



# گزیده‌های منهای بیست

گزیده مطالب رازی، بیست سال پیش از این در همین ماه

گردآوری و تدوین: دکتر مجتبی سرکندی

## مقدمه

زیر عنوان بالا مطالبی از رازی ۲۰ سال پیش در همین ماه ارایه می‌شود. گذشت ۲۴ سال و خرده‌ای از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمالمان را آنقدر قطور و سنگین کرده که بشود گاه که دل‌مان تنگ آن روزها می‌شود به شماره سنگین و وزین صحافی شده هر سال نگاه بباندازیم، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آنقدر انرژی بگیریم که همچون مدیرمسئول محترم و سردبیر نازنین پا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سر زدن‌ها به شماره‌های پیشین ایده‌ای را در ذهن نشانده که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی مان گزین کنیم و شما را نیز در این «دل‌شدگی» با خودمان شریک نماییم. خواننده‌های قدیمی آن روزها برایشان زنده می‌شود و تازه خواننده‌های رازی هم پی می‌برند که بیست سال پیش رازی چه نوشت در مورد عرصه دارو در ایران و جهان. به هر حال، به جستجوی زمان از دست رفته برآمدیم که با قدری اغراق و اغماض و با استعاره‌ای ادبی «بهشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌ای که گفته‌اند: «بهشت گمشده» همان گذشته‌ای است که برای همیشه از دست داده‌ایم، ولی ما قطعاً از آن گذشته را در جلد‌های صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

\*\*\*

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱ فهرست مطالب در شماره مهر ماه ۱۳۷۴ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ مشکل اصلی دارو کجاست؟ / دکتر سیدمحمد صدر
- ۳ جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده «قسمت اول» / ترجمه: دکتر محمدرضا نوری‌دلویی
- ۴ پزشکی و ادبیات / دکتر مجتبی سرکندی
- ۵ آیا مساله دارو حل شدنی است؟ / دکتر محمد حسینی



## فهرست مقالات مهر ماه ۱۳۷۴

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان	
مشکل اساسی دارو کجاست؟ / دکتر سیدمحمد صدر	سر مقاله
هایپرپلازی خوش خیم پروستات / دکتر فرشاد روشن ضمیر	نظم
نقش لیوپروتئین در ایجاد آتروسکلروز / دکتر منصور فلاحی	
تفاوت‌های بین نژادی در پاسخ‌دهی به داروها / دکتر عباس کبریایی‌زاده	
جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده «قسمت اول» / دکتر محمدرضا نوری دلویی، آذین نوروزی	
مصرف دیورتیک‌ها در نارسایی قلب / دکتر سیدمحمد صدر	
پرسش و پاسخ علمی / دکتر مرتضی ثمینی	
مبارزه با صرع / دکتر حمید صدیقی	
پزشکی و ادبیات / دکتر مجتبی سرکندی	را
مراقبت‌های اولیه بهداشتی / محمدحسین دلدار	
آیا مساله دارو حل شدنی است؟ / دکتر محمد حسینی	
کار از دیدگاه قانون کار / دکتر وحید محلاتی	
رازی و خوانندگان	
گردهمای‌های علوم پزشکی	



سرمقاله

## مشکل اصلی دارو کجاست؟

### ؟؟؟

ولی از آن‌جا که نشریه رازی مسؤلیت اصلی خود را بررسی همه جانبه مسایل مربوط به دارو می‌داند، در حد توان به این مطلب پرداخته و امیدوار است مسؤولان ذیربط نیز در این وادی سخن بگویند. در اینجا ضروری است برای بررسی همه جانبه معضل به سه سؤال اساسی پاسخ بگوییم:

۱- چرا بعضی از داروها در ناصر خسرو وجود دارند ولی در داروخانه یافت نمی‌شوند؟

۲- این داروها چگونه به ناصر خسرو راه می‌یابند؟

۳- راه اصلی مقابله با این پدیده چیست؟

پاسخ به سؤال اول یعنی علت وجود بعضی از داروها در ناصر خسرو و عدم وجود آن در داروخانه شاید چندان مشکل نباشد. علت اصلی این قضیه کمبود دارو است. این کمبود می‌تواند طولانی و یا مقطعی باشد. تا زمانی که در کشور کمبود دارو وجود دارد تشکیل مراکزی نظیر ناصر خسرو اجتناب‌ناپذیر است. به عبارت دیگر، اگر در کشور با معضلی به نام کمبود دارو مواجه نباشیم مساله ناصر خسرو خودبه‌خود حل می‌شود.

کمبود دارو معضلی است که از کاهش تولید دارو و یا واردات آن حاصل می‌شود و در صورتی که

از سؤالات اساس و مهمی که در ذهن هر نیازمند دارو و به‌ویژه کسانی که داروی خود را در داروخانه‌های رسمی کشور به‌دست نمی‌آورند وجود دارد، این است که چرا این دارو در ناصر خسرو یافت می‌شود؟ این بیماران مستأصل و یا نزدیکان آنان می‌گویند که دارو با چندین برابر قیمت و به‌صورت قاچاق در خیابان ناصر خسرو و ... به‌دست می‌آید ولی در داروخانه و با قیمت رسمی هرگز. بعضی از این افراد قدم را قدری جلوتر می‌گذارند و می‌گویند خود مسؤولان و خود داروخانه‌ها دارو را به‌طور مستقیم به‌دست قاچاقچیان می‌سپرنند تا با قیمت بسیار گران‌تر به فروش برسد. این مطلب و دهها موضوع دیگر از مطالبی است که در میان مردم دهان به دهان می‌گردد و تعدادی از مسؤولان و دست‌اندرکاران امر دارو را متهم می‌نماید، ولی پاسخ روشن به آن داده نمی‌شود.

راستی علت وجود بعضی از داروها در ناصر خسرو و عدم وجود آن‌ها در داروخانه چیست؟ و چه کسی پاسخ‌گوی این سؤال مهم و اساسی در زمینه دارو است؟ گرچه پاسخ‌گوی اصلی در این زمینه، وزارت بهداشت و به‌ویژه معاونت امور درمان و دارو است



هم از طریق غیرقانونی وارد عمل شده و داروی مورد نظر را تهیه و مخفی می‌کنند. روش قانونی این کار می‌تواند از طریق تهیه نسخه و خرید دارو با نسخه و از داروخانه صورت پذیرد و یا از طریق خرید دارو از بیماری که دیگر به آن نیاز ندارد. روش‌های غیرقانونی می‌تواند از طریق سرقت یا سوء استفاده در شرکت‌های تولیدی، وارداتی، توزیعی و یا داروخانه باشد، که توسط عوامل نفوذی صورت می‌گیرد.

نکته اقتصادی مهمی که در اینجا وجود دارد این است که سرمایه باید دائماً در حال گردش باشد تا سود مورد نظر را ارایه دهد ولی قاچاقچیان ناصر خسرو ماه‌ها سرمایه خود را با خرید و مخفی کردن دارو حبس می‌کنند و مدتی از آن سود نمی‌برند ولی در نهایت استفاده لازم را از آن به عمل می‌آورند. علت این قضیه این است که سود در صورتی که قانونی و حدود ۲۰ درصد باشد نیاز به فعالیت دائمی سرمایه دارد ولی اگر در حد دو هزار درصد و سه هزار درصد باشد، راکد ماندن سرمایه را توجیه می‌کند. بنابراین قاچاقچیان دارو از طریق دریافت سودهای وحشتناک راکد ماندن طولانی‌مدت سرمایه را جبران می‌کنند. تنها نکته قابل توجه در این‌جا اطلاع قاچاقچیان از کمبودهای آینده یک دارو است که آن را از طرق گوناگون در مراکز مختلف دارویی و یا حدس و گمان به‌دلیل کمبود ارز به‌دست می‌آورند.

راه مقابله با پدیده ناصر خسرو در بخش‌های قبل به‌طور ضمنی مورد اشاره قرار گرفت و تاکید گردید که با تأمین ارز مورد نیاز بخش‌های مختلف

در امر تولید و یا واردات دارو نقصانی پیش نیاید کمبود دارو نیز به‌وجود نخواهد آمد و مساله‌ای به نام قاچاق دارو و ناصر خسرو وجود نخواهد داشت. تولید دارو در شرایط حاضر با توجه به امکانات وسیع صنعت داروسازی کشور نه تنها نیازهای داخل را پوشش می‌دهد، بلکه در صورت تأمین ماده اولیه و ارز مورد نیاز آن از عهده صادرات نیز برخوردار می‌گردد. تهیه مواد اولیه و بعضی از مواد جانبی و بسته‌بندی کارخانه‌های داروسازی نیاز به ارز دارد که در صورت تخصیص به موقع آن، کارخانجات می‌توانند با تمام ظرفیت مشغول کار بوده و داروی مورد نیاز را تهیه نمایند.

واردات دارو که ۵ درصد از نیاز کشور را تشکیل می‌دهد نیز نیازمند ارز است که در صورت تأمین به موقع آن در این زمینه نیز مشکل وجود نخواهد داشت. با توجه به نکات مطروحه و بررسی وضعیت صنعت دارو، مشخص می‌گردد که در صورت وجود ارز کافی مساله‌ای به نام کمبود دارو وجود ندارد و طبیعتاً موضوع ناصر خسرو نیز منتفی است. شاید با توجه به تحلیل فوق باشد که معاون امور درمان و داروی وزارت بهداشت اعلام می‌دارد که مشکل اصلی در امر دارو تأمین ارز است. مشکلی که در تولید و واردات دارو اثر گذاشته و در نهایت باعث کمبود دارو می‌شود.

پاسخ به سؤال دوم را با این مطلب آغاز می‌کنیم که قبل از ایجاد کمبود طولانی و مقطعی دارو، دست‌های گوناگونی جهت تهیه و مخفی کردن آن به کار می‌افتند. این دست‌ها هم از طریق قانونی و



در صورتی که اگر قرار بود ۹۵ درصد بقیه نیز به همین صورت وارد شود در حدود ۲ میلیارد دلار نیاز سالانه بخش دارویی بود. حال که با اجرای طرح ژنریک و افزایش تولید داخل، ارزش دارو از این مقدار به رقمی در حدود ۶۰۰ میلیون دلار در سال کاهش یافته است، بی‌انصافی است که این مقدار ارزش تأمین نشود و مشکل دارو همچنان پابرجا بماند. به عبارت دیگر، با اجرای طرح ژنریک و فعال شدن تولید داخلی در حدود ۱/۴ میلیارد دلار در بخش دارو صرفه جویی ارزی شده است. در چنین شرایطی تأمین نصف ارزش مورد نیاز بخش دارو در سال (۳۰۰ تا ۲۸۰ میلیون دلار از ۶۰۰ میلیون دلار نیاز واقعی) عادلانه نیست و مشکل دارو را برای همیشه لاینحل می‌سازد.

در صورتی که ارزش کافی به بخش دارو تخصیص داده شود، مشکل اصلی برطرف می‌گردد و مسایل دیگر از قبیل نقدینگی کارخانه‌ها، پرداخت به موقع و به اندازه سوبسید، قیمت دارو، بخشنامه‌های متناقض بانک مرکزی، تمدید اعتبار پروفرم‌ها و در نهایت تأمین به موقع بودجه ریالی دارو توسط سازمان برنامه و بودجه با تلاش مدیریت امر دارو حل خواهد شد و انشاءالله در چنین شرایطی مشکلی به نام دارو وجود نخواهد داشت.

