جزوه جامع ایمنی زیستی در آزمایشگاه‌های داروسازی

راهنمای علمی-عملی برای دانشجویان داروسازی پیش از ورود به آزمایشگاه‌های پژوهشی

Mina Mirian (PhD)
Associate Professor
Department of Pharmaceutical Biotechnology

مقدمه

جهان امروز شاهد پیشرفت‌های چشمگیری در علوم زیستی و داروسازی است. کشف مولکول‌های جدید، توسعه روش‌های نوین درمانی و تولید واکسن‌های پیشرفته، نویدبخش آینده‌ای سالم‌تر برای بشریت است. اما در کنار این دستاوردها، پژوهش در حوزه علوم زیستی، به‌ویژه داروسازی، با ریسک‌ها و خطرات بالقوه‌ای نیز همراه است. این خطرات می‌توانند ناشی از مواجهه ناخواسته با عوامل بیماری‌زا، مواد شیمیایی خطرناک، یا حتی سوءاستفاده از دانش و فناوری‌های زیستی باشند.

یکی از مفاهیم بنیادین در این حوزه، **خطر زیستی (Biohazard)** است؛ به هر عامل بیولوژیکی که می‌تواند برای انسان، حیوان یا محیط زیست مضر باشد—شامل میکروارگانیسم‌ها، سموم بیولوژیک و مواد ژنتیکی فعال. این خطرات با نماد استاندارد Biohazard مشخص می‌شوند؛ نمادی با سه منحنی متقارن و رنگ معمولاً نارنجی یا قرمز که هدف آن هشدار سریع و جهانی درباره وجود مواد خطرناک بیولوژیک است.

خطرات زیستی به‌طور کلی در چند دسته اصلی قرار می‌گیرند:

- **عوامل عفونی** مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها
- **مواد بیولوژیکی مشتق‌شده** مانند خون، پلاسما، یا خطوط سلولی
- **سموم بیولوژیک** مثل توکسین‌های باکتریایی
- **عوامل دستکاری‌شده ژنتیکی** (GMOs)

شناخت این دسته‌ها و رعایت اصول ایمنی، نخستین خط دفاعی پژوهشگران در برابر خطرات آزمایشگاهی است.

ایمنی زیستی (Biosafety) و **امنیت زیستی (Biosecurity)** دو ستون اصلی هستند که اطمینان از انجام بی‌خطر و مسئولانه این پژوهش‌ها را تضمین می‌کنند. ایمنی زیستی به مجموعه اصول، رویه‌ها و تجهیزاتی اطلاق می‌شود که برای جلوگیری از قرار گرفتن ناخواسته در معرض عوامل عفونی‌کننده و مواد بیولوژیکی خطرناک طراحی شده‌اند. هدف اصلی آن، حفاظت از پژوهشگران، کارکنان آزمایشگاه، محیط زیست و جامعه در برابر آسیب‌های احتمالی است. از سوی دیگر، امنیت زیستی بر حفاظت از عوامل بیماری‌زا، سموم، و دانش مرتبط با آن‌ها در برابر سرقت، سوءاستفاده، یا انتشار عمدی تمرکز دارد. در صنعت داروسازی، که با تولید دارو، واکسن، و فرآورده‌های بیولوژیکی سر و کار دارد، رعایت دقیق اصول ایمنی زیستی و امنیت زیستی امری حیاتی و غیرقابل اغماض است. هرگونه قصور در این زمینه می‌تواند پیامدهای جبران‌ناپذیری از جمله شیوع بیماری‌های جدید، آلودگی محیط زیست، و از دست رفتن اعتماد عمومی به دستاوردهای علمی را به دنبال داشته باشد.

این جزوه با هدف تبیین مبانی، ضرورت‌ها، و چارچوب‌های ایمنی زیستی و امنیت زیستی در پژوهش‌های داروسازی تدوین شده است. در فصل اول، به فلسفه و چرایی اهمیت این اصول پرداخته و با مرور مثال‌های تاریخی، ضرورت پایبندی به آن‌ها را روشن خواهیم ساخت.

فصل ۱: فلسفه و ضرورت ایمنی زیستی در پژوهش‌های داروسازی

۱,۱ چرا ایمنی زیستی حیاتی است؟

پژوهش‌های داروسازی، به‌ویژه آن‌هایی که با عوامل بیماری‌زا، سلول‌های دستکاری شده ژنتیکی، یا فرآورده‌های بیولوژیکی سروکار دارند، ذاتاً با سطوحی از خطر همراه هستند. این خطرات می‌توانند کارکنان آزمایشگاه، بیماران، و حتی جامعه گسترده‌تر را تهدید کنند. درک عمیق چرایی حیاتی بودن ایمنی زیستی، اولین گام در ایجاد فرهنگ ایمنی در محیط‌های پژوهشی و صنعتی است.

مثال تاریخی هشداردهنده: حادثه آلودگی واکسن فلج اطفال (۱۹۵۵): یکی از تلخ‌ترین و آموزنده‌ترین حوادث در تاریخ تولیدات بیولوژیکی، مربوط به سال ۱۹۵۵ و تولید واکسن فلج اطفال توسط دکتر جوناس سالک است. واکسن سالک از نوع غیرفعال (کشته‌شده) بود، به این معنی که ویروس پولیو در فرآیند تولید باید کاملاً غیرفعال و بی‌خطر می‌شد. اما در یکی از تأسیسات تولیدی مهم، یعنی Cutter Laboratories، فرآیند غیرفعال‌سازی به طور کامل انجام نشد.

شرح حادثه: حدود ۴۰٪ از دوزهای تولیدی این مرکز، همچنان حاوی ویروس زنده و بیماری‌زای پولیو بودند. این واکسن‌های آلوده به بیش از ۱۲۰ هزار کودک تزریق شد. از این تعداد، حدود ۴۰ هزار نفر به اشکال مختلف فلج اطفال مبتلا شدند. متأسفانه، ۱۰ نفر از این کودکان جان خود را از دست دادند و صدها نفر دیگر دچار فلج دائمی شدند. این حادثه به "حادثه Cutter" معروف شد.

