



# 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 ۲۸ سال و خرده‌ای از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمالمان را آن قدر قطور و سنگین کرده است که بشود گاه که دلمان تنگ آن روزها می‌شود، به شماره سنگین و وزین صحافی شده هر سال نگاهی بیاندازیم، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آن قدر انرژی بگیریم که هم‌چون مدیرمسئول محترم و سردبیر نازنین پا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سر زدن‌ها به شماره‌های پیشین ایده‌ای را در ذهن نشانند 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 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 قطعاً از آن گذشته را در جلد‌های صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

\* \* \*

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱ - فهرست مطالب در شماره فروردین ماه ۱۳۷۷ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ - آپوتوزیس (بازآموزی) / دکتر محمدحسین پورغلامی
- ۳ - درمان‌های جدید بیماری‌های قارچی / دکتر فریدون سیامکنژاد
- ۴ - کاهش پذیرش و پذیرش کاهش ظرفیت در گروه پزشکی / دکتر سیدحسام‌الدین تفرشی



## فهرست مقالات فروردین ماه ۱۳۷۷

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان	
بهار سبز / دکتر مجتبی سرکندی	مقاله
آپوتوزیس (بازآموزی) / دکتر محمدحسین پورغلامی	مقاله
درمان‌های جدید بیماری‌های قارچی / دکتر فریدون سیامک‌نژاد	
پرشش و پاسخ علمی / دکتر مرتضی ثمینی	
جنسیت عامل خطری در بروز اثرات ناخواسته داروها / ترجمه: دکتر نسرین نفیسی‌ورچه، دکتر محمدعلی فرامرزی	
آیا گیاهان دارویی هم عوارض جانبی دارند؟ / ترجمه: مهندس کمالی‌نژاد، پروین عطایی کجویی، اعظم فدوی اردکانی	
هورمون درمانی در دوران یائسگی / دکتر نوبهار شاهرخی	
ژنتیک مولکولی و ژن درمانی در مبتلایان به کره هانتینگتون / دکتر نوری دلویی	
کنتراسپتیوهای خوراکی و عارضه ترومبومبولی وریدی / دکتر ناهید نیات‌دوست	
کاهش پذیرش و پذیرش کاهش ظرفیت در گروه پزشکی / دکتر سیدحسام‌الدین تفرشی	
زیست با هموفیلی / شکرانه صدیق‌بهنزادی	
خلاصه‌ای از وضعیت روغن در ایران / دکتر اقبال طاهری	مقاله
رازی و خوانندگان	
سؤالات مربوط به بازآموزی	
فرصت‌های شغلی	



ترجمه: دکتر محمد حسین پور غلامی  
گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### ■ اهداف آموزشی

با خواندن این مقاله، خواننده با مفهوم اولیه مرگ طبیعی سلول یا آپوپتوزیس آشنا خواهد شد. علاوه بر این نقش آپوپتوزیس در عملکرد سیستم ایمنی و دخالت این پدیده در بیماری‌های گوناگون مطرح خواهد شد.

### ■ خلاصه

آپوپتوزیس (apoptosis) فرآیندی مهم در حفظ تعادل سلول‌های بدن است که اخیراً به اهمیت

زیاد آن پی‌برده‌اند. نقش آن در رشد سیستم ایمنی، کنترل واکنش‌های ایمنی و همین‌طور در عملکرد سلول‌های T مشخص شده است. اطلاعات جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که اختلال در آپوپتوزیس و عدم حذف طبیعی سلول با بروز بیماری‌های نظیر سرطان مرتبط می‌باشد. علاوه بر این، نقش تغییر در آپوپتوزیس در بیماری‌های مزمن دیگر نظیر اختلال‌های اتوایمیون و نروژنراتیو به تدریج در حال آشکار شدن است. تمامی موجودات چندسلولی دارای یک سیستم



ویژه آپوپتوزیس در حفظ طبیعی سلول و همین طور ایجاد بیماری‌های مختلف پی برده شده است.

#### ■ سابقه

مرگ سلول به شیوه آپوپتوتیک فرآیندی است با برنامه و کنترل شده جهت خود نابودی سلول است که مستلزم ساخت پروتئین و نشانه‌های خاص سلولی و پروتئین‌ها می‌باشد.

آپوپتوزیس نقشی اساسی در سوخت‌ساز طبیعی بافت، شکل‌گیری سیستم ایمنی و دفاعی بدن و حفاظت در برابر تولید تومور دارد. مسیر مرگ سلولی وقتی فعال می‌شود که دیگر آن سلول مورد نیاز نباشد یا این که آسیب جدی به آن وارد شده باشد. شروع روند مرگ سلولی می‌تواند با یک محرک خارجی نظیر قطع یک فاکتور حیاتی رشد یا هورمون و یا اتصال به گیرنده‌های آپوپتوزیس رخ دهد. از طریق دیگر یک محرک داخلی ناشی از تماس با اشعه و یا سموم و یا در واکنش به ناهنجاری‌های متابولیک یا چرخه سلولی می‌تواند موجب القا آپوپتوزیس شود. به دنبال شروع این روند نشانه‌پردازی‌های درون سلولی باعث فعال شدن مسیر مرگ خواهند گشت. آپوپتوزیس با بروز یک سری تغییرات پی‌درپی در شکل سلول شناخته می‌شود. ابتدا حجم سلول کاهش می‌یابد

به شدت کنترل شده برای رشد، بقا و مرگ سلولی می‌باشند. برای کنترل تعداد سلول‌ها مکانیسم‌هایی باید وجود داشته باشد. مبنای این کار تکثیر سلول و حذف سلول می‌باشد. تکثیر سلولی پروسه‌ای است که دقیقاً کنترل می‌شود اما به تازگی دریافته‌اند که کنترل حذف سلولی نیز مکانیسم عمده‌ای در حفظ تعادل سلولی می‌باشد. در روند حذف سلولی، آپوپتوزیس نقشی کلیدی دارد. آپوپتوزیس یک نوع مرگ از پیش طراحی شده و فیزیولوژیک سلولی می‌باشد که در آن سلول به‌طور فعال در نابودی خود نقش داد.

یکی از ویژگی‌های این نوع خودکشی سلولی ژنتیکی این است که اجزای سلول از بین رفته به نحوی برداشته و حذف می‌شوند که به سلول‌های بافت هم‌جوار آسیبی وارد نمی‌شود.

کلمه apoptosis از دو کلمه یونانی apo به معنای جدایی و ptosis به معنای افتادن یا ریزش مشتق شده است. به‌طور کلاسیک از این واژه جهت توصیف ریزش برگ درختان در پاییز استفاده می‌شده است.

در علم پزشکی این واژه اول بار در سال ۱۹۷۲ توسط برخی دانشمندان دانشگاه ادینبورو (اسکاتلند) برای توصیف مرگ فیزیولوژیک سلول به کار گرفته شد. اما فقط طی ده سال گذشته بود که به اهمیت



### ■ کنترل آپوتوزیس

مسیرهای داخلی کنترل کننده آپوتوزیس شامل عوامل یا مکانیسم‌هایی است که آن را القا یا سرکوب می‌کنند. از بین القاکننده‌ها می‌توان به فعال کننده‌های فیزیولوژیک نظیر گلوکوکورتیکوئیدها، TNF، القاکننده‌های ناشی از آسیب نظیر رادیکال‌های آزاد، عوامل درمانی نظیر شیمی درمانی و اشعه‌های گاما یا ماورای بنفش و سمومی نظیر اتانول اشاره کرد. از مهارکننده‌های آپوتوزیس می‌توان به عوامل فیزیولوژیک نظیر فاکتورهای رشد (مثل اینترکولین - ۲)، آندروژن‌ها و استروژن‌ها، ویروس‌ها نظیر آدنوویروس و عوامل انتخابی فارماکولوژیک اشاره نمود. اخیراً پیشرفت زیادی در شناسایی ژن‌های اختصاصی و محصول‌های آن‌ها که موجب کنترل آپوتوزیس می‌شوند، حاصل گردیده است. به نظر می‌رسد که تعادل بین وقفه‌دهنده‌ها و القاکننده‌ها مشخص خواهد کرد که سلول می‌میرد یا زنده می‌ماند.

### ■ نقش آپوتوزیس در عملکرد سیستم ایمنی

آپوتوزیس نقش مرکزی در عملکرد سیستم ایمنی دارد. این اثر عمدتاً در رشد سیستم لنفوی به‌خصوص در تیموس و مغز استخوان مشاهده شده است. نقش دیگر آپوتوزیس در عملکرد ایمنی، روی اثر سلول‌کشی سلول‌های T استوار

به دنبال آن هسته چروکیده شده و کروماتین نیز متراکم می‌گردد. سپس هسته از هم فرو می‌پاشد و موجب تولید تکه‌های کوچک سلولی یا اجسام آپوتوتیک می‌شود. آخرین مرحله، فاگوسیتوز اجسام آپوتوتیک می‌باشد. این کار با هدف جلوگیری از آزاد شدن مواد درون سلولی و ممانعت از بروز التهاب در سلول‌های مجاور صورت می‌گیرد. تغییرات ایجاد شده در شکل سلول طی روند آپوتوزیس با تغییرات حاصل در نکروز سلولی متفاوت است. نکروز روش دیگر مرگ سلولی است که ناشی از بیماری می‌باشد. نکروز فرآیندی نامنظم و غیربرنامه‌ریزی شده است که ویژگی آن متورم و پاره شدن سلول است که به دنبال آن یک واکنش التهابی در بافت‌های مجاور نیز به وقوع می‌پیوندد.