دکتر سیدمحمد صدر

دارویی کشور، تولید و واردات فعال شده و کمبود از بین می‌رود و زمینه فعالیت قاچاقچی خودبه‌خود محو می‌گردد. طبیعی است که در چنین شرایطی اقدامات مکمل انتظامی و امنیتی کارساز بوده و مشکل را برای همیشه حل می‌نماید.

تأمین ارزش مورد نیاز بخش دارو از وظایف اصلی معاونت درمان و داروی وزارت بهداشت است. این معاونت باید با پی‌گیری دایمی و فعالیت شبانه‌روزی، نمایندگان مجلس را برای اختصاص ارزش مورد نیاز سالانه دارو در قانون بودجه که به مراتب بیشتر از میزان تصویبی فعلی است متقاعد نماید و پس از انجام این امر با توجیه بانک مرکزی مسؤولان کمیته تخصیص ارزش، نیازهای مربوط به دارو را تأمین نموده تا مشکل اصلی و اساسی از پیش پای مردم و صنعت داروسازی برداشته شود. اجرای طرح ژنریک این فرصت را برای کشور به ارمغان آورد که توانست نیاز ارزی بخش دارو را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد. در حال حاضر که حدود ۵ درصد داروی کشور به صورت داروی ساخته شده وارد می‌شود حدود ۳۵ درصد (۱۰۰ میلیون دلار از ۲۸۰ میلیون دلار) ارزش کل دارو را جذب می‌کند، یعنی از حدود ۲۸۰ میلیون دلار ارزی که برای کل دارو هزینه می‌شود حدود ۱۰۰ میلیون دلار آن صرف داروهای ساخته شده می‌شود.





ترجمه: دکتر محمدرضا نوری دلویی

بخش بیوشیمی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آذین نوروزی

کارشناس ارشد شیمی تجزیه

# جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده

«قسمت اول»

## ■ مقدمه

نویسنده برجسته و دانشمند مقاله حاضر، پروفسور ماریو کاپچی و همکارانش با پژوهش‌های ارزنده و مستمر خود در طی چندین دهه، اخیراً روش نشانه‌گیری ژنی را برای ایجاد تغییر ویژه و دل‌به‌خواه در هر ژن شناخته شده از ژنوم موش ابداع کرده‌اند و بدین ترتیب توفیق یافته‌اند تا خدمات برجسته‌ای به جامعه بشری ارایه کنند. کاربردهای فراوان این روش در زمینه‌های مختلف علوم زیستی و به‌ویژه علوم پزشکی که در مقاله حاضر به تفصیل به آن اشاره شده است، سبب ایجاد تحولات اساسی در این قلمروها گردیده است.

لازم به یادآوری است که ماریو کاپچی که در ورنای ایتالیا متولد شده است، پژوهشگر انستیتو پزشکی هوارد هیوز و پروفسور ژنتیک انسانی در دانشگاه پزشکی یوتا می‌باشد. پژوهش‌های وی

در سال‌های اخیر پیشرفت‌های عظیم به‌دست آمده در دانش زیست‌شناسی به‌ویژه در زمینه مولکولی با سرعتی حیرت‌انگیز، تحولات و نوآوری‌های زیستی صنعتی بی‌شماری را ایجاد کرده است. از جمله در زمینه علوم پزشکی و دارویی با ابداع روش‌های کاملاً جدید و یا تکمیلی در مسیر شناسایی و تشخیص مولکولی و دقیق مکانیسم‌های بیماری‌زایی و درمان نسبی، اما اساسی بسیاری از بیماری‌های ارثی قدم‌های بلندی برداشته شده است که به‌عنوان نقطه عطفی در تاریخ علم پزشکی و مبارزه با بیماری‌های انسان، سرفصل جدیدی را به نام پزشکی مولکولی به ارمغان آورده است و می‌توان گفت که پزشکی آینده بیشترین توجه را به زمینه تشخیصی و پیشگیری معطوف خواهد نمود.



برابر برخی منابع و یا پس از هفته دوازدهم برحسب بعضی مراجع آغاز و تا هنگام تولد ادامه می‌یابد. در این مرحله که به آن فتال می‌گویند، جنین به نام فتوس خوانده می‌شود و با رشد و تکامل سریع آن، اعضاء، اندام‌ها و دستگاه‌های گوناگون بدن تشکیل می‌شود. در مجموع، تقریباً کمتر از یک سوم نخست دوران بارداری مرحله امبریونیک و بقیه آن تا هنگام تولد مرحله فتال جنین را شامل می‌باشد). کودک، در خلال بلوغ فیزیکی و فکری، هنوز از اطلاعات موجود در آن دستورالعمل استفاده می‌کند. هر یک از انسان‌ها، دستور کار یا گنجینه وراثتی خاص خود را داشته و از این نظر بی‌همتایند، بنابراین، دستورالعمل در هر یک از آدمیان نسبت به دیگران اندکی متفاوت است. این برنامه کار دربردارنده اکثر خصوصیات فیزیکی و بسیاری از ویژگی‌های رفتاری هر فرد بوده که (جایگاه) تک‌تک افراد را در میان آدمیان متمایز می‌سازد. دستورالعمل خارق‌العاده مورد اشاره در بالا، که به ژنوم معروف است، در شکل یا ترکیب نوکلئوتیدها نوشته شده است. الفبای کامل این دستورالعمل چهارحرفی از چهار نوکلئوتید تشکیل شده است (آدنیلات (A)، سیتیدیلات (C)، گوانیلات (G) و تیمیدیلات (T). در واقع، ردیف دقیق نوکلئوتیدها در مولکول DNA است که اطلاعات را منتقل می‌سازد، بسیار شبیه ردیف حرف‌ها در یک کلمه که معنی آن کلمه را به ذهن انسان متبادر می‌کند. در خلال هر تقسیم سلولی، تمام دستور کار همانندسازی شده و از سلول مادر، یک نسخه (از آن) به هر کدام از

علاوه بر ابداع فنون تشریح شده در این مقاله، به روشن شدن مکانیسم سنتز پروتئین کمک کرده است. کاپچی هم‌چنین در کشف ردیف‌های افزایش‌دهنده واقع در بخش تنظیمی مولکول DNA و توسعه فن بسیار متداول کنونی برای تزریق مستقیم DNA به هسته سلول‌ها، سهیم می‌باشد.

### ■ نشانه‌گیری ژنی

هر یک از سلول‌های بدن آدمی در درون هسته خود حاوی دستورالعملی است که فعالیت آن را رقم می‌زند. گرچه هر سلول دارای دستور کار یکسانی است، اما انواع مختلف سلول‌ها مانند کبد یا پوست، برای تعیین و انجام اعمال خود، قسمت‌های متفاوتی از این برنامه کار را به کار می‌برند. اطلاعات موجود در دستور کار که یک جنین تک سلولی، یعنی تخم بارور شده، این امکان را می‌دهد که بتواند مراحل مختلف جنینی را سپری کرده و سپس به یک نوزاد تبدیل شود، شاید برجسته‌ترین این رویدادها به حساب آید (توضیح مترجمین: دوران زندگی داخل رحمی معمولاً به دو مرحله کلی تقسیم می‌شود. مرحله نخست که جنین به نام امبریو نامیده می‌شود. در خلال این مرحله که برحسب برخی مراجع علمی هشت هفته اول و برابر بعضی مراجع دیگر دوازده هفته اول را شامل می‌باشد. با تقسیم و تکثیر سلولی، بافت‌ها، اعضاء و اندام‌های مختلف بدن شکل می‌گیرد. البته، در سه هفته نخست این مرحله، تنها تقسیم سلولی انجام می‌گیرد. مرحله دوم، پس از هفته هشتم،



مورد اشاره در بالا ویران یا به‌طور کامل غیرفعال شده باشد. چنانچه این غیرفعال شدن باعث شود که مخچه موش‌های تازه متولد شده غیرطبیعی باشد، در خواهیم یافت که ژن مورد سؤال در شکل‌گیری آن بخش مغز نقش اساسی و ضروری داشته است. فرآیند یا روشی که توسط آن، یک سری تغییرات اختصاصی در درون ردیف نوکلئوتیدی یک ژن انتخاب شده (مورد نظر) صورت می‌گیرد، نشانه (هدف)‌گیری ژنی نامیده می‌شود.

بیشتر آن‌چه که از تجارب نشانه‌گیری ژنی در موش آموخته می‌شود، می‌تواند برای انسان سودمند واقع گردد، زیرا تخمین‌های به‌عمل آمده نشان داده است که حدود ۹۹ درصد یا حتی بیشتر ژن‌های موجود در موش و انسان یکسان بوده و اعمال کاملاً مشابهی را انجام می‌دهند. استفاده از این تکنولوژی در موش، چندی است روشن ساخته است که نه تنها از چگونگی مراحل توسعه و تکوین جنین انسان نیز می‌توان پرده برداشت بلکه راه‌هایی را که توسط آن سیستم ایمنی شکل گرفته و برای مبارزه با عفونت به کار رفته است، هم آشکار نموده است. نشانه‌گیری ژنی می‌تواند تا دوردست سیر کرده، از اسراری مانند چگونگی عمل مغز انسان پرده برداشته و چگونگی پیدایش دقیق مولکولی بیماری توسط نواقص ژنی را توضیح دهد. برای رسیدن به هدف اخیر، با استفاده از این فن، هم‌اکنون الگوهای موش واجد اختلالات انسانی مانند فیروز کیستیک، سرطان و تصلب‌شراین، در دست تولید است.

دو سلول دختر به ارث می‌رسد. در انسان و موش، برنامه کار مورد بحث دارای سه میلیارد نوکلئوتید است. برای درک بهتر عظمت کار لازم است اشاره شود که چنانچه تنها حروف نمایانگر نوکلئوتیدها، به دنبال هم در یک صفحه که می‌تواند ۳۰۰۰ عدد از آن‌ها را در بر گیرد، نوشته شوند، دستورالعمل یا برنامه کار مشتمل بر هزار جلد و هر جلد به تعداد هزار صفحه خواهد بود. بنابراین، برای هماهنگی و «هدایت» ایجاد یک انسان یا یک موش از یک تخم بارور شده یک دستورالعمل بسیار پیچیده مورد نیاز است.

نویسنده مقاله حاضر و همکاران در دانشگاه یوتا، اخیراً روشی را برای ایجاد تغییر ویژه در یکی از حروف، یک جمله یا چندین پاراگراف دستورالعمل موجود در درون هر سلول زنده موش ابداع کرده‌اند. با دوباره نویسی قسمت‌هایی از برنامه کار و ارزیابی نتایج حاصل از دستورات تغییر یافته در ارتباط با اعمال فرآیندهای توسعه و تکوین یا پس از مراحل تکوینی موش، می‌توان پیرامون برنامه‌هایی که این فرآیندها را تحت سلطه خود دارند بصیرت‌ها و اطلاعات ارزشمندی به‌دست آورد.

