



# گزیده‌های منهای بیست

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

گردآوری و تدوین: دکتر مجتبی سرکندی

## مقدمه

زیرعنوان بالا مطالبی از رازی ۲۰ سال پیش در همین ماه ارایه می‌شود. گذشت ۲۴ سال و خردای از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمال‌المان 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 بیاندازیم، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آنقدر انرژی بگیریم که همچون مدیر مسؤول محترم و سردبیر نازنین پا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سرزدن‌ها به شماره‌های پیشین ایده‌ای را در ذهن نشاند 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 در مورد عرصه دارو در ایران و جهان چه نوشت.

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 قطعاتی از آن گذشته را در جلدی‌های صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

\* \* \*

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱ - فهرست مطالب در شماره آبان ماه ۱۳۷۴ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ - تأثیر فرآیندهای پس از برداشت بر گیاهان دارویی / دکتر رضا امیدبیگی
- ۳ - جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده «قسمت دوم» / ترجمه: دکتر محمدرضا نوری‌دلوی، آذین نوروزی
- ۴ - بازار جهانی دارو از نگاه آمار / ترجمه: دکتر علی منتصری، دکتر ساسان نصوحی
- ۵ - به پاکی شبنم، به طعم دود / دکتر شادان - فر



# فهرست مقالات آبان ماه ۱۳۷۴

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان
طرحی نو / دکتر مجتبی سرکندی
برنامه‌ریزی تحقیقات در جهان / دکتر سعید سمنانیان، حمید صانعی
تأثیر فرایندهای پس از برداشت بر گیاهان دارویی / دکتر رضا امیدبیگی
جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده «قسمت دوم» / دکتر محمد نوری‌دلویی، دکتر آذین نوروزی
پرسش و پاسخ علمی / دکتر مرتضی ثمینی
درمان دردهای حاد در کودکان / دکتر سیدمحمد صدر
نقش پروستاگلاندین E2 درون‌زا در محافظت از نایردها / دکتر بهنام اسماعیلی
آمیودارون - کلونازیپام تداخل اثر / دکتر حامد شفارودی
بازار جهانی دارو از نگاه آمار / دکتر محمدعلی منتظری، دکتر ساسان نصوحی
به پاکی شبنم - به طعم دود / دکتر شادان فر
آشنایی با شرکت شیمی دارویی امین
داروسازی و توسعه / دکتر منصور رستگارپناه
رازی و خوانندگان
گردهمایی‌های علوم پزشکی



زیادی رطوبت برخوردار می‌باشند.  
رطوبت برای رشد و توسعه عوامل زیان‌بخش مناسب می‌باشد. بهمین دلیل نگهداری اندام‌های جمع‌آوری شده را حتی برای مدت زمان کوتاه غیرممکن می‌سازد (۳).

از آن جایی که اندام‌های جمع‌آوری شده را باید گاهی برای مدت نسبتاً طولانی انبار نمود و نیز از آن جایی که پس از برداشت واکنش‌های مضر بیوشیمیایی-بیولوژیکی صرفاً در اندام‌های مرطوب انجام می‌پذیرد، از این‌رو، خشک کردن اندام‌های حاوی مواد مؤثره به شکل علمی و صحیح یکی از مهم‌ترین فرایندهای پس از برداشت تلقی می‌شود.

### ■ خشک کردن (Drying)

خشک کردن عبارت است از کاهش مقدار رطوبت در اندام‌های مورد نظر گیاه به‌طوری که بتوان بدون هیچ خطری برای مواد مؤثره، آن‌ها را برای مدتی نگهداری نمود.

روش‌های مربوط به خشک کردن متفاوت بوده و بستگی به اندام گیاه، میزان و نوع رطوبت (از نظر پیوند شیمیایی) موجود در آن دارد. رطوبت ممکن است از نظر پیوند شیمیایی به صورت مختلف وجود داشته باشد که عبارتند از:

□ رطوبت شیمیایی (Chemical Bound Water) به این رطوبت، رطوبت مولکولی نیز گفته می‌شود. انرژی موجود بین مولکول‌های آب در این نوع رطوبت بسیار زیاد بوده و تنها با متلاشی کردن مولکول‌های ماده مذکور می‌توان آن را از

# تأثیر فرآیندهای پس از برداشت بر گیاهان دارویی

دکتر رضا امیدبیگی

متخصص تولید گیاهان دارویی

عضو هیئت علمی دانشگاه تربیت مدرس

با برداشت گیاهان دارویی، کار به اتمام نمی‌رسد (برخلاف میوه‌جات و سبزیجات)، بلکه پس از برداشت، اندام‌های جمع‌آوری شده را باید تحت تأثیر فرایندهای مناسبی قرار داد تا به صورت قابل استفاده درآیند.

بسیاری از متخصصین گیاهان دارویی معتقدند که اهمیت فرآیندهای پس از برداشت این دسته از گیاهان به مراتب بیش از مراحل کاشت، داشت و برداشت آن‌ها می‌باشد. به‌طوری که اعمال غیرعلمی و همچنین غفلت در این مرحله نقش عمده‌ای در کاهش کمیت و کیفیت مواد مؤثره گیاهان دارویی دارد.

اندام‌های مورد نظر گیاه حاوی ماده مؤثره (ریشه، ساقه، برگ، میوه و ...) پس از جمع‌آوری از مقادیر



در کاهش رطوبت اندام گیاه ایفا می کنند. به طوری که رطوبت همواره از نقاط مرطوب‌تر به مناطق خشک‌تر حرکت می کند.

تأثیر درجه حرارت نیز بر اندام گیاه متفاوت است. رطوبت همواره از مناطق گرم‌تر به طرف مناطقی که دما پایین‌تر است جایه‌جا می‌شود. هنگام خشک کردن اندام حاوی ماده مؤثره، تنها باید اقدام به خارج ساختن رطوبت پیوسته و مکانیکی از آن نمود. سرعت خارج شدن این رطوبت‌ها به مقدار رطوبت و میزان کاربرد درجه حرارت بستگی دارد. عوامل یاد شده (رطوبت و دما) هر دو هم‌زمان بر اندام گیاه موردنظر جهت خشک شدن مؤثر می‌باشند.(۲)

هنگام خشک کردن اندام، رطوبت همواره از قسمت‌های مرطوب‌تر به قسمت‌هایی که از مقدار کمتری رطوبت برخوردار است، جایه‌جا می‌شود. از این رو چنانچه گیاهان به طور یکنواخت تحت تأثیر درجه حرارت قرار نگیرند، رطوبت از قسمت‌هایی که از درجه حرارت بیشتری برخوردار است، به قسمت‌های سرددتر حرکت کرده و در آن جا باقی می‌ماند.

شكل (۱)، رابطه بین سرعت خشک شدن اندام و زمان لازم را نشان می‌دهد. همان‌طور که در این منحنی مشاهده می‌شود خشک شدن اندام شامل دو مرحله می‌باشد: مرحله اول که با یک آمادگی مقدماتی مختصراً انجام می‌پذیرد، بسیار سریع است و مرحله دوم که مرحله خشک شدن کند نام دارد. سرعت کمتری دارد.

پیکر موجود خارج نمود. هنگام خشک کردن اندام مورد نظر، خارج کردن این نوع رطوبت مورد نظر نبوده و امکان‌پذیر نیز نمی‌باشد.

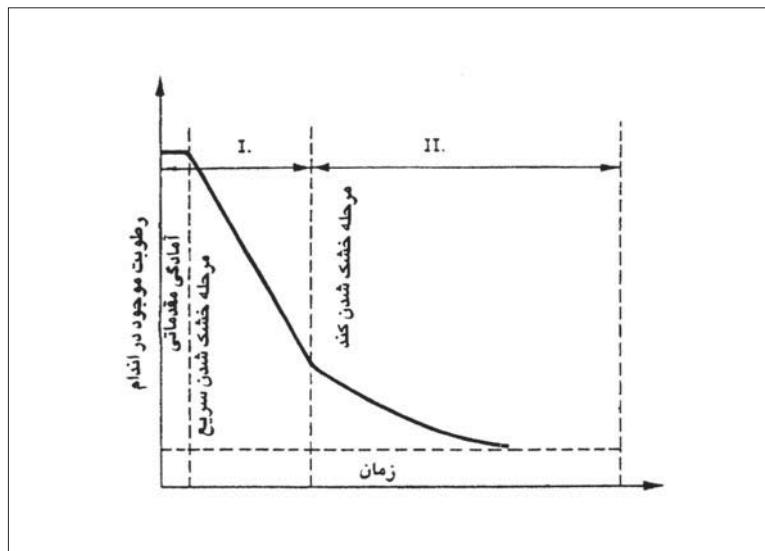
**۹۹ خشک کردن عبارت است کاهش مقدار رطوبت در اندام‌های موردنظر گیاه، به طوری که بتوان بدون هیچ خطری برای موارد مؤثره، آن‌ها را برای مدتی نگهداری نمود. ۶۶**

#### □ رطوبت فیزیکو - شیمیایی (Physico Chimi- (cally Bound Water

این رطوبت بر حسب میزان انرژی موجود بین پیوندهای آب به دو نوع رطوبت چسبنده (Adhesive) و پیوسته (Cohesive) تقسیم می‌شود. انرژی بین پیوندهای آب چسبنده بسیار زیاد می‌باشد و هنگام خشک کردن نمی‌توان آن را از اندام موردنظر خارج نمود، در حالی که آب پیوسته در سطح خارجی سلول قرار داشته و انرژی بین پیوند حاکم می‌باشد(۴).

#### □ رطوبت مکانیکی (Mechanically Bound Water

رطوبت مذکور توسط لوله‌های مویین گیاهان از محیط اطراف جذب گشته و در گیاه ذخیره می‌شود. مقدار رطوبت مکانیکی متفاوت می‌باشد. به طوری که، اختلاف غلظت بین اندام موردنظر و محیط خارج و هم‌چنین درجه حرارت محیط در جذب این نوع رطوبت نقش عمده‌ای دارد. دو عامل مذکور (غلظت و درجه حرارت) نیز نقش عمده‌ای



شکل ۱ - منحنی مربوط به خشک شدن گیاه(۴)

برای خشک کردن اندام گیاه، متغیر بوده و بستگی به رطوبت اندام، درجه حرارت دستگاه، سیستم تهویه و همچنین نوع اندام حاوی ماده مؤثره دارد. مثلاً چنانچه ماده مؤثره اسانس به صورت درونزا (Endogen) در اندام وجود داشته باشد (مانند اسانس موجود در ریشه، میوه و ساقه‌ها) به درجه حرارت و مدت زمان بیشتری در مقایسه با نوع حرارت و مدت زمان در اندام (مانند اسانس موجود در برونزا (Exogen) در اندام (مانند اسانس موجود در گل‌ها و برگ‌ها) نیاز دارد. (۱) معمولاً مواد مؤثره گیاهان دارویی نسبت به درجه حرارت‌های بالا حساس هستند. لذا درجه حرارت‌های بالا سبب تغییراتی در مواد دارویی آن‌ها می‌شود. از این‌رو معمولاً از درجه حرارت‌های بالا

در مرحله اول تمام آب مکانیکی و مقداری از رطوبت پیوسته از گیاه خارج می‌گردد. در مرحله دوم اندام تنها حاوی مقدار کمی آب پیوسته است که به کندي از آن خارج می‌گردد. در مرحله دوم، در زمان مناسبی باید اقدام به خارج ساختن دستگاه نمود، زیرا وجود مقادیر مناسبی رطوبت که بستگی به نوع اندام دارد ضروری به نظر می‌رسد و مقدار آن در اندام‌های مختلف متفاوت می‌باشد. چنانچه میزان رطوبت اندام‌های خشک شده کمتر از حد مطلوب باشد کیفیت مواد مؤثره را نیز کاهش داده و استخراج مواد دارویی چنین اندام‌هایی از نظر اقتصادی مقررون به صرفه نخواهد بود. مدت زمان لازم



مدت کم و بیش زیادی انبار گردد (بدون این که رطوبت آن‌ها کاهش یابد) رطوبت موجود سبب بروز صدمات جبران ناپذیر بیولوژیکی، باکتریایی، قارچی و آنژیمی در آن‌ها شده و نه تنها تغییراتی در رنگ آن‌ها ایجاد می‌شود بلکه سبب بروز واکنش‌های شیمیایی نظیر اکسیداسیون یا پلیمریزاسیون در مواد مؤثره شده و به نحو بارزی سبب کاهش و یا تغییر شکل آن مواد می‌گردد. این واکنش‌ها نه تنها سبب تغییر شکل مواد مؤثره می‌گردد بلکه سبب تغییراتی در رنگ، بو و طعم آن‌ها می‌شود. از این‌رو، خشک کردن اندام‌های حاوی مواد مؤثره یکی از مهم‌ترین فرآیندهای پس از برداشت این دسته از گیاهان محسوب می‌شود.