عوامل متعدد خارج یا داخل سلولی می‌توانند موجب شروع پروسه آپوتوزیس شوند.

در این میان می‌توان به بعضی پروتئین‌های آزاد شده از بعضی سلول‌های سیستم ایمنی (نظر T cells) و داروهایی نظیر کورتیکواستروئیدها اشاره نمود. این عوامل موجب فعال شدن آنزیم‌های پروتئولیتیک و به دنبال آن شکسته شدن پروتئین‌های درون سیتوپلاسم و هسته می‌شوند.



پرفورین نیز با ایجاد منافذ ذکر شده موجب عبور الکترولیت‌ها و آب و سرانجام نکرور سلول می‌گردد.

### ■ آپوتوزیس در بیماری

هر روز شواهد بیشتری در مورد نقش پراهمیت آپوتوزیس در تعدادی از بیماری به دست می‌آید. در این زمینه افزایش آپوتوزیس باعث افزایش مرگ سلولی و کاهش آپوتوزیس موجب بقای طولانی‌تر سلول می‌شود. فهرست بعضی از این بیماری‌ها در جدول شماره (۱) آمده است.

است. به نظر می‌رسد که در نابودسازی سلول‌های هدف آپوتوزیس (از دو راه مختلف) و القای مستقیم نکرور شدن سلول دخالت داشته باشند. در این راستا آزاد شدن آنزیمی که باعث القای مرگ آپوتوتیک می‌شود یعنی granzyme ضروری می‌باشد. البته، قبل از آزاد شدن گرانزیم، پروتئینی به نام پرفورین آزاد می‌شود که با ایجاد منافذی در غشای سلول موجبات ورود گرانزیم به درون سلول را فراهم می‌کند. گرانزیم پس از ورود به درون سلول زمینه آپوتوزیس را فراهم می‌کند. البته،

جدول ۱- تأثیر بیماری بر عمر سلول

بیماری‌های مرتبط با افزایش عمر سلول	بیماری‌های مرتبط با کاهش عمر سلول
لنفوم فولیکولی	سندروم اکتسابی نقص ایمنی (AIDS)
کارسینوما	بیماری‌های نروژنراتیو نظیر: اسکروز آمیوتروفیک جنبی
عفونت‌های ویروسی هرپس	آلزایمر و پارکینسون
آدنوویروس‌ها	صدمات ناشی از ایسکمی نظیر انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی
ژن‌های ویروسی که موجب ساخت مهارکننده‌های آپوتوزیس می‌شود	بیماری کبدی ناشی از اتانول
سندروم لنفوپرولیفراتیو اتوایمیون	
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	



### ■ بیماری‌هایی که مرتبط با افزایش عمر سلول می‌باشند.

در بین بیماری‌هایی که مرتبط با افزایش عمر سلول می‌باشند، بیشترین مطالعه در مورد سرطان صورت گرفته است. ارتباط بین تغییر در آپوپتوزیس و ایجاد تومورهای خاص نظیر لنفوم فولیکولی به اثبات رسیده است. موتاسیون در ژن P53 که عامل القای آپوپتوزیس است موجب اختلال در آپوپتوزیس و بروز کارسینوما می‌شود. به نظر می‌رسد که نقش طبیعی P53 حفاظت سلول‌های میزبان از طریق القای آپوپتوزیس در سلول‌هایی است که آسیب‌های کشنده به ژن آن‌ها وارد آمده باشد. موتاسیون موجب می‌شود تا یک نوع ژن P53 که کارایی ندارد، به‌وجود آید. ناقص بودن این ژن موجب افزایش طول عمر سلول آسیب دیده شده و در نتیجه، زمینه ظهور سلول‌های بدخیم فراهم می‌شود. نتایج حاصل از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که تغییر در مسیر آپوپتوزیس نقش مهمی در بروز تعدادی از سرطان‌های انسانی دارد.

در حالت طبیعی، سلول آلوده شده به ویروس موجب فعال شدن مسیرهای داخل سلولی و شروع آپوپتوزیس می‌شود. البته، در بعضی از انواع عفونت‌های ویروسی، ویروس مربوط توانایی مهار آپوپتوزیس را به‌دست آورده و در نتیجه باعث ابتلا

به عفونت ویروسی می‌شود. به‌طور معمول در این جا ژن‌های ویروس موجب تولید وقفه‌دهنده‌های اختصاصی آپوپتوزیس شده و یا این که جلوی اثر القاکننده‌های آپوپتوزیس میزبان را می‌گیرند. از مهم‌ترین این ویروس‌ها می‌توان به ویروس هرپس و ادنوویروس اشاره کرد.

نسبت به اهمیت مهار آپوپتوزیس در پاتوژن بیماری‌های اتوایمیون نیز توجه زیادی شده است. در بیماران مبتلا به auto immun lymphoproliferative syndrome اولین ارتباط مستقیم بین نقص در آپوپتوزیس و بروز بیماری اتوایمیون گزارش شد.

### ■ بیماری‌های مرتبط با کاهش عمر سلولی

در بین بیماری‌های مرتبط با افزایش آپوپتوزیس، یکی از نکاتی که به آن توجه عمده‌ای شده این است که آیا این احتمال وجود دارد که در عفونت HIV علت افزایش نابودی سلول‌های T، بالا بودن غیرطبیعی آپوپتوزیس باشد. همچنین نسبت به این که آیا افزایش آپوپتوزیس نقشی در بیماری‌های نورودژنراتیو دارد، توجه زیادی شده است. مسأله ارتباط بین آپوپتوزیس و بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون نیز تحت بررسی می‌باشد. اطلاعاتی که اخیراً به‌دست آمده نشان می‌دهد



زیانبار ژنتیکی به آن‌ها وارد شده است. تغییر در مکانیسم‌های داخلی کنترل کننده آپوپتوزیس منجر به افزایش حذف سلولی یا برعکس، منجر به تجمع سلولی خواهد گشت. موتاسیون در عوامل کنترل کننده نظیر P53، منجر به ظهور پروسه‌های بدخیمی می‌شود. در آینده، راه‌های جدید برای کنترل آپوپتوزیس ممکن است روش‌های نوین درمانی را برای دست‌کاری سیستم ایمنی و یا درمان بیماری‌های بدخیم و یا تغییر سیر بسیاری از بیماری‌های مزمن را به دنبال داشته باشد.

منبع

Fleisher TA. Apoptosis. Ann Aller Asthma Immunol. 1997; 78: 245-250.

که آپوپتوزیس در آسیب بافتی ناشی از انفارکتوس و سکتة مغزی سهم دارد. به نظر می‌رسد که این مسأله در آسیب بافت‌های خارج از ناحیه ایسکمی اهمیت زیادی داشته باشد. آزمایش‌ها نشان داده‌اند که جلوگیری از آپوپتوزیس باعث محدود شدن آسیب بافتی ناشی از ایسکمی می‌شود. بالاخره این که به نظر می‌رسد صدمه‌های کبدی ناشی از الکلیسم در نتیجه، القای آپوپتوزیس در سلول‌های کبدی باشد.

در جمع‌بندی می‌توان گفت که آپوپتوزیس یک راه مهم برای حذف سلول‌هایی است که دیگر بدن نیازی به آن‌ها ندارد و همین‌طور راهی است جهت محافظت از بدن در برابر سلول‌هایی که صدمه‌های





### ■ مقدمه

عفونت‌های قارچی، بیماری‌های گسترده‌ای هستند که به شکل سطحی و یا سیستمیک انسان را درگیر می‌سازند.

شکل سطحی این عفونت نسبتاً شایع بوده و با توجه به شیوع آن‌ها، سه گروه از این بیماری‌ها را مورد ارزیابی قرار می‌دهیم.

### ■ عفونت قارچی ناخن

عفونت قارچی ناخن‌ها نوعی بیماری است که ۸/۷ درصد از مردم آمریکا به آن مبتلا هستند. این بیماری

بی‌رحمانه پیشرفت کرده و ممکن است که در نهایت تمام سطح ناخن را از بین ببرد. ناخن شست تقریباً ۴ برابر بیشتر از سایر ناخن‌ها به قارچ آلوده شده و ۸۵ تا ۹۰ درصد آلودگی قارچی ناخن شست توسط درماتوفیت‌ها ایجاد می‌شود. مخمرها نیز معمولاً باعث ایجاد التهاب لایه‌های ناخن (Paronychia) می‌شوند، ولی عفونت توأم درماتوفیت - مخمر شایع نیست. درمان‌های موضعی در این مورد اثربخشی محدودی دارند.

گریزوفولوین که به‌عنوان داروی انتخابی، بیشتر از ۳۰ سال است در درمان عفونت ناشی از قارچ



در ناخن چندین برابر سطح پلاسمایی آن‌ها بوده و به مراتب بالاتر از حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) برای درماتوفیت‌های ناخن می‌باشد. این خواص در ترینافین (Terbinafine) بیشتر از ایتراکونازول (itraconazole) است.

