

## پیوست اول

### راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات بر روی حیوانات آزمایشگاهی

### مقدمه

راهنمای حاضر در ارتباط با مفاد سند «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی»، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تنظیم شده و برای توضیحات بیشتر در موارد مقتضی لازم است به راهنمای مذکور مراجعه شود. ضوابط تعیین شدت مداخلات و مثال‌های ارائه‌شده، برگردانی از ضوابط مندرج در ضمیمه دستورالعمل حفاظت از حیوانات مورد استفاده در امور علمی در اتحادیه اروپا است. مفاد راهنمای حاضر، باید به‌صورت کامل توجه شود و از هیچ‌یک از جملات آن نباید بدون در نظر گرفتن سایر جملات مرتبط استفاده شود. در این راهنما، هرکدام از کدهای اخلاقی دارای شماره مخصوص به خود بوده همه شماره‌ها از سمت چپ خوانده می‌شوند. تقدم و تأخر کدهای این راهنما، بر اساس اهمیت آن‌ها نیست و همه دارای ارزش یکسان هستند.

شدت مداخلات بر روی حیوانات آزمایشگاهی در پروژه‌های مختلف، بسیار متفاوت است و بر اساس مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی»، میزان این شدت می‌تواند بر تصمیمات کارگروه/کمیته اخلاقی ذی‌صلاح، برای بررسی طرح‌نامه، اثر گذاشته و ضمناً تبعات و مسئولیت‌های اخلاقی برای طرح‌دهندگان، حتی در سطح بین‌المللی داشته باشد. شدت مداخلات، برحسب میزان درد، رنج، دیسترس یا آسیب پایداری که یک حیوان در طول دوره مداخله یا پس از آن، متحمل شود، تعیین می‌گردد. مجری مسئول، موظف است پس از طراحی پروژه و ضمن در نظر گرفتن همه روش‌های مقتضی بهینه‌سازی کار با حیوانات آزمایشگاهی، که تا حد امکان موجب کاهش رنج حیوانات مورد استفاده در پروژه می‌شوند، برای تعیین شدت مداخلات پروژه با توجه به مندرجات راهنمای حاضر، اقدام کند.

### تعاریف

**مداخله:** در این راهنما، «مداخله» به معنی هر گونه استفاده تهاجمی یا غیرتهاجمی از یک حیوان برای مقاصد پژوهشی، آموزشی یا دیگر اهداف علمی است که ممکن است نتایج آن‌ها شناخته‌شده یا ناشناخته باشد و باعث شود حیوان، سطوحی از درد، رنج، دیسترس یا آسیب‌های پایدار به میزان معادل یا بیشتر از «حد کمینه درد» را متحمل شود. مداخله/مداخلات، همچنین شامل همه اعمال عامدانه و غیرعامدانه‌ای است که منجر به زایش یا بیرون‌آمدن حیوانی از تخم یا حتی ایجاد و نگهداری یک رده حیوانی دچار تغییر ژنتیکی، می‌شود.

**پروژه:** در راهنمای حاضر، «پروژه» به معنای برنامه کاری است که دارای یک هدف تعریف‌شده علمی، نظیر پژوهش، اقدام آموزشی، آزمایش محصولات، اقدامات تشخیصی و تولید محصولات بیولوژیک باشد و شامل یک یا چند مداخله شود. مجری مسئول، موظف است پیش از آغاز هر گونه اقدامی در رابطه با حیوانات آزمایشگاهی در یک پروژه خاص، شدت مداخلات پروژه را تعیین کرده و موضوع را در «فرم درخواست بررسی پروژه» منعکس کند.

**شدت مداخلات:** برای تعیین شدت مداخلات، لازم است همه مداخلات و دست‌کاری‌های به‌عمل‌آمده در یک پروژه، بررسی شده و شدیدترین اثری را که ممکن است حیوان در طول پروژه یا پس از آن تجربه کند، مد نظر قرار گیرد؛ بدین مفهوم که برای تصمیم‌گیری درباره شدت مداخلات، ملاک، بیشترین میزان آسیبی است که ممکن است به حیوانات تحمیل شود؛ به‌عنوان مثال، اگر در پروژه‌ای، پنج مداخله با شدت «خفیف» و فقط یک مورد با شدت «زیاد» انجام شود، میزان شدت و آسیب حاصل از انجام پروژه مذکور، «زیاد» ارزیابی می‌شود. بر این اساس، شدت مداخلات به چهار سطح «بدون بازگشت»، «شدت خفیف»، «شدت متوسط» و «شدت زیاد» تقسیم می‌شوند.

