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 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 بیاندازیم، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آنقدر انرژی بگیریم که همچون مدیرمسؤول 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 نشاند که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی‌مان 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 درایران 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 درجلدهای صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

* * *

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

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

۲۰

فهرست مقالات آبان ماه ۱۳۷۴

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

	عنوان
سرمقاله	طرحی نو / دکتر مجتبی سرکندی
علمی	برنامه‌ریزی تحقیقات در جهان / دکتر سعید سمنانیان، حمید صانعی
	تاثیر 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 نایژه‌ها / دکتر بهنام اسماعیلی
	آمیودارون ـ کلونازپام تداخل اثر / دکتر حامد شفارودی
اجتماعی	بازار جهانی دارو از نگاه آمار / دکتر محمدعلی منتصری، دکتر ساسان نصوحی
	به پاکی شبنم ـ به طعم دود / دکتر شادان‌فر
	آشنایی با شرکت شیمی دارویی امین
	داروسازی و توسعه / دکتر منصور رستگارپناه
	رازی و خوانندگان
	گردهمای‌های علوم پزشکی

تاثیر 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 به‌صورت 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 زیادی رطوبت برخوردار می‌باشند.

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

از آن‌جایی که اندام‌های جمع‌آوری شده را باید گاهی برای مدت نسبتاً طولانی انبار نمود و نیز از آن‌جایی که پس از برداشت واکنش‌های مضر بیوشیمیایی ـ 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

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

❞ خشـک کردن عبارت است کاهش مقدار رطوبت در اندام‌های موردنظر گیـاه، به‌طوری که بتوان بدون هیچ خطـری برای مـوارد مؤثره، آن‌ها را برای مدتی نگهداری نمود. ❝

□ رطوبت فیزیکو ـ شـیمیایی (Physico Chimically Bound Water)

این رطوبت برحسـب میزان انـرژی موجود بین پیوندهـای آب به دو نوع رطوبت چسـبنده (Adhesion) و پیوسته (Cohesion) تقسیم می‌شود. انرژی بین پیوندهای آب چسبنده بسیار زیاد می‌باشد و هنگام خشـک 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).

□ رطوبـت مکانیکـی (Mechanically Bound Water)

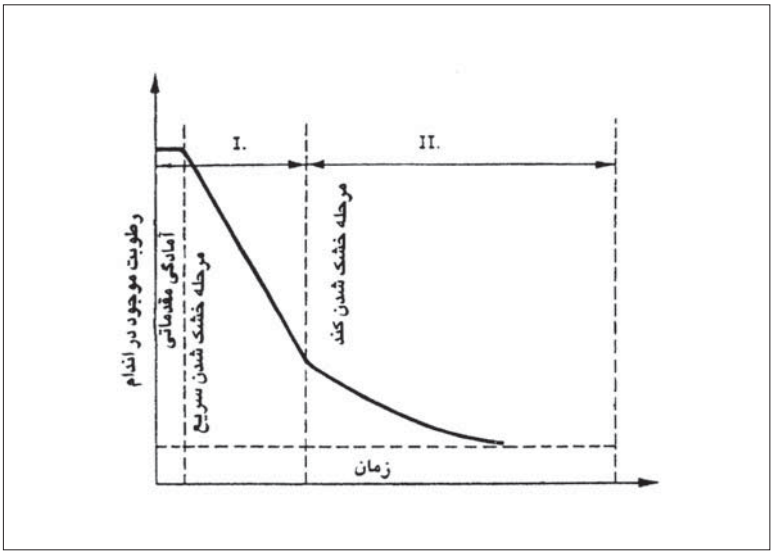
رطوبت مذکور توسط لوله‌های مویین گیاهان از محیط اطراف جذب گشته و در گیاه ذخیره می‌شود. مقدار رطوبت مکانیکی متفاوت می‌باشد. به‌طوری کـه، اختلاف غلظت بین انـدام موردنظر و محیط خـارج و هم‌چنین درجه حـرارت محیط در جذب ایـن نوع رطوبـت نقش عمـده‌ای دارد. دو عامل مذکور (غلظت و درجه حرارت) نیز نقش عمده‌ای در کاهش رطوبت اندام گیاه ایفا می‌کنند. به‌طوری کـه رطوبت همواره از نقـاط مرطوب‌تر به مناطق خشک‌تر حرکت می‌کند.

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

هنگام خشـک کردن اندام حـاوی ماده مؤثره، تنها باید اقدام به خارج سـاختن رطوبت پیوسـته و مکانیکی از آن نمود. سـرعت خارج شـدن این رطوبت‌ها به مقـدار 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 خشـک کردن انـدام، رطوبت همواره از قسمت‌های مرطوب‌تر به قسمت‌هایی که از مقدار کمتری رطوبت برخوردار است، جابه‌جا می‌شود. از این رو چنانچه گیاهان به‌طور یکنواخت تحت تأثیر درجه حرارت قرار نگیرند، رطوبت از قسـمت‌هایی که از درجه حرارت بیشـتری برخوردار اسـت، به قسمت‌های سـردتر حرکت کرده و در آن‌جا باقی می‌ماند.

شکل (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 می‌باشـد: مرحله اول که با یک آمادگی مقدماتی مختصر انجام می‌پذیرد، بسیار سریع است و مرحله دوم که مرحله خشـک شدن کند نام دارد سرعت کمتری دارد.



شکل ۱ ـ منحنی مربوط به خشک شدن گیاه(٤)

در مرحلـه اول تمـام آب مکانیکی و مقداری از رطوبت پیوسـته از گیاه خارج می‌گردد. در مرحله دوم اندام تنها حاوی مقدار کمی آب پیوسته است که به کندی از آن خارج می‌گردد.

در مرحلـه دوم، در زمان مناسـبی باید اقدام به خارج سـاختن دسـتگاه نمود، زیرا وجـود مقادیر مناسـبی رطوبت که بسـتگی به نوع انـدام دارد ضروری به نظر می‌رسـد و مقدار آن در اندام‌های مختلف متفاوت می‌باشـد. چنانچه میزان رطوبت اندام‌های خشـک شـده کمتر از حد مطلوب باشد کیفیت مواد مؤثره را نیز کاهش داده و اسـتخراج مـواد دارویی چنیـن اندام‌هایی از نظـر اقتصادی مقـرون به صرفـه نخواهد بود. مـدت زمان لازم برای خشک کردن اندام گیاه، متغیر بوده و بستگی به رطوبت اندام، درجه حرارت دسـتگاه، سیسـتم تهویه و هم‌چنین نوع اندام حاوی ماده مؤثره دارد. مثلاً چنانچه ماده مؤثره اسـانس به‌صورت درونزا (Endogen) در انـدام وجود داشـته باشـد (مانند اسـانس موجود در ریشه، میوه و ساقه‌ها) به درجه حرارت و مدت زمان بیشـتری در مقایسـه با نوع برونزا (Exogen) در اندام (مانند اسانس موجود در گل‌ها و برگ‌ها) نیاز دارد. (۱)

معمولاً مـواد مؤثره گیاهان دارویی نسـبت به درجه حرارت‌های بالا حسـاس هسـتند. لذا درجه حرارت‌های بالا سبب تغییراتی در مواد دارویی آن‌ها می‌شود. از این‌رو معمولاً از درجه حرارت‌های بالا

برای خشک کردن آن‌ها استفاده نمی‌شود.