**۹۹ تأثیر درجه حرارت نیز بر اندام گیاه متفاوت است. رطوبت همواره از مناطق گرم‌تر به طرف مناطقی که دما پایین‌تر است جابه‌جا می‌شود.**

اگر گیاهان بهصورت دم کردنی یا بهعنوان ادویه مورد استفاده قرار می‌گیرند باید هنگام خشک کردن کاملاً متوجه بود که هیچ‌گونه تغییری در مزه، رنگ و بوی آن‌ها ایجاد نشود (۱، ۲).

بهطور کلی، در خشک کردن گیاهان دارویی، سه عامل مهم و اساسی همواره باید مدنظر باشد، این سه عامل عبارتند از: عدم تغییر در میزان مواد مؤثره موجود در گیاهان، عدم تغییر در صفات خارجی نظیر رنگ، بو و طعم گیاه و آخرین عامل عبارت است از

برای خشک کردن آن‌ها استفاده نمی‌شود.

**۹۹ اگر گیاهان بهصورت دم کردنی یا بهعنوان ادویه مورد استفاده قرار گیرند، باید هنگام خشک کردن کاملاً متوجه بود که هیچ‌گونه تغییری در مزه، رنگ و بوی آن‌ها ایجاد نشود.**

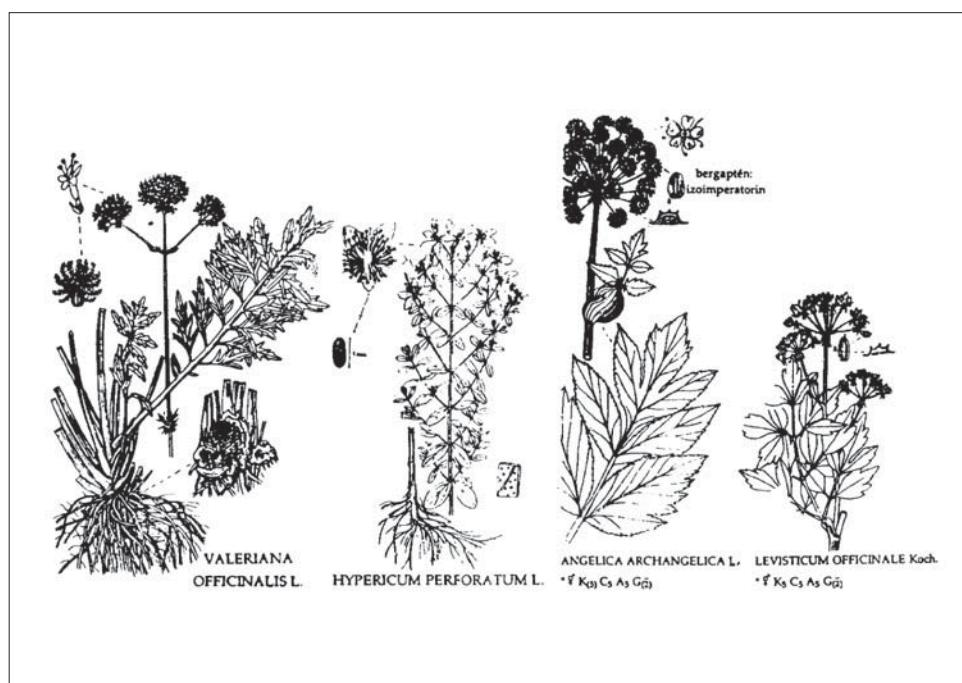
چنانچه از درجه حرارت‌های بالا و همچنین تهويه‌های سریع برای خشک کردن اندام‌های گیاهی استفاده شود، آب موجود در قسمت‌های بیرونی اندام‌های مذکور به سرعت خارج گشته و سبب بسته شدن لوله‌های مویین می‌گردد. در این صورت، رطوبت قسمت‌های میانی اندام قادر به خارج شدن نبوده و در همان‌جا باقی می‌ماند. در این حالت قسمت‌های بیرونی اندام بهصورت قهوه‌ای و برسته درآمده و رطوبت موجود در قسمت‌های میانی اندام سبب تجزیه و فاسد شدن مواد مؤثره موجود در آن می‌گردد. همان‌طور که بیان گردید اندام‌های مختلف گیاهان حاوی مواد دارویی پس از جمع‌آوری از مقادیر فراوان رطوبت (بین ۶۰ تا ۸۰ درصد) برخوردارند. در این حالت فعالیت‌های فیزیولوژیکی گیاهان پس از جمع‌آوری متوقف نشده بلکه از فعالیت کند و بطئی تحت عنوان متابولیسم حالت ضعیف (Staving Metabolism) برخوردار می‌باشند. از این‌رو چنانچه گیاهان جمع‌آوری شده برای



در این رابطه، کاهش رطوبت بذر و گیاه ماری تیغال (Silybum Marianum) بیش از حد مجاز (نه درصد) به شدت سبب کاهش مواد مؤثره سیلی بین (Silydianine)، سیلی دیانین (Silyidine) و سیلی بین (Silychristine) می‌گردد.

طبق تحقیقات انجام شده، خشک کردن نامناسب پیکر رویشی حاوی ماده دارویی گیاه گل راعی (Hypericum perforatum) و تغییر رنگ اندام‌های هوایی از رنگ سبز به رنگ‌های دیگر سبب تجزیه و در نتیجه کاهش ماده مؤثره هیپریسین (Hypericin) می‌گردد (۱، ۵).

عدم تأثیر نامطلوب اقتصادی بر محصول. اندام‌های حاوی مواد دارویی پس از خشک شدن باید رطوبتی بین ۱۰ تا ۱۴ درصد داشته باشند. با این مقدار رطوبت می‌توان اقدام به نگهداری آن‌ها حتی برای مدت نسبتاً طولانی نمود بدون این که آسیبی به مواد مؤثره و دیگر خصوصیات آن‌ها وارد شود. وجود رطوبت کمتر از مقدار ذکر شده (خشک کردن بیشتر گیاهان)، نه تنها مضر بوده و سبب کاهش مواد مؤثره آن‌ها می‌گردد، بلکه استفاده از چنین گیاهانی در صنایع مدرن دارویی از نظر اقتصادی مقرن به صرفه نخواهد بود.





مؤثره آنها در آب، اندام‌های مذکور را در ظروف آبکش مانند متحرک قرار داده سپس با فشار آب شسته شوند)، سپس اقدام به جدا کردن پوست ریشه‌هایی که فاقد ماده مؤثره می‌باشند، نمایند (Saponaria Officinalis) مانند ریشه گل صابونی (Glycyrhiza Glabra)، بعد از آن ریشه‌ها را به اندازه مناسب قطعه قطعه نمایند. در صورتی که ریشه‌ها ضخیم باشند (نظیر ریشه شیرین‌بیان) باید از ناحیه طولی آنها را به دو یا چهار قسمت، تقسیم نمود.

چنانچه مواد دارویی در برگ‌های گیاه باشد، باید قبل از خشک کردن در حالی که گیاه تازه می‌باشد برگ‌ها را از سایر قسمت‌های گیاه جدا نمود. در این صورت برگ‌ها پس از خشک شدن از کیفیت بسیار مناسبی برخوردار خواهند شد.

### ■ هنگام خشک کردن گیاهان دارویی موارد زیر را همواره باید مدنظر داشت:

**الف - درجه حرارت مطلوب برای خشک کردن اندام‌هایی که حاوی انسانس می‌باشند** ۴۰ تا ۵۰ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. استفاده از درجه حرارت‌های بیشتر به نحو چشم‌گیری سبب کاهش انسانس می‌گردد.

**ب - آلکالوئیدها از حساسیت کمتری در مقابل درجه حرارت برخوردارند.** درجه حرارت مطلوب برای خشک کردن آن دسته از اندام‌هایی که حاوی آلکالوئید می‌باشند ۶۰ تا ۷۰ درجه سانتی‌گراد می‌باشد (برای خشک کردن بعضی اقلام چون

روطوبت بیشتر نیز مضر بوده و احتمال کپک زدن گیاهان و سایر عوارض نامطلوب را در آن‌ها افزایش می‌دهد. از آن جایی که اندام‌های خشک شده شدیداً جذب کننده رطوبت می‌باشند. از این رو، جهت نگهداری همواره باید از اماكن کاملاً خشک استفاده نمود.

### ■ آماده نمودن گیاهان دارویی قبل از خشک کردن

پس از جمع‌آوری اندام‌های مورد نظر در زمان مناسب، آنها را برای خشک کردن آماده می‌نمایند. آماده کردن گیاهان نه تنها سبب تسريع در خشک شدن آنها می‌شود، بلکه در کیفیت خشک شدن نیز اثر مثبت دارد. در این رابطه قسمت‌هایی را که مدنظر نمی‌باشد جدا کرده و قسمت‌های مورد نظر را به قطعات مناسبی تقسیم می‌نمایند. در این صورت نه تنها انرژی کمتری را برای خشک شدن مصرف می‌نمایند، بلکه سبب تسريع در خشک شدن اندام‌های موردنظر می‌گرددند.