واحد‌های فعال درون دستور کار، ژن‌ها هستند. پژوهشگران قادر هستند به‌طرزی اختصاصی ردیف نوکلئوتیدی مربوط به یک ژن مورد نظر خود را تغییر داده و به این ترتیب عمل آن ژن را نیز تغییر دهند. برای نمونه، اگر به درگیری یک ژن ویژه در مراحل توسعه و تکوین مغز مزنون باشیم، می‌توانیم جنین‌های موشی تولید کنیم که در آن‌ها ژن طبیعی



تحلیل فرآیندهای زیستی موجودات ساده‌تر بسیار موفقیت‌آمیز بوده‌اند، برای مطالعه موجودات پیچیده‌ای مانند پستانداران قابلیت اجرا و سازگاری مناسب نداشته و ندارند، ابداع روش نشانه‌گیری ژنی یک ضرورت بود.

برای مثال، اگر ژنتیک‌دان‌ها بخواهند نحوه همانندسازی مولکول DNA در موجودات تک‌سلولی مانند باکتری یا مخمر را فراگیرند، می‌توانند یک میلیارد یا حتی بیشتر باکتری را در معرض مواد شیمیایی آسیب‌زای DNA (یک ماده جهش‌زا) قرار دهند و با انتخاب میزان درست ماده جهش‌زا، از وجود یک جهش در یک ژن یا بیشتر از یک ژن از اعضای جمعیت اطمینان حاصل کنند و به دنبال آن از میان این جمعیت باکتری یا مخمر جهش یافته شده، آن‌هایی را که قادر به همانندسازی DNA خود نیستند، شناسایی کنند. بالتبع، استفاده از چنین جمعیت بزرگ جهش یافته شده، به راحتی امکان می‌دهد که سوبه‌های متفاوت حاوی جهش‌هایی در هر کدام از ژن‌های مورد نیاز برای همانندسازی DNA پیدا شوند (برای فرآیند پیچیده‌ای مانند همانندسازی ژنوم باکتری یا مخمر، بیش از ۱۰۰ ژن درگیر می‌باشند). بدین ترتیب، پس از شناسایی ژن‌های منفرد، نقش اختصاصی آن‌ها در همانندسازی DNA، از قبیل این که در فرآیند نسخه‌برداری از DNA چه ژن‌هایی امر تصمیم‌گیری و چه ژن‌هایی درستی و میزان آن را کنترل می‌کنند، می‌توانند تعیین هویت گردند. راه‌های مشابه آن چه در بالا ذکر شد در موجودات

هیجان در مورد نشانه‌گیری ژنی منبع دیگری نیز دارد، زیرا پژوهش‌های پیرامون نشانه‌گیری ژنی گسترش دانش حاصل از طرح ژنوم را تضمین می‌کند. هدف طرح عظیم و وسیع ژنوم انسانی تعیین ردیف نوکلئوتیدی کامل تمام ژن‌های موجود در ژنوم‌های موش و انسان (حدود ۲۰۰،۰۰۰ ژن در هر یک) می‌باشد. امروزه، وظایف و اعمال درصد کوچکی از این ژن‌ها در این دوگونه از موجودات شناسایی شده است. ردیف نوکلئوتیدی یک ژن، اسیدهای آمینه‌ای را که باید به هم متصل شده و یک پروتئین ویژه را بسازند، مشخص می‌کند (اکثر فعالیت‌های سلول‌ها توسط پروتئین‌ها انجام می‌یابد). ردیف اسیدهای آمینه یک پروتئین، نشانه‌ها و کلیدهای مهمی در مورد نقش آنزیمی، اجزا ساختمانی، علامت‌دهنده و مانند آن برای هر پروتئین اراییه می‌کند. با وجود این، ردیف اسیدآمینه‌ای به تنهایی برای آشکار نمودن وظایف ویژه‌ای که توسط یک پروتئین در خلال زندگی یک موجود انجام می‌شوند، کافی نیست. برعکس، نشانه‌گیری ژنی می‌تواند این اطلاعات را فراهم ساخته و بنابراین، درک و فهم ما را در مورد اعمال ژن‌ها و پروتئین‌های حاصل از آن‌ها، به مراتب عمیق‌تر نماید.

نشانه‌گیری ژنی در مسیر مطالعه ژنتیک پستانداران و این که چگونه با واسطه ژن‌ها فرآیندهای متنوع زیستی انجام می‌گیرند، راه جدیدی پیش روی پژوهشگران می‌گذارد و از آن‌جا که روش‌های کلاسیک ژنتیک، که در تجزیه و



ژن‌ها در موجودات پرسلولی با این واقعیت که اکثر آن‌ها دیپلوئید هستند یعنی سلول‌ها از بیشتر ژن‌ها دارای دو نسخه بوده که یکی از پدر و دیگری از مادر به ارث رسیده است تشدید می‌شود. البته، از نقطه نظر بقا، داشتن دو نسخه از اکثر ژن‌ها، امری ارزشمند می‌باشد. زیرا چنانچه یک نسخه دچار یک جهش زیان‌بار گردد، نسخه دیگر معمولاً می‌تواند (نقص را) جبران کند، تا در نتیجه هیچ خطر جدی برای موجود پیش نیاید. با این وجود، داشتن دو نسخه از هر ژن به این معنی است که یک جهش، تنها وقتی منجر به ایجاد یک نقص آناتومیک یا فیزیولوژیک خواهد شد که هر دو نسخه از ژن صدمه دیده باشد (توضیح مترجمین: این رفتار البته در مورد ژن‌هایی صادق است که براساس قوانین مندل، رابطه غالب و مغلوبی با هم داشته و مثلاً بیماری از الگوی ساده اتوزومی پیروی کند. در بسیاری موارد دیگر که این نحوه توارث حاکم نیست، این مطلب صحت نداشته و بحث مربوط به خود را می‌طلبد). پژوهشگران این‌گونه افراد را از طریق آمیزش والدینی که در یکی از نسخه‌های ژن خود حامل جهش هستند، تولید می‌کنند. تقریباً یک چهارم فرزندان این‌گونه آمیزش‌ها دو نسخه ناقص و معیوب از ژن را دارا خواهند بود. طبیعتاً نیاز به جفت‌گیری باعث تأخیر در تجزیه و تحلیل می‌گردد. علی‌رغم این چالش‌ها، شناسایی جهش‌های انتخاب شده در حیوانات کامل بدون شک بهترین راه آغازین جهت جمع‌آوری اطلاعات برای آشکارسازی و تفکیک مراحل است که توسط آن

پرسلولی که از باکتری‌ها بسیار پیچیده‌تر هستند نیز مورد استفاده قرار گرفته است. دو موجود مورد علاقه متخصصین ژنتیک عبارتند از: *Caenorhabditis elegans*، یک کرم کوچک زمینی و *Drosophila melanogaster* که یک مگس سرکه معمولی می‌باشد اما حتی در این اشکال نسبتاً ساده موجودات پرسلولی، شناسایی همه ژن‌های درگیر در یک فرآیند زیستی ویژه، احتیاج به کار به مراتب بیشتری دارد.

چندین عامل در این مشکل فزاینده سهیم هستند که یکی از آن‌ها اندازه ژنوم است. در حالی که ژنوم کلی باسیل تنها ۳۰۰۰ ژن دارد، ژنوم مگس سرکه حاوی حداقل ۲۰۰۰۰ ژن است. ژنوم موش دارای ده برابر این عدد (یا ۲۰۰،۰۰۰)، ژن می‌باشد. با زیاد شدن تعداد ژن‌ها، پیچیدگی نیز افزایش می‌یابد زیرا ژن‌ها سازمان‌ها و شبکه‌های پیچیده‌ای را می‌سازند، ردیابی اثر هر یک از ژن‌ها در یک چنین شبکه پیچیده‌ای کار دشواری است. به علاوه، جثه بزرگ‌تر موجودات پرسلولی در ارتباط با شرکت تعداد نمونه‌هایی از آن‌ها در یک آزمایش جهش‌زایی عملاً محدودیت‌هایی ایجاد می‌کند. جستجوی انواع به‌خصوصی از جهش یافته‌ها در بین یک میلیارد باکتری یا مخمر جهش یافته شده، مستلزم انجام یک آزمایش بزرگ خواهد بود. در مقام مقایسه، حد عملی غربال کردن موش برای یک جهش ویژه، حداکثر در حدود هزار حیوان امکان‌پذیر است.

مشکلات منطقی پیرامون شناسایی و مطالعه



مجموعه (کلکسیون) ایجاد شده از جهش‌یافته‌های موشی، که در حال حاضر موجود است، به‌طور تعجب‌آوری وسیع بوده و منبع ارزشمندی برای پژوهش‌های مداوم می‌باشد.

با وجود آن چه ذکر شد، حتی این موش‌های جهش‌یافته، به سختی به‌دست می‌آیند و کمبودها و پس‌گیری‌هایی دارند. به‌علاوه، مجموعه فعلی موش‌های جهش‌یافته، نمونه‌ای تصادفی از جهش‌های ژنوم موش نیست بلکه دارای تعداد بی‌تناسبی از جهش‌هایی است که منجر به ناهنجاری‌ها یا اختلالات فیزیولوژیک یا رفتاری قابل مشاهده می‌شوند. در نتیجه، در این مجموعه جهش‌های زیادی که روی رنگ بدن (پوست موش) اثر می‌گذارند، وجود دارند، در حالی که جهش‌هایی که مراحل اولیه رشد و تکوین بدن را تحت تاثیر قرار می‌دهند (به‌دلیل آن که اغلب منجر به مرگ غیرتشخیصی جنین می‌شوند)، کم می‌باشند.

علاوه بر آن چه ذکر شد، جداسازی ژن‌های مسؤول نواقص عمومی و واضح در موش جهش‌یافته کار بسیار دشواری است که اغلب، سال‌ها تلاش دسته‌جمعی و هماهنگ را می‌طلبد. پژوهشگران البته می‌توانند مراحل زیادی از پدیده‌های زیستی را، بدون پیدا کردن ژن‌های درگیر، شناسایی کنند. اما، بدون جداسازی این ژن‌ها، قادر نیستند که در سطح مولکولی پیشرفت حاصل کنند. به‌ویژه، قادر نیستند طبیعت پروتیین‌های رمزدهی شده توسط ژن‌های جهش‌یافته و هم‌چنین سلول‌هایی را که در

فرآیندهای زیستی تحقق می‌پذیرند. علاوه بر این، درک فرآیندهایی که تنها در موجودات پیچیده رخ می‌دهند، مانند به اوج رسیدن یک پاسخ ایمنی پیچیده، مستلزم آن است که تجارب در موجودات پیچیده دنبال و پی‌گیری شوند. بنا به این دلایل است که ژنتیک‌دان‌های علاقمند به مطالعه نحوه رشد و نمو و مراحل تکوینی پستانداران، طرز عمل اعصاب، پاسخ ایمنی و فیزیولوژی و بیماری، به مطالعه وسیع در موش پرداخته‌اند. از نقطه‌نظر علمای وراثت، موش به‌دلیل داشتن جثه کوچک، زاد و ولد زیاد و هم‌چنین به‌عنوان یک مشابه فوق‌العاده خوب برای فرآیندهای زیستی انسان، پستانداران ایده‌آل است.