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 تهویه‌های 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 برشته 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 جمع‌اوری متوقف نشده بلکه از فعالیت کند و بطئی تحت عنوان متابولیسم حالت ضعیف (Staving Metabolism) برخوردار می‌باشند. از این رو چنانچه گیاهان جمع‌آوری شده برای مدت کم و بیش زیادی انبار گردند (بدون این که رطوبت آن‌ها کاهش یابد) رطوبت موجود سبب بروز صدمات جبران‌ناپذیر بیولوژیکی، باکتریایی، قارچی و آنزیمی 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 این رو، خشک کردن اندام‌های حاوی مواد مؤثره یکی از مهم‌ترین فرآیندهای پس از برداشت این دسته از گیاهان محسوب می‌شود.

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 (۲، ۱).

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

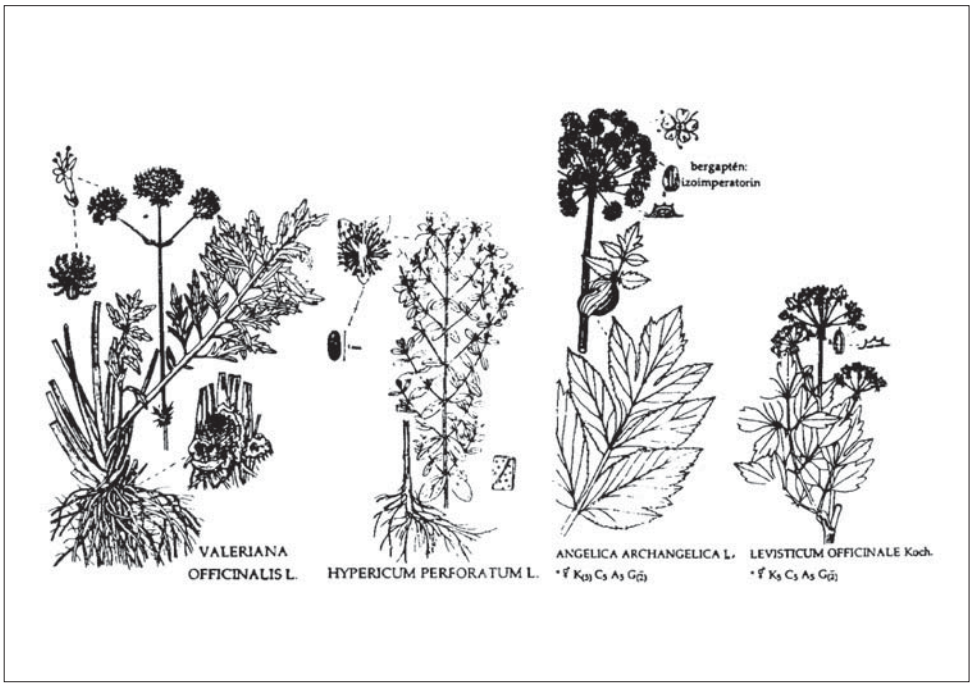
عدم تأثیر نامطلوب اقتصادی بر محصول.

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 مقرون به صرفه نخواهد بود.

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 (Silybine)، سیلی دیانین (Silydianine) و سیلی کریستین (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 (Hypericine) می‌گردد (۵، ۱).



رطوبت بیشــتر نیز مضر بــوده و احتمال کپک زدن گیاهان و ســایر عوارض نامطلوب را در آن‌ها افزایش می‌دهد. از آن‌جایی که اندام‌های خشــک شده شــدیداً جذب‌کننده رطوبت می‌باشند. از این رو، جهــت نگهداری همواره بایــد از اماکن کاملاً خشک استفاده نمود.

■ آماده نمودن گیاهان دارویی قبل از خشــک کردن

پــس از جمع‌آوری اندام‌های مورد نظر در زمان مناسب، آن‌ها را برای خشک کردن آماده می‌نمایند. آماده کردن گیاهان نه تنها سبب تسریع در خشک شــدن آن‌ها می‌شود، بلکه در کیفیت خشک شدن نیــز اثر مثبت دارد. در این رابطه قســمت‌هایی را که مدنظر نمی‌باشــد جدا کرده و قسمت‌های مورد نظر را به قطعات مناســبی تقســیم می‌نمایند. در این‌صورت نه تنها انرژی کمتری را برای خشــک شــدن مصرف می‌نمایند، بلکه ســبب تســریع در خشک شدن اندام‌های موردنظر می‌گردند.

پــس از آن اقــدام بــه تمیز و جداکردن ســایر قســمت‌های نامناســب (ممکن اســت با گیاهان دیگری مخلوط شده باشند) می‌نمایند. در صورتی که اقدام به خشــک کردن ریشــه‌ها یــا ریزوم‌ها گردد نظیر ریشــه گیاه ســنبل‌الطیب (Valeriana officinalis) و ریشه گیاه سنبل ختابی (Angelica Archangelica) باید قبل از خشک کردن آن‌ها را کاملاً شســت به‌طوری کــه گل و لای آن‌ها جدا شود (برای این کار بهتر است جهت عدم حل مواد مؤثــره آن‌ها در آب، اندام‌های مذکور را در ظروف آبکش مانند متحرک قرار داده ســپس با فشار آب شســته شوند)، ســپس اقدام به جدا کردن پوست ریشــه‌هایی که فاقد ماده مؤثره می‌باشــند، نمایند مانند ریشــه گل صابونی (Saponaria Officlialis) و ریشه شیرین‌بیان (Glycurrhiza Giabra)، بعد از آن ریشه‌ها را به اندازه مناسب قطعه قطعه نمایند. در صورتی که ریشــه‌ها ضخیم باشند (نظیر ریشه شــیرین‌بیان) 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 ســایر قســمت‌های گیاه جدا نمود. در این صورت برگ‌ها پس از خشک شدن از کیفیت بسیار مناسبی برخوردار خواهند شد.

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

الــف ـ درجــه حــرارت مطلوب برای خشــک کردن اندام‌هایی که حاوی اســانس می‌باشند ۴۰ تا ۵۰ درجه ســانتی‌گراد می‌باشد. استفاده از درجه حرارت‌های بیشتر به نحو چشم‌گیری سبب کاهش اسانس می‌گردد.

ب ـ آلکالوییدها از حساســیت کمتری در مقابل درجــه حرارت برخوردارند. درجــه حرارت مطلوب برای خشــک کــردن آن دســته از اندام‌هایی که حاوی آلکالوئید می‌باشند ۶۰ تا ۷۰ درجه سانتی‌گراد می‌باشــد (برای خشــک کردن بعضی اقلام چون

تاتــوره Datura spp، گونه‌ای تاجریزی Solanum Laciniatum و پروانــش صغیــر Vinca Minor، می‌توان از جریان‌های هوای داغ نیز استفاده نمود).

ج ـ درجه حرارت مناســب برای خشک کردن اندام‌هایی که حاوی گلیکوزید می‌باشند، حدود ۵۰ تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد ذکر شده است.