- اهمیت کنترل کیفیت بی‌نقص: این فاجعه نشان داد که حتی یک خطای کوچک در فرآیند کنترل کیفیت و اطمینان از غیرفعال بودن کامل عامل بیماری‌زا می‌تواند فاجعه‌بار باشد. تست‌های دقیق و چند مرحله‌ای برای تأیید ایمنی محصولات بیولوژیکی، حیاتی است.
- لزوم پایبندی به پروتکل‌های تولید: حادثه Cutter بر اهمیت حیاتی پیروی دقیق از پروتکل‌های استاندارد عملیاتی (SOPs) در هر مرحله از تولید تأکید کرد. حتی بهترین فرمولاسیون واکسن نیز در صورت تولید نادرست، می‌تواند به عاملی برای بیماری تبدیل شود.
- پیامد عمومی و اعتمادسازی: این رویداد باعث ایجاد ترس و بی‌اعتمادی گسترده نسبت به واکسن‌ها و محصولات دارویی شد و تلاش‌های زیادی را برای بازسازی اعتماد عمومی و تقویت نظارت‌های دولتی بر صنعت داروسازی طلبید.
- بسترسازی برای اصول ایمنی زیستی مدرن: اگرچه مفاهیم ایمنی زیستی در آن زمان به شکل امروزی مدون نبود، اما حادثه Cutter به عنوان یکی از بزرگترین محرک‌ها برای تدوین استانداردهای سخت‌گیرانه‌تر، سطوح‌بندی آزمایشگاه‌ها (Biosafety Levels)، و پروتکل‌های ایمنی در سراسر جهان عمل کرد.

اهمیت فلسفی ایمنی زیستی:

فلسفه ایمنی زیستی بر این اصل استوار است که "پیشگیری بهتر از درمان است". در پژوهش‌های داروسازی، این اصل به معنای پذیرش مسئولیت اخلاقی و حرفه‌ای برای به حداقل رساندن تمامی ریسک‌های بالقوه قبل از وقوع هرگونه حادثه ناگوار است. این

رویکرد نه تنها از آسیب‌های جانی و زیست‌محیطی جلوگیری می‌کند، بلکه از هدر رفتن منابع مالی و زمانی پژوهش نیز ممانعت به عمل می‌آورد و اعتبار علمی جامعه پژوهشی را حفظ می‌نماید.

- **مسئولیت‌پذیری:** پژوهشگران و سازمان‌ها در قبال حفاظت از سلامت جامعه و محیط زیست مسئولیت دارند.
- **احتیاط:** در مواجهه با عدم قطعیت‌ها و خطرات بالقوه، رویکرد احتیاطی (Precautionary Principle) باید اتخاذ شود.
- **شفافیت و آموزش:** آگاهی‌بخشی مستمر کارکنان و جامعه در مورد خطرات و تدابیر ایمنی، بخشی جدایی‌ناپذیر از فرهنگ ایمنی است.

در ادامه این جزوه، به مباحث عمیق‌تری در مورد سطوح مختلف مهار زیستی، انواع خطرات در پژوهش‌های داروسازی، و راهکارهای عملی برای مدیریت این خطرات خواهیم پرداخت.

دلایل اهمیت ایمنی زیستی در داروسازی

ایمنی زیستی در داروسازی به‌دلیل ماهیت حساس پژوهش‌های زیستی و تأثیر مستقیم آن‌ها بر سلامت انسان اهمیت ویژه‌ای دارد. چهار دلیل اصلی آن عبارت‌اند از:

۱. حفاظت از پژوهشگر:

دانشجویان و محققان هنگام کار با عوامل بیماری‌زا و مواد حساس بیولوژیک در معرض خطر هستند. ایمنی زیستی از بروز عفونت و آسیب‌های شغلی جلوگیری می‌کند.

۲. اعتبار علمی تحقیق:

هر آلودگی می‌تواند نتایج آزمایش‌ها را منحرف کرده و سال‌ها تحقیق را بی‌اعتبار کند. رعایت اصول ایمنی باعث تولید داده‌های دقیق و قابل اعتماد می‌شود.

۳. توسعه داروی ایمن:

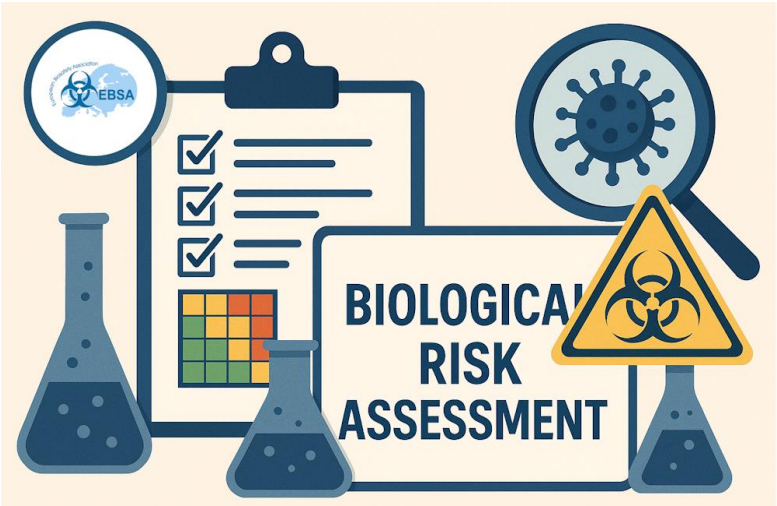
آلودگی داروهای در حال توسعه می‌تواند اثربخشی آن‌ها را کاهش دهد یا خطرات جدید ایجاد کند. کنترل ایمنی زیستی تضمین می‌کند که داروها خالص، ایمن و قابل اطمینان باشند.

۴. مسئولیت اجتماعی:

انتشار عوامل بیماری‌زا از آزمایشگاه می‌تواند سلامت جامعه را تهدید کند. پایبندی به ایمنی زیستی از محیط و مردم در برابر خطرات احتمالی محافظت می‌کند.