**۹۹ درصد بهبودی بعد از یک دوره طولانی درمان با کتوکونازول چندان بیشتر از مصرف گریزوفولوین نبوده، علاوه بر این که، سمیت کبدی ناشی از مصرف طولانی با کتوکونازول را نیز باید در نظر گرفت.**

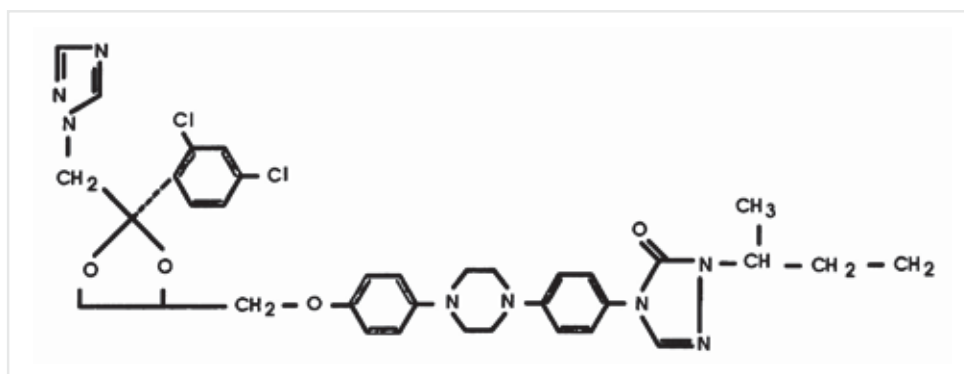
یک هفته بعد از شروع درمان، هر دو دارو در نواحی دیستال ناخن ظاهر شده و غلظت حاصل از این دو دارو در ناخن تا ۲۶ هفته بعد از توقف رشد قارچ، به مراتب بالاتر از MIC لازم برای مقابله با درماتوفیت‌ها می‌باشد.

فرمول شیمیایی ایتراکونازول  $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$  است که یک قسمت آن در یک لیتر الکل و ده لیتر آب حل می‌شود. به صورت پودر تلخ‌مزه بوده و شکل را سمیک آن خاصیت درمانی دارد.

Onychomycosis مصرف می‌شود، یک داروی متوقف کننده رشد قارچ است. به دلیل این که رشد ناخن شست بطئی است. بنابراین، گریزوفولوین باید بیشتر از یک سال مصرف گردد تا اثر آن آشکار شود. با وجود این مدت طولانی، اثربخشی درمان اغلب کمتر از ۲۰ درصد بوده و احتمال عود مجدد بیماری نیز حدود ۶۰ درصد است.

درصد بهبودی بعد از یک دوره طولانی درمان با کتوکونازول نیز چندان بیشتر از مصرف گریزوفولوین نبوده، علاوه بر این که، سمیت کبدی ناشی از مصرف طولانی با کتوکونازول را نیز باید در نظر گرفت.

علایم آلودگی به قارچ onychomycosis اغلب غیرقابل درمان به نظر می‌رسید تا این که تحقیقات اخیر باعث شد تا دو داروی خوراکی ضدقارچ به بازار عرضه شده و به وسیله FDA آمریکا پذیرفته شوند. این دو دارو می‌توانند به داخل کراتین نفوذ کرده و در آنجا تجمع یابند، که در نتیجه، در درمان onychomycosis و سایر درماتیت‌های موجد عفونت ناخن بسیار مؤثر هستند. این دو دارو، یعنی ایتراکونازول Itraconazole (از گروه تری‌آزول‌ها) و ترینافین Terbinafine (که یک آلیامین است) از گروه داروهای شدیداً چربی دوست (Lipophilic) با گرایش شدید به قسمت‌های کراتینی هستند. غلظت این دو دارو



« Itraconazole »

مدت طولانی بعد از قطع درمان نیز در لایه‌های ناخن باقی می‌مانند. پاسخ‌دهی مطلوب بالینی ممکن است تا ماه‌ها بعد از قطع دارو حاصل نشود. به همین دلیل، تربینافین (۲۵۰ میلی‌گرم روزانه) در صورتی روی onychomycosis مؤثر است که حداقل برای ۱۲ هفته مصرف شود. بدین ترتیب، بهبود بالینی در بیشتر از ۷۰ درصد افراد حاصل شده و بیشتر از ۹۰ درصد موارد عفونت قارچی ناخن درمان شده است. بیماری معمولاً شش ماه بعد از حذف کامل قارچ و یک سال بعد از قطع درمان، در ۱۵ درصد بیماران عود کرده است. با توجه به این که عفونت قارچی در تعدادی از ناخن‌های با تغذیه ناقص و ناخن‌هایی

غلظت‌های درمانی نسل سوم تری‌آزول‌ها یعنی فلوکونازول (Fluconazole) بعد از شروع درمان، زودتر به لایه‌های انتخابی ناخن رسیده و این غلظت‌ها بعد از قطع درمان نیز حفظ می‌شوند. آزول‌ها به صورت گسترده‌ای روی درماتوفیت‌ها و مخمرها مؤثر هستند. در صورتی که تربینافین، روی مخمرها کمتر مؤثر است.

برعکس گریزوفلوپین که زمانی اثر می‌کند که ناخن درگیر عفونت، کاملاً رشد کند، بنابراین، نیاز به دوره درمانی طولانی دارد، درمان‌های کوتاه‌مدت با داروهای مذکور در فوق امکان‌پذیر است. علت هم این است که غلظت‌های آن‌ها به مراتب بیشتر از MIC درماتوفیت‌ها بوده و به همین دلیل برای



بیمار انجام شد، نشان داد که روزانه ۲۰۰ میلی گرم ایتراکونازول به مدت ۱۲ هفته تا ۶۳ درصد موجب بهبودی شد، در حالی که در بررسی بالینی شاهد روی ۸۶ بیمار دیگر، تجویز ۲۵۰ میلی گرم تربینافین به مدت ۱۲ هفته، ۸۱ درصد بهبودی داد. در مطالعه‌های دیگری نیز گزارش شده که ۱۵۰ میلی گرم فلوکونازول یک روز در هفته برای بیشتر از ۹ ماه، اغلب ۹۰ درصد بهبودی به بار آورده است. شایع‌ترین عوارض جانبی این سه دارو (ایتراکونازول، فلوکونازول و تربینافین) ناراحتی‌های دستگاه گوارش شامل دردهای شکمی، اسهال، تهوع و استفراغ است. عوارضی که کمتر شایع هستند، شامل سردرد، سرگیجه و افزایش آنزیم‌های کبدی است. این سه دارو برخلاف کتوکونازول، ندرتاً آنزیم‌های کبدی را بالا برده و سمیت کبدی با آن‌ها نادر است. تربینافین باعث اختلال در حس چشایی شده که هفته‌ها بعد از قطع دارو نیز باقی می‌ماند.

بیشترین توجه در مصرف آزول‌ها، مسأله تداخل دارویی است. ایتراکونازول و فلوکونازول، سیتوکروم P<sub>450</sub> را مهار کرده، در نتیجه، سطح سرمی تعدادی از داروها از جمله اریترومایسین، سیکلوسپورین، وارفارین، دیگوکسین، تریازولام، میدازولام، فنی‌توئین، سیزاپراید و کینیدین را افزایش می‌دهد.

که در ابتدا تحت تأثیر واقع شده‌اند، تکرار شونده است، بنابراین، به دلیل نارسایی‌های اولیه، دومین دوره سه ماهه درمان گاهی اوقات لازم است. البته، باید در نظر داشت که برای تکرار درمان، استفاده از روش نبضی (pulsed) یعنی روزانه ۵۰۰ میلی گرم تربینافین به مدت یک هفته در ماه تا سه ماه، اثر کمتری خواهد داشت.

## آزول‌ها به صورت گسترده‌ای روی درماتوفیت‌ها و مخمرها مؤثر هستند، در صورتی که تربینافین، روی مخمرها کمتر مؤثر است.

مقدار مصرف متناوب ایتراکونازول به صورت ۲۰۰ میلی گرم دوبار در روز برای یک هفته در هر ماه است که ۳ تا ۴ ماه تکرار می‌شود. این روش مؤثرتر و ارزان‌تر از مصرف روزانه ۲۰۰ میلی گرم آن برای ۳ تا ۴ ماه است. در این نوع درمان، میزان بهبودی ۸۰ درصد و میزان درمان‌های قارچی ۸۴ درصد است. دو مطالعه مقایسه‌ای در اروپا نشان داده که تربینافین در ریشه‌کن کردن عفونت قارچی و حصول بهبودی بالینی، مؤثرتر از ایتراکونازول است. در آلمان، مطالعه در چند مرکز به روش دوسو-کور (double-blind) در یک سال که روی ۸۴



## ● بررسی‌ها نشان می‌دهد که ترکیب‌های گروه آزول‌ها در شکل مقدار مصرف واحد به مراتب مؤثرتر از مصرف طولانی آن‌ها است. ●

مصرف هم‌زمان ایتراکونازول با پایین‌آورنده‌های خوراکی قندخون ممکن است باعث بالا رفتن جدی قندخون شده و امکان دارد که اثرهای کنتراسپتیوهای خوراکی را کاهش دهد. مصرف ایتراکونازول با آنتی‌هیستامین‌ها (ترفنادین و آستیمیزول) خطر آریتمی را به همراه دارد.

اگرچه تربینافین نیز به وسیله سیتوکروم کبدی P<sub>450</sub> متابولیزه می‌شود ولی وابستگی آن به این آنزیم بسیار کمتر از ایتراکونازول بوده و کمتر از آن‌ها (ایتراکونازول و فلوکونازول) در کبد باقی می‌ماند.