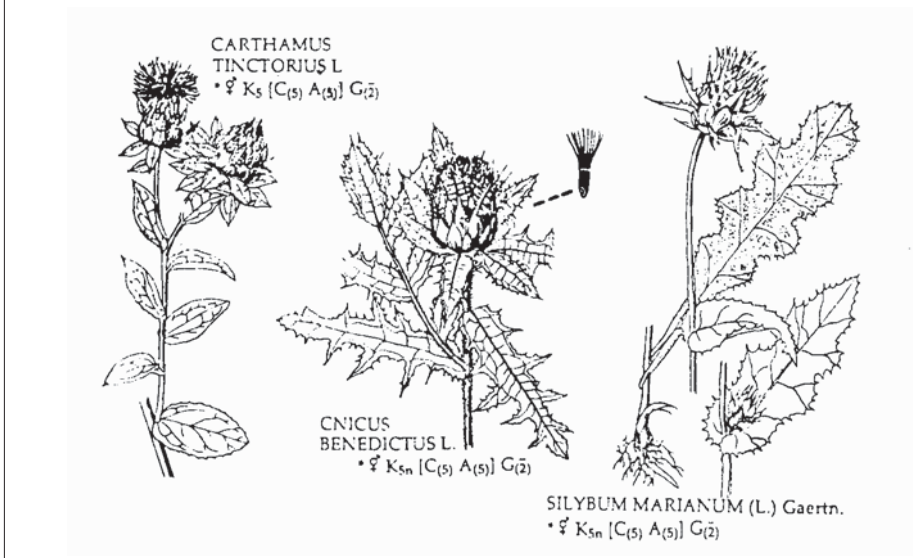
د ـ درجــه حرارت مطلوب برای خشــک کردن اندام‌هایــی که حاوی ویتامین می‌باشــند، حداکثر ۸۰ درجه ســانتی‌گراد گزارش شده است. استفاده از درجه حرارت‌های بیشتر از ۸۰ درجه سانتی‌گراد ســبب تجزیه ویتامین‌ها و تجزیه کلروفیل و تغییر رنگ طبیعی آن‌ها به رنگ قهوه‌ای می‌شود(۴).

■ تاثیر خشک کردن بر گیاهان دارویی

خشــک کردن سبب بروز تغییراتی در اندام‌های مختلــف گیاه می‌گــردد. یکی از تغییــرات مهم و آشــکار، کاهــش آب موجود در انــدام و در نتیجه کاهش زیاد وزن اندام گیاه می‌باشــد. کاهش وزن ناشی از خشک شدن، در اندام‌های مختلف یکسان نیست.

مســؤولان مربوطه جهت محاســبات اقتصادی همواره باید میزان تقریبی نسبت وزن تازه به خشک اندام را بدانند تا در تصمیم‌گیری‌های مربوط به میزان مورد نیاز تولید، بتوانند محاسبات لازم را انجام دهند.

تحقیقات و تجربیات چند ســاله همواره نشــان



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 ۱/۲ تا ۱/۵ 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. به‌طوری 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 تشکیل‌دهنده ماده مؤثره گیاهان می‌گردد که برخی از آن‌ها مفید بوده و سبب افزایش کیفیت مواد دارویی می‌گردند به‌طوری که میزان گلیکوزیدهای محرک قلب در برگ‌های گل انگشتانه (Digitalla-nata. D. Purpurea) پس از خشک شدن افزایش می‌یابد. پوست تازه گیاه سیاه توسه (Frangula Alnus syn.Rhamnus Frangula) به واسطه وجود برخی ترکیبات شیمیایی پروتئینی، تهوع‌آور می‌باشد ولی پس از خشک شدن، ترکیبات مذکور، تجزیه شده و ماده گیاهی مسهل و ملین می‌گردد.

از مثال‌های دیگر می‌توان از شابیزک (Atropa Belladonna) نام برد. برگ‌های تازه این گیاه حاوی مقادیر فراوانی آلکالویید هیوسیامین (Hyoc-syamin) است که پس از خشک شدن به آتروپین (Atropin) تغییر شکل می‌دهد.

به‌طور 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 تعیین کیفیت قرار گیرد و در صورت تایید به بازار عرضه گردد(۴).

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.

۲۰

جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده
«قسمت دوم»

ترجمه:
دکتر محمدرضا نوری‌دلویی،
آذین نوروزی

■ مقدمه (خلاصه قسمت اول)

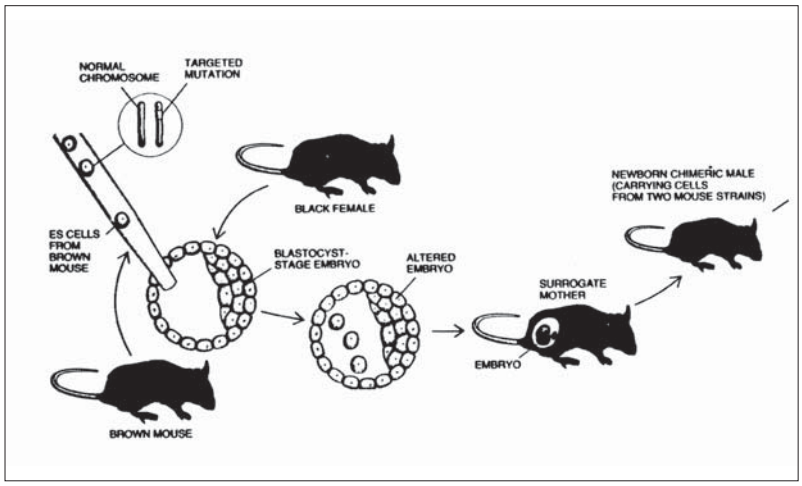
ژنوم یا دستورالعمل خارق‌العاده آدمی در بردارنده اکثر خصوصیات فیزیکی و بسیاری از ویژگی‌های رفتاری هر فرد بوده که جایگاه تک‌تک افراد را در میان آدمیان متمایز می‌سازد. این برنامه کار در انسان (و موش) دارای ۳ میلیارد نوکلئوتید است.

فرایند یا روشی که توسط آن (و برای یافتن پاسخ به سؤال‌های دقیقی که در مورد عمل یا اعمال ژن مطرح است) یک سری تغییرات کنترل 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 فرایندهایی مانند رشد، توسعه، تمایز و تکوین و یا پس از مراحل تکوین را تحت سلطه خود دارند، به‌دست 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 به‌دست آورد.

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 روی 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 نواقص ژنی را در سطح مولکولی به‌طور دقیق تبیین و تفسیر کند. برای حصول به هدف اخیر، هم‌اکنون الگوی موش واجد اختلالات فراوان انسانی مانند فیبروکیستیک، سرطان و تصلب شرائین ـ عامل اصلی سکته و حمله‌های قلبی ـ در دست بررسی



مراحل انجام روش جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده در موش

دقیق اســت. از ســال ۱۹۸۹ تاکنون بیش از ۲۵۰ ســویه موش حامل نواقص انتخاب شــده ژنتیکی تولید شده و پژوهش‌های به عمل آمده بصیرت‌های گران‌بهایی را به بار داده است.

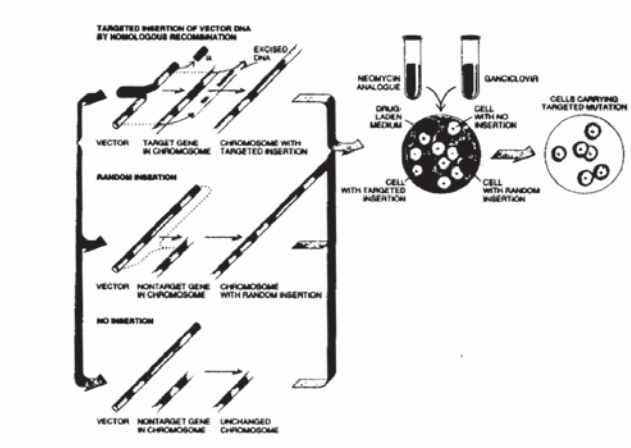
پژوهش‌های فزاینده پیرامون روش نشانه‌گیری ژنی، گسترش دانش حاصل از طرح ژنوم (Genome project) را تضمین می‌کند. هدف طرح عظیم ژنوم که به تعبیر بســیاری از دانشــمندان علوم زیســتی بزرگ‌ترین پروژه زیست‌شناسی مولکولی قرن حاضر به حســاب می‌آید، تعیین ردیف کامل نوکلئوتیدی تمــام ژن‌های موجود در ژنوم‌های موش و انســان (حدود ۲۰۰ هزار ژن در هر کدام) است که علی‌رغم پیشــرفت‌های شــگرف کنونی، هنــوز از وظایف و اعمال درصد اندکــی از این ژن‌ها، باخبریم، طبیعتاً اطلاعاتی که در این خصوص تا پایان قرن میلادی حاضر ارایه خواهد شــد، چهره پزشکی را به‌نحوی خیره‌کننده و اساسی دگرگون خواهد نمود. در آینده نزدیک مطالعه تعــداد زیادی از بیماری‌هایی که به دلایل علمی و فنی، هنوز انســان نتوانسته است به پژوهش پیرامون آن بپردازد توسط روش نشانه‌گیری ژنی امکان‌پذیر خواهد بود، به‌ویژه که بیش از ۵۰۰۰ بیماری و اختلال انســانی 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 می‌تواند پیگیری دقیق جزییــات حوادثی را که از اختلال در عمل یک ژن تا ظهور یک بیماری رهبری می‌کند، ممکن سازد. با شناسایی عمل (یا اعمال) یکایک ژن‌های موجود در ژنوم آدمی، در امر حیاتی پیشــگیری، درمان و از