فصل ۲: ارزیابی خطر زیستی: مبانی علمی و عملی

در فصل اول، ضرورت و اهمیت ایمنی زیستی را در پژوهش‌های داروسازی بررسی کردیم. حال در این فصل، به اولین و مهم‌ترین اصل از چهار اصل بنیادین ایمنی زیستی می‌پردازیم: ارزیابی خطر زیستی (Biological Risk Assessment). این فرآیند، اساس تعیین سطح مهار زیستی مناسب، انتخاب روش‌های کنترلی، و تدوین پروتکل‌های ایمنی را تشکیل می‌دهد.



۱,۲: اصول چهارگانه ایمنی زیستی (بر اساس WHO)

سازمان بهداشت جهانی (WHO) چهار اصل کلیدی را به عنوان ستون فقرات ایمنی زیستی معرفی کرده است که در تمامی سطوح پژوهش و کار با عوامل بیولوژیکی کاربرد دارند:

۱. **ارزیابی خطر (Risk Assessment)**: شناسایی، تحلیل و ارزیابی خطرات بالقوه ناشی از کار با عوامل بیولوژیکی.

۲. **کنترل مهندسی (Engineering Controls)**: استفاده از تجهیزات و طراحی‌های فیزیکی برای کاهش مواجهه با خطرات (مانند هودهای شیمیایی و کابینت‌های ایمنی زیستی).

۳. **تجهیزات حفاظت فردی (Personal Protective Equipment - PPE)**: استفاده از لباس‌ها و وسایل محافظتی برای جلوگیری از تماس مستقیم عامل خطر با بدن (مانند دستکش، روپوش، عینک).

۴. **آموزش و نظارت (Supervision & Training)**: اطمینان از اینکه کارکنان دانش، مهارت و آگاهی لازم برای انجام ایمن کار خود را دارند و تحت نظارت کافی هستند.

۲,۲ مدل ارزیابی خطر سه‌بعدی: ریسک = احتمال وقوع × شدت پیامد × سطح مواجهه

برای ارزیابی کمی و کیفی خطرات، مدلی سه‌بعدی پیشنهاد می‌شود که ریسک را حاصل‌ضرب سه عامل اصلی می‌داند:

- **احتمال وقوع (Probability):** میزان شانس یا امکان رخ دادن یک رویداد ناخواسته (مثلاً نشت عامل بیماری‌زا).
- **شدت پیامد (Severity):** میزان جدی بودن آسیب یا بیماری که در صورت وقوع رویداد، رخ خواهد داد.

- **سطح مواجهه (Exposure)**: میزان و چگونگی تماس مستقیم یا غیرمستقیم فرد با عامل خطر.

الف) احتمال وقوع (Probability)

این عامل به شانس بروز یک حادثه در طول عمر پروژه یا دوره کاری اشاره دارد.

سطح	تعریف	مثال در داروسازی
کم	احتمال وقوع < ۱٪ در طول پروژه	کار با سویه‌های کم‌خطر باکتریایی مانند *Escherichia coli* K-12 در سطح ایمنی زیستی ۱ (BSL-1).
متوسط	احتمال وقوع ۱-۱۰٪ در طول پروژه	کشت باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*Mycobacterium tuberculosis*) در سطح BSL-2 (با رعایت پروتکل‌های خاص).
بالا	احتمال وقوع > ۱۰٪ در طول پروژه	کار با ویروس هپاتیت B (HBV) در افرادی که واکسینه نشده‌اند و در معرض خون آلوده قرار می‌گیرند.

ب) شدت پیامد (Severity)

این عامل میزان آسیب یا بیماری ناشی از مواجهه را توصیف می‌کند.

سطح	تعریف	مثال
ناچیز	بدون آسیب یا بیماری قابل توجه.	مواجهه با مواد غیربیماری‌زا یا عوامل بیولوژیکی که هیچ تهدیدی برای سلامتی ندارند.
خفیف	بیماری قابل درمان و بدون عوارض طولانی‌مدت.	عفونت پوستی سطحی با باکتری Staphylococcus aureus که با آنتی‌بیوتیک درمان می‌شود.
متوسط	بیماری که نیاز به درمان تخصصی یا بستری دارد.	ابتلا به سل ریوی (M. tuberculosis) که نیازمند دوره درمانی طولانی است.
شدید	بیماری مزمن، ناتوانی دائمی یا نیاز به درمان پیچیده.	ابتلا به هپاتیت B مزمن (HBV) که می‌تواند منجر به آسیب کبدی طولانی‌مدت شود.
فاجعه‌بار	مرگ، بیماری همه‌گیر، یا ناتوانی شدید و جبران‌ناپذیر.	عفونت تنفسی با باکتری Bacillus anthracis (عامل سیاه‌زخم) که بدون درمان سریع، کشنده است.

ج) سطح مواجهه (Exposure)

این عامل به چگونگی و میزان تماس با عامل خطر اشاره دارد:

مستقیم: تماس فوری و مستقیم با عامل، مانند:

- تزریق تصادفی: فرو رفتن سوزن آلوده در پوست.
- بریدگی یا خراش: تماس زخم با ماده آلوده.
- گزش حشرات ناقل: در صورتی که حشره ناقل بیماری باشد.

غیرمستقیم: تماس با سطوح، تجهیزات، یا مواد آلوده که پیشتر با عامل بیماری‌زا در تماس بوده‌اند (مانند میز کار، دستگیره درب، ظروف).

هوابرد (Aerosol): استنشاق ذرات ریز معلق در هوا که حاوی عامل بیماری‌زا هستند. این حالت معمولاً خطرناک‌ترین نوع مواجهه است و می‌تواند ناشی از فرآیندهایی چون سانتریفیوژ کردن نمونه‌های باز، هموژنیزه کردن، یا پیپت‌گذاری نادرست باشد.