**مداخله بدون بازگشت:** مداخله‌ای است که کاملاً تحت بیهوشی عمومی و بی‌دردی کامل انجام می‌شود و حیوان هرگز، هوشیاری خود را در پایان مداخله به دست نمی‌آورد؛ بلکه به روش صحیح، در حین بیهوشی و بی‌دردی کامل، یوتانزی می‌شود.

**مداخله با شدت خفیف:** مداخله‌ای که انجام آن بر روی حیوان، به احتمال زیاد موجب بروز درد، رنج یا دیسترس خفیف و کوتاه‌مدت می‌شود؛ و نیز مداخله‌ای که اختلال قابل توجهی بر روی وضعیت عمومی یا رفاه حیوانات نمی‌گذارد.

**مداخله با شدت متوسط:** مداخله‌ای که به احتمال زیاد، موجب بروز درد، رنج یا دیسترس متوسط و کوتاه‌مدت شده؛ یا موجب درد، رنج یا دیسترس خفیف و درازمدت می‌شود؛ و نیز مداخله‌ای که به احتمال زیاد سبب اختلال متوسط در شرایط عمومی یا رفاه حیوانات می‌گردد.

**مداخله با شدت زیاد:** مداخله‌ای که احتمالاً حیوان دچار درد، رنج یا دیسترس شدید شده؛ یا موجب درد، رنج یا دیسترس متوسط و درازمدت می‌شود؛ و نیز مداخله‌ای که احتمالاً سبب بروز اختلال شدید در شرایط عمومی یا رفاه حیوانات می‌گردد.

### ۱- تعیین شدت مداخلات

۱-۱- شدت مداخلات به دو نوع «شدت ظاهری» و «شدت واقعی» تقسیم‌بندی می‌شود. تعیین شدت ظاهری مداخله ساده است؛ اما الزاماً معادل شدت واقعی آن که حیوان در شرایط عملی پروژه درک خواهد کرد، نیست؛ بلکه فقط مقیاسی تقریبی درباره شدت مداخله ارائه می‌دهد. بر این اساس لازم است شدت واقعی مداخله نیز بررسی شود.

۱-۲- «شدت ظاهری» عبارت است از شدت استاندارد یک مداخله خاص بدون در نظر گرفتن سایر شرایط جانبی است. به عنوان مثال، شدت ظاهری مداخله «مقید کردن حیوان» در رده «خفیف» طبقه‌بندی می‌شود؛ در حالی که شدت ظاهری مداخله «جراحی» در رده «زیاد» طبقه‌بندی می‌گردد. برای تعیین «شدت ظاهری» یک مداخله خاص باید عوامل ذیل مد نظر قرار داده شوند:

۱-۲-۱- نوع مداخله؛

۱-۲-۲- نحوه دستکاری و مقید کردن حیوان؛

۱-۲-۳- ماهیت درد، رنج، دیسترس یا آسیب پایدار ایجاد شده در اثر اعمال مختلف در یک مداخله؛ همچنین شدت، مدت، دفعات تکرار، احتمال متعدد بودن و تنوع مداخلات به کاررفته در یک پروژه؛

۱-۲-۴- مجموع رنج ایجاد شده در یک مداخله؛ بدین مفهوم که هرچند یک مداخله خفیف، به تنهایی خفیف محسوب می‌شود؛ لیکن تکرار آن در مدت زمان کوتاه، اثر تجمعی داشته و نهایتاً شدت نهایی مداخله ممکن است «متوسط» یا حتی «شدید» ارزیابی شود؛

۱-۲-۵- میزان محدودیت تحمیل شده بر حیوان برای ممانعت از انجام رفتارهای طبیعی گونه او؛ از جمله محدودیت در استانداردهای محیط زندگی و شرایط نگهداری.