بین بردن اساسی معلولیت‌هایی 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 دختربچه چهارساله که مبتلا به نقص آنزیمی ارثی بود. در سال ۱۹۹۰ با موفقیت انجام شد. این روش، به‌عنوان تحولی بی‌سابقه،همراه با کشف‌های مشابه دیگر، سیمای دانش پزشکی را به‌گونه‌ای 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 یک دوره طولانی‌تر، روشی عمده 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 (و از جمله آنزیم‌ها) به‌طور همه جانبه‌ای افزایش خواهد داد. این روش در مسیر مطالعه ژنتیک پستانداران و این که چگونه با میانجی‌گری ژن‌ها، فرایندهای متنوع 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



■ 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 به‌عنوان کلیدهای اصلی، استقرار در محل مناسب و نیز شکل‌گیری صحیح قسمت‌های مختلف بدن را مانند دست‌ها و پاها، 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 غیرمهره‌داران 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 این‌گونه سؤالات 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 تعیین فعالیت و عمل تک‌تک ژن‌های Hox آغاز کرده‌اند. پس از این مرحله از پژوهش آنان سعی خواهند کرد برای این سؤال مهم نیز 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 جهش‌یافته را دارا هستند در اثر اختلالات قلبی ـ 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 اشتراک عجیب را نشان می‌دهند: بافت‌های واجد فنوتیپ غیرطبیعی، همگی از سلول‌هایی که در ابتدا در یک منطقه باریک واقع در قسمت فوقانی جنین در حال تکوین متمرکز 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.

به‌طرز دور از انتظار، اختلال ایجاد شده از

طریق تخریب یـا غیرفعال کردن ژن HoxA-3 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 سـندروم نشان می دهد که ژن HoxA-3 آنان طبیعی است. در واقع، اختـلال ژنتیکی در کروموزومی دیگر، غیـر از کروموزومـی که ژن HoxA-3 مسـؤول این سـندروم با تداخل با فرایند فعال شـدن ژن HoxA-3 یـا از راه مداخله با حوادثی که توسـط ژن HoxA-3 تحریک و القا می‌شوند، نقش خود را ایفـا می‌کند. هم‌چنین، هـم اینک یک مدل موش از این بیماری در دسـترس بوده و ممکن است در نهایت اطلاعاتی را در مورد درمان این سـندروم ارایه کند. ایـن یافتـه غیرمنتظره اما ارزشـمند، بار دیگر اهمیـت پژوهش‌های علوم پایه را مورد تایید قـرار می دهد: یافته‌هایی که از روی کنجکاوی پژوهشـگران متولد می‌شوند، اغلب به کاربردهای بسـیار عملی ـ سـودمند ـ منجر می‌گردند.

مانند زیست‌شناسـان تکوینی، ایمنی‌شناسـان نیز از روش نشـانه‌گیری ژنی بهره برده‌اند. آن‌ها اکنون، این فن را برای آشـکار کردن وظایف هر یک از حدود بیش از ۵۰ ژن که مراحل توسعه و عمل دو گروه سلول‌های دفاعی بسیار مهم بدن، سـلول‌های T و B، را تحت تاثیـر قرار می‌دهند، به‌کار گرفته‌اند.

سرطان‌شناسـان نیز در مورد فن نشـانه‌گیری ژنـی ـ و کاربردهـای آن ـ در تب و تاب به سـر می‌برنـد. اغلب مواقع این پژوهشـگران می‌دانند که وقوع جهش در یک ژن ویژه و در یک یا چند نـوع تومور امری متداول اسـت. اما آن‌ها از عمل طبیعی این ژن چیزی نمی‌دانند. کشـف این نقش با اسـتفاده از تکنولوژی تخریب یا غیرفعال‌سازی ژن مـورد نظر می‌تواند از چگونگی ایجاد بدخیمی توسـط شـکل جهش یافته ژن در سطح وسیعی پرده‌برداری می‌کند.

ژن بازدارنـده (مهارکننـده) تومـور p53 یـک مورد را از آن‌چه اشـاره شد، ارایه می‌کند. ژن‌های بازدارنـده تومور به ژن‌هایی اطلاق می‌شـود که شـکل غیرطبیعی (جهش‌یافته) آن‌ها در پیدایش و گسـترش سرطان نقش دارد. شاید در ۸۰ درصد همه سرطان‌های انسان جهش‌های ژن p53 نشان می‌دهد که محصول ایـن ژن در وضعیت طبیعی احتمـالاً به‌عنوان یـک محافـظ و نگهبان عمل می‌کند. یعنی تا زمانی که سلول‌های سالم هر نوع DNA معیـوب و صدمه دیده را که در آن‌ها وجود دارد تعمیر و مرمت نکنند، از تقسیم آن‌ها جلوگیری می‌کند. چنین صدمه‌ای اغلب در سـلول‌ها نتیجه حمله‌های مکرر عوامل محیطی اسـت که موجود در معـرض آن‌ها قـرار می‌گیرند، از دسـت دادن ژن‌های p53 فعال (طبیعی)، این نقش حفاظتی را از بیـن برده و اجازه می‌دهد DNA صدمه دیده به سلول‌های دختر انتقال یافته و در تشکیل سرطان‌ها شرکت کند.

در آینده مطالعـه تعداد زیادی از بیماری‌های

دیگر نیز توسط روش نشانه‌گیری ژنی امکان‌پذیر خواهد بـود. بیش از ۵۰۰۰ بیماری انسـانی به نواقص ژنتیکی نسبت داده می‌شوند. با شناسایی ژن‌هـا و جهش‌هـای مربـوط بـه بیماری‌های ژنتیکـی، پژوهشـگران می‌تواننـد دقیقاً همان جهش‌ها را در موش ایجاد کنند. الگوهای موشی می‌تواننـد پی‌گیری دقیق جزییات حوادثی را که از اختلال در عمل یک ژن تا ظهور یک بیماری را رهبری می‌کنند، ممکن سـازند. فهم عمیق‌تر آسیب‌شناسـی مولکولی یک بیماری، باید بتواند ابداع درمان‌های مؤثر را ممکن سـازد. در میان مدل‌هایـی کـه هم‌اکنـون با ایجاد دسـتکاری ژنتیکـی، در حـال تولیـد هسـتند، موش‌هایی می‌باشـند که در ژن مربوط به فیبروزکیسـتیک جهش‌های مختلفی دارند.