پس از آن اقدام به تمیز و جدا کردن سایر قسمت‌های نامناسب (ممکن است با گیاهان دیگری مخلوط شده باشند) می‌نمایند. در صورتی که اقدام به خشک کردن ریشه‌ها یا ریزوم‌ها گردد نظیر ریشه گیاه سنبل الطیب (Valeriana officinalis) و ریشه گیاه سنبل ختابی (Angelica Archangelica) باید قبل از خشک کردن آنها را کاملاً شست به طوری که گل و لای آنها جدا شود (برای این کار بهتر است جهت عدم حل مواد



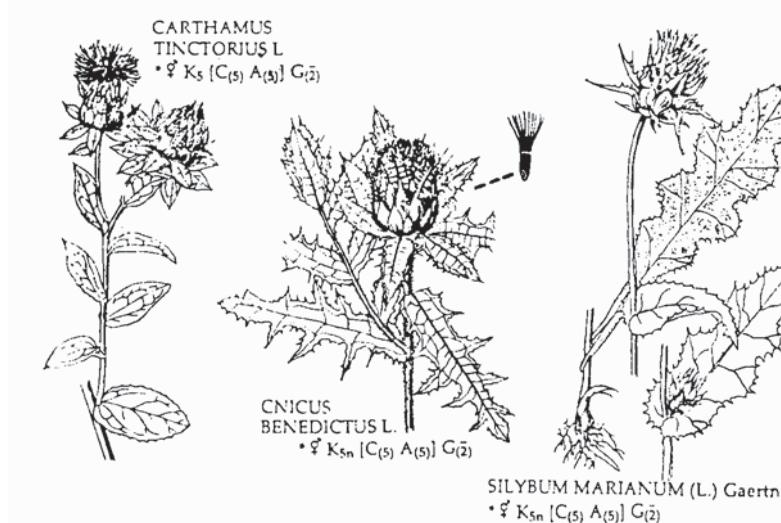
### ■ تاثیر خشک کردن بر گیاهان دارویی

خشک کردن سبب بروز تغییراتی در اندام‌های مختلف گیاه می‌گردد. یکی از تغییرات مهم و آشکار، کاهش آب موجود در اندام و در نتیجه کاهش زیاد وزن اندام گیاه می‌باشد. کاهش وزن ناشی از خشک شدن، در اندام‌های مختلف یکسان نیست.

مسئولان مربوطه جهت محاسبات اقتصادی همواره باید میزان تقریبی نسبت وزن تازه به خشک اندام را بدانند تا در تضمیم گیری‌های مربوط به میزان مورد نیاز تولید، بتوانند محاسبات لازم را انجام دهد. تحقیقات و تجربیات چند ساله همواره نشان

تاتوره *Solanum spp.*، گونه‌ای تاجریزی *Datura spp.*، پروانش صغیر *Laciniatum* می‌توان از جریان‌های هوای داغ نیز استفاده نمود.)  
ج - درجه حرارت مناسب برای خشک کردن اندام‌هایی که حاوی گلیکوزید می‌باشند، حدود ۵۰ تا ۶۰ درجه سانتی گراد ذکر شده است.

د - درجه حرارت مطلوب برای خشک کردن اندام‌هایی که حاوی ویتامین می‌باشند، حداقل ۸۰ درجه سانتی گراد گزارش شده است. استفاده از درجه حرارت‌های بیشتر از ۸۰ درجه سانتی گراد سبب تجزیه ویتامین‌ها و تجزیه کلروفیل و تغییر رنگ طبیعی آن‌ها به رنگ قهوه‌ای می‌شود(۴).





شده و ماده گیاهی مسهول و ملین می‌گردد. از مثال‌های دیگر می‌توان از شاییزک (*Atropa*) نام برد. برگ‌های تازه این گیاه (*Belladonna*) حاوی مقادیر فراوانی آalkالوئید هیوسیامین (*-Hyoc*  
*syamin*) است که پس از خشک شدن به آتروپین (*Atropin*) تغییر شکل می‌دهد. به طور کلی، خشک شدن سبب تغییراتی در رنگ، مزه، بو و طعم و اندام می‌گردد. و اندام گیاهی خشک شده جهت عرضه مواد به بازار از نظر خصوصیات مذکور باید مورد آزمایش‌های متعدد تیسین کیفیت قرار گیرد و در صورت تایید به بازار عرضه گردد.<sup>(۴)</sup>

می‌دهد که از هر ۵ تا ۸ کیلوگرم وزن تازه گل، هر ۵ تا ۶ کیلوگرم وزن تازه برگ، هر ۴ تا ۵ کیلوگرم وزن تازه پیکر رویشی (شاخه‌های دارای برگ و گل)، ۳ تا ۴ کیلوگرم وزن تازه ریشه و بالاخره از هر ۱/۵ تا ۱/۲ کیلوگرم میوه تازه پس از خشک شدن، تنها یک کیلوگرم از هر کدام حاصل می‌گردد. کاهش جدی آب، سبب بروز واکنش‌هایی (غیرمفید) در موارد مؤثره گیاهان می‌گردد. به طوری که بر کیفیت و کمیت مواد مؤثره تاثیر منفی می‌گذارد. ولی در صورتی که از روش‌های علمی مناسب برای خشک کردن اندام‌ها استفاده شود، تغییرات جدی نامطلوبی در مواد مؤثره حاصل نخواهد شد ولی استفاده از روش‌های نامناسب (نظیر درجه حرارت زیاد) سبب تجزیه مواد دارویی می‌گردد.

خشک کردن، سبب تغییراتی در اجزای تشکیل دهنده ماده مؤثره گیاهان می‌گردد که برخی از آن‌ها مفید بوده و سبب افزایش کیفیت مواد دارویی می‌گردند به طوری که میزان گلیکوزیدهای *Digitallia* (*nata. D. Purpurea Frangula*) پس از خشک شدن افزایش می‌باید. پوست تازه گیاه سیاه توشه (*Alnus syn.Rhamnus Frangula*) به واسطه وجود برخی ترکیبات شیمیایی پروتئینی، تهوع آور می‌باشد ولی پس از خشک شدن، ترکیبات مذکور، تجزیه

#### منابع

1. Danos B, In: Knowing of medicinal plants. medical university of semmelweis publication vol, I, II, III. 1992.
2. Hornok L. In: GYÓGYNÖVÉNY TERMESZTÉSI KAR, 27-62, 1988.
3. Hornik L. In: GYÓGYNÖVÉNEK TERMESZTÉSE ÉS FELDOLGOZASA. MEZÖGAZDASÁGI KIADÓ. BUDAPEST. 74-94, 1978.
4. Hornik L. In: GYÓGYNÖVÉNEK TERMESZTÉSE ÉS FELDOLGOZASA. MEZÖGAZDASÁGI KIADÓ. BUDAPEST. 1990.
5. Tyler VE. et al: In: Pharmacognosy, 9th edition. Lea and Febiger. Philadelphia, 1988.



# جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده

## «قسمت دوم»

ترجمه:

دکتر محمدرضا نوری‌دلوبی،  
آذین نوروزی

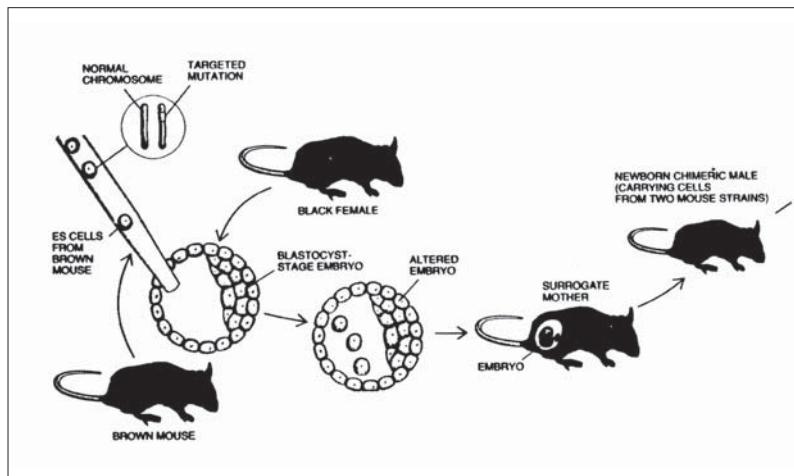
از آن‌جا که حدود ۹۹ درصد یا حتی بیشتر ژن‌های موجود در موش یا انسان یکسان بوده و اعمال کاملاً مشابهی انجام می‌دهند، بیشتر نتایجی که از تجارب نشانه‌گیری ژنی در موش فراهم آمده است، می‌تواند برای انسان مفید باشد. در واقع، توانایی پژوهشگران در ایجاد هر نوع جهش موردنظر در هر ژن شناخته شده روى حیوانات الگو (مانند موش)، مطالعه زیست‌شناسی مولکولی پستانداران را دچار تحول اساسی کرده است.

استفاده از این تکنولوژی روشن نموده است که نه تنها می‌توان از چگونگی مراحل توسعه و تکوین جنین انسان پرده برداشت بلکه راه‌های شکل‌گیری سیستم ایمنی و مبارزه با عفونت را هم می‌توان آموخت.

روش نشانه‌گیری ژنی می‌تواند اسراری مانند چگونگی عمل مغز در انسان، فرآیند پیچیده یادگیری و همچنین نحوه پیدایش بیماری توسط نوافع ژنی را در سطح مولکولی به طور دقیق تبیین و تفسیر کند. برای حصول به هدف اخیر، هم‌اکنون الگوی موش واجد اختلالات فراوان انسانی مانند فیبروکیستیک، سرطان و تصلب شرائین - عامل اصلی سکته و حمله‌های قلبی - در دست بررسی

### ■ مقدمه (خلاصه قسمت اول)

ژنوم یا دستورالعمل خارق‌العاده آدمی در بردارنده اکثر خصوصیات فیزیکی و بسیاری از ویژگی‌های رفتاری هر فرد بوده که جایگاه تک‌تک افراد را در میان آدمیان متمایز می‌سازد. این برنامه کار در انسان (و موش) دارای ۳ میلیارد نوکلئوتید است. فرایند یا روشی که توسط آن (و برای یافتن پاسخ به سوال‌های دقیقی که در مورد عمل یا اعمال ژن مطرح است) یک سری تغییرات کترول شده و اختصاصی در درون ردیف نوکلئوتیدی یک ژن دل‌بخواه (انتخاب شده) صورت می‌گیرد، نشانه‌گیری ژنی نامیده می‌شود. با این روش می‌توان در پستانداران بصیرت‌ها و اطلاعات ارزشمندی پیرامون مکانیسم‌های مسؤول اعمال پیچیده و برنامه‌های مولکولی که فرایندهای مانند رشد، توسعه، تمايز و تکوين و یا پس از مراحل تکوين را تحت سلطه خود دارند، به دست آورد. از جمله با ایجاد جهش خاص در ژن و تغییر در عمل (یا اعمال) آن می‌توان، از نقش ژن یا ژن‌هایی که از آن اطلاعی در دست نیست، آگاهی‌های جدید، دقیق و سودمندی به دست آورد.