از طرف دیگر، وسعت و دامنه دست‌کاری‌های ژنتیکی که می‌توان روی موش انجام داد، نسبت به عملیاتی که روی موجودات ساده‌تر امکان‌پذیر است، فوق‌العاده محدود می‌باشد. به‌طور مثال، به علت مشکلاتی که قبلاً شرح داده شد، استفاده از فنون کلاسیک روی موش‌ها ممکن نیست. برای شناسایی موشی که در وی جهش روی داده است و روی ژن‌های مربوط به برخی از فرآیندهای مورد نظر پژوهشگران حامل نقایصی است، متخصصین باید ۱۰،۰۰۰ تا ۱۰۰،۰۰۰ موش را به بهای گزاف، غربال کنند. در عوض، متخصصین ژنتیک موش، به‌طور تاریخی حیوانات جهش‌یافته‌ای را که به‌طور خودبه‌خودی در درون کلنی‌ها و گروه‌های موش‌ها ایجاد شده است، مطالعه نموده‌اند. در نتیجه مشاهدات دقیق و صبر و حوصله این پژوهشگران،



توسط ایجاد جهش‌های دقیق‌تر و محدودتری که تنها یکی از این نقش‌های چندگانه را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به‌دست آورد. در آینده‌ای نزدیک، ژنتیک‌دان‌ها خواهند توانست ژن‌ها را تحت کنترل یک کلید قرار دهند. این نوع کلیدها به پژوهشگران امکان خواهد داد که در موش و در خلال مراحل تکوینی و توسعه رویانی و پس از تولد، یک ژن را روشن یا خاموش نمایند. برای مثال، یک ژن فرضی ممکن است مسؤول تولید و عملکرد مناسب دسته‌ای از سلول‌های عصبی باشد. غیرفعال کردن چنین ژنی طبیعتاً باعث نبود این نورون‌ها در خلال شکل‌گیری مغز شده و مطالعه و ارزیابی فعالیت ژن در فرد بالغ را مانع می‌شود. با این وجود، چنانچه این ژن، تحت کنترل یک کلید قرار می‌گرفت، کلید می‌توانست در خلال مراحل تکوین و توسعه روشن نگهداشته شده و نورون‌ها نیز شکل گیرند، سپس با خاموش کردن کلید در فرد بالغ، ارزیابی عمل ژن در نورون‌های افراد بالغ، توسط پژوهشگران صورت می‌گرفت.

تکنولوژی نشانه‌گیری ژنی در خلال پانزده سال که از ظهور آن می‌گذرد، پیشرفت و تکامل یافته است. نویسنده مقاله حاضر در اواخر دهه ۱۹۷۰ با استفاده از سوزن‌های فوق‌العاده کوچک شیشه‌ای، تزریق مستقیم DNA به درون هسته‌های سلول‌های پستانداران را آزمایش می‌کرد. سوزن‌ها توسط دست‌ورزنده‌های پیش‌برنده هیدرولیکی (آبکافت) و به کمک یک میکروسکوپ قوی به هسته‌ها هدایت می‌شدند.

آن‌ها ژن‌ها فعال هستند، تعیین و شناسایی نمایند. هدف‌گیری ژنی به پژوهشگران فرصت می‌دهد که بر مشکلات ذکر شده در بالا فایق آیند. امروزه پژوهشگران، ژنی را که قصد تغییر آن را دارند، انتخاب می‌کنند. آن‌ها همچنین کنترل کامل روی نحوه جرح و تعدیل ژن دارند، بنابراین، برای سؤال‌های دقیقی که در مورد (عمل یا) اعمال ژن مطرح می‌کنند، جهش دلخواه را طراحی می‌کنند. معیار انتخاب این که چه ژنی تحت جهش قرار گیرد براساس دانش به‌دست آمده از پژوهش روی موش یا سایر گونه‌ها صورت گیرد. برای نمونه، امروزه جداسازی یک ردیف از ژن‌های فعال در موشی که مراحل تکوین شکل‌گیری قلب خود را می‌گذارند، نسبتاً ساده و مستقیم است. به‌دنبال آن، استفاده از روش نشانه‌گیری ژنی امکان تعیین نقش هر کدام از آن ژن‌ها را در مراحل توسعه و تکوین قلب فراهم می‌سازد. به‌عنوان مثال، دیگر می‌توان از وجود یک دسته از ژن‌هایی که درگیری آن‌ها در هدایت مسیرهای رشد و توسعه نورون‌ها در مگس سرکه ملانوگاستر شناخته شده می‌باشد، بهره گرفت و با استفاده از روش نشانه‌گیری ژنی از این امر که آیا این ژن‌ها در موش نیز عمل مشابهی را انجام می‌دهند یا خیر، اطمینان حاصل کرد.

یک روش ابتدایی اغلب شامل غیرفعال کردن یک ژن به منظور ارزیابی فقدان محصول آن در موجود زنده است. پیامدها ممکن است پیچیده بوده و مسیرهای متعددی را تحت تأثیر قرار دهد. بصیرت بیشتر در مورد عمل ژن را می‌توان



می‌گیرد که ردیف نوکلئوتیدی در نقاط پیوستگی تغییر نمی‌کند.

مشاهده غیرمنتظره بالا مؤید این مطلب بود که تمام سلول‌های موش و احتمالاً همه سلول‌های پستانداران، دستگاه و تشکیلات انجام نوترکیبی هم شناخت را داشتند. در همان زمان، دلیلی برای مظنون شدن به این که سلول‌های پیکری (سلول‌هایی که در تولیدمثل جنسی دخالت ندارند) نیز این تشکیلات را داشته باشند، وجود نداشت. به‌علاوه، نشان داده شده بود که این تشکیلات نسبتاً کارآمد است، زیرا پژوهشگران می‌توانستند با استفاده از فن تزریق میکرو بیش از ۱۰۰ مولکول DNA با ردیف یکسان را به کروموزوم‌های سلول تزریق کنند. سلول همه آن‌ها را در یک جهت به هم متصل می‌کرد. با این مشاهدات نویسنده مقاله بلافاصله متوجه این نکته شد که اگر امکان مهار این تشکیلات بود، به نحوی که بتوان بین مولکول DNA ای که مورد نظر بوده و قصد ادغام آن در کروموزوم سلول هست با ردیف DNA همانند آن در کروموزوم سلول، نوترکیبی هم شناخت برقرار کرد، در آن صورت پژوهشگران را به دوباره‌نویسی دستورالعمل براساس تمایل و اراده آن‌ها، قادر می‌ساخت.

در حالی که پژوهشگران از طرح چنین احتمالی هیجان زده شده بودند. در ۱۹۸۰ نویسنده مقاله با ارایه طرحی پژوهشی از دولت متبوع خود درخواست اعتبار کرد تا امکان تحقق نشانه‌گیری ژنی را آزمایش کند. متأسفانه، دانشمندانی که

بازدهی این روش فوق‌العاده بود. به این معنی که از هر سه یا پنج سلول، DNA را در یک شکل فعال دریافت می‌کرد و به تقسیم شدن و انتقال DNA به سلول‌های دختر خود نیز ادامه می‌داد. هنگامی که نویسنده این مقاله سرنوشت مولکول‌های DNA تزریق شده به هسته در سلول‌ها را دنبال کرد، پدیده تعجب‌آوری توجه وی را به خود جلب نمود. گرچه مولکول‌های DNA تازه وارد شده به‌طور تصادفی به یکی از کروموزوم‌های سلول گیرنده ادغام (وارد) شده بود، بیش از یک مولکول و همگی با جهت‌گیری یکسان می‌توانست در آن جایگاه ادغام گردد. همان‌طور که در هر زبان خواندن یا نوشتن کلمات، جهت‌دار هستند (به‌طور مثال، در انگلیسی کلمات از چپ به راست خوانده می‌شود)، مولکول‌های DNA نیز چنین هستند. ظاهراً قبل از این که (کروموزوم‌های) سلول‌ها ادغام تصادفی انجام دهند، نوعی مکانیسم در هسته سلول تقریباً همه مولکول‌های DNA را در یک جهت به هم دوخته و اتصال می‌دهد.

پژوهشگران در ادامه کار نشان دادند که سلول‌ها برای ایجاد این‌گونه پیوستگی از فرآیندی به نام نوترکیبی هم شناخت (یا هم‌ساخت) استفاده می‌کنند. نوترکیبی هم شناخت تنها در روی مولکول‌های DNA که ردیف نوکلئوتیدی یکسان دارند، انجام می‌گیرد. این مولکول‌ها پهلوی به پهلوی یکدیگر قرار می‌گیرند. سپس هر دو مولکول بریده شده و در انتهای بریده شده به هم متصل می‌گردند. این اتصال با چنان دقتی صورت



ردیف نوکلئوتیدی ژن تغییر داده می‌شود. ژن تغییر یافته، ناقل نشانه‌گیری نامیده می‌شود.

ناقل نشانه‌گیری، توسط راه‌های متفاوت به داخل سلول‌های زنده وارد می‌شود. این ناقل در درون هسته سلول، با پروتئین‌های تشکیل‌دهنده تشکیلات سلولی برای نوترکیبی هم شناخت، یک کمپلکس تشکیل می‌دهد. به کمک این پروتئین‌ها، ناقل نشانه‌گیری به منظور یافتن هم‌تا (هدف) خود، تمام ردیف‌های ژنوم را جستجو می‌کند. چنانچه ناقل نشانه‌گیری واقعاً موفق شود که هم‌تای خود را بیابد، کنار آن ژن قرار گرفته و جایگزین آن می‌شود. متأسفانه، این جایگزینی هدف‌گیری شده تنها در بخش کوچکی از سلول‌های تیمار شده رخ می‌دهد. زیرا ناقل نشانه‌گیری اغلب مواقع به‌طور تصادفی در جایگاه‌های نامربوط وارد شده و یا هرگز ادغام نمی‌شود. بنابراین، بررسی سلول‌ها به‌منظور شناسایی سلول‌هایی که هدف‌گیری در آن‌ها موفقیت‌آمیز بوده است، امری ضروری است. به‌طور تقریبی از هر یک میلیون سلول تیمار شده، تنها یک سلول واحد ژن جایگزینی هدف‌گیری شده مورد نظر می‌باشد.

برای تسهیل هرچه بیشتر جستجو برای چنین سلولی، پژوهشگران از دو «نشانگر قابل انتخاب» که از ابتدا به داخل ناقل هدف‌گیری وارد شده است، استفاده می‌کنند. گنجاندن یک نشانگر قابل انتخاب «مثبت» باعث تحریک بقا و رشد سلول‌هایی می‌شود که ناقل هدف‌گیری در آن‌ها، یا در جایگاه هدف، یا در محل‌های تصادفی در

پروژه پژوهشی پیشنهادی او را ارزیابی کردند، آن را نپذیرفتند، زیرا در نظر آن‌ها احتمال این که یک ردیف DNA تازه وارد بتواند ردیف مشابه خود را در درون ۱۰۰۰ جلد از دستور کار ژنتیکی پیدا کند، فوق‌العاده ناچیز بود.