با وجودی که قیمت یک قرص از داروهای جدید گران است ولی هزینه یک دوره درمان منجر به بهبودی با این داروهای جدید در مقایسه با گریزوفولوین به‌منظور درمان عفونت قارچی ناخن شست، ارزان‌تر است. مصرف ۱۲ هفته از قرص تربینافین (روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم) ۵۰۷ دلار، مصرف ۱۲ هفته قرص تربینافین (۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای یک هفته در ماه و حدود ۳ الی ۴ ماه)، ۴۹۵ دلار و مصرف ۹ ماه قرص فلوکونازول (۱۵۰

میلی‌گرم، یک روز در هفته) ۴۶۰ دلار است، در صورتی که مصرف یک سال قرص گریزوفولوین (۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) ۷۳۰ دلار می‌باشد. در مطالعه‌های مقایسه‌ای به منظور پیدا کردن رژیم‌های دارویی مناسب روزانه، مشخص شده است که تربینافین از نظر قیمت با صرفه‌ترین و از نظر تأثیر روی onychomycosis، اثربخش‌ترین دارو بوده است.

با وجودی که اثربخشی و قیمت تربینافین در مقایسه با ایتراکونازول هنوز مشخص نشده است، ولی ملاحظه شده که گرچه هزینه دوره‌های درمانی این دو دارو نزدیک به هم هستند ولی نرخ بهبودی با تربینافین به مراتب بیشتر از ایتراکونازول است. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که تربینافین از نظر قیمت - اثربخشی (cost-effective)، مناسب‌ترین دارو در درمان عفونت قارچی ناخن شست ناشی از onychomycosis می‌باشد.

### ■ بیماری‌های قارچی واژن

عفونت قارچی ناشی از کاندیدا آلبیکانس، شایع‌ترین عفونت واژن نزد زنان است. نیمی از زنان ۱۶ تا ۶۰ ساله، حداقل یک بار به این عفونت مبتلا شده و بیش از یک سوم آن‌ها، حداقل سالی یک بار دچار عفونت قارچی ناشی از کاندیدا آلبیکانس



داخل واژن وجود دارد که در صورت وجود موقعیت و فرصت مناسب شروع به رشد کرده و باعث تورم و زخم در مهبل می‌شود.

آزول‌ها ضدقارچ‌های صناعی هستند که از طریق جلوگیری از ساخته شدن ارگوسترول (ergosterol)، یعنی استرول اصلی موجود در پوسته سلول قارچ، باعث تخریب کاندیدا آلبیکانس می‌شوند. البته، این ترکیب‌ها از طریق تغییر شکل سلول‌های قارچ در قسمت نخی شکل هاگ (hyphae)، شکل تهاجمی و بیماری‌زایی ارگانیسم را نیز مهار می‌کنند. کلوتریمازول، اکونازول، ایزوکونازول و میکونازول به شکل موضعی و فلوکونازول به شکل خوراکی مصرف می‌شوند. چون ایمیدازول‌ها موضعی مصرف می‌شوند، بنابراین، دارای پایه ضعیفی هستند که شکل غیریونیزه آن‌ها فعال می‌باشد. بنابراین، در محیط‌های قلیایی متوسط مؤثر بوده و نباید در حضور عوامل اسیدی به کار روند.

مصرف ماست تازه به‌عنوان یک درمان طبیعی برای «برفک واژن» توصیه شده است. لاکتوباسیل موجود در ماست، گلیکوژن موجود در واژن را تبدیل به اسیدلاکتیک می‌کند، که باعث کاهش چسبندگی سلول‌های قارچ موجود در دیواره واژن شده و در نتیجه، رشد آن‌ها را مهار می‌کند. البته، باید توجه داشت که محیط اسیدی به‌وجود آمده در نتیجه

می‌شوند. ترکیب‌های گروه آزول که به‌صورت OTC در دسترس می‌باشند، در درمان این عفونت قارچی کاملاً مؤثر هستند. اگرچه داروهایی با پایه ید نیز به‌صورت OTC وجود دارند، ولی به‌دلیل تأثیر کم آن‌ها بر بیماری، کمتر مورد مصرف بیماران قرار می‌گیرند.

## ●● اصلی‌ترین عارضه جانبی فلوکونازول خوراکی، عوارض گوارشی از جمله دردهای شکمی، اسهال، تهوع، استفراغ و نفخ است. ●●

لازم به یادآوری است که علاوه بر عفونت‌های ناشی از کاندیدا آلبیکانس، عفونت‌های دیگری نیز هستند که باید تحت نظارت پزشک درمان شوند.

## ■ ترکیب‌های گروه آزول (Azoles)

داروهای این گروه شامل کلوتریمازول، اکونازول، ایزوکونازول، میکونازول و فلوکونازول هستند. چهار داروی اول جزء گروه ایمیدازول و فلوکانازول جزء تریازول‌ها است.

### □ طرز اثر

کاندیدایازیس مهملی به‌وسیله کاندیدا آلبیکانس ایجاد می‌شود. این قارچ معمولاً به شکل بی‌ضرر در



بسیار کم است و هیچ مدرکی در مورد مشکل ساز بودن مصرف موضعی ایمیدازول‌ها به صورت OTC به دلیل جذب سیستمیک آن‌ها وجود ندارد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که ترکیب‌های این گروه در شکل مقدار مصرف واحد (single dose)، به مراقبت مؤثرتر از مصرف طولانی آن‌ها است. ضمن این که بیماران نیز یک بار مصرف را به مصرف طولانی ترجیح می‌دهند. فلوکونازول به شکل کپسول خوراکی یک بار مصرف موجود است. از راه دهان به خوبی جذب شده و غلظت سرمی آن بین یک تا دو ساعت به حداکثر می‌شد. نیمه عمر مفید آن حدود ۳۰ ساعت است.

#### □ شکل دارویی و مقدار مصرف

##### ۱ - کلوتریمازول

کرم واژینال دو درصد آن، پنج گرم دو بار در روز به مدت ۳ روز و یا شبانه به مدت ۶ شب.

کرم واژینال ده درصد آن، ۵ گرم در شب به شکل مقدار مصرف واحد.

شیاف واژینال ۵۰۰ میلی گرمی، به شکل مقدار مصرف واحد در شب.

شیاف واژینال ۲۰۰ میلی گرمی، مصرف شبانه برای ۳ شب.

شیاف واژینال ۱۰۰ میلی گرمی، مصرف شبانه برای ۶ شب.

کرم موضعی کلوتریمازول یک درصد، دو تا سه بار

مصرف ماست، اثر ایمیدازول‌ها را کاهش می‌دهد، بنابراین، مصرف توأم آن‌ها توصیه نمی‌شود. اگرچه مصرف ماست در درمان برفک واژن مفید است ولی اثر آن به مراتب کمتر از درمان با ایمیدازول‌ها است. هر چهار ترکیب گروه ایمیدازول‌ها که به شکل موضعی مصرف می‌شوند، در مقادیر مصرف توصیه شده کاملاً مؤثر هستند. این ترکیب‌ها به شکل کرم، شیاف و قرص واژینال فرموله شده و دوره درمان با آن‌ها از یک مقدار مصرف واحد (singledose) تا ۱۴ بار مصرف به مدت ۷ روز می‌باشد. البته، شکل کرم آن‌ها برای درمان سوزش دستگاه تناسلی نیز به کار می‌رود.

#### ●● برفک دهانی می‌تواند مشکل بیماران دارای دندان مصنوعی نیز باشد، که در این صورت به آن ورم دهان ناشی از دندان مصنوعی می‌گویند. ●●

علاوه بر این بعضی پزشکان معتقد هستند که مصرف شکل کرم ایمیدازول‌ها در روی آلت تناسلی مردان می‌تواند از عفونت مجدد واژن جلوگیری کند، اگر چه این مسأله مورد توافق همه پزشکان نیست. جذب سیستمیک ایمیدازول‌ها در شکل موضعی



مصرف شبانه محصول‌های مورد مصرف در داخل واژن برای بیمارانی که می‌توانند چندین ساعت به شکل دراز کش (lying down) بخوابند توصیه شده است. زیرا در این حالت دارو به دلیل ماندن در محیط اثربخش بوده و از خروج آن از داخل واژن ممانعت می‌شود. در صورتی که اگر بیمار به حالت ایستاده و یا در حال حرکت باشد، دارو از محیط خارج شده و در نتیجه اثربخش نخواهد بود. فلوکونازول خوراکی به دلیل این که فاقد شکل فوق می‌باشد، در هر موقع روز قابل مصرف است.

#### □ عوارض، احتیاط و منع مصرف

احتمال سوزش و حساسیت در اثر ایمیدازول‌ها وجود دارد. التهاب پوستی نیز در اثر مصرف آن‌ها گزارش شده است. به نظر می‌رسد که مقدار داروی جذب شده در اثر درمان کوتاه‌مدت برفک واژن عارضه سیستمیک ایجاد نمی‌کند. ضمناً پایه‌هایی که در این ترکیب‌ها به کار می‌روند، موجب پاره شدن کاندوم می‌شوند که باید این مسأله در بروشور این داروها تذکر داده شود.