مراحل انجام روش جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده در موش

حاضر ارایه خواهد شد، چهره پزشکی را به نحوی خیره‌کننده و اساسی دگرگون خواهد نمود. در آینده نزدیک مطالعه تعداد زیادی از بیماری‌هایی که به دلایل علمی و فنی، هنوز انسان نتوانسته است به پژوهش پیرامون آن پردازد توسط روش نشانه‌گیری ژنی، امکان پذیر خواهد بود، بهویژه که بیش از ۵۰۰۰ بیماری و اختلال انسانی به نواقص ژنتیکی نسبت داده می‌شوند. با شناسایی ژن‌ها و جهش‌های مربوط به بیماری‌های ژنتیکی در انسان، پژوهشگران قادر هستند دقیقاً همان جهش‌ها را در موش ایجاد کنند و در نتیجه، الگوهای موشی می‌توانند پیگیری دقیق جزئیات حواله‌ی را که از اختلال در عمل یک ژن تا ظهور یک بیماری رهبری می‌کند، ممکن سازند. با شناسایی عمل (یا اعمال) یکایک ژن‌های موجود در ژنوم آدمی، در امر حیاتی پیشگیری، درمان و از

دقیق است. از سال ۱۹۸۹ تاکنون بیش از ۲۵۰ سویه موش حامل نواقص انتخاب شده ژنتیکی تولید شده و پژوهش‌های به عمل آمده بصیرت‌های گران‌بهایی را به بار داده است. پژوهش‌های فراینده پیرامون روش نشانه‌گیری ژنی، گسترش دانش حاصل از طرح ژنوم (Genome project) را تضمین می‌کند. هدف طرح عظیم ژنوم که به تعییر بسیاری از دانشمندان علوم زیستی بزرگ‌ترین پروژه زیست‌شناسی مولکولی قرن حاضر به حساب می‌آید، تعیین ردیف کامل نوکلئوتیدی تمام ژن‌های موجود در ژنوم‌های موش و انسان (حدود ۲۰۰ هزار ژن در هر کدام) است که علی‌رغم پیشرفت‌های شگرف کنونی، هنوز از وظایف و اعمال درصد اندکی از این ژن‌ها، باخبریم، طبیعت اطلاعاتی که در این خصوص تا پایان قرن میلادی



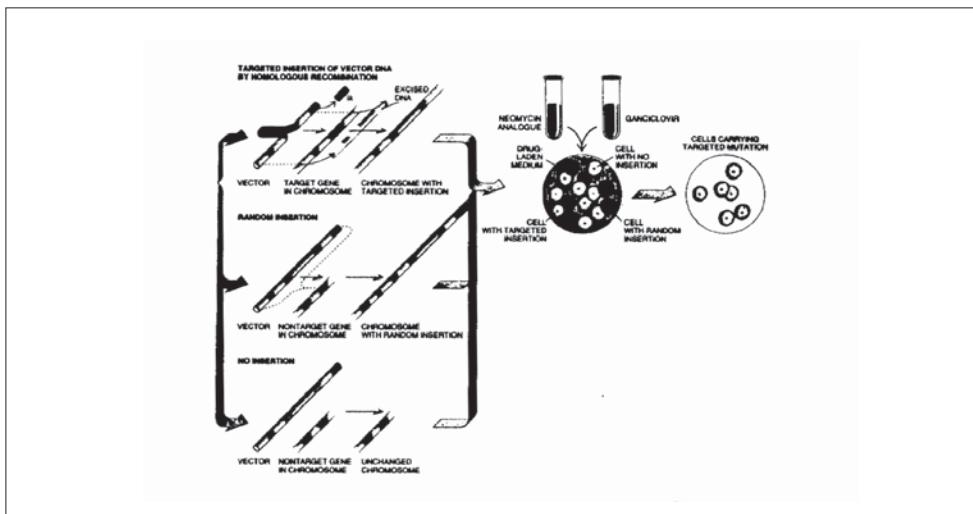
یک دوره طولانی‌تر، روشی عمد و اصلی در پزشکی به حساب آید. یقیناً روش نشانه‌گیری ژنی نیز بعد تازه‌ای به ژن درمانی بخشیده است.

در آینده‌ای نزدیک روش نشانه‌گیری ژنی، درک پژوهشگران را در خصوص اعمال ژن‌ها (واز جمله آنزیم‌ها) به طور همه جانبه‌ای افزایش خواهد داد. این روش در مسیر مطالعه ژنتیک پستانداران و این که چگونه با میانجی گری ژن‌ها، فرایندهای متعدد زیستی انجام می‌یابند، راه جدیدی را پیش روی پژوهشگران نهاده است. بهویژه وقتی به عدم موفقیت قابل توجه روش‌های کلاسیک ژنتیک برای مطالعه موجودات پیچیده‌ای مانند پستانداران توجه کنیم، روش نشانه‌گیری ژنی ضرورت و اهمیت مضاعف می‌یابد.

نوری دلویی

بین بردن اساسی معلومات‌هایی که پایه ژنتیکی دارند، قدم‌های بلندی برداشته خواهد شد. مسلم است که فهم عمیق‌تر آسیب‌شناسی مولکولی یک بیماری باید بتواند ابداع درمان‌های مؤثر را ممکن سازد.

ژن درمانی یا درمان ژنتیکی با اصلاح ژن، روش نوینی در مبارزه با بیماری‌های ژنتیکی و توارثی است که اولین آزمایش آن روی یک دختری‌چه چهارساله که مبتلا به نقص آنزیمی ارثی بود. در سال ۱۹۹۰ با موفقیت انجام شد. این روش، به عنوان تحولی بی‌سابقه، همراه با کشف‌های مشابه دیگر، سیمای دانش پزشکی را به گونه‌ای بنیادین دگرگون ساخته است. ژن درمانی در بسیاری از قلمروها سرانجام یک روش تکمیلی درمانی یا حتی جایگزین برای دارو درمانی خواهد بود، و می‌توان انتظار داشت که در





پاسخی بیابند که چگونه این ژن‌ها شبکه‌ای را مرتبط به هم (برهم کنش‌ور) به‌منظور رهبری شکل‌گیری بدن آدمی، سازماندهی می‌کنند؟ برخی از نتایج اولیه پژوهش‌های بالا نشان‌دهنده آن است که اختلال و گسیختگی در ژن HoxA-3 به نواقص متعددی منجر می‌شود. موش‌هایی که از ژن مورد بحث دو نسخه جهش یافته را دارا هستند در اثر اختلالات قلبی - عروقی که حاصل رشد نارس و غیرکامل قلب و رگ‌های خونی است، به هنگام تولد می‌میرند. وجود انحرافات فراوان در بافت‌های دیگر، شامل تیموس و پاراتیرویید، غده تیرویید، استخوان و غضروف قسمت تحتانی سر و بافت همبند، عضله و غضروف گلو از دیگر فنوتیپها و خصوصیات این موش‌ها به هنگام تولد است. علی‌رغم تنوع ناهنجاری‌های بالا، همگی یک وجه اشتراك عجیب را نشان می‌دهند: بافت‌های واجد فنوتیپ غیرطبیعی، همگی از سلول‌هایی که در ابتدا در یک منطقه باریک واقع در قسمت فوقانی جنبین در حال تکوین متتمرکز شده بودند، منشا گرفته‌اند. برای مثال، سلول‌های اولیه قلب، قبل از این که این عضو محل خلفی‌تر خود را در قفسه سینه به‌دست بیاورد، در این قسمت قرار دارند. بنابراین، چنین به نظر می‌رسد که وظیفه ژن HoxA-3، نظارت بر ساخته شدن بافت‌ها و اندام‌های زیادی است که از این منطقه باریک منشا گرفته‌اند.

به طرز دور از انتظار، اختلال ایجاد شده از

## ■ ژن‌های Homeotic

نویسنده مقاله در آزمایشگاه خود، اعمال ژن‌های homeotic یا به اختصار Hox را مورد مطالعه و جستجو قرار می‌دهد. این ژن‌ها با عمل خود به عنوان کلیدهای اصلی، استقرار در محل مناسب و نیز شکل‌گیری صحیح قسمت‌های مختلف بدن را مانند دست‌ها و پاهای، اندام‌ها و قسمت‌های سر، تضمین می‌کنند. مطالعه ژن‌های homeotic در مگس سرکه، شواهد مهمی در مورد فعالیت‌های آن‌ها ارایه کرده است. برای مثال، مگس سرکه ملانوگاستر تنها هشت ژن Hox دارد در حالی که موش و انسان هر کدام ۳۸ عدد از این ژن را دارا هستند. تصور بر آن است که بسط و توسعه خانواده Hox، از طریق تأمین سیستم اضافی مورد نیاز برای یک بدن پیچیده‌تر، در روند پیشرفت تکامل زیستی غیرمهدهاران به مهره‌داران نقش مهمی ایفا کرده است. این سؤال مطرح است که نقش دقیق این

۳۸ ژن چیست؟

قبل از این که روش نشانه‌گیری ژنی قابلیت اجرایی پیدا کند، هیچ راهی برای پاسخ به این گونه سوالات وجود نداشت. دلیل این امر روشن بود زیرا هیچ پژوهشگری موش یا انسانی را نمی‌شناخت که در یکی از ۳۸ ژن Hox خود دارای جهش باشد. نویسنده مقاله و همکاران او هم اینک تلاشی سیستماتیک را برای تییین فعالیت و عمل تک‌تک ژن‌های Hox آغاز کرده‌اند. پس از این مرحله از پژوهش آنان سعی خواهند کرد برای این سؤال مهم نیز



ژنی - و کاربردهای آن - در تب و تاب به سر می‌برند. اغلب موقعیت این پژوهشگران می‌دانند که وقوع جهش در یک ژن ویژه و در یک یا چند نوع تومور امری متداول است. اما آن‌ها از عمل طبیعی این ژن چیزی نمی‌دانند. کشف این نقش با استفاده از تکنولوژی تخریب یا غیرفعال سازی ژن مورد نظر می‌تواند از چگونگی ایجاد بدخیمی توسط شکل جهش یافته ژن در سطح وسیعی پرده‌برداری می‌کند.

ژن بازدارنده (مهارکننده) تومور p53 یک مورد را از آن چه اشاره شد، ارایه می‌کند. ژن‌های بازدارنده تومور به ژن‌هایی اطلاق می‌شود که شکل غیرطبیعی (جهش یافته) آن‌ها در پیدایش و گسترش سرطان نقش دارد. شاید در ۸۰ درصد همه سرطان‌های انسان جهش‌های ژن p53 نشان می‌دهد که محصول این ژن در وضعیت طبیعی احتمالاً به عنوان یک محافظ و نگهبان عمل می‌کند. یعنی تا زمانی که سلول‌های سالم هر نوع DNA معمیوب و صدمه دیده را که در آن‌ها وجود دارد تعییر و مرمت نکنند، از تقسیم آن‌ها جلوگیری می‌کند. چنین صدمه‌ای اغلب در سلول‌ها نتیجه حمله‌های مکرر عوامل محیطی است که موجود در معرض آن‌ها قرار می‌گیرند، از دست دادن ژن‌های p53 فعال (طبیعی)، این نقش حفاظتی را از بین برده و اجازه می‌دهد DNA صدمه دیده به سلول‌های دختر انتقال یافته و در تشکیل سرطان‌ها شرکت کند.

در آینده مطالعه تعداد زیادی از بیماری‌های

HoxA-3 طریق تخریب یا غیرفعال کردن ژن موش که شرح آن در بالا ذکر شد، درست مانند فنوتیپی است که در اثر یک بیماری ارثی انسان معروف به سندروم دی ژورژ ظاهر می‌شود. تجزیه و تحلیل کروموزومی مبتلایان به این سندروم نشان می‌دهد که ژن HoxA-3 آنان طبیعی است. در واقع، اختلال ژنتیکی در کروموزومی دیگر، غیر از کروموزومی که ژن HoxA-3 مسؤول این سندروم با تداخل با فرایند فعل شدن ژن HoxA-3 یا از راه مداخله با حوادثی که توسط ژن HoxA-3 تحریک و القا می‌شوند، نقش خود را ایفا می‌کند. هم‌چنین، هم‌اینک یک مدل موش از این بیماری در دسترس بوده و ممکن است در نهایت اطلاعاتی را در مورد درمان این سندروم ارایه کند. این یافته غیرمنتظره اما ارزشمند، باز دیگر اهمیت پژوهش‌های علوم پایه را مورد تایید قرار می‌دهد: یافته‌هایی که از روی کنجکاوی پژوهشگران متولد می‌شوند، اغلب به کاربردهای بسیار عملی - سودمند - منجر می‌گردند.