علی‌رغم عدم پذیرش طرح مورد اشاره، مؤلف مقاله حاضر تصمیم گرفت با استفاده از اعتباراتی که از طرح پژوهشی دیگری دریافت می‌کرد، به کار در این زمینه ادامه دهد. این تصمیم البته نوعی خطر و قمار به حساب می‌آمد زیرا اگر تجارب شکست می‌خوردند، در هنگام تمدید اعتبار این پروژه، اطلاعات معنی‌دار بسیار کمی برای ارایه کردن در دست می‌بود. اما خوشبختانه، آزمایش‌ها موفقیت‌آمیز بودند. در سال ۱۹۸۴، وقتی که پژوهشگران مورد بحث برای ادامه دادن پژوهش درخواست اعتبار کردند، مدارک و شواهد کافی برای اثبات این که نشانه‌گیری ژنی در سلول‌ها واقعاً امکان‌پذیر است، در دست داشتند. شایان ذکر است که تعداد زیادی از همان دانشمندی که طرح پژوهشی اولیه را ارزیابی کرده و به باد انتقاد گرفته بودند، این بار علاقه نشان دادند. نقد طرح جدید با این جمله شروع می‌شد، «از این که به نصایح و توصیه‌های ما عمل نکردید، خرسندیم».

در سلول‌ها نشانه‌گیری ژنی چگونه انجام می‌شود؟ اولین مرحله، کلون کردن ژن مورد نظر و تکثیر آن در باکتری است. این روش منبع خالصی از DNA واحد ژن مورد نظر را فراهم می‌کند. سپس، در یک لوله آزمایش و براساس هدف آزمایش،



ادغام ناقل DNA شکست خورده‌اند، می‌کشد اما به سلول‌هایی که یا به‌صورت تصادفی یا در محل هدف خود، ژن مورد نظر را دریافت کرده باشند، اجازه بقا و رشد می‌دهد. در عین حال، گانسیکلوویر، هر سلولی را که حاوی ژن tk می‌باشد و به‌طور عمده آن‌هایی را که حاوی ادغام تصادفی هستند، می‌کشد. در پایان، در واقع تنها سلول‌هایی باقی می‌مانند که ادغام هدف‌گیری شده را دارا باشند (سلول‌های حاوی ژن Neo<sup>2</sup> «قابل انتخاب مثبت» و فاقد ژن tk «قابل انتخاب منفی»).

تا سال ۱۹۸۴، نویسنده مقاله و همکارانش نشان داده بودند که در سلول‌های کشته شده موش، مورد هدف قرار دادن ژن‌های ویژه امکان‌پذیر است. به‌دنبال آن به‌منظور تغییر ژنوم موش زنده، تکنولوژی خود را گسترده‌تر کردند. برای نیل به این هدف، آنان از سلول‌های مخصوصی که در سال ۱۹۸۱ توسط ماتیوکافمن و مارتین ایوانز از دانشگاه کمبریج تولید شده بودند، استفاده کردند. این سلول‌ها، سلول‌های بنیادی (پایه‌ای) مغز استخوان مشتق از جنین (یا به اختصار ES) هستند که از یک جنین نارس موش به‌دست می‌آیند و می‌توانند در ظروف کشت به‌طور نامحدودی کشت شوند. به‌علاوه، این سلول‌ها، چندتوانی می‌باشند، یعنی قادر هستند همه نوع سلولی را ایجاد نمایند. به‌طور خلاصه، با استفاده از روشی که قبلاً شرح داده شد، این پژوهشگران سلول‌های ES ای تولید کردند که در یک نسخه از ژنی انتخاب شده، حامل یک جهش هدف‌دار شده بودند. سپس،

درون ژنوم، وارد شده است. گنجاندن نشانگر قابل انتخاب «منفی» به از بین بردن و حذف اکثر سلول‌هایی که ناقل هدف‌گیری در آن‌ها در یک محل تصادفی ادغام شده است، کمک می‌کند.

محل نشانگر مثبت که معمولاً ژن مقاومت به نئومایسین (Neo<sup>2</sup>) است، به نحوی تعیین می‌شود که توسط DNA ای که در ژن هدف نیز وجود دارد، در میان قرار می‌گیرد. نشانگر منفی، که به‌طور معمول ژن تیمیدین کیناز (tk) مربوط به یک ویروس تبخال است، به انتهای ناقل نشانه‌گیری متصل می‌شود. هنگام رخداد نوترکیبی هم‌شناخت، قطعات تغییر نیافته ژن کلون شده، همراه با ژن Neo<sup>2</sup> ساندریج شده بین آن‌ها، جایگزین ردیف هدف در کروموزوم می‌شود. اما ژن tk که در بیرون منطقه ردیف‌های هم‌تا قرار دارد، وارد کروموزوم نشده و توسط سلول تخریب می‌گردد. برعکس، وقتی سلول‌ها به صورت تصادفی ناقل هدف‌گیری را در خود وارد نمایند. کل ناقل را به همراه ژن tk به DNA دوخته و متصل می‌کنند. در شرایطی که هیچ ادغامی صورت نگیرد، ناقل و هر دو نشانگر آن ناپدید می‌شوند.

برای تشخیص و شناسایی دو نتیجه متفاوت تشریح شده در بالا، آزمایش مستقیم DNA لازم نیست. در عوض، می‌توان سلول‌ها را در یک محیط حاوی دو دارو، یکی مشابه نیومایسین به نام G418 و دیگری داروی ضد تبخال، گانسیکلوویر، رشد داد. G418 سلول‌هایی را که در کروموزوم خود فاقد ژن محافظ Neo<sup>2</sup> هستند یعنی سلول‌هایی که در



گونه موشی که سلول‌های ES از آن‌ها گرفته شده است فرق داشته باشد.

سلول‌های بنیادی مغز استخوان از یک موش قهوه‌ای حامل دو نسخه از ژن آگوتی گرفته شده‌اند. این ژن حتی وقتی که تنها یک نسخه از آن حضور دارد باعث ایجاد رنگ قهوه‌ای می‌شود زیرا در پیاز مو موجب قرار گرفتن رنگدانه‌های زرد در نزدیک رنگدانه‌های سیاه می‌شود (تولید خود رنگدانه‌ها تحت کنترل ژن‌های دیگر می‌باشد). از این رو پژوهشگران معمولاً بلاستوسیسست‌هایی انتخاب می‌کنند که به‌طور طبیعی به موش سیاه تبدیل می‌شوند. رنگ پوست در موش وقتی سیاه می‌شود که ژن آگوتی به ارث برده شده متعلق به هر دو والد، معیوب بوده باشد. سپس آنان اجازه می‌دهند که جنین‌های حاوی سلول‌های ES تغییر یافته، در یک مادر نایب، یا جانشین به جنین کامل تبدیل گردند.

اگر همه چیز درست پیش برود، در طول این زمان، سلول‌های ES تغییر یافته پیاپی تولیدمثل کرده و نسخه‌های کاملی از همه ژن‌ها را به سلول‌های دختر خود منتقل می‌کنند. این سلول‌ها با سلول‌های جنین آمیخته شده و در تشکیل اکثر بافت‌های موش سهمی را به خود اختصاص می‌دهند. در نتیجه، موش‌های تازه متولد شده کای‌مرا یا دورگه می‌باشند (توضیح مترجمین: کای‌مرا موجودی دارای مولکول DNA نوترکیب است که از قطعات DNA بیش از یک ارگانسیم تشکیل شده است. این نام‌گذاری مبتنی

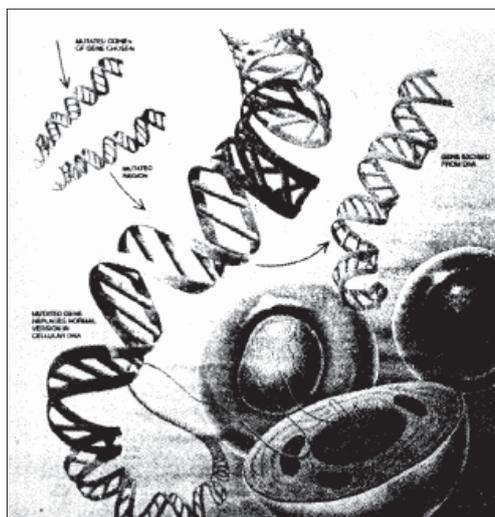
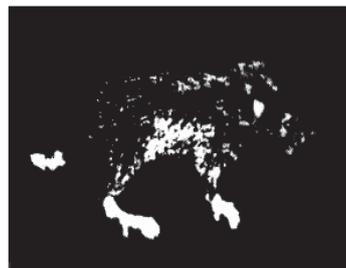
سلول‌های ES را در جنین‌های نارس موش قرار داده و اجازه دادند تا جنین به رشد کامل برسد. برخی از موش‌های حاصله، هنگام بلوغ، اسپرمی تولید کردند که از سلول‌های ES مشتق شده‌اند. با جفت‌گیری این موش‌ها با موش‌های طبیعی، این پژوهشگران موش‌هایی ایجاد کردند که از نظر جهش ناخالص هستند، بدین معنی که در یکی از دو نسخه ژن موجود در هر سلول، واجد جهش هستند.

اکثریت موش‌های ناخالص، سالم هستند زیرا دومین نسخه از ژن آن‌ها که صدمه ندیده است به‌درستی عمل می‌کند. اما، آمیزش این موش‌های ناخالص با برادرها یا خواهرهایی که همان نوع جهش را دارند، موش‌های خالص تولید می‌کنند: حیواناتی که جهش مورد نظر را در هر دو نسخه از ژن خود حمل می‌کنند. این نوع حیوانات ناهنجاری‌هایی نشان می‌دهند که اعمال طبیعی ژن هدف را در تمام بافت‌ها نشان می‌دهد.

البته خلاصه نمودن (نظری) روش به مراتب آسان‌تر از عمل به آن می‌باشد. در عمل، پژوهشگران با تزریق سلول‌های ES تغییر یافته خود به جنین مرحله بلاستوسیسست که هنوز به رحم مادر متصل نشده است، کار را شروع می‌کنند. از آنجایی که برای نشان دادن این که مراحل عملیات برابر برنامه پیش می‌رود یا خیر، به فنوتیپ رنگ پوست وابسته هستند، بنابراین، بلاستوسیسست‌هایی انتخاب می‌کنند که طبیعتاً به بچه موش‌هایی تبدیل خواهند شد که رنگ پوست آن‌ها با رنگ پوست بچه موش‌های تولید شده از



جهش نشانه‌گیری شده می‌تواند در یک ژن سلولی انتخاب شده. از راه وارد ساختن نسخه‌های جهش‌یافته ژن (نوارهای سبز و طلایی در طرف چپ) به داخل سلول‌ها و جانشین کردن یک نسخه به جای نسخه ژن اولیه سالم (قطعه طلایی در طرف راست) در روی کروموزوم، تولید شود. چنین سلول‌هایی تغییر داده شده، پژوهشگران را در ایجاد موش‌های حامل جهش‌های ژنتیکی ویژه کمک می‌کنند. مشاهده یک دم مارپیچی همراه با اختلال تعادل و شنوایی در یکی از موش‌های تغییر یافته (شکل روبه‌رو) منجر به این کشف شد که ژن معیوب، یعنی *int-2*، در تکوین دم و گوش میانی موش دخالت دارد.



به دلیل نداشتن ژن‌های آگوتی فعال، پوست کاملاً سیاه خواهند داشت.

