluorescence intensity, ۱۷۴

relevance, ۴۰۳, ۴۳۰, ۴۳۴, ۴۳۹

reliability, ۴۰۳

replica plating, ۲۰۴

reproducibility between laboratories, ۴۰۸

reproducibility within laboratories, ۴۰۸

reproductive toxicity, ۱۶۳

research consolidation, ۲۲۶

resolution, ۱۳۸, ۲۰۷

respiratory barrier, ۶۰

retrovirus biology, ۲۱۲

RhE, ۱۴۷, ۱۴۸, ۱۴۹, ۴۴۲

ribosome display, ۲۰۲, ۴۴۹

risk factors, ۲۴۸

Roche Pharmaceuticals, ۲۷۳

rosiglitazone, ۱۵۹, ۴۴۵

routine testing, ۵۳

RtxA1, ۲۰۱

Rule of Five, ۲۸۸

S

Sanofi Pasteur, ۱۹۶

scaffold, ۱۳۳, ۱۵۶, ۴۴۷

Schizosaccharomyces pombe, ۲۰۶

scientific crowd-sourcing, ۲۷۰

Scopus, ۴۲, ۳۵۳, ۳۵۵

secretory pathway, ۲۰۵

semantic, ۳۲۶, ۳۸۸

semantic search engine, ۳۸۸

semi-preparative HPLC, ۲۰۸

SenCeeTox, ۱۷۷, ۱۷۸

SensiDerm, ۱۷۹

Sens-IS, ۱۷۷, ۱۷۸

sensitisation, ۱۴۹, ۱۷۴, ۱۷۸, ۴۴۳

sensitivity, ۱۸۵, ۲۵۰, ۴۳۶

sensitivity analysis, ۲۵۰

sepsis, ۴۰

sequence-based B-cell epitope prediction, ۲۷۷

serious eye damage, ۴۰۹

serological methods, ۱۹۶

single dilution assays, ۱۹۶

skin corrosion, ۴۰۹

skin irritation, ۱۴۸, ۴۰۹, ۴۴۲

skinpatch, ۱۴۶

sleep apnea, ۱۱۷

SLG100, ۱۶۰

SLM100, ۱۶۰

specific exposure systems, ۶۱

spinal muscular atrophy, ۱۸۹

standard error, ۲۴۳

Stata, ۲۳۵, ۴۵۳

statistical analyses, ۳۰۰

statistical power, ۱۰۱

stents, ۱۶۷

sToxCast, ۲۶۶

stratum corneum, ۱۴۷

structure-baed drug design, ۷۱

structure-based B-cell epitope prediction, ۲۷۹

subgroup analyses, ۲۴۴

subgroups, ۲۵۰

substances, ۳۴۶, ۴۶۲

summary effect, ۲۵۰

super computer, ۳۰۴

supplementary materials, ۳۳۵
SV40, ۱۸۸
SV40 large T, ۱۸۸
synonymous substitution, ۱۲۰
syntax, ۲۳۰
synthetic genetic circuits, ۲۹۴
SYRCLE, ۲۲۲, ۲۵۷, ۲۵۸, ۳۴۸, ۴۵۶
systematic review, ۲۱۷, ۲۱۸, ۲۱۹, ۲۵۵, ۴۵۱, ۴۵۲, ۴۵۳, ۴۵۴, ۴۵۵
system biology, ۱۹۳
systemic inflammation, ۳۲۸

T

tandem mass spectrometry, ۹۳
temazepam, ۱۵۹
teratogenicity, ۱۹۳
tight junctions, ۱۵۸
TIMES-SS, ۲۶۶
tofogliflozin, ۱۰۴
tolcapone, ۱۶۱
TOPKAT, ۲۶۶, ۲۹۱
TOPS-MODE, ۲۶۶
Toxicity Prediction by Computer Assisted Technology, ۲۹۱
toxicity to reproduction, ۱۳۱
toxicogenomics, ۱۸۶, ۲۷۱
toxicokinetics, ۴۰۹
toxicology, ۱۹۴, ۲۸۹, ۲۹۳, ۳۳۴, ۳۷۵, ۳۷۸, ۴۴۰, ۴۴۱, ۴۴۶, ۴۵۸, ۴۶۱
TR146, ۱۵۴, ۱۵۵
transcriptomics, ۱۲۰, ۴۴۹
transmembrane topology, ۲۸۲
transmissible spongiform encephalopathy agents, ۱۹۵
triplicate reactions, ۱۷۰
troglitazone, ۱۵۹, ۴۴۵
tumour microenvironment, ۱۱۲
turbidity (OD405), ۱۵۷
tyrosine hydroxylase, ۱۶۶

U

umbrella organisation, ۴۰۰
up-regulation, ۲۹۲
utilitarianism, ۵۶

V

vaccine design, ۲۸۶
variance, ۲۴۳
Vibrio vulnificus, ۲۰۱
viral hepatitis, ۱۲۷
virtual human organs, ۲۹۹
virtual metabolism programmes, ۲۹۹
virulent factor, ۲۸۵
visual genetic engineering of cells, ۲۹۴
visualisation, ۳۰۰
VITOSENS, ۱۷۴, ۱۷۶

W

warfarin, ۹۰
wash-out, ۸۸
web crawler, ۳۸۶
web spider, ۳۸۶
white paper, ۷۷
whole body, ۱۸۴
wild cards, ۴۱۶
workbook, ۲۳۱
Wyss institute, ۱۳۸

X

x-ray diagnostic imaging, ۱۰۸

Y

Yale, ۱۲۸
YUMAB, ۲۰۳

Z

Zebrafish Embryo Test, ۲۵۲
zeptomole, ۹
Zenodo, ۳۳۵, ۳۵۰, ۳۵۱

❊❊❊

Alternatives to Laboratory Animals

Dr Siavash Ahmadi–Noorbakhsh DVM, DVSc, CM

Board Certified Veterinary Surgical Specialist