۱-۳- «شدت واقعی» یک مداخله، عبارت از میزان واقعی درد، رنج، دیسترس یا آسیب‌های پایداری است که حیوان در اثر اجرای یک مداخله، عملاً درک می‌کند. برای تعیین «شدت واقعی» یک مداخله باید علاوه بر شدت ظاهری یک مداخله، سایر عوامل پیرامونی آن، بر حسب ارزیابی مورد به مورد مداخلات/پروژه‌ها، به شرح ذیل در نظر گرفته شوند:

۱-۳-۱- گونه و ژنوتیپ حیوان؛

۱-۳-۲- بالغ بودن، سن و جنس حیوان؛

۱-۳-۳- آشنایی قبلی و آموزش دیده بودن حیوان در مورد شرایط انجام مداخله؛

۱-۳-۴- در نظر گرفتن شدت واقعی مداخلات قبلی انجام شده بر روی حیوان (در صورتی که از حیوان برای چندمین بار

برای انجام مداخله استفاده می‌شود)؛

۳-۱ اقدامات صورت گرفته برای کاهش یا از بین بردن درد، رنج یا دیسترس؛ از جمله بهینه‌سازی شرایط محل نگهداری و مراقبت از حیوانات؛

۳-۳-۱ ضوابط پایان کار بر روی حیوان در پروژه.

۴-۱ هر یک از عوامل فوق الذکر می‌تواند بر حسب ماهیت خود، موجب افزایش یا کاهش شدت ظاهری یک مداخله شود. برای مثال، ممکن است مداخله‌ای با شدت ظاهری «خفیف»، بر روی حیوانی که دچار تغییرات ژنتیکی شده و اساساً دارای اختلالاتی در سیستم‌های بدن خود است، آثاری وخیم ایجاد کند و شدت واقعی پروژه، «زیاد» محسوب شود یا درباره حیوانی که در مکانی مناسب نگاه داشته نمی‌شود، ممکن است حتی فقط نگهداری حیوان در چنین شرایطی (بدون انجام هیچ نوع مداخله دیگر)، او را تحت شدت «متوسط» یا «زیاد» رنج و ناراحتی قرار دهد. از طرف دیگر، انجام برخی اقدامات اصلاحی نظیر موارد غنی‌سازی محیطی، می‌تواند موجب بهبود چشمگیری در وضعیت حیوان شده و شدت واقعی مداخله را کاهش دهد.

۵-۱ متعاقب تعیین شدت ظاهری، مجری مسئول، موظف است شدت واقعی مداخله را بر اساس ضوابطی که پیش‌تر ارائه شد، تعیین کند. با توجه به اهمیت این موضوع، چنانچه تردیدی درباره تعیین شدت مداخله در پروژه‌ای وجود داشت، مجری مسئول باید در این رابطه با دامپزشک یا کارشناس ذی‌صلاح یا سایر افراد باتجربه مشورت کند.

## ۲- مثال‌هایی برای انواع مختلف شدت مداخلات

در ادامه، مثال‌هایی از انواع شدت ظاهری مداخلات آورده می‌شود که می‌توان از آن‌ها، به‌عنوان مقیاسی برای تعیین شدت ظاهری مداخلات در پروژه‌های دیگر استفاده کرد.

### ۱-۲ نمونه‌هایی از مداخلات با شدت ظاهری خفیف

۱-۱-۲ تجویز داروی بیهوشی، به‌جز مواردی که فقط برای کشتن حیوان صورت می‌گیرد؛

۲-۱-۲ مطالعات فارماکوکینتیک؛ چنانچه یک تک‌دوز از ماده دارویی، تجویز و تعدادی محدودی نمونه‌های خون گرفته شود. حجم نمونه‌های خون اخذشده باید جمعاً کمتر از ده درصد از کل حجم خون در گردش در یک بازه دوهفته‌ای باشد. ماده تجویز شده نباید سبب بروز هیچ‌گونه اثر نامطلوب مشخص در حیوان شود؛

۳-۱-۲ تصویربرداری غیرتهاجمی از حیوانات (به‌عنوان مثال: ام آر آی) به‌همراه تسکین/آرام‌بخشی یا بیهوشی/بی‌حسی مناسب؛