مانند زیست‌شناسان تکوینی، ایمنی‌شناسان نیز از روش نشانه‌گیری ژنی بهره برده‌اند. آن‌ها اکنون، این فن را برای آشکار کردن وظایف هر یک از حدود بیش از ۵۰ ژن که مراحل توسعه و عمل دو گروه سلول‌های دفاعی بسیار مهم بدن، سلول‌های T و B، را تحت تاثیر قرار می‌دهند، به کار گرفته‌اند.

سرطان‌شناسان نیز در مورد فن نشانه‌گیری



مقاله، پیش‌بینی می‌کند که برای این بیماری نیز، مدل‌های موشی جهت استفاده از روش نشانه‌گیری ژنی تولید خواهد شد.

با افزایش آگاهی و شناخت از سهم ژنتیک در پیدایش بیماری‌ها، تمایل و رغبت پژوهشگران به تصحیح کردن این نواقص توسط ژن درمانی نیز افزایش خواهد یافت.

در حال حاضر، روش‌های ژن درمانی بر ادغام تصادفی ژن‌های سالم به درون کروموزوم‌ها به منظور جبران نقص نسخه صدمه دیده استوار است. اما - چنانچه قابل انتظار نیز هست - تاثیرگذاری ژن ادغام شده اغلب به اندازه‌ای که در موضع اصلی خود در کروموزوم قرار دارد، نمی‌باشد. در اصل، نشانه‌گیری ژنی می‌تواند راه حلی برای این مشکل ارایه کند. اما قبل از این که بتوان از آن برای تصحیح ژن معیوب در بافت بیمار استفاده کرد، پژوهشگران ممکن است نیازمند آن باشند که کشت‌هایی از سلول‌های قادر به شرکت در تشکیل آن بافت در بزرگسالان را به وجود آورند. این گونه سلول‌ها، که مانند سلول‌های ES مطالعات مورد بحث این مقاله، سلول‌های بنیادین مغز استخوان نامیده می‌شوند، در مغز استخوان، کبد، شش‌ها، پوست، رودها و سایر بافت‌ها وجود دارند. اما پژوهش در مورد راه‌های جداسازی و کشت این سلول‌ها هنوز دوران طفولیت خود را می‌گذارند. قبل از این که پژوهشگران بر مشکلات فنی برای کاربرد وسیع روش‌های ذکر شده در این

دیگر نیز توسط روش نشانه‌گیری ژنی امکان‌پذیر خواهد بود. بیش از ۵۰۰۰ بیماری انسانی به نواقص ژنتیکی نسبت داده می‌شوند. با شناسایی ژن‌ها و جهش‌های مربوط به بیماری‌های ژنتیکی، پژوهشگران می‌توانند دقیقاً همان جهش‌ها را در موش ایجاد کنند. الگوهای موشی می‌توانند پی‌گیری دقیق جزئیات حوادثی را که از اختلال در عمل یک ژن تا ظهور یک بیماری را رهبری می‌کنند، ممکن سازند. فهم عمیق تر آسیب‌شناسی مولکولی یک بیماری، باید بتواند ابداع درمان‌های مؤثر را ممکن سازد. در میان مدل‌هایی که هم‌اکنون با ایجاد دستکاری ژنتیکی، در حال تولید هستند، موش‌هایی می‌باشند که در ژن مربوط به فیروزکیستیک جهش‌های مختلفی دارند.

مطالعات پیرامون بیماری تصلب شرایین، که عامل اصلی سکته‌ها و حمله‌های قلبی است، نیز در حال بهره‌گیری از روش نشانه‌گیری ژنی است. بر عکس فیروزکیستیک، تصلب شرایین توسط جهش‌هایی در یک ژن منفرد ایجاد نمی‌شود، بلکه نقص در تعدادی ژن همراه با نقش عوامل محیطی، تولید پلاک را در شریان‌ها تحریک می‌کند. با این وجود، الگوهای موشی امیدبخشی توسط تغییر ژن‌هایی که در فرآیند تری‌گلیسیریدها و کلسترول دخالت دارند، نیز تهییه شده است. هم‌چنین، هم اینک ژن‌های ظاهرًاً مسؤول در (پیدایش و) توسعه فشارخون در حال شناسایی هستند، نویسنده



دستکاری و تغییر ژنوم پستانداران به روش‌های گوناگون به وجود آورده است که حتی چند سال پیش غیرقابل تصور بود. برای مساعدة و کمک قابل توجه به روشن شدن مکانیسم‌های مسؤول، فرآیندهای پیچیده‌ای مانند مراحل رشد و توکین و یادگیری در پستانداران، پژوهشگران باید از هر ذره از هوش - خدادادی - خود حداکثر استفاده را به عمل آورند و به دقت تصمیم‌گیرند که چه ژن‌هایی را تغییر داده و آن‌ها را طوری مورد جرح و تعديل قرار دهند که پاسخ‌های پرباری به همراه داشته باشد. نشانه‌گیری ژنی طیف وسیعی

مقاله در امر ژن درمانی فائق آیند، نشانه‌گیری ژنی کاربرد متداولی در مطالعه زیست‌شناسی عصب پستانداران پیدا خواهد کرد. پیش از این، موش‌هایی که جهش‌های نشانه‌گیری شده‌ای قدرت یادگیری آن‌ها را تغییر داده باشد، تولید شده‌اند. با افزایش شناسایی تعداد ژن‌های ویژه عصبی، سرعت پژوهش در این زمینه نیز مطمئناً تشدید خواهد یافت.

پیشرفت‌های بیشتری در تکنولوژی نشانه‌گیری ژنی انتظار می‌رود. اما تابه‌حال نیز این روش، فرصت‌های ارزشمندی برای



موش تازه متولد شده (بالا، چپ) دارای جهش نشانه‌گیری شده در هم دو نسخه از یک ژن بهنام HoxA-3 می‌باشد. در نتیجه، بدن آن نسبت به نوزاد طبیعی (دومین تصویر از طرف چپ) انحنای بیشتری دارد. مطالعه نمونه‌های بافتی از موش جهش یافته (وسط، راست) و موش طبیعی (راست) نشان می‌دهد که جنبین جهش یافته‌هایی هم‌چنین قادر تیموس بوده و غده تیره‌بید بسیار کوچکی دارند. این مشاهدات و سایر اختلالات نشان می‌دهد که ژن HoxA-3 برای توکین بافت‌ها و اندام‌هایی که از نوار باریکی از سلول‌ها که در جنبین‌های جوان وجود دارد (نوار سیاه شده در شکل نقاشی شده)، منشا می‌گیرند، ضروری است.



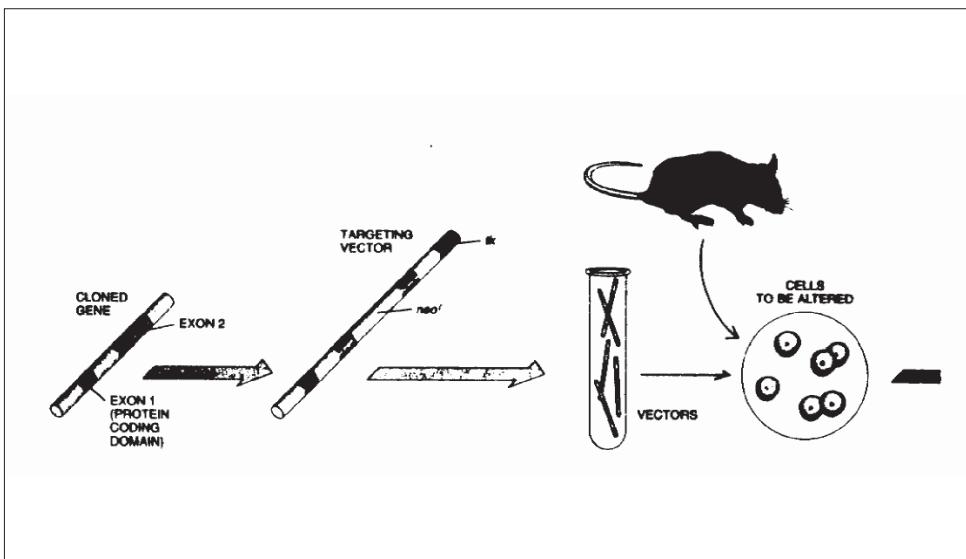
که یک نشانگر دوم (ژن tk تپ خال) را نیز در یک انتهای خود داشته باشد. نشانگرهای ذکر شده استاندارد می‌باشند. اما نشانگرهای دیگر نیز می‌توانند استفاده شوند.

۲- وارد کردن ناقل کامل شده واجد دو نشانگر به درون سلول‌های جدا شده از یک جنین موش.

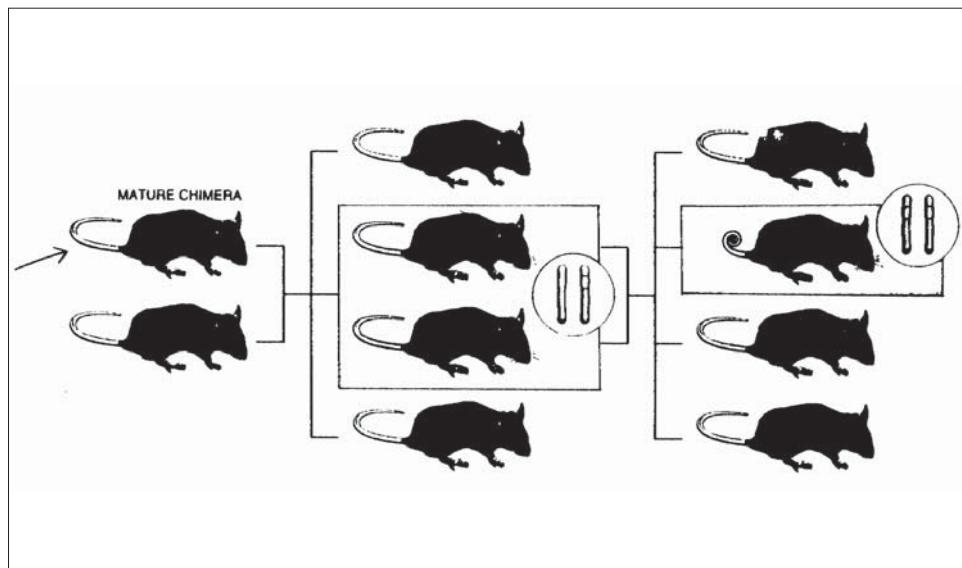
۳- رخ دادن نوترکیبی هم شناخت مشروط به انجام درست همه مراحل ذکر شده (بالا): ناقل پهلو به پهلوی ژن طبیعی (هدف) روی یک کروموزوم در یک سلول، به نحوی که مناطق یکسان در یک خط و در طول هم باشند، قرار می‌گیرد. سپس این مناطق روی ناقل (همراه با

از امکانات را برای دستکاری‌های ژنتیکی باز می‌کند که محدودیت‌های آن را تنها حدود خلاقیت‌های مجموع تصورات و اندیشه‌های انسان تعیین خواهد کرد.