اصلی‌ترین عارضه جانبی فلوکونازول خوراکی، عوارض گوارشی از جمله دردهای شکمی، اسهال، تهوع، استفراغ و نفخ است. فلوکونازول با مقادیر مصرف بالا در حیوانات اثرهای تراتوژن داشته است. ضمناً این دارو از راه شیر دفع می‌شود.

در روز به موضع مورد نظر مالیده شود.

#### ۲ - فلوکونازول

به شکل کپسول ۱۵۰ میلی‌گرمی وجود دارد که یک کپسول آن به صورت مقدار مصرف واحد (single dose) مصرف می‌شود.

#### ۳ - ایزوکونازول

به شکل قرص‌های واژینال ۳۰۰ میلی‌گرمی موجود است که دو قرص آن به شکل مقدار مصرف واحد در شب مصرف می‌شود.

#### ۴ - میکونازول

شیاف نرم (soft pessary) و اوول (vaginal capsule) به شکل ۱/۲ گرمی به صورت مقدار مصرف واحد در شبها مصرف می‌شود. اشکال ۱۰۰ میلی‌گرمی آن دوبار در روز برای ۷ روز. کرم واژینال ۲ درصد، ۵ گرم دو بار در روز به مدت ۷ روز.

کرم موضعی ۲ درصد، دو بار در روز به موضع مورد نظر مالیده شود.

●● برای جلوگیری از عود بیماری، درمان با نیستاتین را باید تا ۴۸ ساعت پس از رفع نشانه‌های عفونت و طبیعی شدن نمونه‌های کشت شده ادامه داد. ●●





(BNF)، مصرف فلوکونازول را همراه با ترفنادین، آستمیزول و سیزاپراید منع کرده است.

### ■ پوویدون آیوداین

#### □ طرز اثر

پوویدون آیوداین یک یدوفور (iodophore) در پوویدن (وینیل‌پلی‌مر) است که به‌عنوان حامل عمل می‌کند. این پلی‌مر باعث آزادشدن تدریجی یُد شده و به این ترتیب اثرهای آنتی‌سپتیک و ضد میکروبی آن ظاهر می‌شود. این ترکیب اثر کمتری از ترکیب‌های دارای یُد آزاد داشته، در عوض اثر سمی آن کمتر است.

پوویدون آیوداین روی تعداد زیادی از میکروارگانیسم‌ها از جمله قارچ‌ها اثر کرده اما اثر آن از آزول‌ها کمتر است، به همین دلیل باید دو بار در روز و به مدت بیشتر از ۱۴ روز مصرف شود. مصرف آن در بارداری و شیردهی ممنوع است، زیرا خطر تأثیر یُد را بر تیروئید بچه افزایش می‌دهد.

#### شکل دارویی و مقدار مصرف

شیاف واژینال پوویدون آیوداین ۲۰۰ میلی‌گرمی، یک شیاف دو بار در روز. محلول شستشوی پوویدون آیوداین (محلول ۱۰ درصد همراه با ظرف مخصوص و آپلیکاتور واژینال) که روزانه به‌صورت دوش واژینال مصرف می‌شود.

البته، تمام آزول‌های OTC در دوران بارداری و شیردهی، منع مصرف دارند. فلوکونازول در بیماران دارای ضایعه‌های کلیوی و مشکلات کبدی باید با احتیاط مصرف شود. به‌دلیل خطرات ناشی از جذب ترکیب‌های خوراکی، کتاب فرمولری انگلیس (BNF)، درمان‌های موضعی کاندیدیا‌زیس را ترجیح می‌دهد.

#### □ تداخل دارویی

فلوکونازول با تعدادی از داروها تداخل دارد. این دارو غلظت پلاسمایی تعدادی از داروهای دارای حاشیه درمانی باریک همچون وارفارین، تتوفیلین و فنی‌توبین را افزایش می‌دهد. فلوکونازول همچنین غلظت پلاسمایی سولفونیل‌اوره‌ها، سیکلوسپورین و سیزاپراید (cisapride) را افزایش می‌دهد.

فلوکونازول ممکن است باعث مهار متابولیسم آنتی‌هیستامین‌های غیر خواب‌آور همچون ترفنادین و آستمیزول (Astemizole) شود که این داروها خود در موارد نادر و در مقادیر مصرف بالا باعث افزایش آریتمی‌های قلبی می‌شوند.

ریفامپیسین متابولیسم فلوکونازول را افزایش داده و در نتیجه، غلظت پلاسمایی آن را کاهش می‌دهد. اگرچه تداخل‌های مورد اشاره در مقادیر مصرف واحد (single dose) فلوکونازول غیرمحمتمل بوده و از نظر بالینی مهم نیستند، ولی کتاب فرمولری انگلیس



جابه‌جا نشده و چنانچه این قطعات عفونی را جابه‌جا کنیم، امکان بروز خون‌ریزی در محل وجود دارد. درمان استاندارد برای کودکان، مصرف ژل دهانی میکونازول است که می‌تواند توسط دکتر داروساز توصیه شود. بزرگسالان ممکن است از طریق پزشک عمومی به دکتر داروساز جهت درمان ارجاع داده شوند، زیرا هزینه درمان OTC به مراتب از هزینه درمان توسط نسخه پزشک کمتر است. لازم به یادآوری است که بسته‌بندی‌های OTC این دارو ۱۵ گرمی است، در حالی که برای تهیه بسته‌های ۸۰ گرمی به نسخه پزشک نیاز خواهد بود.

### ■ ژل دهانی میکونازول

میکونازول یکی از ترکیب‌های گروه ازول (Azoles) است، که طرز اثر آن در آغاز این نوشتار ذکر شد.

#### □ مقدار و طرز مصرف

بچه‌ها و کودکان از بدو تولد تا شش سالگی، مقدار کمی از ژل را در محل ضایعه به وسیله انگشت تمیز قرار داده و این کار را دوبار در روز انجام دهند. کودکان شش سال به بالا و بزرگسالان باید چهار بار در روز از ژل میکونازول مصرف کنند. ژل میکونازول باید تا آن‌جا که امکان دارد روی دانه‌های برفک باقی بماند.

ژل واژینال پوویدون آبوداین ۱۰ درصد، ۵ گرم روزانه همراه با شیاف یا دوش واژینال مصرف می‌شود.

### ■ برفک دهان

برفک دهانی یا کاندیدیازیس دهانی عفونی است که به وسیله مخمر قارچ مانندی به نام کاندیدا آلبیکانس ایجاد می‌شود. این قارچ شبیه همان ارگاناسمی است که موجب بروز کاندیدیازیس مهبل می‌شود. این عفونت در بچه‌های تازه متولد شده از طریق کانال واژینال شایع است، زیرا ارگاناسم عامل عفونت را از کانال عفونی با خود حمل می‌کند. برفک دهانی در کسانی که از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی استفاده می‌کنند، یا افرادی که تحت درمان با آنتی بیوتیک‌ها هستند، نیز دیده می‌شود. این قبیل بیماران باید به پزشک ارجاع داده شوند، زیرا عفونت ممکن است دلیل بر کاهش ایمنی بدن آن‌ها باشد. برفک دهانی می‌تواند مشکل بیماران دارای دندان مصنوعی نیز باشد که در این صورت به آن ورم دهان ناشی از دندان مصنوعی می‌گویند. چنین بیمارانی نیز باید برای درمان به پزشک مراجعه کنند.

بیماری برفک به شکل تکه‌های سفید متمایل به کرم بر روی مخاط دهان ظاهر می‌شود که ممکن است با دلمه شیر اشتباه شود. البته، برفک به راحتی



### □ تداخل دارویی و منع مصرف

میکونازول فعالیت داروهای ضدانقباض، ضدصرع و داروهای پایین‌آورنده قندخون را افزایش می‌دهد. ژل میکونازول از طریق مخاط جذب می‌شود و حداقل مقداری از دارو که در جریان استفاده بلعیده می‌شود، جذب سیستمیک خواهد داشت.

دکترهای داروساز باید هنگام توصیه ژل میکونازول برای درمان برفک، با پزشک در مورد بیماری که داروهای فوق را مصرف می‌کنند، مشورت نماید. میکونازول برای جنین دارای اثرات سمی است و اگرچه در حیوانات اثر تراژون نداشته است، ولی ژل دهانی میکونازول در زنان باردار باید با نسخه پزشک تجویز شود.

### ■ سوسپانسیون خوراکی نیستاتین

نیستاتین اولین آنتی‌بیوتیک پلی‌ان (polyene) بود که کشف و به‌صورت بالینی مصرف شد. امروزه این دارو به‌صورت گسترده‌ای برای درمان قارچ‌های پوستی و قارچ‌های مخاطی مصرف می‌شود.

### □ طرز اثر

نیستاتین با اتصال به استرول‌های موجود در غشای سلولی قارچ، سبب از دست رفتن توانایی غشاء در عبور انتخابی مواد شده و بدین ترتیب با افزایش نفوذپذیری غشاء سبب خروج محتویات

ضروری سلول قارچی می‌شود. نیستاتین از مجرای گوارش جذب نمی‌شود. تقریباً تمام دارو، پس از مصرف نیستاتین دهانی به‌صورت تغییر نیافته از مدفوع دفع می‌شود. به همین دلیل نیستاتین در درمان بیماری‌های قارچی سیستمیک بی‌اثر بوده و مصرف نمی‌شود.