مطالعات پیرامون بیماری تصلب شـرایین، که عامل اصلی سـکته‌ها و حمله‌های قلبی اسـت، نیـز در حال بهره‌گیـری از روش نشـانه‌گیری ژنـی اسـت. برعکـس فیبروزکیسـتیک،تصلب شـرایین توسـط جهش‌هایی در یک ژن منفرد ایجـاد نمی‌شـود، بلکـه نقص در تعـدادی ژن همـراه با نقش عوامـل محیطـی، تولید پلاک را در شـریان‌ها تحریک می‌کنـد. با این وجود، الگوهای موشی امیدبخشی توسط تغییر ژن‌هایی که در فرآیند تری‌گلیسریدها و کلسترول دخالت دارند، نیز تهیه شـده است. هم‌چنین، هم اینک ژن‌های ظاهراً مسـؤول در (پیدایش و) توسـعه فشـارخون در حال شناسایی هسـتند، نویسنده مقالـه، پیش‌بینی می‌کند کـه برای این بیماری نیـز، مدل‌های موشـی جهت اسـتفاده از روش نشـانه‌گیری ژنی تولید خواهند شـد.

با افزایش آگاهی و شـناخت از سهم ژنتیک در پیدایش بیماری‌ها، تمایل و رغبت پژوهشگران به تصحیح کردن این نواقص توسـط ژن درمانی نیز افزایش خواهدیافت.

در حال حاضر، روش‌های ژن درمانی بر ادغام تصادفی ژن‌های سـالم بـه درون کروموزوم‌ها به‌منظور جبران نقص نسـخه صدمه دیده استوار اسـت. اما ـ چنانچـه قابل انتظار نیز هسـت ـ تاثیرگذاری ژن ادغام شـده اغلـب به اندازه‌ای کـه در موضع اصلـی خود در کرومـوزوم قرار دارد، نمی‌باشـد. در اصـل، نشـانه‌گیری ژنـی می‌تواند راه‌حلی برای این مشـکل ارایه کند. اما قبـل از این که بتوان از آن بـرای تصحیح ژن معیوب در بافت بیمار استفاده کرد، پژوهشگران ممکن اسـت نیازمند آن باشـند که کشت‌هایی ازسـلول‌های قـادر به شـرکت در تشـکیل آن بافت در بزرگسـالان را به‌وجود آورند. این‌گونه سـلول‌ها، که مانند سلول‌های ES مطالعات مورد بحث این مقاله، سلول‌های بنیادین مغزاستخوان نامیده می‌شوند، در مغز استخوان، کبد، شش‌ها، پوسـت، روده‌ها 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 پژوهشـگران بر مشـکلات فنی برای کاربرد وسـیع روش‌های ذکر شـده در این

مقالــه در امر ژن درمانی فائق آیند، نشــانه‌گیری ژنــی کاربرد متداولــی در مطالعه زیست‌شناســی عصب پســتانداران پیدا خواهــد کرد. پیش از این، موش‌هایی که جهش‌های نشــانه‌گیری شــده‌ای قــدرت یادگیــری آن‌ها را تغییر داده باشــد، تولید شــده‌اند. با افزایش شناســایی تعداد ژن‌های ویژه عصبی، ســرعت پژوهش در این زمینه نیز مطمئناً تشدید خواهد یافت.

پیشــرفت‌های بیشــتری در تکنولــوژی نشــانه‌گیری ژنی انتظــار می‌رود. امــا تابه‌حال نیــز ایــن روش،فرصت‌های ارزشــمندی برای دستکاری و تغییر ژنوم پستانداران به روش‌های گوناگون به‌وجود آورده اســت که حتی چند سال پیش غیرقابل تصور بود. برای مساعدت و کمک قابل توجه به روشن شدن مکانیسم‌های مسؤول، فرآیندهای پیچیده‌ای مانند مراحل رشد و تکوین و یادگیری در پستانداران، پژوهشگران باید از هر ذره از هوش ـ خدادادی ـ خود حداکثر اســتفاده را بــه عمــل آورند و به دقت تصمیــم گیرند که چه ژن‌هایی را تغییر داده و آن‌ها را طوری مورد جرح و تعدیل قرار دهند که پاسخ‌های پرباری به همراه داشته باشد. نشانه‌گیری ژنی طیف وسیعی

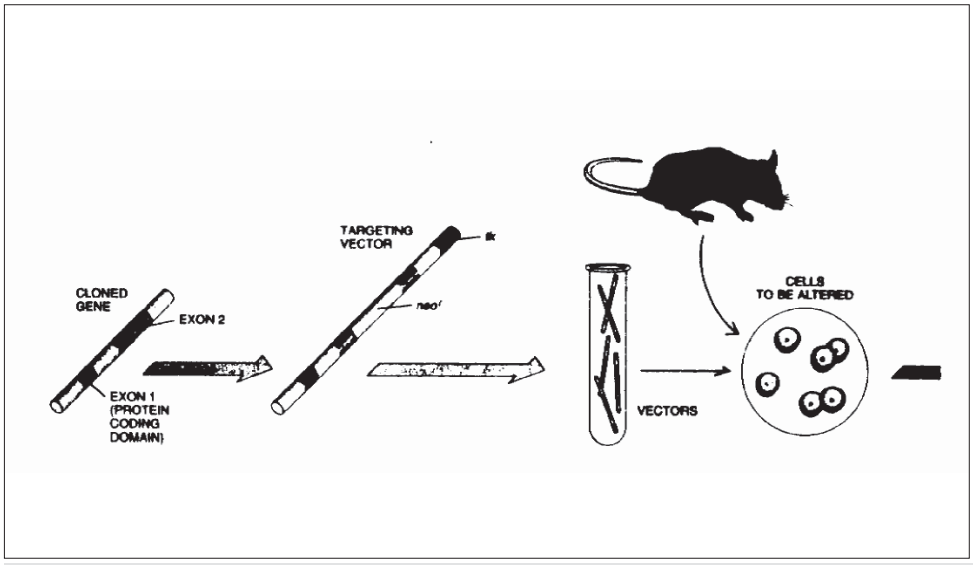
موش تازه متولد شده (بالا، چپ) دارای جهش نشانه‌گیری شده در هر دو نسخه از یک ژن به‌نام HoxA-3 می‌باشد. در نتیجه، بدن آن نسبت به نوزاد طبیعی (دومین تصویر از طرف چپ) انحنای بیشتری دارد. مطالعه نمونه‌های بافتی از موش جهش یافته (وسط،راست) و موش طبیعی (راست) نشان می‌دهد که جنین جهش یافته‌هایی هم‌چنین فاقد تیموس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

از امکانـات را برای دسـتکاری‌های ژنتیکی باز می‌کنـد کـه محدودیت‌هـای آن را تنها حدود خلاقیت‌هـای مجموع تصورات و اندیشـه‌های انسـان تعیین خواهد کرد.