طبیعتاً، با مشاهده ظاهر موش‌ها نمی‌توان به ایجاد سلول‌های جنسی توسط سلول‌های ES پی برد و می‌دانیم که سلول‌های جنسی وسیله انتقال جهش مورد هدف به نسل‌های آینده هستند. فهم این مطلب مستلزم تولید موش‌های ناخالص است که دارای یک نسخه از جهش در همه سلول‌های

بر نام جانوری اسطوره‌ای است): این موش‌ها از سلول‌هایی منشاء می‌گیرند که هم از سلول‌های ES بیگانه و هم از جنین اولیه تشکیل شده‌اند و دارای DNA متعلق به هر دو نوع سلولی هستند. با مشاهده باریکه‌ها یا نوارهای پهن قهوه‌ای در پوست سیاه این موش‌ها، شناسایی موش‌های دورگه به آسانی امکان‌پذیر است. موش‌هایی که در آن‌ها هیچ سلول مشتق شده از ES وجود نداشته باشد،



می‌توان جهش مورد هدف را در آن شناسایی کرد: ۱/۴ فرزند حاصل از آمیزش بین خواهرها و برادرهای ناخالص، دو نسخه معیوب از ژن مورد مطالعه را خواهند داشت. شناسایی افراد خالص به دست آمده، دوباره با آزمون مستقیم DNA آنها صورت می‌گیرد و به‌طور منطقی این افراد بایستی دو نسخه از جهش مورد هدف را دارا باشند. پس از آن، برای شناسایی هر نوع ناهنجاری آناتومیکی، فیزیولوژیکی و رفتاری در این موش‌ها، بررسی‌های دقیق صورت می‌گیرد. روشن است که هر یافته‌ای در این زمینه‌ها می‌تواند شواهد و مدارکی در مورد ژن گسیخته شده ارائه دهد. لازم به ذکر است که مجموع عملیات مربوط به کلون‌سازی ژن تا موش حامل جهش مورد هدف، حدود یک سال طول می‌کشد. روش نشانه‌گیری ژنی در موش، امروزه در آزمایشگاه‌های سراسر جهان برای مطالعه انواع مختلف مسایل زیست‌شناختی استفاده می‌شود. از سال ۱۹۸۹، بیش از ۲۵۰ نمونه موش حامل نواقص انتخاب شده ژنتیکی، تولید شده‌اند. نمونه‌هایی از یافته‌های در حال ظهور، بصیرت‌هایی را که این حیوانات می‌توانند ارائه دهند، نشان می‌دهد.

خود می‌باشند. برای تولید چنین حیواناتی، بین موش نر دورگه و ماده سیاه پوست که فاقد ژن آگوتی است، آمیزش صورت می‌گیرد. در نتیجه چنانچه اسپرمی که تخمک را بارور کرده است از سلول‌های ES مشتق شده باشد، به دلیل آن که همه این‌گونه اسپرم‌ها واجد ژن آگوتی هستند، رنگ پوست نوزاد حاصله قهوه‌ای خواهد بود و چنانچه اسپرم بارورکننده تخمک از سلول‌های بلاستوسیست اولیه مشتق شده باشد، چون این سلول‌ها فاقد ژن‌های آگوتی فعال هستند، طبیعتاً رنگ پوست نوزاد حاصله سیاه خواهد بود.

بنابراین، مشاهده نوزادان موش قهوه‌ای رنگ بیانگر آن است که ژن‌های حمل شده توسط سلول‌های ES از طریق اسپرم راه خود را برای انتقال به نسل‌های بعدی پیدا کرده‌اند. سپس، به‌منظور تولید موش‌های واجد دو نسخه جهش یافته (معیوب) از ژن هدف، می‌توان بین خواهرها و برادرهایی ناخالص آمیزش برقرار کرد اما قبل از این اقدام باید تشخیص داد که کدام یک از نوزادان قهوه‌ای رنگ، نسخه‌ای از ژن جهش یافته را حمل می‌کند. با آزمون مستقیم DNA،





اجتماعی  
دکتر مجتبی سرکندی

## پزشکی



## ادبیات

پسر آپولو و بزرگ‌ترین پزشک (Aesculapius) افسانه‌ای یونان تعلیم داد. اسکلاپیوس در نزدیکی آتن متولد شده بود و دو دایه عجیب، بز و سگ، از او مواظبت می‌کرده‌اند. اسکلاپیوس در معالجه بیماران، معجزات زیادی کرد تا حدی که هادس (Hades) خدای جهنم و مردگان به وحشت می‌افتد که مبادا اسکلاپیوس مرگ را از بین ببرد، به همین علت پیش زئوس از وی شکایت می‌کند و زئوس با فرستادن صاعقه‌ای، طیب بزرگ را هلاک می‌نماید. هیژیا (Hygeia) الهه تندرستی و پاناسه (Pana-cea) رب‌النوع شفا، دختران اسکلاپیوس بودند. این طیب بزرگ دو پسر به نام‌های پودالاریوس (Podalarius) و ماکائون (Machaon) داشت که پزشکان افسانه‌ای یونان بودند.

هومر، کهن‌ترین و نامدارترین حماسه‌سرای جهان، در قرن نهم پیش از میلاد در یونان می‌زیسته است، مردم هفت شهر یونان قدیم وی را از افتخارات سرزمین خویش دانسته‌اند. درباره زندگی او روایات گوناگون بسیار است، ولی بنا بر آنچه از رایج‌ترین روایات برمی‌آید، هومر شاعری

یونانی‌ها در زندگی خود، تحت تأثیر عقاید مذهبی بودند و اعتقاد داشتند، خدایانی که در کوه المپ (Olympus) ساکن هستند، گاه‌گاهی به زمین آمده و در کارهای بشری شرکت می‌کنند. یکی از این خدایان آپولو (Apollo) خداوند موزیک و شفا بود که در جزیره دلوس (Delos) متولد شد. پدرش (زیوس) دلوس را از دریا بیرون کشید تا مقر حکومتی آپولو گردد، در زمان طفولیت او را به دلفی (Delphi) بردند. یونانیان عقیده داشتند که دلفی مرکز جهان است. آپولو در حالی که هنوز طفلی بود، ماری را گرفت و کشت، بعداً در این محل، معبدی برای ستایش او بنا کردند.

بنابر روایت‌های مختلف، آپولو پزشکی را به خیرون (Chiron) که یک سانتور (Centaur) بود، یاد داد (سانتور یا قنطریوس موجودی است که سر، تنه و بازوان آن‌ها مثل انسان و بقیه بدن‌شان به شکل اسب می‌باشد) و خیرون پزشکی را به جاسون قهرمان، آشیل جنگجو و اسکلاپیوس



برادر او (آگامنون) که از دیدن پهلوی شکافته و «از دیدن خونی که از زخم می‌ریخت به خود لرزید» با این حال منلاس که در می‌یابد همه پیکان بر بدنش فرو نرفته است «دلش آرام گرفت». آگامنون که از مرگ برادر سخت در وحشت است چنین می‌گوید: «ای منلاس، اگر تو به پایان فرمانروایی خویش رسیده باشی، اگر تو بمیری، مرگ تو برای من بسیار دردناک خواهد بود، من با ننگ به آرگوس (Argos) باز خواهیم گشت».

منلاس پاسخ می‌دهد: «ترس را از خود بران و هراس را در میان لشکریان میفکن، تیر دل شکاف، زخم جانگاهی به من نزده است.»

آگامنون گفت: «ای منلاس گرامی کاش خدایان امید تو را برآورند، پسر اسکلاپیوس زخم تو را درمان خواهد کرد و دارویی را که دردهای جان آزار را بهبود خواهد داد بر آن خواهد نهاد.» و رو به پیک خود می‌گوید: «بشتاب و ماکائون دانا پسر اسکلاپیوس را اینجا بیاور.»

پیک می‌رود، ماکائون را می‌یابد و به بالین منلاس می‌آورد، «همان دم ماکائون تیر را از کمر شمشیر بیرون کشید، چون آن را برآورد لبه‌های برابر هم و تیز این سلاح خم برداشتند. پس از آن که زخمی را که تیر دل‌آزار فراهم کرده بود نگریست و خون آن را مکید\*. با دستی کارآزموده مرهمی سازگار را که پدرش اسکلاپیوس پیش از این از خیرون که مهرپرورده او بود، گرفته بود بر روی آن ریخت.» در سرود یازدهم، این خود ماکائون است که به هنگام نبرد با پاریس (رباینده هلن) با تیر سه شاخه

نابینا و تهی‌دست بوده که آواره و سرگردان از شهری به شهری می‌رفته و شعر می‌سروده است. از آثار او دو منظومه بزرگ حماسی به نام «ایلیاد» و «ادیسه» (Iliad and Odyssey) به یادگار مانده است که از گرانبه‌ترین آثار ادبی جهان به‌شمار می‌رود. هومر در قصاید حماسی خود به طب عملی اشاره می‌کند، از استعمال گیاهان دارویی و بستن زخم‌ها نام می‌برد و در جاهای متعددی از معالجات طبی و جراحی سخن می‌گوید، گرچه این اعمال طبی هم متأثر از عقاید مذهبی هستند. او در ایلیاد و ادیسه به کرات از دو پسر اسکلاپیوس یاد می‌کند.

## ●● بقراط خوشش می‌آمد از شغل خود به‌عنوان حرفه یاد کند و به جای پزشکی، پیشه پزشکی می‌گفت. ●●

هومر در ایلیاد (سرود چهارم) چنین می‌گوید: «ای منلاس (برادر آگامنون پادشاه لاسدمون) خدایان نیک‌بخت تو را درین دم فراموش نکردند و آتنه نخستین الهه‌ای بود که پاسبان جان تو شد. وی در پیش تو ایستاد، تیر را باز گرداند، هم‌چنان که مادری گزنده بالرداری را از پسرش که در خواب شیرینی فرو رفته است دور می‌کند». اما علی‌رغم تمام این مسایل تیر که جوشن را سوراخ کرده و «چون روزنی در میان این ورقه باز کرد به پوست تن رسید و همان دم خون از زخم روان شد، مانند رنگی ارغوانی که زنی از مردم مئونی (Meonie) یا کاری (Carie) پاره عاج را بدان گلگون کند.» و



خود در کارزار است.»  
 پاتروکل تیر تیز و جان ستان را با دشنه خود بریده، خون زخم را با آبی نیم گرم شست، ریشه تلخی را که با دست خود له می‌کرد و می‌بایست درد را فرو نشانند بر روی آن گذاشت. زخم خشک شد، خون دیگر روان نشد و درد فرونشست. بنا بر نوشته‌های هومر ضماد شفابخش زخم‌ها از شراب، پیاز، پنیر رنده شده بز و آرد درست می‌شد. در مورد مواد مخدر نیز در اشعار شاعر بزرگ اشاراتی رفته است، به‌عنوان مثال به هلن (Helen) (دختر زئوس) چنین می‌گوید: «اکنون دارویی در شراب بیفکن تا آن را بنوشند، دارویی که تمام رنج‌ها و غم‌ها را رفع می‌کند و خشم‌ها را تسکین می‌دهد و باعث فراموشی کلیه بدبختی‌ها می‌شود.»

اسکلپیاها (Asklepieia) معبدهایی بودند که در آن‌ها مراسم طبی اسکلاپیوس اجرا می‌شد. روش معالجه عبارت از معجزه‌ای بود که در موقع خواب بیمار انجام می‌شد و بدین جهت آن خواب را خواب معبد می‌نامیدند. غالباً این معابد را در دامنه‌های کوه که مشرف به دریا بود و منظره زیبایی داشت، بنا می‌کردند و در نزدیکی آن‌ها چشمه‌های آب زلال جاری بود و گاهی در داخل معبد، حمام آب معدنی نیز وجود داشت.