۴-۱-۲ مداخلات سطحی؛ به‌عنوان مثال، بیوپسی از گوش یا دم، کاشت زیرجلدی و به روش غیرجراحی مینی‌پمپ‌ها یا ترانسپاندرها؛

۵-۱-۲ به‌کارگیری دستگاه‌های تله‌متری خارج از بدن که صرفاً منجر به اختلال جزئی در زندگی روزمره حیوان می‌شود یا تداخل جزئی با فعالیت و رفتار عادی حیوان به وجود می‌آورد؛

۶-۱-۲ تجویز مواد از راه‌های زیرجلدی، عضلانی، داخل صفاقی، گاوژ و داخل وریدی (از طریق عروق خونی سطحی): چنانچه ماده تجویز شده، صرفاً تأثیر خفیف بر حیوانات ایجاد کند، اندازه ابزار تجویز مورد استفاده و حجم تجویز در محدوده استاندارد تعریف شده برای جثه و گونه حیوانات باشد و تجویز به روش صحیح و اصولی صورت گیرد؛

۷-۱-۲ القای تومورها یا وقوع تومورهای خودبه‌خودی که سبب عوارض نامطلوب بالینی مشخص نشود؛ برای مثال،

ندول‌های کوچک غیرتهاجمی زیرپوستی؛

۸-۱-۲- پرورش حیوانات دچار تغییر ژنتیکی که انتظار می‌رود این تغییر منجر به بروز فنوتیپی با تأثیرات خفیف بر زندگی حیوان شود؛

۹-۱-۲- تغذیه با جیره‌های تغییر داده شده که همه نیازهای تغذیه‌ای حیوانات را برآورده نمی‌کند و انتظار می‌رود، صرفاً سبب بروز اختلال بالینی خفیف در زندگی حیوان شود؛

۱۰-۱-۲- انقیاد کوتاه مدت (کمتر از ۲۴ ساعت) در قفس متابولیک؛

۱۱-۱-۲- مطالعاتی که شامل محرومیت کوتاه مدت از تعاملات اجتماعی با دیگر حیوانات است یا شامل قفس انفرادی بسیار کوتاه مدت برای سویه‌های اجتماعی موش‌های بزرگ و کوچک آزمایشگاهی بالغ می‌شوند؛

۱۲-۱-۲- مدل‌هایی که حیوانات را در معرض محرکی دردناک قرار می‌دهند و به مدتی کوتاه موجب درد، رنج یا دیسترس خفیف می‌شوند و در عین حال، حیوانات در هنگام قرارگیری در معرض این محرک دردناک، می‌توانند با موفقیت از وضعیت موجود پرهیز (فرار یا اجتناب) کنند.

۱۳-۱-۲- ترکیب هریک از موارد ذیل ممکن است جزو مداخلات با شدت «خفیف» طبقه‌بندی شود:

۱-۱۳-۲- ارزیابی ساختار بدن از طریق اقدامات غیرتهاجمی و با حداقل میزان مقید کردن حیوان؛

۲-۱۳-۲- ارزیابی الکتروکاردیوگرافی با روش‌های غیرتهاجمی که ضمن ایجاد حداقل محدودیت یا بدون آن درباره حیواناتی که به انجام این آزمایش عادت داده شده‌اند، صورت می‌گیرد؛

۳-۱۳-۲- استفاده از دستگاه‌های تله‌متری خارج از بدن که انتظار می‌رود سبب هیچ اختلالی در حیوانات سازگار با محیط زندگی اجتماعی نشود و این دستگاه با فعالیت و رفتار عادی حیوانات تداخل نکند؛

۴-۱۳-۲- پرورش حیوانات دچار تغییر ژنتیکی که انتظار می‌رود هیچ فنوتیپ نامطلوب بالینی قابل تشخیصی نداشته باشند؛

۵-۱۳-۲- اضافه کردن نشانگرهای بی‌اثر در رژیم غذایی، برای بررسی عبور مواد غذایی از دستگاه گوارش؛

۶-۱۳-۲- محرومیت غذایی برای کمتر از ۲۴ ساعت در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ؛

۷-۱۳-۲- آزمون‌های میدانی در محیط باز.