۲,۳ ماتریس ارزیابی خطر (Risk Matrix)

برای تجمیع و ارزیابی ریسک بر اساس احتمال وقوع و شدت پیامد، از ماتریس ارزیابی خطر استفاده می‌شود. این ماتریس به تعیین سطح کلی ریسک (قابل قبول، متوسط، بالا، بسیار بالا، غیرقابل قبول) کمک می‌کند و مبنایی برای انتخاب اقدامات کنترلی مناسب فراهم می‌آورد.

فاجعه‌بار	شدید	متوسط	خفیف	ناچیز	احتمال/شدت
ریسک بسیار بالا	ریسک بالا	ریسک متوسط	ریسک قابل قبول	ریسک قابل قبول	**کم**
ریسک غیرقابل قبول	ریسک بسیار بالا	ریسک بالا	ریسک متوسط	ریسک قابل قبول	**متوسط**
ریسک غیرقابل قبول	ریسک غیرقابل قبول	ریسک بسیار بالا	ریسک بالا	ریسک متوسط	**بالا**

- ریسک قابل قبول (Acceptable Risk): ریسکی که با رعایت اصول اولیه ایمنی و اقدامات کنترلی استاندارد، قابل مدیریت است.
- ریسک متوسط (Moderate Risk): نیاز به اقدامات کنترلی بیشتری دارد.
- ریسک بالا (High Risk): نیازمند اقدامات کنترلی قوی و تخصصی است.
- ریسک بسیار بالا (Very High Risk): نیازمند حداکثر سطح مهار و اقدامات کنترلی ویژه است.
- ریسک غیرقابل قبول (Unacceptable Risk): فعالیت نباید انجام شود مگر آنکه با تغییرات اساسی، ریسک به سطوح پایین‌تر کاهش یابد.

۲,۴ عوامل مؤثر در ارزیابی خطر

عوامل متعددی در تعیین سطح احتمال وقوع و شدت پیامد دخیل هستند که به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:

۱. ویژگی‌های عامل بیماری‌زا (Pathogen Characteristics):

- دوز عفونی (Infectious Dose - ID50/ID100): کمترین تعداد ارگانیسم یا ویروسی که برای ایجاد عفونت در یک میزبان کافی است. هرچه این دوز کمتر باشد، ریسک بالاتر است.

مثال: دوز عفونی *Shigella dysenteriae* (عامل اسهال خونی) حدود ۱۰ تا ۱۰۰ ارگانیسم است، در حالی که برای *Mycobacterium tuberculosis* (عامل سل) تنها ۱ تا ۱۰ باکتری کافی است. برای ویروس هپاتیت B، حتی ۰٫۰۰۰۱ میلی‌لیتر خون آلوده نیز می‌تواند عفونت‌زا باشد.

- راه‌های انتقال (Routes of Transmission): چگونگی ورود عامل بیماری‌زا به بدن.

تنفسی: عوامل هوازی مانند *M. tuberculosis* یا SARS-CoV-2 که از طریق تنفس منتقل می‌شوند، معمولاً بیشترین ریسک را دارند.

خونی: عوامل منتقل‌شونده از طریق خون مانند HIV، HCV، HBV که از طریق تماس با خون یا مایعات بدن منتقل می‌شوند.

گوارشی: عوامل منتقل‌شونده از طریق غذا و آب آلوده مانند *Salmonella typhi* یا *Vibrio cholerae*.

تماس مستقیم: عوامل منتقل‌شونده از طریق تماس پوست به پوست یا غشاهای مخاطی مانند *Staphylococcus aureus*.

پایداری در محیط (Environmental Stability): مدت زمانی که عامل بیماری‌زا در خارج از بدن میزبان، روی سطوح یا در محیط زنده باقی می‌ماند.

مثال: ویروس هپاتیت B می‌تواند تا ۷ روز روی سطوح خشک زنده بماند، در حالی که هاگ‌های *Bacillus anthracis* (عامل سیاه‌زخم) می‌توانند دهه‌ها در خاک پایدار بمانند.

- درمان‌پذیری (Treatability): وجود یا عدم وجود درمان مؤثر و میزان مقاومت عامل به درمان‌های موجود.

مثال: سویه‌های مقاوم به چند دارو از *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB) و ویروس‌هایی مانند HIV که درمان قطعی ندارند (هرچند قابل کنترل هستند)، ریسک بالاتری را تحمیل می‌کنند.

۲. ویژگی‌های فعالیت آزمایشگاهی (Laboratory Activity Characteristics):

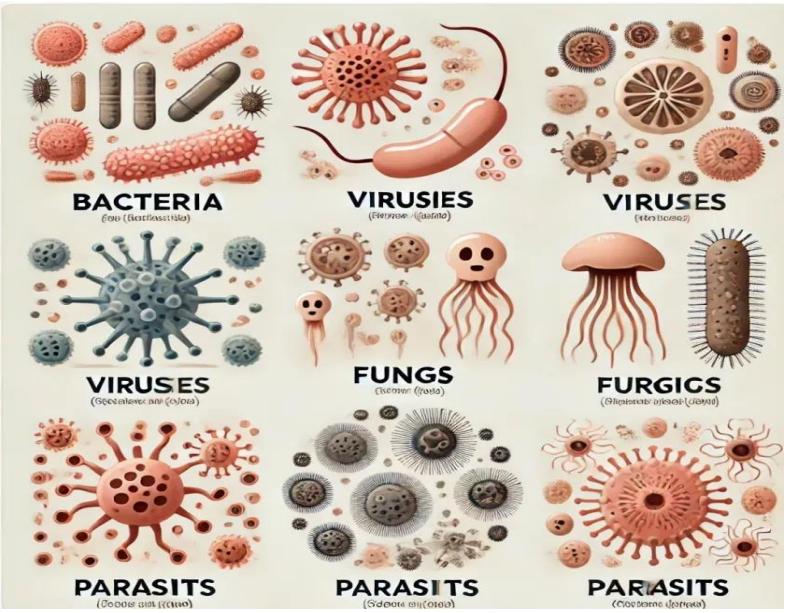
- تولید آئروسل (Aerosol Generation): فرآیندهایی که منجر به پراکنده شدن ذرات ریز عامل بیماری‌زا در هوا می‌شوند، مانند:

سانتریفیوژ کردن نمونه‌های باز.
هموژنیزه کردن، مخلوط کردن، یا آسیاب کردن بافت‌ها.
پیپت‌گذاری، بخصوص با حجم بالا.
شستشوی ظروف آلوده.
حجم کار (Scale of Work): کار با حجم‌های بزرگتر (میلی‌لیتر یا لیتر) نسبت به حجم‌های کوچک (میکرولیتر) معمولاً ریسک بیشتری دارد.