۱- تهییه ناقل نشانه‌گیری (نوار طویل) با ایجاد تغییر در نسخه‌هایی از ژن مورد نظر (اوین نوار سمت چپ) در لوله آزمایش ژن‌های نشان داده شده در شکل، با وارد ساختن ژن  $\text{Neo}^2$  به یک منطقه رمزکننده یک پروتئین غیرفعال شده‌اند. ژن  $\text{Neo}^2$  در مراحل بعدی به عنوان یک نشانگر (marker) عمل خواهد کرد تا نشان دهد که DNA ناقل در کروموزوم وارد شده است. ناقل همچنین به نحوی دستکاری شده است



مراحل انجام روش جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده در سلول‌های کشت شده



را که هیچ ادغامی از DNA ناقل نداشته باشدند T از بین می‌برد. در عین حال، گانسیکلولیر هر سلولی را که حاوی ژن tk باشد می‌کشد، از این رو سلول‌هایی را که ناقل به صورت تصادفی وارد آن‌ها شده است، حذف می‌کند. در نتیجه، تنها سلول‌هایی که زنده مانده و تکثیر می‌یابند در واقع آن‌هایی هستند که ادغام نشانه‌گیری شده را دارا باشند.

۱- استخراج سلول‌های معروف به سلول‌های بنیادی مغز استخوان جنینی (ES) از یک سویه قهقهه‌ای موش و ایجاد تغییر در آن‌ها (توسط فرایند توصیف شده در شکل قبل) به طرزی که در یکی از کروموزوم‌ها (Inset) یک جهش نشانه‌گیری شده را حمل نمایند. سلول‌های

DNA ای که بین آن‌ها واقع است، به استثنای نشانگر موجود در انتهای، با ژن اصلی جایگزین می‌شود. لازم به ذکر است که در تعداد زیادی از سلول‌ها، ناقل کامل (همراه با نشانگر دوم) یا به طور تصادفی خود را در یک کروموزوم جای می‌دهد (وسط) یا مرکز در کروموزوم وارد نمی‌شود (پایین).

۴- برای جداسازی سلول‌های حامل جهش نشانه‌گیری شده، همه سلول‌ها در یک محیط حاوی داروهای انتخاب شده که در این شکل یک مشابه نئومایسین (G418) و همچنین گانسیکلولیر می‌باشد، قرار می‌گیرند. G418 برای سلول‌ها کشنده است مگر این که حامل یک ژن  $\text{Neo}^2$  فعال باشند، بنابراین، سلول‌های



ماده‌های سیاه رنگ (فاقد آگوتوی) و به دنبال آن غربال (سوا) کردن نوزادان به منظور یافتن جهش نشانه‌گیری شده در ژن مورد نظر. سپس، موش‌های سیاه رنگ حذف گردیده و موش‌های قهوه‌ای رنگ مورد آزمون بیشتر قرار می‌گیرند. طبیعتاً اگر حیوان از اسپرم تولید شده از سلول‌های ES به وجود آمده باشد - که بنابراین، شناس داشتن جهش انتخاب شده را داشته است - رنگ پوستش قهوه‌ای می‌شود. آزمون مستقیم ژن‌های موش‌های قهوه‌ای روشن می‌کند کدام یک از این حیوانات (درون مربع) جهش نشانه‌گیری شده را به ارت برده‌اند.

۴ - آمیزش بین نرها و ماده‌های حامل جهش به منظور ایجاد موش‌هایی که در سلول‌های خود دارای دو نسخه از ژن نشانه (Inset) واجد جهش انتخاب شده و بنابراین فاقد ژن فعل باشند. چنین حیواناتی (داخل مستطیل) توسط تجزیه و تحلیل مستقیم DNA آن‌ها با اطمینان کامل، شناسایی می‌شوند، سپس برای یافتن ناهنجاری‌های فیزیکی و رفتاری به طور دقیق مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.

#### منبع

Capecchi M. Targeted Gene Replacement. Scientific Am., March: 34041. 1994.

ES، سپس، به داخل جنین‌های جوان که یک نمونه از آن‌ها در شکل نشان داده شده است، وارد می‌شوند. پژوهشگران تمایل دارند از رنگ پوست بدن نوزادان آینده، به عنوان یک راهنمای برای تشخیص این که آیا سلول‌های ES در داخل جنین به حیات خود ادامه داده‌اند یا خیر، استفاده کنند. بنابراین، آن‌ها معمولاً سلول‌های ES را به داخل جنین‌هایی وارد می‌سازند که در فقدان این سلول‌ها پوستی کاملاً سیاه رنگ به دست می‌آورند. چنین جنین‌هایی از سویه سیاه (پایین) و فاقد ژن آگوتوی به صورت یک حضور ژن آگوتوی در سلول‌ها حتی به صورت یک نسخه منفرد، پوستی قهوه‌ای رنگ ایجاد می‌کند.

۲ - جنین‌های حاوی سلول‌های ES، در مادران جانشین به بلوغ می‌رسند. سپس، از نظر رنگ پوست مورد آزمون قرار می‌گیرند، فنوتیپ سایه‌های قهوه‌ای، با زمینه سیاه نشان‌دهنده آن است که سلول‌های ES به حیات خود ادامه داده و در حیوان تکثیر پیدا کرده‌اند (جنین افرادی دورگه یا کایمرا نامیده می‌شوند زیرا سلول‌هایی دارند که از دو سویه مختلف موش مشتق شده‌اند). رنگ سیاه کامل، بر عکس، بیانگر این خواهد بود که سلول‌های ES از بین رفته‌اند.

۳ - انجام آمیزش بین نرهای دورگه با



## اجتماعی

# بازار جهانی دارواز نگاه آمار

ترجمه:

دکتر علی منتصری

دکتر ساسان نصوحی

در سال ۱۹۹۴ اگرچه بازارهای بزرگ با کاهش رشد مواجه شدند، زمینه کار برای شرکت‌های دارویی در بسیاری از کشورهای در حال توسعه، بهبود قابل توجهی یافت.

دارویی جهان را به خود اختصاص می‌دهند، بیشتر از سایر بازارها مشهود بود. بازار آمریکا با مصرف ۴۰ میلیارد پوند، بزرگ‌ترین بازار بوده است. کل بازار اروپا برابر ۴۱ میلیارد لیره استرلینگ ارزیابی می‌شود که فرانسه، آلمان، ایتالیا و بریتانیا به ترتیب حدود ۹، ۸، ۶ و ۴ میلیارد لیره استرلینگ مصرف داشته‌اند. ژاپن با مصرفی برابر ۲۸ میلیارد لیره استرلینگ دومین بازار بزرگ دارویی جهان محسوب می‌شود. افزایش رقابت در آمریکا منجر به کاهش رشد فروش از رقم ۹ درصد سال ماقبل به ۵ درصد در سال گذشته گردید. در آوریل ۱۹۹۴ مسؤولان امور دارویی ژاپن دور جدید برنامه دو سالانه کاهش قیمت را به اجرا درآوردند. در اروپای غربی دولت

کاهشی که در رشد بازار جهانی دارو در سال‌های اخیر شاهد آن بوده‌ایم، در سال گذشته نیز همچنان ادامه داشت. کل رشد در سال مالی منتهی به ۳۱ مارچ ۱۹۹۴ برابر ۶ درصد بود در حالی که دوره مشابه سال قبل از آن از رشدی برابر ۱۰ درصد برخوردار بوده است. ارزش کل بازار جهانی در این دوره برابر ۱۳۰ میلیارد لیره استرلینگ (۲۰۲ میلیارد دلار براساس نرخ تبدیل در زمان چاپ مقاله) تخمین زده شده است.

در کشورهای بزرگ صنعتی اروپای غربی، آمریکا و ژاپن، دولت و مسؤولان امور دارویی در صدد محدود نمودن هزینه‌های دارویی برآمدند و کاهش رشد در این بازارها که مجموعاً ۸۴ درصد کل بازار



گردید. در انگلستان طرح جدید قیمت محصولات دارویی ۲/۵ درصد کاهش قیمت را در بر داشت و دولت با تأکید بر مصرف بر مبنای نیاز، سعی در

آلمان محدودیت‌های بیشتری را در نسخه‌نویسی پزشکان قائل شد و در ایتالیا سیاست‌های جدید قیمت‌گذاری و سوبسید موجب آشفتگی در بازار

**جدول ۱- برآورد ارزش بازار دارویی و میزان رشد مناطق مختلف در سال مالی ۱۹۹۴**

درصد رشد	درصد بازار جهانی	ارزش تخمینی بازار (میلیارد لیره استرلینگ)	بازار
۳	۳۲	۴۱	اروپا
۴	۷	۹	فرانسه
(۶)	۶	۸	آلمان
(۴)	۵	۶	ایتالیا
۹	۳	۴	بریتانیا
۵	۳۱	۴۰	آمریکا
۴	۲۱	۲۸	ژاپن
۲۵	۵	۸	آمریکای لاتین
۱۳	۵	۶	شرق آسیا
۸	۲	۲	آفریقا - خاورمیانه
۱۴	۱	۱	استرالیا و اقیانوسیه
۱۵	۳	۴	بقیه
۶	۱۰۰	۱۳۰	جمع

ارقام ارایه شده برآورد Glaxo براساس اخرين اطلاعات از منابع بي طرف خارجي مي باشد كه براساس نرخ تبديل متوسط ارزى در سال مالى منتهى به ۳۱ مارچ ۱۹۹۴ به ليره استرلینگ ذكر شده است.

اعداد داخل پرانتز درصد کاهش در بازار مي باشد.



**جدول ۲** فروش داروخانه در آمریکا، اروپای غربی، کانادا و ژاپن در ۸ ماه سال ۱۹۹۴

درصد رشد در مقایسه با ژانویه ۹۳	ژانویه - آگوست (میلیون دلار آمریکا)	کشور
۸	۳۱/۷۶۲	آمریکا
۱	۱۴/۱۲۵	ژاپن
۶	۸/۷۰۵	آلمان
۲	۸/۰۱۸	فرانسه
(۶)	۴/۸۴۴	ایتالیا
۸	۳/۵۷۶	انگلستان
۴	۲/۵۴۸	اسپانیا
۲	۲/۲۲۵	کانادا
۶	۱/۱۱۲	هلند
۳	۱/۰۳۶	بلژیک
ارقام ذکر شده در بر گیرنده فروش به بیمارستان‌ها نمی‌باشد اما در مورد ژاپن فروش به کلینیک‌های با کمتر از ۱۰۰ تخت محسوب شده‌اند.		
اعداد داخل پرانتز درصد کاهش در بازار می‌باشد.		

۱۹۹۴ در اروپای غربی، آمریکا، کانادا و ژاپن در جدول ۲ آمده است.