### □ موارد مصرف

سوسپانسیون دهانی نیستاتین در درمان موضعی عفونت‌های قارچی حفره دهان ناشی از کاندیدا آلبیکانس (برفک دهانی) تجویز می‌شود. البته، از قرص واژینال این دارو نیز به‌عنوان قرص مکیدنی به جای سوسپانسیون خوراکی، برای درمان کاندیدایز دهان استفاده شده است. زیرا به علت سرعت کم انحلال این شکل دارو، زمان تماس نیستاتین با مخاط دهان افزایش می‌یابد.

### □ مقدار مصرف

میزن مصرف نیستاتین در بزرگسالان ۴۰۰ تا ۶۰۰ هزار واحد از سوسپانسیون دهانی، چهار بار در روز، یا مقدار ۱۰۰ هزار تا ۲۰۰ هزار واحد از شکل قرص (قرص واژینال به صورت مکیدنی) دو بار در روز است.

در شیرخواران نارس و در شیرخوارانی که هنگام تولد وزن کمی دارند، مقدار ۱۰۰ هزار واحد سوسپانسیون چهار بار در روز مصرف می‌شود. در



را نشان می‌دهد) و تکان داده که در این صورت هر میلی‌لیتر سوسپانسیون محتوی ۱۰۰ هزار واحد نیستاتین است. پودر خشک در حرارت معمولی اتاق و سوسپانسیون آن باید در یخچال نگهداری شود.

#### ■ توجه

تمام گونه‌ها یا سوش‌های یک ارگانسیم خاص، ممکن است به این دارو حساس نباشند. ضمناً از این دارو برای پیشگیری از کاندیدیاز حفره دهانی نیز استفاده شده است. البته باید توجه داشته باشیم که نیستاتین از پوست سالم و غشاهای مخاطی جذب نمی‌شود.

#### زیرنویس

\* یک مقایسه منصفانه میان قیمت فوق و قیمت همان مقدار داروی کریزوفولون در ایران، ارزانی فاحش دارو و زبان‌های ناشی از آن را در ایران نشان می‌دهد.

#### منابع

1. Dover J. Arndt K. Dermatology JAMA 1997; 277. No. 23: 1848-1849.
2. Dolly C (ed.) Therapeutic drugs first ed. Vol. 1 London - Churchill livingstone - 1991; 1125-1126.
3. Nathan A. Treatment for women's conditions - pharmaceut. J. 1996; 257: 278-280.
4. Nathan A. Treatment of oral problems - pharmaceut. J. 1997; 258: 414.
5. Dolly C (ed.) Therapeutic drugs first ed. Vol 2 London - churchill - livingstone 1991; N136-N137.

شیرخواران با سن بیشتر، مقدار ۲۰۰ هزار واحد چهار بار در روز مصرف می‌شود. در کودکان، مقدار ۴۰۰ تا ۶۰۰ هزار واحد از سوسپانسیون خوراکی چهار بار در روز مصرف می‌شود.

#### □ عوارض جانبی و احتیاطها

برای جلوگیری از عود بیماری، درمان را باید تا ۴۸ ساعت پس از رفع نشانه‌های عفونت و طبیعی شدن نمونه‌های کشت شده ادامه داد. عوارضی که در صورت تداوم یا مزاحمت نیاز به توجه پزشکی دارند و با مقادیر زیاد دارو معمولاً بروز می‌کنند عبارت از اسهال، تهوع، استفراغ و درد معده می‌باشند.

مطالعه‌های انجام شده در انسان، بروز هیچ‌گونه عارضه جانبی در جنین را نشان نداده‌اند. ضمناً عوارضی برای نیستاتین در دوران شیردهی ثابت نشده است.

باید توجه داشت که برای مصرف سوسپانسیون نیستاتین در بزرگسالان بهتر است که نیمی از مقدار مصرف را در هر طرف دهان ریخت و تا حد امکان دارو را مدت بیشتری در دهان نگاه‌داشته یا غرغره کرد.

#### □ شکل دارویی

سوسپانسیون دهانی نیستاتین به شکل پودر خشک وجود دارد. در موقع مصرف به پودر تا حد معینی آب جوشیده سرد شده اضافه کرده (خط نشانه شیشه‌های محتوی پودر، گنجایش ۱۲ میلی‌لیتر آب



## اشاره

افزایش ظرفیت پذیرش گروه پزشکی در سال‌های دهه ۶۰ که به دلیل شرایط ویژه آن زمان (از جمله سفر پزشکان به خارج از کشور، بروز جنگ، نظام خدمات بهداشتی و درمانی شبکه‌ای، نبود نیرو در مناطق محروم و کمبود ارزی کشور) یک ضرورت به نظر می‌رسید امروزه می‌رود تا به یک مشکل جدی در زمینه اشتغال این گروه از فارغ‌التحصیلان تبدیل شود. مقاله‌ای که در پیش رو دارید به بهانه رد کلیات طرح تعیین ظرفیت گروه پزشکی که سال گذشته از طرف مجلس صورت گرفته است، به رشته تحریر درآمده است.



## ■ مجلس کلیات تعیین ظرفیت گروه پزشکی را رد کرد.

مخالفان، این طرح را به دلیل عدم انطباق پزشکان کشور با استانداردهای جهانی مردود دانستند. آنان مشکل عمده را تورم پزشک نمی‌دانند، بلکه به دلیل توزیع نامناسب و تمرکز پزشکان در پایتخت تربیت باز بیشتر پزشکان ضروری می‌دانند. موافقان طرح نیز به سبب افت کیفیت آموزشی و نبود بازار کار برای پزشکان فارغ‌التحصیل شد، افزایش کمیت را مشکل‌افزا می‌دانند و خواستار کاهش ظرفیت پذیرش دانشجو در تمامی رده‌های گروه پزشکی اعم از دولتی را براساس نیاز واقعی کشور و امکانات آموزشی، تعیین و اعمال نماید (۱).

## ■ پیش آگاهی (الف)

\* «مسأله کمبود پزشک در اول انقلاب یک مشکل عمده بود ولی الان حل شده است و تقریباً از ذهن فراموش شده.

... در سال‌های اول انقلاب پزشکان زیادی به خارج از کشور رفتند. عده‌ای هم در حال رفتن بودند و روز به روز این رفتن‌ها عرصه را به ما تنگ می‌کرد و پزشکان سرشناس‌تر هم می‌رفتند و همه نگران بودند که آینده ما چگونه خواهد بود. البته جنگ هم بود و نیازهای جنگ سر جای خودش، از طرفی یک نظام خدمات بهداشتی و درمانی شبکه‌ای را طراحی کرده بودیم که نیروی انسانی کافی برای اجرای آن نداشتیم که این مسأله اعم از پزشک، دندانپزشک و داروساز بود و نیز باید

برای نقاط محروم کشورمان هم فکر می‌کردیم. زیرا پزشکان خودمان رفته بودند و تنها راه حل پزشکان خارجی بود [در آن زمان] تعداد پزشکان خارجی حدود شش هزار نفر بود. هر چند باید توجه داشت که پزشکان خارجی حتی MD نبودند بلکه MBBS بودند یعنی دوره انترنی نگذرانده بودند و در کشور خودشان حق طبابت هم نداشتند ولی ما این‌ها را به عنوان پزشک قبول کرده بودیم و این وضع برای نظام مقدس ما، ره‌آورد افتخار آفرینی نبود و آینده خوبی را نوید نمی‌داد. در آن موقع هر روز سفیر هند به این‌جا می‌آمد و برای ما خط و نشان می‌کشید که چه باید بکنید و چه باید نکنید. علی‌رغم این که از این وضع هیچ راضی نبودیم ولی با این حال لایحه‌ای را به مجلس بردیم که شش هزار پزشک خارجی دیگر بگیریم. این لایحه خوشبختانه در مجلس تصویب نشد و علت عدم تصویب لایحه کمبود ارزی کشور بود چون هر نفر حداقل ماهی هزار تا هزار و پانصد دلار ارز می‌گرفت و اگر هزار نفر اضافه می‌شدند سالانه بیش از یک صد میلیون دلار می‌شد.

[وقتی این لایحه تصویب نشد] تنها راه حل این بود که با وزارت آموزش عالی صحبت کنیم تا آن‌ها ظرفیت پزشکان را زیاد کنند و آن‌ها جهت این کار از ما تقاضای بیمارستان کردند. جناب آقای دکتر منافی وزیر وقت بهداری با دادن بیمارستان موافقت نکرد ولی در دوره وزارت بنده هر جایی که بیمارستان خواستند، موافقت کردم. منتها چون کارمندان تأمین اجتماعی خیلی بیشتر بود،



بنابراین، هرگز حاضر نمی‌شدند تبدیل به بیمارستان دانشگاه یا استخدام کشوری شوند. بنابراین، در مسأله افزایش تعداد پزشک ما با کمبود بیمارستان مواجه بودیم، بنابراین، بیمارستان‌های خیلی خوب خودمان مانند شهیدای تجریش، فیروزگر، مرکز طبی کودکان (مفید)، علی‌اصغر<sup>(۱)</sup>، شفا و ... را که در آن دوران دستیار ترتیب می‌کردند و متعلق به آموزش عالی نبود، در اختیار وزارت آموزش عالی قرار دادیم تا علاوه بر دستیار، دانشجوی پزشکی هم تربیت کنند. بنابراین، با جمع کردن امکانات موجود کشوری، امکان افزایش دانشجو به وجود آمد و طبق برنامه، نیاز کشور به پزشک تا سال ۱۳۸۱ معین شد. طبق این برنامه بیست ساله مشخص شد که افزایش پزشک تا چه زمانی ادامه پیدا کند و بعد از چه تاریخی ظرفیت‌ها کاهش یابد.