- غلظت عامل بیماری‌زا (Concentration): کار با سوسپانسیون‌های غلیظ‌تر، احتمال مواجهه با دوز عفونی را افزایش می‌دهد.
- تجربه و مهارت اپراتور (Operator Experience): کارکنان باتجربه و آموزش‌دیده، احتمال بروز خطا و حادثه را کاهش می‌دهند.

ارزیابی دقیق این عوامل به محققان و مسئولین ایمنی زیستی کمک می‌کند تا سطح ریسک هر فعالیت را به درستی تعیین کرده و متناسب با آن، اقدامات کنترلی مناسب را انتخاب نمایند.

فصل ۳: طبقه‌بندی عوامل بیماری‌زا: رویکرد علمی



۳,۱ طبقه‌بندی عوامل بیماری‌زا در محیط‌های داروسازی

در آزمایشگاه‌های داروسازی، پژوهشگران ممکن است با انواع مختلفی از عوامل زیستی شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و خطوط سلولی کار کنند. شناخت ویژگی‌های این عوامل برای ارزیابی خطر، انتخاب سطح ایمنی زیستی (BSL -Biosafety Levels) مناسب و پیشگیری از مواجهه ناخواسته ضروری است.

باکتری‌های مهم در داروسازی

باکتری‌های گرم‌مثبت

Staphylococcus aureus

- اهمیت: مدل رایج مطالعه مقاومت آنتی‌بیوتیکی

- عوامل بیماری‌زایی: تولید توکسین‌هایی مانند TSST-۱ و انتروتوکسین‌ها
- دوز عفونی: حدود 10^5–10^6 CFU
- سطح ایمنی زیستی: BSL-2
- نکته ایمنی مهم: جلوگیری از تولید آئروسل هنگام پیپت‌گذاری یا سانتریفیوژ

Bacillus anthracis

- اهمیت: مطالعه واکسن‌ها و آنتی‌توکسین‌ها
- ویژگی خطرناک: تشکیل هاگ بسیار مقاوم که سال‌ها در محیط باقی می‌ماند
- دوز عفونی تنفسی: حدود ۸۰۰۰–۵۰۰۰۰ هاگ
- سطح ایمنی زیستی: BSL-3 برای کار با هاگ

باکتری‌های گرم‌منفی

Escherichia coli O157:H7

- عامل بیماری‌زا با تولید Shiga-like toxin
- دوز عفونی بسیار پایین: ۱۰–۱۰۰ ارگانیسم
- خطر مهم: ایجاد سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)
- سطح ایمنی زیستی: BSL-2

Salmonella typhi

- عامل تب حصبه
- دوز عفونی: حدود 10^3–10^6 ارگانیسم
- ویژگی مهم: توانایی تهاجم به سلول‌های اپیتلیال روده

باکتری‌های اسیدفاست

Mycobacterium tuberculosis

- عامل بیماری سل
- انتقال: از طریق آئروسل‌های تنفسی
- اندازه ذرات عفونی: ۱–۵ میکرون
- سطح ایمنی زیستی: BSL-3 با فشار منفی

ویروس‌های مهم در داروسازی

ویروس‌های پوشش‌دار

Hepatitis B Virus (HBV)

- پایداری محیطی: تا ۷ روز روی سطوح
- غلظت بالا در خون: 10^8–10^9ذره/ml
- پیشگیری مؤثر: واکسیناسیون
- خطر شغلی: حدود ۳۰٪ احتمال انتقال پس از آسیب سوزن آلوده

Human Immunodeficiency Virus (HIV)

- پایداری کمتر در محیط
- خطر شغلی پس از آسیب سوزن: حدود ۰٫۳٪
- اهمیت در ایمنی زیستی: کنترل دقیق تماس با خون و مایعات بدن

ویروس‌های بدون پوشش

Norovirus

- دوز عفونی بسیار پایین: ۱۰–۱۰۰ ذره ویروسی
- مقاومت بالا به الکل
- ضدعفونی مؤثر: هیپوکلریت سدیم

قارچ‌های مهم در داروسازی

Aspergillus fumigatus

- تولید کنیدی‌های کوچک (۲–۳ میکرون) قابل استنشاق
- خطر اصلی: آسپرژیلوز ریوی در افراد ایمنوکمپرمایز

Candida albicans

- عامل شایع عفونت‌های فرصت‌طلب
- ویژگی مهم: تشکیل بیوفیلم
- مدل مهم برای مطالعه داروهای ضدقارچ

رده های سلولی و خطرات زیستی مرتبط

کار با رده های سلولی معمولاً در سطح ایمنی زیستی۲- BSL انجام می‌شود، اما با خطرات خاصی همراه است.

آلودگی متقاطع

- مثال: آلودگی رده های سلولی با یکدیگر

- پیامد: نتایج پژوهشی نادرست

آلودگی با مایکوپلاسما

- شیوع بالا در خطوط سلولی (حدود ۱۵–۳۵٪)
- اثرات: تغییر بیان ژن و متابولیسم سلولی
- کنترل: آزمایش PCR دوره‌ای

پتانسیل تومورزایی

- در صورت تزریق تصادفی ممکن است تومور موضعی ایجاد شود

فصل ۴: سطوح ایمنی زیستی (Biosafety Levels)

سطوح ایمنی زیستی یا BSL مجموعه‌ای از الزامات مهندسی، عملیاتی و رفتاری هستند که برای کار ایمن با عوامل زیستی طراحی شده‌اند. انتخاب سطح مناسب بر اساس درجه بیماری‌زایی عامل، راه انتقال، دوز عفونی و امکان پیشگیری یا درمان انجام می‌شود.