### ■ سایر بازارها

Glaxo معتقد است که در برخی از بازارهای در حال رشد، در نتیجه رشد اقتصادی، مصرف سیستم

جلوگیری از رشد مصرف نمود. آمار و نقطه نظرات فوق بر مبنای گزارش Glaxo برای سال مالی ۱۹۹۴ می‌باشد. آمار IMS در مورد بازار جهانی دارو در سال ۱۹۹۳ قدری متفاوت از ارقام ذکر شده توسط Glaxo برای سال ۱۹۹۳/۹۴ است. IMS ارزش کل بازار جهانی دارو را در سال ۱۹۹۳ براساس قیمت تولیدکننده برابر ۲۳۳ میلیارد دلار (۱۴۹ میلیارد لیره استرلینگ برابر پایه نرخ تبدیل در زمان چاپ مقاله) ذکر نموده است. مطابق آمار IMS فروش در ۷ بازار اروپایی شامل آلمان، فرانسه، ایتالیا، انگلستان، اسپانیا، بلژیک و هلند به جهت اصلاحات صورت گرفته در سیستم بهداشتی از ۴۵/۹۶ میلیارد دلار در سال ۱۹۹۲ به ۴۵/۹۶ میلیارد دلار در سال ۱۹۹۳ تنزل پیدا نموده است. براساس آمار IMS در سال ۱۹۹۳ میزان فروش در کشور آلمان با ۱۵ درصد کاهش به رقم ۱۲/۶۶ میلیارد دلار رسید در حالی که آمار کارگزاران بیمه بهداشتی آلمان (Krankenkassen) حاکی از این است که فروش نسخ دارویی آلمان در سال ۱۹۹۳ نسبت به بازار ۱۸/۴ میلیارد دلاری ۱۹۹۲ به میزان ۱۲ درصد کاهش داشته است.

فروش در آمریکا و ژاپن به ترتیب برابر ۴۵/۲۲ (۲۰/۲ +۲۲) و ۴۵/۲۲ (۲۰/۲ +۵) درصد براحتی میلیارد دلار بوده است. در کانادا فروش محصولات دارویی تغییری نداشته و حدود ۳/۵ میلیارد دلار باقی‌مانده است اما بر مبنای دلار کانادا ۷ درصد افزایش نشان می‌دهد. میزان فروش داروخانه‌ها از ژانویه تا آگوست



باشد، آمار بازارهای مختلف در مواردی قابل مقایسه با یکدیگر نیستند. به گونه‌ای که برخی از آمار برپایه قیمت خرده‌فروشی و تعدادی قیمت عمده‌فروشی ارایه شده‌اند. برخی از ارقام محدود به داروهای نسخه‌ای بوده و در مواردی داروهای بدون نسخه و سایر محصولات بهداشتی را نیز شامل شده‌اند.

### ■ اروپای غربی

در اسپانیا فروش محصولات دارویی برپایه قیمت درب کارخانه در سال ۱۹۹۳ حدود  $\frac{4}{3}$  میلیارد دلار بوده است که از این رقم  $\frac{8}{4}$  درصد آن مربوط به داروهای نسخه‌ای می‌باشد.

فروش محصولات دارویی در کشور هلند در سال ۱۹۹۳ براساس قیمت درب کارخانه حدود ۲ میلیارد دلار می‌باشد که نسبت به سال گذشته ۱۱ درصد رشد داشته است. فروش محصولات در اتریش و پرتغال در سال ۱۹۹۳ به  $\frac{1}{6}$  میلیارد دلار رسید که به ترتیب رشدی برابر  $\frac{9}{6}$  درصد و  $\frac{13}{6}$  درصد داشته‌اند و سازمان ملی بیمه بهداشتی بلژیک نیز رقمی در همین حدود را مصرف بیمه دارویی نموده است.

بازار دارویی سوئد و یونان حدود  $\frac{1}{3}$  میلیارد دلار ( $+13$  درصد) برآورد شده و فروش دارو در دانمارک و نروژ به ترتیب  $720$  ( $\frac{4}{5} + 4$  درصد) و  $476$  میلیون دلار بوده است.

### ■ اروپای شرقی

منابع مختلف در مورد بازارهای اروپای شرقی

**جدول ۳ - برآورد ارزش پنج بازار در اروپای مرکزی و شرقی**

کشور	ارزش تخمینی بازار (میلیون دلار آمریکا)
لهستان	۹۹۴ <sup>(۱)</sup>
مجارستان	۶۲۳
جمهوری چک	۲۶۲
بلغارستان	۱۵۶
اسلواکی	۱۳۴
کل	۲/۱۶۹

(۱) در گزارش منتشره دیگری، ارزش بازار دارویی لهستان در سال ۱۹۹۳ برابر  $1/2$  میلیارد دلار برآورد شده و پیش‌بینی شده این رقم تا سال ۲۰۰۰ به  $3$  میلیارد دلار برسد.

بهداشتی افزایش یافته و محیط برای فعالیت شرکت‌های دارویی مناسب بوده است. در آمریکای لاتین ثبات بیشتر سیاسی موجب تحکیم پایه‌های فعالیت اقتصادی و در اروپای شرقی کاهش محدودیت‌های اقتصادی بازارهای جدید را مطرح نموده است. چین و هند دو کشوری می‌باشند که از زمینه رشد مناسبی برخوردار هستند که این زمینه مناسب را باید ناشی از برنامه‌های مستمر خصوصی‌سازی اقتصادی در این کشورها دانست. ارزش سایر بازارهایی که در این مقاله ذکر شده است از منابع مختلف استخراج شده‌اند. به جهت این که معیارهای ارزیابی هر بازار ممکن است متفاوت



میلیون دلار فروش داشته‌اند و ارزش بازار مراکش براساس یک گزارش در دهه گذشته با ۳۰۰ درصد افزایش به ۳۹۳ میلیون دلار رسیده است.

**■ خاورمیانه**

ارزش مجموع بازار دارویی ۶ کشور عضو شورای همکاری خلیج شامل عربستان سعودی، امارات متحده عربی، کویت، قطر، عمان و بحرین در حدود ۱ میلیارد دلار تخمین زده می‌شود که تقریباً یک چهارم کل فروش خاورمیانه را شامل می‌شود. ارزش بازار دارویی فلسطین اشغالی براساس اطلاعات فدراسیون صنایع این کشور در حدود ۷۶۰ میلیون دلار بوده است.

آمار متفاوتی ارایه نموده‌اند. به عنوان مثال، گروه مشاوران «بوستون» بازار دارویی جمهوری شوروی سابق را ۲ میلیارد دلار تخمین زده است که از این رقم ۱/۵ میلیارد دلار آن مربوط به جمهوری روسیه می‌شود. این آمار با آمار شرکت مشاوره‌ای فرانسوی Eurosiris که بازار جمهوری روسیه را ۳ تا ۳/۳ میلیارد دلار برآورد نموده است، مغایرت دارد. گروه مشاوران بوستون بازار اروپای شرقی را ۱/۷ میلیارد دلار اعلام داشته حال آن کهIMS آمار فقط پنج بازار بزرگ منطقه را ارایه نموده که جمعبه حدود ۲/۲ میلیارد دلار می‌رسد.

### ■ امریکای لاتین

در سال ۱۹۹۳ برزیل همچنان اولین بازار در میان کشورهای امریکای لاتین بود، مکزیک با اندک تفاوتی در رتبه دوم و آرژانتین در رده‌ی سوم قرار داشت. براساس برآورد انجمن صنایع داروسازی آمریکای لاتین (Allfar) سه بازار مذکور به ترتیب فروشی برابر ۷/۷، ۳/۶ و ۲/۶ میلیارد دلار داشته‌اند (جدول ۴).

### ■ آفریقا

ارزش کل ۳۰ بازار دارویی آفریقا به استثنای آفریقای جنوبی در سال ۱۹۹۳ برابر ۲/۴ میلیارد دلار بوده است و بازار آفریقای جنوبی براساس قیمت خرده فروشی به تنها بی در حدود ۱ میلیارد دلار برآورد شده است. محصولات دارویی در مصر در سال مالی منتهی به ۳۱ مارچ ۱۹۹۴ برابر ۶۵۴

جدول ۴- برآورد ارزش بازارهای دارویی آمریکای لاتین در سال ۱۹۹۳	
ارزش تخمینی بازار (میلیون دلار آمریکا)	کشور
۳/۷۰۸	برزیل
۳/۶۱۸	مکزیک
۲/۵۸۲	آرژانتین
۸۵۰	کلمبیا
۵۵۳/۵	ونزوئلا
۳۸۶/۵	پرو
۱۱۲/۹	گواتمالا



**جدول ۵- برآورد ارزش بازارهای دارویی در آسیا و اقیانوسیه**

کشور	آرزش تخمینی بازار (میلیون دلار آمریکا)
چین	۵/۴
کره جنوبی	۲/۸
استرالیا	۱/۷
تایوان	۱
فیلیپین	۰/۷
اندونزی	۰/۶
تایلند	۰/۵
هنگ کنگ	۰/۳
سنگاپور	۰/۱

**■ آسیا و اقیانوسیه**

صنایع داروسرانی هند در سال مالی منتهی به نوامبر ۱۹۹۴ برابر  $\frac{2}{3}$  میلیارد دلار تولید داشته است. کل مصرف محصولات دارویی در پاکستان حدود ۵۰۰ میلیون دلار تخمین زده می‌شود.

بازار چین با ارزش تقریبی  $\frac{5}{4}$  میلیارد دلار بزرگ‌ترین بازار آسیا محسوب می‌گردد. در خصوص سایر بازارهای این منطقه برآوردهای ارایه شده، مختلف است. به عنوان مثال بازار تایلند در سال ۱۹۹۳ از  $\frac{1}{2}$  تا  $\frac{1}{2}$  میلیارد دلار تخمین زده شده است که درصد افزایش را نشان می‌دهد.

بازار ویتنام می‌تواند در حدود ۱۶۰ میلیون دلار بوده باشد اما آمار رسمی رقم‌های کمتری را ذکر نموده‌اند. ارزش بازار فیلیپین در سال ۹۲ مطابق تخمین منابع داخلی ۹۳۰ میلیون دلار بر مبنای ۷۰۰ درب کارخانه است، گو این که Glaxo رقم ۵ میلیون دلار را برای این بازار ذکر می‌کند (جدول ۵). مبلغ مصرفی دولت زلاندنو برای محصولات دارویی در سال مالی  $\frac{9}{4}$  برابر ۴۰۰ میلیون دلار تخمین زده شده است.

**منبع**

Kenny M. Slowdown in world market growth asntisues. scrip Magazine, 31, Jan 1995.