... هر چند باز با من این مطلب را به شورای عالی انقلاب فرهنگی بردم و آن‌جا مطرح نمودم. بلکه آن‌ها مجوز کاهش تعداد دانشجویان را بدهند متأسفانه به شدت آن‌ها با من مخالفت کردند و حتی وزراء و مسؤولان اجرایی که باید درک قضیه را داشته باشند نیز مخالفت کردند و حتی پزشکان شورای عالی انقلاب فرهنگی که ما تاکنون این را هیچ‌جا نگفتیم و هم‌چنین جناب آقای هاشمی رفسنجانی نیز با این مسأله مخالفت نمودند. البته این نگرانی وجود دارد که اگر این وضع ادامه پیدا کند از آن برنامه‌ای که ما پیش‌بینی می‌کردیم، پزشک بیشتری تربیت کنیم. این که الان بگوییم پزشک زیاد داریم حرف درستی نیست. ما همین الان طبق گزارش معاونت بهداشتی در حدود ۲۵۰۰

لایحه را به مجلس بردیم و مجلس با ما یک شرطی مطرح نمود، زیرا افرادی می‌خواستند لایحه را رد کنند و این شرایط را گذاشتند که شما تعداد حداکثر خود را از همان سال اول بگیرید، ولی ما قصدمان این بود که افزایش یک مقداری تدریجی باشد و سپس کاهش دهیم اما این‌ها گفتند که باید از همان سال اول آن جهش را داشته باشید و گرنه لایحه تصویب نمی‌شود. این مسأله در مشروح مذاکرات مجلس ثبت است و این یک مشکل شد. بنابراین، ما این بار اجبار پیدا کردیم که به جای افزایش تدریجی دو ساله، یک دفعه یک جهش در تعداد پزشکان ایجاد کنیم و به نظر من این فرد که پزشک هم بود، با قرار دادن این شرط در آن

... هر چند باز با من این مطلب را به شورای عالی انقلاب فرهنگی بردم و آن‌جا مطرح نمودم. بلکه آن‌ها مجوز کاهش تعداد دانشجویان را بدهند متأسفانه به شدت آن‌ها با من مخالفت کردند و حتی وزراء و مسؤولان اجرایی که باید درک قضیه را داشته باشند نیز مخالفت کردند و حتی پزشکان شورای عالی انقلاب فرهنگی که ما تاکنون این را هیچ‌جا نگفتیم و هم‌چنین جناب آقای هاشمی رفسنجانی نیز با این مسأله مخالفت نمودند. البته این نگرانی وجود دارد که اگر این وضع ادامه پیدا کند از آن برنامه‌ای که ما پیش‌بینی می‌کردیم، پزشک بیشتری تربیت کنیم. این که الان بگوییم پزشک زیاد داریم حرف درستی نیست. ما همین الان طبق گزارش معاونت بهداشتی در حدود ۲۵۰۰



در مورد پزشکان اگر این‌ها تمایل دارند که به طبابت بپردازند، می‌توانند در شهرهایی که ما به آن نیاز داریم بروند و هر مبلغی که می‌خواهند ما همان مبلغ را می‌دهیم (۱). البته، در تهران آن قدر داوطلب هست که دیگر لازم نیست ما مبلغ را بالا ببریم ولی در جاهایی که دور هست محاسبات جدیدی وجود دارد که من تصور می‌کنم که این‌ها به این محل‌ها نرفته‌اند و هم‌چنین باید توجه داشت که هر چند در ابتدای فارغ‌التحصیل شدن نباید انتظار بیشترین درآمد را داشته باشد. ولی اگر کسانی داوطلب کار در نقاط مورد نیاز می‌باشند به شدت به کار آن‌ها نیاز است.

... مسأله دیگر استفاده از پزشکان در مسایل تحقیقاتی است. بالاخره وقتی تعداد پزشکان به حد بالایی می‌رسد. این هم برای آن‌ها یک کاری است که هم ارزش دارد و هم برای خودش درآمدی می‌شود. ما هم خریدار نتایج کارهای تحقیقاتی می‌شویم و الان هنوز این کار انجام نمی‌شود.

«... من معتقدم اگر مجلس بگذارد ما می‌توانیم طبق برنامه قبل دانشجو تربیت کنیم که قطعاً مورد نیاز کشور است و پزشک اضافی نخواهیم داشت، هر چند الان به مرحله پزشک اضافی نرسیده‌ایم» (۲).

\* «در رد کلیات طرح تعیین ظرفیت گروه پزشکی از طرف مجلس چند نکته جلب توجه می‌کند:

۱ - کاهش ظرفیت پذیرش گروه پزشکی از سیاست‌های برنامه پنج ساله دوم توسعه اقتصادی،

پزشک در شبکه نیاز داریم و این تعداد البته، موقعی است که هنوز تجدیدنظر در شرایط خود نکردیم و اگر تجدید نظر کنیم می‌توانیم نیاز خود را بیشتر و غلظت حضور پزشک را بیشتر کنیم.

البته، دو مشکل در این کار داریم. یکی متأسفانه سازمان امور اداری و استخدامی کشور مجوز استخدام را به شدت برای وزارت بهداشت تنگ کرده است. هر چند که این یک عمومیت است که کلاً استخدام کاهش بیاید، ولی اشکال کار این است که علی‌رغم توسعه شبکه و بیمارستان‌های جدیدالاحداث و در کنار آن بازنشسته شدن نیروهای قدیمی مجوز استخدام لازم نداریم که جایگزین کنیم و الان به شدت در بعضی جاها با کمبود پزشک و دندانپزشک و سایر کادرهای پزشکی مواجه هستیم، دیگر این که در آن جایی هم که می‌توانیم استخدام کنیم، متأسفانه پزشکان مراجعه نمی‌کنند و به نظر می‌رسد علاقه‌مندی به ماندن در تهران و دو سه شهر بزرگ بیشتر باشد و در این شهرها متقاضی کار هستند و چون برایشان کار دیگر نمی‌آید، صحبت از بیکاری پزشکان می‌شود. ... هر چند من اصلاً جامعه را اشیاع شده از پزشک نمی‌بینیم ولی این نگرانی هست که اگر این تعداد ادامه یابد بالاخره یک مقداری پزشک بیشتر خواهیم داشت، امیدواریم که بتوانیم دوباره در این مسأله تجدیدنظر کنیم و به تدریج دانشجویان را کم کنیم و در حدی که کشور نیاز دارد و برای جایگزینی افراد بازنشسته و با توجه به میزان رشد جمعیت، پزشک تربیت کنیم.





گردید و از آن سال نیز پذیرش دانشجویان گروه پزشکی تقریباً مطابق ارقام پیش‌بینی شده انجام پذیرفته است. در جدول زیر پنج رشته شاخص گروه پزشکی به‌عنوان نمونه انتخاب شده‌اند. این جدول مقایسه کوچکی است بین اعداد پیش‌بینی شده برای سال تحصیلی ۷۳ - ۷۲ (پایان برنامه پنج سال اول) با تعداد فارغ‌التحصیلان در سال تحصیلی ۷۳ - ۱۳۷۲.

با توجه به جدول مزبور تطابق کامل تعداد فارغ‌التحصیلان این رشته‌ها در پایان برنامه پنج ساله اول با تعداد پیش‌بینی شده در آغاز برنامه وجود داشته است. به دنبال نیل به اهداف کمی پیش‌بینی شده در برنامه اول توسعه، به هدف توجه به افزایش کیفیت آموزشی در برنامه‌ریزی‌های انجام شده در

اجتماعی و فرهنگی می‌باشد. به دلیل مسایلی که در سال‌های اخیر به لحاظ کمبود نیروی انسانی متخصص در کشور احساس می‌شد، سیاست‌های دولت بر گسترش کمی یا عددی در آموزش نیروی انسانی گروه پزشکی قرار گرفت. نکته اساسی در انجام دادن این مهم نظارت و کنترل روند این گسترش است.

در سال ۱۳۶۸ با توجه به نیاز برآورد شده، ظرفیت عملی پذیرش دانشگاه‌ها، شرایط خاص اقتصادی، اجتماعی کشور و سایر عوامل مؤثر نظیر فارغ‌التحصیلان گروه پزشکی شاغل به تحصیل در خارج از کشور، پزشکان غیرایرانی شاغل در کشور، یا فارغ‌التحصیلان دانشگاه‌های غیروابسته، ظرفیت پذیرش دانشجویان گروه پزشکی تعیین

ردیف	نام رشته	تعداد فارغ‌التحصیلان پیش‌بینی شده برای سال ۷۳ - ۷۲	تعداد فارغ‌التحصیلان سال ۷۳ - ۷۲
۱	پزشکی و پزشکی بیهوشی	۳۷۰۰	۳۶۹۵
۲	دندانپزشکی	۵۰۰	۵۶۲
۳	داروسازی	۵۵۰	۴۵۲
۴	پرستاری	۳۴۶۰	۲۸۰۴
۵	مامایی	۱۶۹۲	۱۶۸۷
-	جمع	۹۹۰۲	۹۹۰۰

جدول مقایسه‌ای فارغ‌التحصیلان پنج رشته از رشته‌های گروه پزشکی در دوره‌های روزانه مراکز آموزشی وابسته در سال تحصیلی ۷۳ - ۷۲ با ارقام پیش‌بینی شده قبلی



خاص کشور ما تعیین یک «الگوی مطلوب» ضروری است و الگوی استفاده شده در سایر کشورها برای ما عملی و ایده‌آل نیست و این ضرورت اتخاذ سیاست‌ها و خط مشی‌های منطبق با مصالح کشور را ایجاب می‌نماید.