به طور کلی چهار سطح ایمنی زیستی تعریف شده است: BSL-۱ تا BSL-۴.

۴,۱ سطح ایمنی زیستی ۱ (BSL-۱)

این سطح برای کار با میکروارگانیسم‌هایی که معمولاً برای انسان سالم بیماری‌زا نیستند استفاده می‌شود.

نمونه عوامل:

- *Escherichia coli* K-12
- *Bacillus subtilis*

الزامات اصلی:

- روپوش آزمایشگاهی

- استفاده از دستکش در صورت تماس با نمونه
- سطوح کاری قابل شستشو و ضدعفونی
- شستشوی دست پس از پایان کار

کنترل‌های ایمنی:

- آموزش پایه ایمنی زیستی
- رعایت روش‌های کار خوب میکروبیولوژی (Good Microbiological Practice)
- عدم خوردن، آشامیدن یا نگهداری مواد غذایی در آزمایشگاه

۴,۲ سطح ایمنی زیستی ۲ (BSL-۲)

این سطح برای کار با عوامل بیماری‌زای انسانی با خطر متوسط استفاده می‌شود که معمولاً از طریق تماس پوستی، مخاطی یا آسیب‌های ناشی از وسایل تیز منتقل می‌شوند.

نمونه عوامل:

- ویروس HIV
- ویروس HBV
- *Salmonella spp.*
- بسیاری از باکتری‌ها و ویروس‌های پاتوژن انسانی

الزامات اضافی نسبت به BSL-۱

- استفاده از کابینت ایمنی زیستی کلاس II هنگام فعالیت‌های تولیدکننده آئروسل
- وجود سیستم شستشوی چشم اضطراری
- بسته بودن درب آزمایشگاه هنگام کار
- نصب برچسب خطر زیستی (Biohazard) در ورودی

پروتکل‌های مدیریتی:

- دسترسی محدود به افراد آموزش‌دیده
- واکسیناسیون کارکنان در صورت وجود واکسن (مانند هپاتیت B)
- استفاده منظم از ضدعفونی‌کننده‌های مناسب

۴,۳ سطح ایمنی زیستی ۳ (BSL-۳)

این سطح برای عوامل بیماری‌زایی استفاده می‌شود که می‌توانند از طریق آئروسل باعث بیماری شدید یا بالقوه کشنده شوند.

نمونه عوامل:

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Francisella tularensis*
- برخی ویروس‌های تنفسی خطرناک (در شرایط خاص تحقیقاتی)

الزامات اضافی:

- دسترسی کنترل‌شده به آزمایشگاه
- سیستم فشار منفی برای جلوگیری از خروج هوا
- هوای خروجی فیلترشده توسط فیلتر HEPA
- استفاده از لباس محافظ مناسب و در صورت نیاز محافظ تنفسی

پروتکل‌های ایمنی:

- انجام فعالیت‌ها در کابینت ایمنی زیستی
- ضدعفونی یا اتوکلاو تمام مواد خروجی
- آموزش تخصصی کارکنان

۴,۴ سطح ایمنی زیستی ۴ (BSL-۴)

بالاترین سطح ایمنی زیستی برای کار با عوامل بسیار خطرناک و کشنده که درمان یا واکسن مؤثری برای آن‌ها وجود ندارد.

نمونه عوامل:

- ویروس ابولا
- ویروس ماربورگ
- ویروس آبله

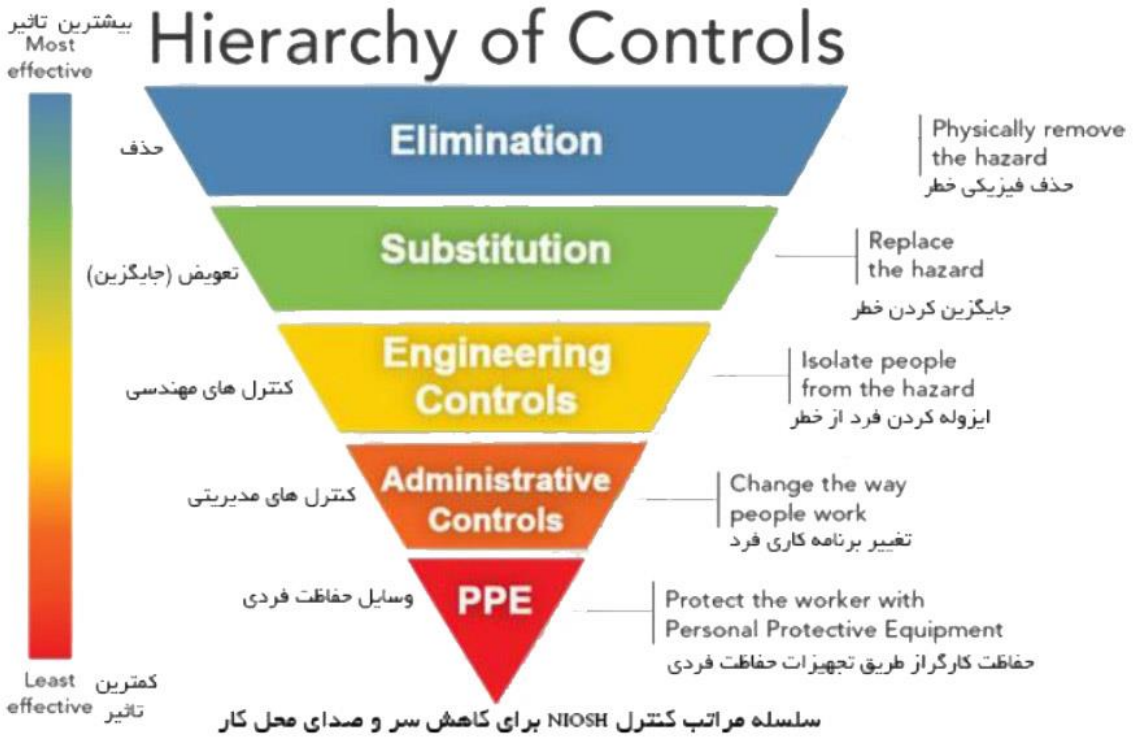
الزامات ایمنی:

- استفاده از لباس محافظ فشار مثبت
- کار در کابینت ایمنی زیستی کلاس III یا اتاق‌های ایزوله
- سیستم‌های چندمرحله‌ای استریلیزاسیون و ضدعفونی

کاربرد در داروسازی:

این سطح معمولاً فقط در مراکز تحقیقاتی پیشرفته یا مؤسسات ملی ایمنی زیستی استفاده می‌شود و در آزمایشگاه‌های آموزشی داروسازی کاربرد محدودی دارد.