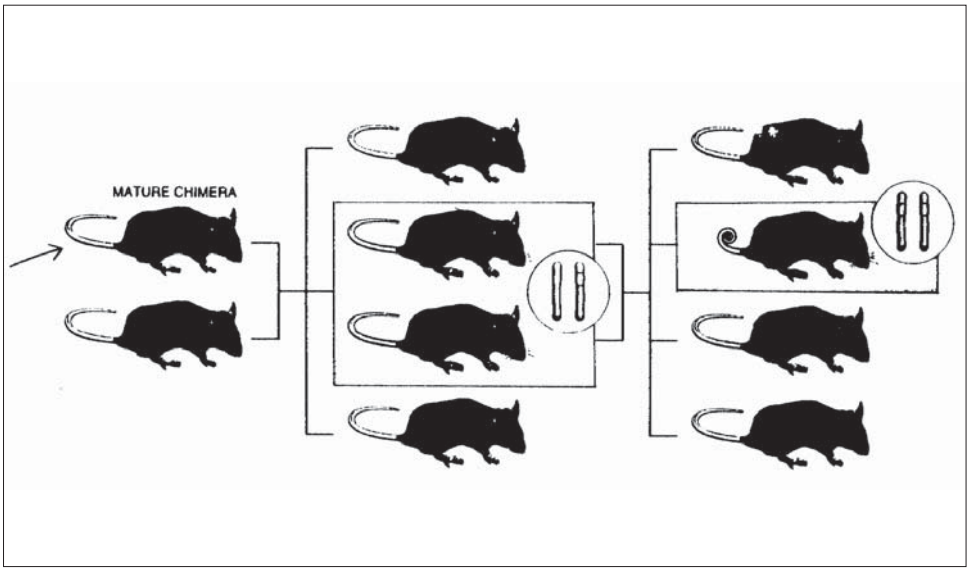
۱ـ تهیـه ناقل نشـانه‌گیری (نـوار طویل) با ایجاد تغییر در نسخه‌هایی از ژن مورد نظر (اولین نوار سـمت چپ) در لوله آزمایش ژن‌های نشان داده شـده در شـکل، با وارد ساختن ژن Neo^2 به یک منطقه رمزکننـده یک پروتئین غیرفعال شده‌اند. ژن Neo^2 در مراحل بعدی به‌عنوان یک نشانگر (marker) عمل خواهد کرد تا نشان دهد که DNA ناقل در کروموزوم وارد شـده اسـت. ناقل هم‌چنین به نحوی دسـتکاری شـده است که یک نشـانگر دوم (ژن tk تب خال) را نیز در یک انتهای خود داشـته باشد. نشانگرهای ذکر شـده استاندارد می‌باشـند. اما نشانگرهای دیگر نیز می‌توانند اسـتفاده شـوند.

۲ـ وارد کـردن ناقـل کامل شـده واجد دو نشـانگر به درون سـلول‌های جدا شـده از یک جنین موش.

۳ـ رخ دادن نوترکیبی هم شناخت مشروط به انجام درسـت همه مراحل ذکر شده (بالا): ناقل پهلـو بـه پهلوی ژن طبیعی (هـدف) روی یک کروموزوم در یک سـلول، به نحوی که مناطق یکسـان در یک خط و در طول هم باشـند، قرار می‌گیرد. سپس این مناطق روی ناقل (همراه با



مراحل انجام روش جایگزینی ژن نشانه‌گیری شده در سلول‌های کشت شده



DNA ای که بین آن‌ها واقع اســت)، به استثنای نشــانگر موجود در انتها، بــا ژن اصلی جایگزین می‌شــود. لازم به ذکر است که در تعداد زیادی از ســلول‌ها، ناقل کامل (همراه با نشــانگر دوم) یــا به‌طور تصادفــی خود را در یــک کروموزوم جای می‌دهد (وسط) یا مرکز در کروموزوم وارد نمی‌شــود(پایین).

۴ ـ برای جداســازی سلول‌های حامل جهش نشــانه‌گیری شده، همه ســلول‌ها در یک محیط حاوی داروهای انتخاب شــده که در این شــکل یــک مشــابه نئومایســین (G418) و هم‌چنیــن گانســیکلویر می‌باشــد، قــرار می‌گیرند. G418 برای ســلول‌ها کشنده اســت مگر این که حامل یک ژن Neo^2 فعال باشند، بنابراین، سلول‌هایی را که هیچ ادغامی از DNA ناقل نداشــته باشند T از بین می‌برد. در عین حال، گانســیکلویر هر سلولی را که حاوی ژن tk باشد می‌کشد، از این رو ســلول‌هایی را کــه ناقل به‌صــورت تصادفی وارد آن‌ها شده اســت، حذف می‌کند. در نتیجه، تنها ســلول‌هایی که زنده مانده و تکثیر می‌یابند در واقع آن‌هایی هســتند که ادغام نشــانه‌گیری شده را دارا باشند.

۱ ـ استخراج سلول‌های معروف به سلول‌های بنیادی مغز اســتخوان جنینی (ES) از یک سویه قهوه‌ای مــوش و ایجاد تغییر در آن‌ها (توســط فرایند توصیف شــده در شــکل قبــل) به‌طرزی کــه در یکی از کروموزوم‌ها (Inset) یک جهش نشــانه‌گیری شــده را حمل نمایند. ســلول‌های

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، به‌عنوان یک راهنما 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 به‌دست می‌آورند. چنین جنین‌هایی از سویه سیاه (پایین) و فاقد ژن آگوتی به‌دست می‌آیند، حضور ژن آکوتی در سلول‌ها حتی به‌صورت یک نسخه منفرد، پوستی قهوه‌ای رنگ ایجاد می‌کند.

۲ ـ 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 (چنین افرادی دورگه یا کایمرا نامیده می‌شوند زیرا سلول‌هایی دارند که از دو سویه مختلف موش مشتق شده‌اند). رنگ سیاه کامل، برعکس، بیانگر این خواهد بود که سلول‌های ES از بین رفته‌اند.

۳ ـ انجام آمیزش بین نرهای دورگه با ماده‌های سیاه رنگ (فاقد آگوتی) و به‌دنبال آن غربال (سوا) کردن نوزادان به‌منظور 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 تولیدشده از سلول‌های ES به‌وجود آمده باشد ـ که بنابراین، شانس داشتن جهش انتخاب شده را داشته است ـ رنگ پوستش قهوه‌ای می‌شود. آزمون مستقیم ژن‌های موش‌های قهوه‌ای روشن می‌کند کدام یک از این حیوانات (درون مربع) جهش نشانه‌گیری شده را به ارث برده‌اند.

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

منبع

Capecchi M. Targeted Gene Repiacement. Scientitic Am., March: 34041. 1994.

۲۰

اجتماعی

بازار جهانی دارو از نگاه آمار

ترجمه:
دکتر علی منتصری
دکتر ساسان نصوحی

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

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 درصدد محدود نمودن هزینه‌های دارویی برآمدند و کاهش رشد در این بازارها که مجموعاً ۸۴ درصد کل بازار 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

آلمان محدودیت‌های بیشتری را در نسخه‌نویسی پزشکان قایل شـد و در ایتالیا سیاست‌های جدید قیمت‌گذاری و سوبسـید موجب آشفتگی در بازار گردید. در انگلستان طرح جدید قیمت محصولات دارویی ۲/۵ درصد کاهش قیمت را در بر داشت و دولـت با تأکید بر مصرف بر مبنای نیاز، سـعی در

جدول ۱ـ برآورد ارزش بازار دارویی و میزان رشد مناطق مختلف در سال مالی ۱۹۹٤

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

ارقام ارایه شده برآورد Glaxo براساس اخرین اطلاعات از منابع بی‌طرف خارجی می‌باشد که براساس نرخ تبدیل متوسط ارزی در سال مالی منتهی به ۳۱ مارچ ۱۹۹۴ به لیره استرلینگ ذکر شده است.
اعداد داخل پرانتز درصد کاهش در بازار می‌باشد.

جلوگیری از رشد مصرف نمود. آمار و نقطه نظرات فـوق بر مبنـای گزارش Glaxo برای سـال مالی ۱۹۹۴ می‌باشد. آمار IMS در مورد بازار جهانی دارو در سـال ۱۹۹۳ قدری متفاوت از ارقام ذکر شـده توسط Glaxo برای سال ۱۹۹۳/۹۴ است.