## ۲-۲- نمونه‌هایی از مداخلات با شدت ظاهری متوسط

۱-۲-۲- استفاده مکرر از مواد آزمایشی که سبب ایجاد عوارض بالینی با شدت متوسط می‌شود و برداشت نمونه‌های خون به میزان بیش از ده درصد از کل حجم خون در گردش در یک حیوان هوشیار، در عرض چند روز، بدون جایگزینی حجم خون برداشته شده؛

۲-۲-۲- مطالعات مربوط به یافتن محدوده دوز حاد آزمایش‌های سمیت مزمن/سرطان‌زایی که در آن، مرگ حیوان به‌عنوان ضابطه پایان مطالعه مطرح نیست؛ بدین معنی که مطالعه به‌نحوی اجرا نمی‌شود که ماده تجویز شده موجب مرگ حیوان شود؛

۳-۲-۲- عمل جراحی تحت بیهوشی عمومی و بی‌دردی مناسب که با درد پس از جراحی، رنج یا اختلال در وضعیت عمومی حیوان همراه است. مثال‌ها عبارتند از: توراکتومی، کرانیوتومی، لاپاراتومی، آرکیدکتومی، لنفادنکتومی، تیروئیدکتومی، جراحی ارتوپدی با تثبیت موفق قطعات شکستگی و مدیریت مؤثر زخم، پیوند عضو با مدیریت مؤثر بر احتمال پس‌زده شدن پیوند، کاشت کاتترها یا وسایل بیومدیکال (مانند فرستنده تله‌متری، مینی‌پمپ‌ها و نظایر آن‌ها) به

روش جراحی؛

۴-۲-۲- مدل‌های القای تومور یا وقوع تومورهای خودبه‌خودی که انتظار می‌رود سبب بروز درد یا دیسترس متوسط شده یا به حد متوسط موجب تداخل با رفتارهای طبیعی شوند؛

۵-۲-۲- تابش اشعه یا شیمی‌درمانی با دوزهای تحت‌کشنده یا کشنده، اما در عین حال، همراه با بازسازی سیستم ایمنی بدن؛ به شرط آنکه در این موارد، عوارض نامطلوب به میزان خفیف یا متوسط بروز کند و مدت آن‌ها کوتاه باشد (کمتر از پنج روز).

۶-۲-۲- پرورش حیوانات دچار تغییر ژنتیکی که انتظار می‌رود این تغییر منجر به بروز فنوتیپی با اثر نامطلوب (به میزان متوسط) شود؛

۷-۲-۲- تولید حیوانات دچار تغییر ژنتیکی، از طریق مداخلات جراحی؛

۸-۲-۲- استفاده از قفس متابولیک، همراه با محدودیت متوسط حرکت، در طی دوره‌ای طولانی مدت (حداکثر پنج روز)؛

۹-۲-۲- مطالعات انجام‌شده با رژیم غذایی تغییر یافته که همه نیازهای تغذیه‌ای حیوانات را برآورده نمی‌کند و انتظار می‌رود سبب بروز اختلال بالینی به میزان متوسط شود؛

۱۰-۲-۲- محرومیت غذایی به مدت ۴۸ ساعت در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ؛

۱۱-۲-۲- برانگیختن واکنش فرار یا اجتناب از محرک ناخوشایند، در مواقعی که حیوان قادر به فرار یا اجتناب از محرک ناخوشایند نباشد و انتظار می‌رود که این موضوع موجب بروز دیسترس متوسط در حیوان شود.

### ۳-۲- نمونه‌هایی از مداخلات با شدت ظاهری زیاد

۱-۳-۲- تست سمیت که نقطه پایان تست، «مرگ حیوان» تعیین شده باشد؛ یا انتظار می‌رود در طول تست، حیوانات دچار مرگ‌ومیر شوند و وضعیت پاتوفیزیولوژیک و خیمی برای آن‌ها ایجاد شود (به‌عنوان مثال: تست سمیت حاد با دوز منفرد، در دستورالعمل‌های تست در «سازمان همکاری و توسعه اقتصادی» را ببینید)؛

۲-۳-۲- آزمودن یک ابزار بر روی حیوان که ممکن است در هنگام آن، نقصی در بدن به وقوع بپیوندد که می‌تواند به درد شدید، دیسترس شدید یا مرگ حیوان منجر شود (به‌عنوان مثال: آزمودن دستگاه‌های کمک‌کننده قلب بر روی حیوان)؛