فصل ۵: سلسله مراتب کنترل خطر در ایمنی زیستی



مدیریت خطر در آزمایشگاه بر اساس «سلسله‌مراتب کنترل خطر» انجام می‌شود. در این رویکرد، **ابتدا مؤثرترین و پایدارترین روش‌های کنترل** به‌کار گرفته می‌شوند و تنها در صورت نیاز از روش‌های پایین‌تر استفاده می‌شود.

ترتیب اولویت اقدامات کنترلی:

۱. **حذف (Elimination)** – حذف کامل منبع خطر

۲. **تعویض (Substitution)** – جایگزینی عامل خطر با گزینه‌ای کم‌خطرتر

۳. **کنترل‌های مهندسی (Engineering Controls)** – جداسازی افراد از خطر

۴. **کنترل‌های اداری (Administrative Controls)** – تغییر روش انجام کار

۵. **تجهیزات حفاظت فردی (PPE)** – محافظت فردی کارکنان (کم‌اثرترین لایه)

۵٫۱ حذف (Elimination)

حذف خطر مؤثرترین روش کنترل است. در آزمایشگاه، موارد زیر می‌تواند مصداق حذف باشد:

- توقف کار با یک عامل پاتوژن غیرضروری
- استفاده نکردن از روش‌هایی که تولید آئروسل زیاد دارند
- حذف فرآیندهای پرخطر در صورت امکان

۵٫۲ تعویض (Substitution)

اگر حذف خطر امکان‌پذیر نباشد، باید خطر با گزینه‌ای کم‌خطرتر جایگزین شود:

- جایگزینی یک سویه غیر بیماری‌زا به‌جای سویه پاتوژن
- استفاده از مواد شیمیایی ایمن‌تر
- انتخاب روش‌هایی با احتمال تولید آئروسل کمتر

۵٫۳ کنترل‌های مهندسی

این کنترل‌ها با طراحی و تجهیزات فیزیکی، کارکنان را از خطر جدا می‌کنند.

کابینت‌های ایمنی زیستی (BSC)

رایج‌ترین نوع در آزمایشگاه‌های داروسازی: **کابینت کلاس II نوع A2**

ویژگی عملکرد:

- سرعت جریان هوای ورودی: حدود ۰٫۵ متر بر ثانیه
- حدود ۷۰٪ هوا پس از عبور از فیلتر HEPA بازچرخش می‌شود
- حدود ۳۰٪ هوا پس از فیلتراسیون تخلیه می‌شود

آزمایش‌های کنترل عملکرد:

- تست سرعت جریان هوا
- تست نشت فیلتر HEPA (سالانه)
- تست دود برای بررسی الگوی جریان

سیستم‌های تهویه

• ۶ تا ۱۲ تعویض هوا در ساعت

• فشار منفی در BSL-3

• حرکت هوا از مناطق تمیز به آلوده

۵,۴ کنترل‌های اداری

این کنترل‌ها رفتار کارکنان را هدایت کرده و احتمال مواجهه را کاهش می‌دهند.

آموزش:

• آموزش اولیه ایمنی زیستی

• آموزش سالانه

• آموزش پروتکل‌های اختصاصی

پروتکل‌های مکتوب (SOP):

• کار با عوامل زیستی

• دفع پسماندهای زیستی

• مدیریت حوادث و مواجهه

علائم هشدار:

• نماد Biohazard

• سطح ایمنی زیستی آزمایشگاه

• اطلاعات مسئول ایمنی

۵,۵ تجهیزات حفاظت فردی (PPE)

آخرین لایه دفاعی در برابر خطرات زیستی است و هرگز جایگزین سایر کنترل‌ها نمی‌شود.

راهنمای PPE بر اساس سطح خطر:

محافظ چشم	محافظ تنفسی	دستکش	روپوش	سطح خطر
اختیاری	نه	اختیاری	روپوش آزمایشگاهی	**BSL-1**
عینک ایمنی	ماسک N95 (اگر آئروسل)	نیتریل دو لایه	روپوش آستین بلند	**BSL-2**
شیلد صورت	ماسک N95 یا بالاتر	نیتریل دو لایه	یک‌بار مصرف سرتاسری	**BSL-3**

فصل ۶: مدیریت ریسک عملیاتی در آزمایشگاه

مدیریت ریسک عملیاتی شامل اقداماتی است که برای کاهش احتمال مواجهه با عوامل زیستی در فعالیت‌های روزمره آزمایشگاه انجام می‌شود.

۶,۱ کار ایمن با سوزن و وسایل تیز

آسیب ناشی از وسایل تیز یکی از مهم‌ترین مسیرهای انتقال عفونت‌های شغلی است.

آمار مهم:

- حدود ۸۰٪ عفونت‌های شغلی از طریق آسیب‌های پوستی رخ می‌دهد
- بیش از ۶۰٪ این آسیب‌ها مربوط به سوزن‌های تزریقی است

اقدامات کنترل بر اساس سلسله مراتب کنترل خطر:

۱. حذف

- استفاده از سیستم‌های بدون سوزن

۲. جایگزینی

- استفاده از وسایل ایمن‌تر در صورت امکان

۳. کنترل مهندسی

- استفاده از ظروف مقاوم به سوراخ شدن (Sharps container)

۴. کنترل اداری

- آموزش تکنیک‌های کار ایمن
- ممنوعیت درپوش‌گذاری مجدد سوزن

۵. تجهیزات حفاظت فردی

- استفاده از دستکش مناسب

۶,۲ کنترل تولید آئروسل

بسیاری از فعالیت‌های آزمایشگاهی می‌توانند ذرات معلق عفونی (Aerosols) ایجاد کنند.