IMS ارزش کل بازار جهانی دارو را در سال ۱۹۹۳ براسـاس قیمت تولیدکننده برابر ۲۳۳ میلیارد دلار (۱۴۹ میلیارد لیره اسـترلینگ بـر پایه نرخ تبدیل در زمـان چاپ مقالـه) ذکر نموده اسـت. مطابق آمار IMS فروش در ۷ بازار اروپایی شـامل آلمان، فرانسه، ایتالیا، انگلستان، اسپانیا، بلژیک و هلند به جهت اصلاحات صورت گرفته در سیستم بهداشتی از ۵۱/۶ میلیـارد دلار در سـال ۱۹۹۲ به ۴۵/۹۶ میلیارد دلار در سال ۱۹۹۳ تنزل پیدا نموده است. براساس آمار IMS در سال ۱۹۹۳ میزان فروش در کشـور آلمان با ۱۵ درصـد کاهش به رقم ۱۲/۶۶ میلیارد دلار رسید در حالی که آمار کارگزاران بیمه بهداشـتی 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 (۵+ درصـد) و ۲۰/۲ (۲۲+ درصـد یا ۶+ درصد براسـاس یـن ژاپن) میلیارد دلار بوده اسـت. در کانادا فروش محصولات دارویی تغییری نداشـته و حـدود ۳/۵ میلیارد دلار باقی‌مانده اسـت اما بر مبنای دلار کانادا ۷ درصد افزایش نشان می‌دهد. میـزان فـروش داروخانه‌ها از ژانویه تا آگوسـت ۱۹۹۴ در اروپـای غربی، آمریکا، کانادا و ژاپن در جدول ۲ آمده اسـت.

جدول ۲ـ فروش داروخانه در آمریکا، اروپای غربی، کانادا و ژاپن در ۸ ماه سال ۱۹۹٤

کشور	ژانویه ـ آگوست ۹۴ (میلیون دلار آمریکا)	درصد رشد در مقایسه با ژانویه ـ آگوست ۹۳
آمریکا	۳۱/۷۶۲	۸
ژاپن	۱۴/۱۲۵	۱
آلمان	۸/۷۰۵	۶
فرانسه	۸/۰۱۸	۲
ایتالیا	۴/۸۴۴	(۶)
انگلستان	۳/۵۷۶	۸
اسپانیا	۲/۵۴۸	۴
کانادا	۲/۲۲۵	۲
هلند	۱/۱۱۲	۶
بلژیک	۱/۰۳۶	۳

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.

■ سایر بازارها

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

جدول ۳ـ برآورد ارزش پنج بازار در اروپای مرکزی و شرقی

کشور	ارزش تخمینی بازار (میلیون دلار آمریکا)
لهستان	۹۹۴[۱]
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 ۱/۲ میلیارد دلار برآورد شده و پیش‌بینی شده این رقم تا سال ۲۰۰۰ به ۳ 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 جدیدی 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 باشد، آمار بازارهای مختلف در مواردی قابل مقایسه با یکدیگر نیستند. به‌گونه‌ای 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 ۴/۳ میلیارد دلار بوده است که از این رقم ۸۶/۴ 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 ۱/۶ میلیارد دلار رسید که به ترتیب رشدی برابر ۹/۶ درصد و ۱۳/۶ 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 ۱/۳ میلیارد دلار (۱۳+ درصد) برآورد شده و فروش دارو در دانمارک و نروژ به ترتیب ۷۲۰ (۴/۵+ درصد) و ۴۷۶ میلیون دلار بوده است.

■ اروپای شرقی

منابع مختلف در مورد بازارهای اروپای شرقی

آمار متفاوتی ارایــه نموده‌اند. به‌عنوان مثال، گروه مشاوران «بوستون» بازار دارویی جمهوری شوروی ســابق را ۲ میلیارد دلار تخمین زده اســت که از ایــن رقم ۱/۵ میلیارد دلار آن مربوط به جمهوری روســیه 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 که IMS آمار فقط پنج بازار بــزرگ منطقه را ارایه نموده که جمعاً به حدود ۲/۲ میلیارد دلار می‌رسد.

■ آمریکای لاتین

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

■ آفریقا

ارزش کل ۳۰ بــازار دارویی آفریقا به اســتثنای آفریقای جنوبی در ســال ۱۹۹۳ برابر ۲/۴ میلیارد دلار بوده اســت و بازار آفریقای جنوبی براســاس قیمت خرده فروشــی به تنهایی در حدود ۱ میلیارد دلار برآورد شده است. محصولات دارویی در مصر در سال مالی منتهی به ۳۱ مارچ ۱۹۹۴ برابر ۶۵۴ 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 عربســتان سعودی، امارات متحده عربی، کویت، قطر، عمان و بحرین در حدود ۱ میلیارد دلار تخمین زده می‌شــود که تقریباً یک چهارم کل فروش خاورمیانه را شامل می‌شود. ارزش بازار دارویی فلسطین اشــغالی براساس اطلاعات فدراسیون صنایع این کشور در حدود ۷۶۰ میلیون دلار بوده است.

جدول ٤ـ برآورد ارزش بازارهای دارویی آمریکای لاتین در سال ۱۹۹۳

کشور	ارزش تخمینی بازار (میلیون دلار آمریکا)
برزیل	۳/۷۰۸
مکزیک	۳/۶۱۸
آرژانتین	۲/۵۸۲
کلمبیا	۸۵۰
ونزوئلا	۵۵۳/۵
پرو	۳۸۶/۵
گواتمالا	۱۱۲/۹

■ آسیا و اقیانوسیه

صنایع داروسازی هند در سال مالی منتهی به نوامبر ۱۹۹۴ برابر ۲/۳ میلیارد دلار تولید داشته است.کل مصرف محصولات دارویی در پاکستان حدود ۵۰۰ میلیون دلار تخمین زده می‌شود.

بازار چین با ارزش تقریبی ۵/۴ میلیارد دلار بزرگ‌ترین بازار آسیا محسوب می‌گردد. در خصوص سایر بازارهای این منطقه برآوردهای ارایه شده، مختلف است. به‌عنوان مثال بازار تایلند در سال ۱۹۹۳ از ۱ تا ۱/۲ میلیارد دلار تخمین زده شده است که ۹ 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 درب کارخانه است، گو این که Glaxo رقم ۷۰۰ میلیون دلار را برای این بازار ذکر می‌کند (جدول ۵). مبلغ مصرفی دولت زلاندنو برای محصولات دارویی در سال مالی ۹۳/۴ برابر ۴۰۰ میلیون دلار تخمین زده شده است.