۳-۳-۲- تست قدرت واکسن که مشخصه آن، اختلال مداوم در وضعیت حیوان است و به بیماری پیش‌رونده منجر به مرگ که همراه با درد، دیسترس یا رنج متوسط و درازمدت است، منجر می‌شود؛

۴-۳-۲- تابش یا شیمی‌درمانی با دوزهای کشنده، بدون بازسازی سیستم ایمنی بدن؛ یا همراه با بازسازی سیستم بدن که متعاقباً منجر به بیماری «رد پیوند» شود؛

۵-۳-۲- مدل‌های القای تومور یا مدل تومورهای خودبه‌خودی که انتظار می‌رود سبب بیماری کشنده پیش‌رونده، به همراه دوره‌ای طولانی از درد، رنج یا دیسترس متوسط شوند. به عنوان مثال: تومورهایی که سبب لاغری مفرط (کاشکسی) می‌شوند، تومورهای تهاجمی استخوان، تومورهای دارای گسترش متاستاتیک و تومورهایی که اجازه داده می‌شود، اولسره شوند؛

۶-۳-۲- جراحی و دیگر مداخلات در حیوانات تحت بی‌هوشی عمومی مناسب و بی‌دردی کافی که انتظار می‌رود در دوره بعد از جراحی، منجر به درد، رنج یا دیسترس «متوسط دائمی» یا «شدید» شوند یا منجر به اختلال شدید و دائمی در شرایط عمومی حیوان می‌شوند. به عنوان مثال: ایجاد شکستگی‌های تثبیت‌نشده، توراکتومی بدون بی‌دردی کافی بعد از

جراحی و مدل‌های تروما به منظور ایجاد نارسایی چندعضوی؛

۷-۳-۲- پیوند عضو در مواردی که رد پیوند به احتمال زیاد منجر به دیسترس یا اختلال شدید در وضعیت عمومی حیوانات می‌شود. به‌عنوان مثال: پیوند بین گونه‌های مختلف جانداران؛

۸-۳-۲- پرورش حیوانات مبتلا به اختلالات ژنتیکی که انتظار می‌رود منجر به اختلال شدید و دائمی در وضعیت عمومی آن‌ها شود. به‌عنوان مثال: بیماری هانتینگتون، دیستروفی عضلانی و مدل‌های نوریت مزمن عودکننده؛

۹-۳-۲- استفاده از قفس متابولیک شامل محدودیت شدید حرکتی در طی دوره‌ای طولانی؛

۱۰-۳-۲- وارد کردن شوک الکتریکی در شرایطی که حیوان قادر به فرار نیست. به‌عنوان مثال: ایجاد مدل آزمایشگاهی احساس درماندگی آموخته‌شده؛

۱۱-۳-۲- نگهداری انفرادی و کاملاً جدا از سایر حیوانات، به‌مدت طولانی؛ به‌ویژه درباره گونه‌های حیوانات اجتماعی، مانند سگ و پریمات‌های غیر از انسان؛

۱۲-۳-۲- ایجاد استرس ناشی از بی‌حرکت‌شدگی برای القای زخم معده یا نارسایی قلبی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی؛

۱۳-۳-۲- تست‌های شنا یا ورزش اجباری که نقطه پایان آن‌ها، خستگی مفرط حیوان یا از پا افتادن حیوان است.

## واژه نامه

(به ترتیب حروف الفبای زبان فارسی)

Helplessness	احساس درماندگی
Magnetic Resonance Imaging (MRI)	ام آر آی
Unstable fractures	شکستگی‌های تثبیت‌نشده
Immobilisation	بی‌حرکت‌شدگی
Huntington's disease	بیماری هانتینگتون
Xenotransplantation	پیوند بین گونه‌های مختلف جانداران
Potency test	تست قدرت
Telemetry	تله‌متری
Exhaustion	خستگی مفرط
Cardiac Assist Devices	دستگاه‌های کمک‌کننده قلبی
Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)	سازمان همکاری و توسعه اقتصادی
Humane end-points	ضوابط مشفقانه پایان کار
Electrocardiography (ECG)	الکتروکاردیوگرافی