فعالیت‌های تولیدکننده آئروسل:

فعالیت‌های پرخطر

- همگن‌سازی نمونه‌ها
- سونیکیشن
- سانتریفیوژ لوله‌های آسیب‌دیده

فعالیت‌های با خطر متوسط

- پیپت‌گذاری
- کشت میکروبی
- باز کردن لوله‌های حاوی نمونه

فعالیت‌های کم خطر

- رنگ‌آمیزی میکروبی
- مشاهده زیر میکروسکوپ

اقدامات کنترلی:

- انجام فعالیت‌های پرخطر در کابینت ایمنی زیستی
- استفاده از روتورهای درب‌دار در سانتریفیوژ
- انتظار چند دقیقه پس از پایان سانتریفیوژ قبل از باز کردن دستگاه

۶,۳ برنامه نظارت پزشکی کارکنان

برنامه نظارت پزشکی برای پایش سلامت کارکنان آزمایشگاه و تشخیص زودهنگام عفونت‌های شغلی طراحی می‌شود.

اجزای اصلی برنامه:

۱. معاینه اولیه

- پیش از شروع کار با عوامل زیستی

۲. واکسیناسیون

- هپاتیت B
- کزاز
- در موارد خاص غربالگری سل

۳. نظارت دوره‌ای

- معاینات سلامت سالانه

۴. پایش پس از مواجهه

- پیگیری پزشکی در صورت حادثه آزمایشگاهی

۵. بانک سرم

- نگهداری نمونه سرم پایه برای مقایسه‌های بعدی

جمع بندی کلی: فرهنگ ایمنی در پژوهش های داروسازی

ایمنی زیستی صرفاً مجموعه‌ای از مقررات یا دستورالعمل‌ها نیست؛ بلکه **یک نظام ارزش‌محور و فرهنگ سازمانی پایدار** است که باید در رفتار روزمره پژوهشگران و فرایندهای عملیاتی آزمایشگاه نهادینه شود. در حوزه پژوهش‌های داروسازی—جایی که داده‌های تجربی می‌توانند مستقیماً بر توسعه داروهای جدید، ارزیابی اثربخشی و ایمنی درمان‌ها و در نهایت سلامت بیماران اثرگذار باشند—پایبندی به اصول ایمنی زیستی اهمیت راهبردی پیدا می‌کند.

یک محیط آزمایشگاهی ایمن نه‌تنها احتمال مواجهه با عوامل زیستی را به حداقل می‌رساند، بلکه با کاهش خطاهای انسانی و افزایش پایداری شرایط عملیاتی، به **اعتبار علمی، دقت نتایج، تکرارپذیری آزمایش‌ها و کارایی پژوهش** کمک می‌کند. به‌عبارت دیگر، ایمنی زیستی پیش‌شرط کیفیت پژوهش است.

در شکل‌گیری و تثبیت این فرهنگ، سه اصل بنیادین نقش محوری دارند:

۱. **همیشه ارزیابی کن**

هر فعالیت آزمایشگاهی باید با یک ارزیابی نظام‌مند خطر آغاز شود. شناسایی ویژگی‌های عامل زیستی، مسیرهای بالقوه انتقال، پیامدهای احتمالی مواجهه، و تعیین سطح ایمنی موردنیاز، گام اول در مدیریت علمی ریسک و پیشگیری از خطاهای پرهزینه است.

۲. **همیشه کنترل کن**

پس از ارزیابی خطر، انتخاب و به‌کارگیری کنترل‌های مناسب اهمیت حیاتی دارد. استفاده از **سلسله‌مراتب کنترل خطر**—شامل حذف و تعویض، کنترل‌های مهندسی، کنترل‌های اداری و نهایتاً تجهیزات حفاظت فردی—اساس مدیریت مبتنی‌بر شواهد در آزمایشگاه‌های زیستی است و تضمین می‌کند که کاهش ریسک در بالاترین سطح ممکن انجام شود.

۳. **همیشه گزارش کن**

هیچ حادثه، شبه‌حادثه، یا نقص ایمنی—حتی کوچک—نباید نادیده انگاشته شود. گزارش‌دهی شفاف و به‌موقع حوادث، مواجهه‌های احتمالی و خطاهای سیستمی، ابزار کلیدی برای **یادگیری سازمانی، اصلاح پروتکل‌ها و جلوگیری از تکرار رخدادهای جدی‌تر** است. فرهنگ گزارش‌دهی، بخشی جدایی‌ناپذیر از فرهنگ ایمنی است.

در نهایت باید تأکید کرد که **پژوهش داروسازی زمانی به بالاترین استانداردهای علمی دست می‌یابد که ایمنی یک ارزش بنیادی، نه الزام ظاهری، تلقی شود**. دانشجویان و پژوهشگران داروسازی علاوه‌بر مسئولیت نسبت به سلامت خود و همکارانشان، نقش مهمی در صیانت از اعتبار علمی داده‌ها و حفاظت از سلامت بیماران آینده دارند. نهادینه‌سازی فرهنگ ایمنی زیستی، سنگ‌بنای پژوهش مسئولانه و ابزاری ضروری برای دستیابی به توسعه پایدار در علوم دارویی است.

📖 **منابع علمی معتبر:**

۱. CDC Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 6th Edition

۲. WHO Laboratory Biosafety Manual 4th Edition

۳. ISO 35001:2019 Biorisk management for laboratories

۴. دستورالعمل‌های ملی ایمنی زیستی

تهیه شده برای دانشجویان دانشکده داروسازی - علوم پزشکی اصفهان

تاریخ بازنگری: فروردین ۱۴۰۵