دکتر شادان - فر

# به پاکی شبندم، به طعم دود

پیشنهادات تنی چند از همکاران محترم و نیز تأکید عدهای از آنان - که علی‌رغم فاصله گرفتن از روزگار دانشجویی و رسیدن به نوعی سطح مادی مطلوب، تنگناهای اقتصادی آن مقطع را هنوز از خاطر نبرده و اصرار داشتند که در صورت امکان با ستاندن حق اشتراک بالاتری از اهل حرفه، اشتراک رایگان یا اشتراک ارزان دانشجویان را امکان‌پذیر نماییم، از یک بسیار ارزان دانشجویان را امکان‌پذیر نماییم، از یک سو و کثرت نامه‌های واصله از سوی دانشجویان و به خصوص دانش‌آموختگانی که در حال گذرانیدن ایام خدمت وظیفه (با یک مقری بسیار نازل، کمتر از چهار هزار تومان) هستند، از دیگر سو، ما بر ان می‌دارد که دست یاری به سوی کسانی دراز کیم که در مقام مدیریت یک واحد دارویی مستقر بوده، برایشان پرداخت هزینه اشتراک تنی چند از دانشجویان علاقه‌مند اما از نظر مالی کم بنیه، بار مالی قابل توجهی ایجاد نمی‌کند. موضوع به صورت غیررسمی و شفاهی با عدهای از آن بزرگواران مطرح می‌گردد. به آنان گفته می‌شود که نشریه را برچسب خاصی به دست آن تعداد دانشجویان (که پرداخت حق اشتراکشان را متقبل شده‌اند) می‌رسانیم که متضمن این نکته است: «دانشجوی محترم ... هزینه اشتراک یک ساله نشریه شما از

خیلی ساده آغاز می‌شود، اوایل سال ۷۳ مسؤولان ماهنامه آگاهی می‌باشند که باید از ارسال رایگان نشریه برای پانزده هزار مشترک خود، خودداری نمایند. در سرمقاله مرداد - ۷۳ با عنوان «از دل، بر دل» مساله به آگاهی خوانندگان می‌رسد، می‌پرسیم - از خوانندگان - «بمانیم؟ یا برویم؟»، انبوه نامه‌های لبریز از همدلی خوانندگان امیدوارمان می‌کند. با جمع‌بندی خواسته‌های شما و امکاناتی که فراهم آورده‌ایم در ماهنامه آذر - ۷۳ می‌نویسیم: «می‌مانیم ... چون شما خواسته‌اید» و فرم اشتراک از این شماره به بعد در صفحات انتهایی ماهنامه درج می‌شود. قیمت اشتراک چنان تعیین می‌شود که برای شاغلین حرف‌پزشکی قابل پرداخت، و برای دانشجویان تا حد توان، قابل تحمل باشد. باورمان این است که با استقبال همکاران شاغل از امر اشتراک، خواهیم توانست بخشی از هزینه‌های اشتراک دانشجویان را پوشش بدهیم: در واقع «ما زیاران چشم یاری داشتیم»، دلمان قرص بود که اهل حرفه، اعم از داروساز یا پزشک سه‌هم سنگین‌تری از هزینه اشتراک را نسبت به دانشجویان متقبل خواهد شد (۱۸۰۰ تومان گروه اول در برابر ۸۰۰ تومان حق اشتراک دانشجویی)،



«.... باری بعد از خواندن درد دل مردادمه مجله دستی به پیشانی زدم و گفتم محمد آخرین روزنامه را نیز بستند. حقیقت را بخواهید من که یک دانشجوی پزشکی هستم تا حال که در سال چهارم مشغول می باشم توانستم حتی یک کتاب رفرازنس مخصوص به خود داشته باشم تمام مطالعات من یا از جزوی دانشجویان سال پیش بوده یا از کتابهای کتابخانه خودمان که جدیدترین چاپ آنها مال هفت هشت سال پیش است یا از کتابهای دوستان. پدری دارم پیر با هفت سر عائله و درآمد ماهیانه‌ای پایینتر از ۱۵ هزار تومان از این پول انده ماهی هزار تومانش نصیب بنده می شود حساب کنید روزی ۲۰ تومان برای ۵ تون غذا و حدود همین مقدار نیز برای کارایه رفت و برگشت روزانه. چه روزهایی در دوران دبیرستان یا دانشگاه که به خاطر بسیاری یا حداقل صرفه‌جویی پیاده این راه را طی کردم و یا چه روزهایی که توانستم پول ۵ تون غذای یک هفته را یکجا پرداخت کنم و کارت‌برای یک هفته ضربیر خورد و بقیه روزها بی‌ناهار (به زبان خودمان) ماند.

هر موقعی که دوست عزیزم رازی زنگ درب را به صدا درمی آورد چشمان منتظر مرا بارقه شادی می گرفت. رازی را از دست پستچی مهربان می‌تاپید و با غروری خاص ولی بسی غل و غش از کنار عموها و پسرعموهایم (که با هم در یک ساختمان زندگی می‌کنیم) می‌گذشتند و در دل خود می‌گفتم بلی پستچی در خانه ما را هم می‌زند آن هم هرممه و پاکتی را هم که می‌دهد نامه‌ای معمولی نیست پاکتی بزرگ که داخل آن تحفه‌ای بزرگتر است با رازهایی

سوی شرکت ... پرداخت گردیده است». به باور خودمان این یک اقدام خیرخواهانه فرهنگی تلقی شده، می‌تواند باعث دست‌یابی دانشجویی علاقه‌مند به نشریه مورد علاقه‌اش بشود. اما پاسخ‌ها جز چند مورد انگشت شمار به قول اهالی هواشناسی «کمی تا قسمتی» نامید کننده است، ناگزیر رشته الفت - که از راه ارسال ماهنامه شکل گرفته بود - از کسانی گُستیم که سقف پرواز اقتصادی شان نمی‌تواند به حد اشتراک نشریه برسد، رود خروشان ۱۵۰۰ جلدی ارسال ماهنامه را با پیروی از آن بخشناهه لازم‌الاجرا و نیز نصیحت شیخ اجل که فرمود: «چو دخلت نیست، خرج آهسته‌تر کن» به باریکه آبی بدل ساختیم که تنها به لب‌های عطشان کسانی می‌رسید که تأدیه آب‌ها!! فرموده بودند.

\*\*\*

دو ماه می‌گذرد، در صفحه دیدگاه‌های ماهنامه اردیبهشت ۷۴، نامه یکی از دانشجویان پزشکی (که در مقدمه نامه سه‌هاً دانشجوی داروسازی قلمداد شده بودند) به چاپ می‌رسد. نویسنده که خواسته بود امضای او را محفوظ نگهداریم حقایق تلخی را به رشته تحریر کشیده بود. کلیشه بخش چاپ شده نامه را خودتان ملاحظه و یکبار آن را مرور بفرمایید: نامه تلخی است، تکان‌دهنده هم هست اما به هر حال خبر از واقعیتی غیرقابل انکار می‌دهد. من این نامه را - به عنوان مسؤول آن زمان صفحه دیدگاه‌ها، در بهمن ۷۳ دریافت کرده بودم که با تأخیری سه ماهه - حداقل زمان توقف در نویت چاپ - می‌توانست در شماره اردیبهشت



۷۴ به چاپ برسد. متن کامل نامه قابل درج نبود چرا که تندی بسیار داشت و معلوم بود که با خشمی «موجه» و اعتراضی «وارد»، به رشته تحریر کشیده شده است. به خاطر دارم که موقع انتخاب بخش‌هایی از نامه آن دوست جوان به سختی متأثر بودم. به هر حال قسمت‌های کمتر تند نامه‌اش را گزین کردم - می‌دانستم که برای عاقلان، اشاره‌ای از همان نامه کافی خواهد بود - و به خواسته نویسنده آن را با «امضاء محفوظ» در نوبت چاپ قرار دادم.

شماره اردبیلهشت چاپ و توزیع شد و قطعاً به دست پراستیاق آن دوست نویسنده نامه نرسید. اما به گفته منشی محترم دفتر ماهنامه - سرکار خانم پارسا - سه چهار روز بعد از به پست سپردن نشریه، داشجوبی در همان سن و سال و احتمالاً با همان محدودیت‌های مالی به دفتر نشریه زنگ می‌زند و بی‌جوی طریقی می‌شود که بتواند هزینه اشتراک آن دوست هرگز ندیده‌اش را متقبل شود اما شرط می‌کند که «او» یعنی همان داشجوبی سال چهارم «امضاء محفوظ»، نباید بداند که چه کسی به یاری اش آمده است. به هر حال با راهنمایی منشی محترم دفتر ماهنامه ترتیب کار داده می‌شود و چند روز بعد نامه این «یاور» با فیش اشتراک دوست «امضاء محفوظ» به دفتر نشریه می‌رسد، نامه در عین حال که از عاطفه‌ای به زلایی «شبیم» سرشار است، دلت را می‌سوزاند و چشمان را انگاری «دود» به اشک می‌نشاند با پیگیری سابقه نامه، اسم و آدرس آقای «امضاء محفوظ» یافته

ارزشمند. رازی برای من سنگ مَبور بود از این که حرفهای رازی را پیش هم کلاسی‌های می‌زدم و آنها را نسبت به اطلاعات خود متعجب می‌کردم اساساً بلندپروازی به من دست نداد. مجلات رازی را در طاقچه اتاقان با فاصله زیاد از هم می‌چیدم تا به نظر بباید که تعداد زیادی کتاب مطالعاتی دارم تعبه‌های روی پاکت رازی و همچنین خود پاکتها را جداکانه با حوصله جمع می‌کردم و نگه می‌داشتم آخر از نگهداری آنها احساس غرور می‌نمودم. اکنون به پاس قدردانی از ارسال مجانية مجله در طول یکسال گذشته تبر آنها را بعنوان هدیه خدمت شما می‌فرستم و بدین کونه آخرین شماره‌های رازی را با جان و دل می‌پذیرم و می‌خواهم و بدلیل عدم امکان تهیه هزینه رازی احتمالاً از سال آینده (فروردهین) از جرکه خانواده صدیق خوانندگان رازی خداحافظی می‌کنم با بغضی تنرکیده ولی پر. راستش را بخواهید توانایی ارسال ۸۰۰ تومان هزینه اشتراک یکساله را ندارم (حداقل در آینده نزدیک) و ضمناً می‌خواهم از این طریق اعتراض خود را از بعضی دست‌اندرکاران این مرز و بوم اعلام نمایم و بگویم چه لزومی دارد که در این مملکت مجله کوچک، ساده، سیاه و سفید و سالی ۱۲ بار رازی با طالبی کاملاً در خور، مجبور شود برای ادامه حیات خود قیمت ۱۲۰ تومان را روی جلد خود حک کند و دوستانی چون من را مایوس و غمگین سازد. امید دارم که در آینده نزدیک هزینه اشتراک رازی را بتوانم تهیه کنم تا دوباره چشم جان بر سطح یار گرامیم رازی بگشایم. به امید آن‌زون، خدا نگه‌دار همه شما عزیزان باشد.

امضاء محفوظ

الهی، از دل انسان‌ها زدودنی نیست. شاید اگر هر همکار صاحب داروخانه یا مطب به همین گونه متقبل پرداخت اشتراک یکی دو تن از دانشجویان می‌شد ... می‌توانستیم همه آن ۵۰۰۰ دانشجویی را که دستشان از دامن نشریه مورد علاقه‌شان کوتاه شده بود، مجددًا تحت اشتراک قرار دهیم ... افسوس که نشد و صد دریغ که ... توانستیم.

می شود و ایشان با نام واقعی در ردیف مشترکین قرار می گیرند و ارسال ماهنامه از اولین شماره های اشتراک ریالی - فروردین - برایشان آغاز می گردد. بازتاب تأثیر این یاوری و همدلی در هیأت تحریریه همه را چنان متأثر می کند که می خواهند ریز داستان در ماهنامه درج شود تا همگان بدانند که «عاطفه» را مرگی نیست و «مهر»، این بارقه



سُرِّ مَدْحُومٍ بِرَبِّ

جزئی مقدم و خاتمه شنیده و پس از آن هست می بینیم که در همین اعده به طوری از ای  
حکایت این سلسله تجربه هایی است که از تقریباً چهل هزار نفر از این شرکتیان مدارسانی  
تقریباً ۵۰٪ از آنها بجهت فرم نامه ای داشتند که در آنها مذکور شد که میریکه هایی هارند که بازی نموده اند در این میان ۷۲٪ از آنها می باشند. در این میان ۷۶٪ از آنها شرکت ایشان را شرکت ایشان می  
دانند اما ۲۴٪ از آنها این شرکت را می دانند که نامش نمی باشد. این ایشانها بجزءی از این شرکت هستند که این شرکت را می دانند که نامش نمی باشد. این ایشانها بجزءی از این شرکت هستند که این شرکت را می دانند که نامش نمی باشد.

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