طبیعی است که مریض ناراحت با ورود به این محیط زیبا و آرام و با علاقه‌ای که کاهنان معبد به او نشان می‌دادند، قسمت اعظم دردهایش را فراموش می‌کرد، مریض بعد از تقدیم هدایای خود به خدایان، غسل می‌کرد و شب را در این معبد

زخمی می‌شود و ایدومند (پسر دوکالیون سالار مردم افریطس) رو به نستور (پادشاه پیلوس و پسر نله) کرده و می‌گوید: «ای پسر نله، ای کسی که مردم آخایی به تو سرفرازند، بشتاب، بر گردونه خود سوار شو، باید که ماکائون هم در کنار تو و در آن جای بگیرد و شتابان او را به سوی سراپرده‌های ما ببر، پسر اسکلاپیوس، که در بردن تیرها و ریختن بلسانی سازگار بر زخم‌ها زبردست است، تنها با شماره بسیار از جنگاوران برابر است.»

## ●● اولین جمله از کلمات قصار بقراط این است: زندگی کوتاه است و فن جاویدان، فرصت زودگذر، تجربه فریبنده و قضاوت درباره اشیا شکل. ●●

در سرود یازدهم پاتروکل (گرامی‌ترین دوست آشیل پهلوان نام‌دار یونانی) نزد اوریبیل (پسر ادمون از سران تسالی) که زخم برداشته می‌رود. اوریبیل از درد می‌نالند و می‌گوید: «مهر بورز و جان مرا رها کن، چون مرا بسراپرده‌ام ببری این تیر را بیرون کش. زخم مرا با آبی نیم گرم بشوی و روی زخم را مرهم ملایم بگذار، یعنی از آن گیاهانی که تو از آشیل یادگرفته‌ای و او آن‌ها را از سانتور عاقل یعنی خیرون آموخته است. از دو تن که در میان ما بدین کار ورزیده‌اند، ماکائون زخم برداشته، خود چشم به راه یآوری چیره دستیست، نزدیکی کشتی‌ها خود خفته است و پودالاریوس هنوز پیشاپیش لشکریان

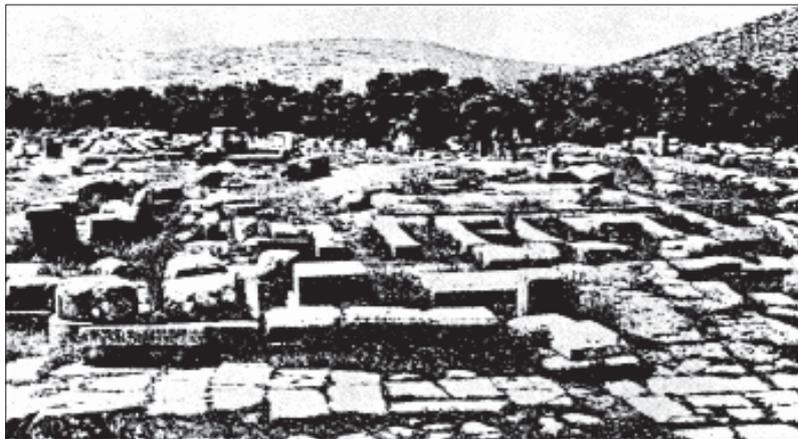


اغلب یونانیان اعتقاد داشتند که بیشتر کارهای دارندگان این معابد شعیده بازی و حقه بازی است. اگر نخواهیم صراحتاً این حرف را بپذیریم بایستی گفت در حقیقت اولین استفاده کنندگان از پلاسبو (دارونما) و اثر تلقینی یا روانی دارو دارندگان این معابد بودند. لازم به ذکر است که طب قدیم بسیاری از اقوام، دربرگیرنده روش‌ها و سنت‌های زیادی است که شاید بسیاری از آن‌ها نقش روانی داشته‌اند. به هر جهت یکی از ادیبان بزرگ یونان یعنی آریستوفان (Aristophanes)، کمدی‌نویس بزرگ یونان نمایش‌نامه‌ای به نام پلوتوس (Plutus) نوشت که افکار مردم آن کشور را منعکس می‌کند.

در این نمایش‌نامه می‌خوانیم که پلوتوس، خدای کور، برای معالجه در یکی از این معابد خوابیده تا چشمانش بینا گردد.

می‌خوابید. بعد از آن که مریض به خواب می‌رفت، مار مقدس شفابخش ظاهر می‌شد و پلک‌های چشم او را می‌لیسید. آن گاه بیمار، اسکلاپیوس را می‌دید و یا صدای او را می‌شنید که به بیمار دستورات لازم را می‌دهد. فردای آن شب، مریض خود را خیلی بهتر احساس می‌کرد و با خواندن لوحه‌هایی از اخبار بیماران و دردمندان شفایافته اطمینانش به آینده بیشتر می‌شد.

در اوایل چنین تصور می‌کردند که شفای مریض نتیجه معجزه‌ای است که در یک شب انجام می‌گردد ولی کم‌کم دریافتند برای معالجه لازم است که مریض مدت بیشتری در معبد بماند و در این مدت، بیمار حمام‌های مخصوص می‌کرد و ورزش‌های مختلفی انجام می‌داد و از سایر وسایل معالجه نیز استفاده می‌نمود. این معابد، مثل آسایشگاه‌های مدرن امروزی بودند.



تصویر ۱ نمایی از خرابه‌های یک اسکلیپیا



زیر آن صفحه مرمری دیده می‌شود که روی آن سوگندنامه بقراط حک شده و گویا در زیر این چنار، بقراط به شاگردان خود درس می‌داده است. هم‌چنین عقیده دارند غسل زنبورانی که در اطراف قبر بقراط پرواز می‌کنند، خاصیت دارویی دارد و شفابخش است. عیب عمده طب یونانی قبل از بقراط این بود که پزشکان عوض توجه به آثار عملی مرض در اطراف علت آن فلسفه‌بافی می‌کردند و نظریه‌های عجیب



تصویر ۲ مجسمه بقراط در زادگاهش

## ۹۹ تعبیر «صورت بقراطی» یعنی خصوصیات سیمای مریضی که مشرف به موت است. اکنون جزء تعبیرات عادی پزشکی است. ۶۶

غلام پلوتوس که خوابش نمی‌برد، کاهن را می‌بیند که از محرابی به محراب دیگر می‌رود و هدایای مردم به خدایان را جمع کرده، در کیسه‌اش می‌گذارد. بعد غلام، اسکلاپیوس را می‌بیند که با یک تنزیب چشم‌های پلوتوس را خشک می‌کند، سپس دخترش پاناسه‌آ، آن‌ها را با یک باند سرخ رنگ می‌بندد. در این موقع، اسکلاپیوس سوتی می‌زند و دو مار بزرگ ظاهر می‌شوند، پلک‌های پلوتوس در زیر باند سرخ را می‌لیسند و بدین‌گونه، معالج تمام می‌شود.

### ■ پدر طب

#### □ بقراط

در جزیره کوس متولد شد و بیش از بیست قرن است که تمامی اطباء او را می‌شناسند و نام وی را با تکریم و احترام یاد می‌کنند. پدر بقراط، هراکلیدس (Heracleides) نام داشت که می‌گفتند از اولاد صحیح‌النسب اسکلاپیوس بوده و مادر بقراط هم نسب عالی داشت و احتمالاً اجداد او از فرزندان هرکول (Hercules) قهرمان بزرگ یونان بودند اما بقراط برای اشتهار احتیاج به شجره افسانه‌ای ندارد زیرا وی پزشک مهم جهان و پیشوای همه اطباء است و لقب پدر طب به او داده‌اند. در قصبه کوس یک چنار شرقی خیلی کهن سال موجود است، در



می‌گفت. مجموعه کلمات قصار بقراط موجود است و اولین جمله آن این است: «زندگی کوتاه است و فن جاویدان، فرصت زودگذر، تجربه فریبنده و قضاوت درباره اشیاء مشکل».

تعبیر «صورت بقراطی» یعنی خصوصیات سیمای مریضی که مشرف به موت است، اکنون جزء تعبیرات عادی پزشکی است. بقراط چنین می‌گوید: «با مشاهده بینی تیز، چشمان گرد، گونه‌های فرو رفته، گوش‌های سرد و منقبض که لاله‌هایشان به خارج برگشته‌اند، پوست پیشانی سفت و خشک و کشیده و رنگ صورت پریده یا تیره، به رنگ سرب یا سبز، اگر در این حالت علتی مثل بی‌خوابی یا اسهال وجود نداشته باشد و علائم ثابت بوده و رو به کاهش نروند، بدان که مرگ خیلی نزدیک شده است.»

شکسپیر به صورت بقراطی آشنایی کامل داشته است و در مرگ فالستاف (Falstaff) که قسمتی از نمایش نامه هانری پنجم است، چنین می‌گوید: «وقتی که من او را دیدم، شمد را مچاله و با گل‌ها بازی می‌کرد و تبسم می‌نمود، وقتی دیدم بینی او مثل نوک قلم تیز شده، هذیان می‌گوید و خودش را در چمن زار سبز تصور می‌کند، دانستم که به زودی این جهان را ترک خواهد گفت.»

**دکتر مجتبی سرکندی**

زیرنویس

\*. مکیدن زخم برای بند آوردن خون مدت‌ها معمول بوده است.

و غریبی را جعل می‌کردند. بقراط عقیده کاملاً مخالفی داشت. او و پیروانش می‌گفتند که ارواح خبیثه، سحر و جادو کوچک‌ترین اثری روی مریض و مریض ندارند و معتقد بودند که باید مریض را کاملاً تحت معاینه قرار داد و به علائم مرض توجه کامل نمود. در نظر آن‌ها علائم مرض از قبیل تب، سرفه، درد و ... عکس‌العمل بدن در مقابل مرض است و باید طبیب سعی کند که مرض به درستی تشخیص دهد و به سیر مرض توجه کامل نماید. بقراط خوشش می‌آمد از شغل خود به‌عنوان حرفه یاد کند و به جای علم پزشکی، پیشه پزشکی



**تصویر ۳** ترجمه عبارات یونانی از بالا به پایین چنین است: زندگی کوتاه، فن جاویدان و قضاوت مشکل



دکتر محمد حسینی



## آیا مسأله دارو حل شدنی است؟

۴- عدم قیمت‌گذاری مناسب دارو و تغییرات ادواری در قیمت

۵- مصرف بی‌رویه دارو

۶- مشخص نبودن فرهنگ نسخه‌نویسی توسط همکاران پزشکی

با نظرخواهی از مسؤولان واردکننده دارو به این نتیجه می‌رسیم که به لحاظ رشد جمعیت از یک طرف و کاهش برابری دلار با دیگر ارزها از طرف دیگر، طبیعتاً بودجه دلاری اختصاصی برای وارد نمودن دارو نیز باید به شیوه‌ای متناسب افزایش یابد. مسأله مهم دیگر اقدام به موقع از طرف مسؤولان دارویی کشور جهت تهیه پروفارما و رساندن آن به بانک مرکزی جهت گشایش اعتبار می‌باشد. در چند سال گذشته متأسفانه به دلیل برخی مشکلات، ظاهراً گشایش اعتبار با تأخیری چشم‌گیر و عموماً در