جدول ۵ـ برآورد ارزش بازارهای دارویی در آسیا و اقیانوسیه

کشور	ارزش 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
هنگ‌کنگ	۰/۲
سنگاپور	۰/۱

منبع

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

۲۰

به پاکی شبنم، به طعم دود

دکتر شادان ـ فر

خیلی ساده آغاز می‌شود، اوایل سال ۷۳ مسؤولان ماهنامه آگاهی می‌یابند که باید از ارسال رایگان نشریه برای پانزده هزار مشترک خود، خودداری نمایند. در سرمقاله مرداد ـ ۷۳ با عنوان «از دل، بر دل» مساله به اگاهی خوانندگان می‌رسد، می‌پرسیم ـ از خوانندگان ـ «بمانیم؟ یا برویم؟»، انبوه نامه‌های لبریز از همدلی خوانندگان امیدوارمان می‌کند. با جمع‌بندی خواسته‌های شما و امکاناتی که فراهم آورده‌ایم در ماهنامه آذر ـ 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 حِرَف پزشکی 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 سهم سنگین‌تری از هزینه اشتراک را نسبت به دانشجویان متقبل خواهند شد (۱۸۰۰ تومان گروه اول در برابر ۸۰۰ تومان حق اشتراک دانشجویی)، پیشنهادات تنی چند از همکاران محترم و نیز تأکید عده‌ای از آنان ـ 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 بسیار ارزان دانشجویان را امکان‌پذیر نماییم، از یک سو و کثرت نامه‌های واصله از سوی دانشجویان و به‌خصوص دانش‌آموختگانی که در حال گذرانیدن ایام خدمت وظیفه (با یک مقرری بسیار نازل، کمتر از چهار هزار تومان) هستند، از دیگر سو، ما را بر ان می‌دارد که دست یاری به سوی کسانی دراز کنیم 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 به‌صورت غیررسمی و شفاهی با عده‌ای از آن بزرگواران مطرح می‌گردد. به آنان گفته می‌شود که نشریه را با برچسب خاصی به‌دست 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

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» ناامیدکننده است، ناگزیر رشته الفت ـ که از راه ارسال ماهنامه شکل گرفته بود ـ از کسانی گُسستیم که سقف پرواز اقتصادی‌شان نمی‌تواند به حد اشتراک نشریه برسد، رود خروشان ۱۵۰۰۰ جلدی ارسال ماهنامه را با پیروی از آن بخشنامه 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 آب‌بها!! فرموده بودند.

***

دو ماه می‌گذرد، در صفحه دیدگاه‌های ماهنامه اردیبهشت ۷۴، نامه یکی از دانشجویان پزشکی (که در مقدمه نامه سهواً 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 ـ به‌عنوان مسؤول آن زمان صفحه دیدگاه‌ها، در بهمن ۷۳ دریافت کرده بودم که با تأخیری سه ماهه ـ حداقل زمان توقف در نوبت چاپ ـ می‌توانست در شماره اردیبهشت

«.... باری بعد از خواندن درد دل مردادماه مجله دستی به پیشانی زدم و گفتم محمد آخرین روزنه‌ات را نیز بستند. حقیقتش را بخواهید من که یک دانشجوی پزشکی هستم تا حال که در سال چهارم مشغول می‌باشم نتوانستم حتی یک کتاب رفرانس مخصوص به خود داشته باشم تمام مطالعات من یا از جزوه 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 ماهیانه‌اي پایینتر از ۱۵ هزارتومان، از این پول اندک ماهی هزارتومانش نصیب بنده می‌شود حساب کنید روزی ۲۰ تومان برای ژتون غذا و حدود همین مقدار نیز برای کرایه رفت و برگشت روزانه. چه روزهایی در دوران دبیرستان یا دانشگاه که به خاطر بی‌پولی یا حداکثر صرفه‌جویی پیاده این راه را طی کردم و یا چه روزهایی که نتوانستم پول ژتون غذای یک هفته را یکجا پرداخت کنم و کارتم‌برای یک هفته ضربدر خورد و بقیه روزها بی‌ناهار (به زبان خودمان) ماندم.

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

ارزشمند. رازی برای من سنگ صَبور بود از این که حرفهای رازی را پیش هم‌کلاسی‌هایم می‌زدم و آنها را نسبت به اطلاعات خود متعجب می‌کردم احساس بلندپروازی به من دست می‌داد. مجلات رازی را در طاقچه اتاقمان با فاصله زیاد از هم می‌چیدم تا به نظر بیاید که تعداد زیادی کتاب مطالعاتی دارم تمبرهای روی پاکت رازی و همچنین خود پاکتها را جداگانه با حوصله جمع می‌کردم و نگه می‌داشتم آخر از نگهداری آنها احساس غرور می‌نمودم. اکنون به پاس قدردانی از ارسال مجانی مجله در طول یکسال گذشته تمبر آنها را بعنوان هدیه خدمت شما می‌فرستم و بدین گونه آخرین شماره‌های رازی را با جان و دل می‌پذیرم و می‌خوانم و بدلیل عدم امکان تهیه هزینه رازی احتمالاً از سال آینده (فروردین) از جرگه خانواده صدیق خوانندگان رازی خداحافظی می‌کنم با بغضی نترکیده 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 مطالبی کاملاً در خور، مجبور شود برای ادامه حیات خود قیمت ۱۲۰ تومان را روی جلد خود حک کند و دوستانی چون من را مأیوس و غمگین سازد.

امید دارم که در آینده نزدیک هزینه اشتراک رازی را بتوانم تهیه کنم تا دوباره چشم جان بر سطور یار گرامیم رازی بگشایم. به امید آنروز، خدا نگه‌دار همه شما عزیزان باشد.

«امضاء محفوظ»

۷۴ بـه چاپ برسـد. متـن کامل نامـه قابل درج نبود چرا که تندی بسـیار داشـت و معلوم بود که با خشـمی «موجه» و اعتراضی «وارد»، به رشته تحریر کشـیده شده اسـت. به‌خاطر دارم که موقع انتخـاب بخش‌هایی از نامه آن دوسـت جوان به سـختی متأثر بودم. به هر حال قسمت‌های کمتر تند نامه‌اش را گزین کردم ـ می‌دانسـتم که برای عاقلان، اشاره‌ای از همان نامه کافی خواهد بود ـ و به خواسته نویسنده آن را با «امضاء محفوظ» در نوبت چاپ قرار دادم.

شماره اردیبهشـت چاپ و توزیع شد و قطعاً به دسـت پراشتیاق آن دوست نویسـنده نامه نرسید اما به گفته منشـی محترم دفتر ماهنامه ـ سـرکار خانم پارسـا ـ سه چهار روز بعد از به پست سپردن نشـریه، دانشجویی در همان سن و سال و احتمالاً با همان محدودیت‌های مالی به دفتر نشریه زنگ می‌زند و پی‌جوی طریقی می‌شود که بتواند هزینه اشتراک آن دوست هرگز ندیده‌اش را متقبل شود اما شرط می‌کند که «او» یعنی همان دانشجوی سال چهارم «امضاء محفوظ»، نباید بداند که چه کسی به یاری اش آمده اسـت. بـه هر حال با راهنمایی منشی محترم دفتر ماهنامه ترتیب کار داده می‌شود و چنـد روز بعد نامه این «یاور» با فیش اشـتراک دوسـت «امضاء محفوظ» به دفتر نشریه می‌رسد، نامه در عین حال که از عاطفه‌ای به زلالی «شبنم» سرشـار اسـت، دلت را می‌سـوزاند و چشمانت را انگاری «دود» به اشک می‌نشاند با پیگیری سابقه نامه، اسـم و آدرس آقای «امضاء محفوظ» یافته

می‌شـود و ایشان با نام واقعی در ردیف مشترکین قرار می‌گیرند و ارسال ماهنامه از اولین شماره‌های اشتراک ریالی ـ فروردین ـ برایشان آغاز می‌گردد.

بازتـاب تأثیر ایـن یاوری و همدلـی در هیأت تحریریه همه را چنان متأثر می‌کند که می‌خواهند ریز داسـتان در ماهنامه درج شود تا همگان بدانند که «عاطفه» را مرگی نیسـت و «مهر»، این بارقه الهی، از دل انسـان‌ها زدودنی نیست. شاید اگر هر همـکار صاحب داروخانه یا مطـب به همین‌گونه متقبل پرداخت اشتراک یکی دو تن از دانشجویان می‌شـد ... می‌توانستیم همه آن ۵۰۰۰ دانشجویی را که دستشـان از دامن نشـریه مورد علاقه‌شان کوتاه شـده بود، مجدداً تحت اشـتراک قرار دهیم ... افسوس که نشد و صد دریغ که ... نتوانستیم.