هرچند افزایش تعداد دانشجویان گروه پزشکی به منظور تأمین نیروی انسانی مورد نیاز در آینده کشور ضروری به نظر می‌رسید اما نکته بسیار حایز اهمیت، توجه به جلوگیری از افت کیفیت و حتی افزایش و ارتقای کیفیت آموزشی است. این نکته در حدی قابل اهمیت است که حتی به یک ضرورت در توسعه آموزش عالی جلوه‌گر شده است.

نیاز اصلی کشور ما در آینده تعداد کافی نیروی انسانی متخصص و کارآمد برای جمعیت آینده کشور است. این بدان معنی است که برنامه‌ریزی‌هایی امروز باید در جهت توسعه کمی و کیفی و امکانات مورد نیاز در آن زمان انجام شود. نکته بسیار با اهمیت تر از توسعه کمی و کیفی که در امر آموزش نیروی انسانی انجام می‌شود، توجه هم‌زمان به ایجاد زمینه اشتغال و به‌کارگیری نیروها است. به‌طوری که به جرأت می‌توان ادعا نمود در صورتی که برنامه‌ریزی‌های مربوط به اشتغال این فارغ‌التحصیلان وجود نداشته باشد یا دچار نقص باشد، اقدام جهت توسعه کمی و کیفی آموزش این نیروها کاری بی‌بهره است و نتیجه‌ای جز به هدر دادن سرمایه‌های کشور ندارد» (۳).

\*\*\* به نظر می‌رسید که نمایندگان محترم مجلس چه در سال ۱۳۶۱ و چه در حال حاضر، از

پنج ساله دوم توسعه می‌رسیم» (۳).  
\* «در بخش آموزش پزشکی، برنامه پنج ساله دوم توسعه اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی جمهوری اسلامی ایران آمده است:

اعتلای کیفی آموزش باید به‌عنوان جهت‌گیری کلی آموزشی در برنامه دوم پنج ساله مورد توجه قرار گیرد و استراتژی‌های عمده:

۱ - ساختار و مدیریت

۲ - تأمین اعضای هیئت علمی

۳ - دانشجو

با توجه به عوامل اصلی آموزش پیشنهاد می‌گردد.

هم‌چنین یکی از مواردی که در استراتژی مربوط به «دانشجو» به آن اشاره گردیده است، متناسب کردن تعداد دانشجویانی که در هر سال پذیرفته می‌شوند با توان واقعی آموزشی مؤسسات آموزش و نیاز برخاسته از نظام اجرایی آموزش بهداشت و درمان می‌باشد» (۴).

\* «بنابراین، بحث در دو جهت شکل می‌گیرد:

۱ - توجه به روند افزایش کمی

۲ - توجه به ارتقای کیفیت آموزشی

در محاسبات انجام شده قبلی پیش‌بینی ادامه روند افزایش کمی حتی تا چند سال بعد از برنامه دوم یعنی در سال ۱۳۸۱ گردیده است که البته، این طراحی به نوعی صورت گرفته که قابلیت تغییر بر حسب شرایط و سیاست‌های اجتماعی، اقتصادی و تغییرات جمعیتی را کاملاً دارا باشد.

در همین جا باید متذکر شد با توجه به شرایط



پزشکی از نظر کمی به هدف‌های خود رسیده است و برنامه‌ریزی‌های آینده باید در جهت تعدیل ظرفیت‌ها و جلوگیری از تربیت نیروی انسانی بیش از حد نیاز باشد» (۵).

\*\*\* نکته دیگری که هم در نظر نمایندگان محترم مجلس و هم جناب آقای دکتر مردی جلب توجه می‌کند، عدم مراجعه به مناطق محروم و یا همان توزیع نامناسب فارغ‌التحصیلان گروه پزشکی است. این اشکال به راحتی گفته می‌شود ولی علت آن بیان نمی‌شود. طبق گفته جناب آقای دکتر مردی، دولت در سال ۱۳۶۱ به کسانی که حتی دوره اترنی هم نگذرانده بودند ماهانه ۱۵۰۰ - ۱۰۰۰ دلار پرداخت می‌کرده است. اگر «فرض کنیم» هر پزشک برای یک ساعت کار ۵۰۰۰ ریال می‌گیرد و اگر حالت ایده‌آل آن را (۸ ساعت کار روزانه) در نظر بگیریم روزی ۴۰،۰۰۰ ریال و ماهانه ۱،۲۰۰،۰۰۰ ریال می‌شود که با کسر مالیات و حق بیمه پرداختی حدود ۱،۰۰۰،۰۰۰ ریال خواهد شد (البته همان‌طور که گفته شد این مبلغ مربوط به شرایط ایده‌آل است ولی در عمل گاهی حقوق یک پزشک نصف و حتی یک سوم این مقدار نیست). اگر هر دلار را ۴۰۰۰ ریال در نظر بگیریم حقوق فعلی یک پزشک ۲۵۰ دلار در ماه یا یک چهارم تا یک ششم حقوق ۱۷ سال پیش کسی است که حتی دوره اترنی را نگذرانده‌اند، می‌باشد. اگر شرایط آن زمان را بخواهیم در حال حاضر در نظر بگیریم حقوق یک پزشک باید بین ۴،۰۰۰،۰۰۰ تا ۶،۰۰۰،۰۰۰ (۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ دلار) ریال باشد.



نظر کارشناسی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی استفاده نمی‌کنند.

\*\*\* «پس از تأمین نیروی انسانی کافی - افزایش پذیرش دانشجویان گروه پزشکی - نگرانی از افزایش صاحبان حرفه‌های پزشکی منجر به برنامه‌ریزی برای تعدیل تعداد دانشجویان شده است. روند کاهش پذیرش در سال‌های ۶۹ - ۶۸ و ۷۰ - ۶۹ می‌توانست نویدبخش باشد ولی توقف آن در سال‌های اخیر نگران‌کننده است و باید با مطالعه دقیق‌تر مورد بررسی مجدد قرار گیرد زیرا پیش‌بینی می‌شود تا سال ۱۳۸۱ تعداد پزشکان کشور بیش از ۷۰،۰۰۰ نفر شود حال آن که پیش‌بینی می‌شود قابلیت جذب پزشکان در ۱۳۸۱ کمتر از ۳/۴ درصد این مقدار باشد.

به‌طور خلاصه می‌توان گفت برنامه‌های آموزشی گروه پزشکی در ۱۵ ساله اخیر به‌ویژه پس از تشکیل وزارت بهداشت، درمان و آموزش



**\*\* در نهایت مشخص نیست!!؟ که ما از فارغ‌التحصیلان گروه پزشکی کم داریم یا زیاد؟! چون اگر کم داریم (که نظر نمایندگان محترم مجلس نیز همین است و تربیت بیشتر پزشکان را ضروری می‌دانند) پس چرا از وجود فارغ‌التحصیلان فعلی استفاده نمی‌شود (منع استخدامی) و اگر زیاد داریم پس چرا از ظرفیت پذیرش آن‌ها کم نمی‌شود؟»**

به هر حال امید است به روزی نرسیم که هر ایرانی یک پزشک داشته باشد.

#### زیرنویس

الف - این مطلب از مصاحبه جناب آقای دکتر مرندی در تیر ماه ۱۳۷۶ (زمان وزارت ایشان) که در مجله طب و تزکیه به چاپ رسیده، انتخاب شده است. متن اصلی این مصاحبه طولانی است و نگارنده فقط بخش‌هایی از صحبت‌های ایشان را که درباره عنوان مقاله بوده آورده است.

ب - مطالبی که با \*\* مشخص شده است، نظر شخصی نویسنده مقاله است.

#### منابع

- ۱ - روزنامه اطلاعات، یکشنبه (آبان ماه) ۱۳۷۶، شماره ۲۱۱۹۲، صفحه ۲.
- ۲ - مرندی، ع. مصاحبه پیرامون مسایل و مشکلات پزشکان، طب و تزکیه، ۱۳۷۶: ۲۵ - ۱۲۶ - ۱۲۱.
- ۳ - متن سخنرانی دکتر کنزی با عنوان «آموزش پزشکی و بررسی روند کنونی جذب دانشجوی» در «سمینار بررسی مسایل پزشکان جوان و حرف و ابسته»، تالار شهید فیاض بخش دانشکده علوم توان‌بخشی، ۵ خرداد ماه ۱۳۷۵.
- ۴ - برگرفته از «بخش آموزش پزشکی» برنامه پنج ساله دوم اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی جمهوری اسلامی ایران (سال‌های ۱۳۷۷ - ۱۳۷۶).
- ۵ - عزیزی، ف. سیری در وضعیت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (مرکز تدوین سیاست‌ها و برنامه‌ها): ۱۳۷۵: ۹۳.