وضعیت دارو و کمبودهای ادواری آن در چند سال گذشته، یکی از مشکلات اساسی مردم به‌شمار می‌آید. علی‌رغم وعده‌های فراوان مبنی بر حل ریشه‌ای این معضل، متأسفانه این مهم تاکنون صورت نگرفته و مشکل همچنان پابرجاست. حال بد نیست تا اندکی به عوامل مؤثر در ایجاد این نارسایی بیندیشیم و بعد به دنبال راه‌حلی برای آن باشیم. نگاهی اجمالی به این مسأله نشان می‌دهد که چند عامل مختلف در این راستا نقش اساسی دارند:

۱- ناکافی بودن میزان ارز تخصیص یافته از طرف دولت برای وارد نمودن دارو

۲- واگذار نمودن به موقع این ارز از طرف بانک مرکزی به واردکننده‌های دارو و تأخیر در گشایش اعتبار

۳- عدم توزیع مناسب دارو در شبکه درمانی



نیمه دوم سال صورت گرفته است. طبیعتاً به ازای هر روز دیر کرد در انجام این امر، داروی مورد نیاز نیز چندروزی دیرتر به کشور خواهد رسید. بنابراین مساله تخصیص اعتبار و گشایش اعتبار دارو که یک کالای حیاتی محسوب می‌شود باید از دیگر کالاها تفکیک و جایگاهی متفاوت داشته باشد. بدون شک تجربه‌ای که مدیران دارویی کشور در زمینه اقدام به موقع جهت ثبت سفارش به دست آورده‌اند، موقعی مؤثر خواهد بود که با همان سرعت نیز از طرف بانک نسبت به گشایش اعتبار آنان اقدام گردد. در این زمینه برخی از صاحب‌نظران معتقدند که محول نمودن برخی از تعهدات دولت به بخش خصوصی می‌تواند به نحو مؤثری دو مشکل فوق‌الذکر را برطرف نماید. با نگاهی به وضعیت اقتصاد دارو در سایر ممالک دنیا دقیقاً همین‌طور نیز می‌باشد یعنی این شرکت‌های خصوصی هستند که به‌طور عمده مسؤولیت واردات و صادرات دارو را به عهده دارند. اما آیا ساختار اقتصادی کشور اجازه این کار را به ما نیز می‌دهد و آیا واگذار نمودن برخی از تعهدات دولت به بخش خصوصی مشکل‌گشای مساله دارو در کشور خواهد بود؟ جواب این سؤال قطعاً «منفی» است، چرا که دولت یا باید به این شرکت‌ها نیز ارز با نرخ سوبسیدی اختصاص دهد و یا این که این شرکت‌ها می‌بایست از منابع مالی خود و به نرخ روز دارو را وارد و در شبکه دارویی توزیع و به فروش برسانند. در مورد اول اگر قرار به اختصاصی ارز باشد که شبکه با تجربه و کارکنان دولتی بهتر می‌تواند از پس این وظیفه برآید و اگر قرار باشد که با نرخ

آزاد دارو وارد شود، آن موقع بدون تردید فاجعه‌ای مهلک رخ خواهد داد. نگاهی به وضعیت نرخ ارز در ۶ ماهه دوم سال گذشته و روند متأسفانه صعودی برابری ارزهای خارجی در مقابل ریال و تأثیر آن بر کالاهای وارداتی به وضوح به ما ثابت کرد که حداقل در مورد دارو نباید با این طناب بسیار پوسیده حتی به فکر رفتن به چاه بود. اگر دولت برای این قبیل شرکت‌ها نرخ تعیین کند که در آن موقع این‌ها متضرر و طبیعتاً تعهدی نسبت به وارد نمودن دارو نخواهند داشت و اگر هم نرخ آزاد و تابع شرایط روز باشد که دیگر بدتر، چرا که گاه قیمت‌ها باید روزانه تغییر یابد و در این راستا بعضی سودجویان محترک نیز قطعاً اقدام به احتکار خواهند نمود. نتیجه آن که دیگر دارویی به دست بیمار نیازمند نخواهد رسید و وضعیت دارو بدتر خواهد گشت. بنابراین، تازمانی که وضعیت کشور از نظر اقتصادی به ثبات لازم نرسیده است اقدام به خصوصی‌سازی دارو امری محکوم به فنا خواهد بود. بنابراین، با توجه به شرایط کشور، بدون شک بهترین نسخه موجود همانا ادامه طرح ژنریک و بلکه تقویت آن از طریق رفع نارسایی‌های آن می‌باشد. مدیران دارویی کشور در طی چند سال گذشته تجربه‌ای با ارزش در جهت تداوم این طرح یافته‌اند که استفاده از این تجربیات قطعاً کمکی مؤثر در رفع مشکلات فعلی و برنامه‌ریزی معقول و منطقی برای آینده کشور خواهد بود.

مساله بعد شاید توزیع نامناسب دارو در شبکه درمانی کشور باشد. بعضاً شنیده می‌شود که در ناحیه‌ای از کشور یک دارو یا گروه دارویی مصرفی



کیفیت تولید، تحقیقات و ... را نیز در برگیرد. در غیر این صورت حتی کارخانه‌های موجود نیز روز به روز فرسوده‌تر گشته و از دور تولید خارج خواهند گشت. توان موجود کارخانه‌های داروسازی کشور به‌نحوی است که خوشبختانه می‌توانند جواب‌گوی قسمت عمده نیاز دارویی کشور به‌نحو مطلوب باشند اما به شرطی که مقررات دست و پاگیر آن‌ها را مجبور به عقب‌نشینی و عدم تولید نکند. طبیعتاً حمایت از صنایع داروسازی کشور نه تنها موجب تقویت هرچه بیشتر صنایع حاضر بلکه حتی موجب تشویق سرمایه‌گذاری بیشتر در این صنایع خواهد گشت با این امید که تولیدات دارویی روزی نه تنها جواب‌گوی داخل بلکه منبع درآمد ارزی برای کشور نیز گردیده و از این راه توان تولیدی محصولات بیشتر با کیفیتی برتر را نیز پیدا نمایند.

مساله دیگر نیز مشکل همیشگی مصرف‌بی‌رویه داروها است. علت‌یابی این مساله نشان خواهد داد که تجویز و مصرف بی‌رویه دارو علل مختلف دارد. شاید یکی از مهم‌ترین این علل، همانا خواست بیمار یا رویه و تفکر غلط‌القاء شده در بیماران است که هرچه تعداد اقلام تجویزی توسط پزشکی را بیشتر ببینند نظرشان نسبت به طبیب و شیوه درمانی وی مثبت‌تر و محکم‌تر می‌شود. طبیعتاً این یک معضل فرهنگی است که می‌بایست از طریق آموزش صحیح برطرف گردد. در حالی که کارآمدترین وسایل تبلیغاتی فرهنگی جهت رفع این معضل صدا و سیما می‌باشند اما متأسفانه عملاً دیده‌ایم که تاکنون هیچ برنامه‌ای پویا مستمر و مؤثر از طرف این سازمان در

بسیار بالا داشته در حالی که در ناحیه‌ای دیگر درست برعکس مصرف آن گروه دارویی خاص کمتر از حد انتظار است و بنابراین، توزیع یکسان دارو به هر دو ناحیه خود عاملی در جهت کمبود دارو در ناحیه‌ای و بی‌مصرف و فاسد شدن آن در ناحیه دیگر می‌باشد. عامل دیگر سیاست ناهماهنگ قیمت‌گذاری دارو در کشور است. در این رابطه دو مشکل اساسی وجود دارد: اولاً قیمت دارو از نظر برابری با سایر مواد هنوز در حدی بسیار نازل قرار دارد، ثانیاً افزایش ادواری قیمت چند قلم دارو متأسفانه در برخی موارد می‌تواند موجب عدم هماهنگی گردد و شاید بهتر باشد که در این زمینه مسؤولان محترم، بررسی‌ها و تغییرات لازم در قیمت دارو را به‌صورت سالی یک بار انجام دهند. این امر موجب ثبات سالانه قیمت دارو خواهد گشت. طبیعتاً در این راستا کمیته محترم قیمت‌گذاری دارو باید مساله داروساز، اقتصاد داروخانه و صنایع را نیز در نظر داشته باشد به‌نحوی که این قشر نیز بتوانند از درآمدی متناسب برخوردار باشند و هرچه بهتر و بیشتر به ارایه خدمات تخصصی دل ببندند. تعیین قیمت منطقی دارو مساله‌ای است که بر اقتصاد کارخانه‌های داروسازی نیز تأثیری انکارناپذیر دارد. برای تولید یک فرآورده جدید قیمت پیشنهادی باید به‌نحوی باشد تا امر تولید را مقرون به صرفه نماید، در غیر این صورت علی‌رغم توانایی لازم جهت تولید داخلی، کارخانه‌های داروسازی طبیعتاً نمی‌توانند در این راستا قدم بردارند. قیمت‌گذاری معقول دارو علاوه بر تضمین سود قانونی و شرعی باید مساله استهلاک و جایگزینی دستگاه‌ها، آموزش پرسنل، بالا بردن



توجه شده است؟ آیا آموزش صحیح در مورد موارد مصرف، عوارض جانبی، تداخلات دارویی و ... داروهایی که طی سال‌های اخیر به فهرست ژنریک وارد شده‌اند و امروزه به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند به پزشکان ارایه شده است؟ آیا بدون داشتن اطلاعات و شناخت لازم از یک دارو می‌توان آن را تجویز نمود؟ این جاست که اهمیت بازآموزی و اختصاص بخشی از آن به فارماکولوژی و اهمیت مجلات دارویی پزشکی کشور و سایر شیوه‌های آموزشی مشخص می‌گردد. بدون شک بهره‌گیری از شیوه‌های مختلف آموزشی می‌تواند نقشی مهم در حل مساله مصرف بی‌رویه دارو داشته باشد.

در خاتمه، به این نتیجه می‌رسیم که مساله کمبود دارو علل مختلف داشته که تنها با شناخت جمیع این عوامل و برنامه‌ریزی هماهنگ و هم‌زمان جهت حل هر یک از آنها است که می‌توان به حل ریشه‌ای مساله دارو امیدوار بود.

این راستا پیاده نشده است و بدون شک تا رفع این علت، پرداختن به دیگر علل شاید بیهوده و یا کم‌تأثیر باشد. بدون شک مساله تشخیص صحیح و محدود کردن نسخه به اقلام ضروری از طرف پزشکان نیز اهمیتی ویژه و انکارناپذیر در حل این معضل خواهد داشت. البته سازمان نظام پزشکی کشور نیز از این مساله آگاهی کامل داشته و در راه رفع آن هم اقداماتی داشته است اما وقتی بعد از چند سال هنوز شاهد آن هستیم که مشکل هم‌چنان به قوت خود پای برجاست، شاید ضرورت بازبینی و دوباره‌نگری در برنامه‌ریزی مجدد جهت مقابله با این مشکل را بهتر بپذیریم. یکی از راه‌های پیشنهادی که به مرحله اجرا نیز درآمده است امر ضروری بازآموزی است. اجرای این امر واجب حتماً تأثیری مثبت بر بالابردن دانش حرف پزشکی داشته است و فرهنگ نسخه‌نویسی را ارتقاء خواهد داد اما آیا این افزایش دانش در همه جهات بوده است؟ مثلاً آیا در بازآموزی‌های تخصصی پزشکان، به امر آشنایی بیشتر با خواص داروها نیز

