



گزیده‌های مهم‌های دیست

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 خردگان 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... حالمان خوب شود. آن قدر انرژی بگیریم که همچون مدیر مسؤول 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 بی می‌برند که بیست سال پیش رازی در مورد عرصه دارو در ایران و جهان چه نوشته.

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 گمشده‌های که گفته‌اند:

«بهشت گمشده» همان گذشته‌ای است که برای همیشه از دست داده‌ایم ولی ما قطعاتی 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 آذر ماه ۱۳۷۷ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی

۲ - صادرات دارو / دکتر فربودون سیامک‌نژاد

۳ - ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و سلامتی انسان / دکتر عباس پوستی

۴ - تعیین کارآمدی در داروسازی صنعتی / دکتر شیلا حمزه‌پور

۵ - دوران سریازی / دکتر افshin حسینی



فهرست مقاله‌های آذرماه ۱۳۷۷

تهییه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکنده

عنوان	تاریخ
صادرات دارو / دکتر فریدون سیامک نژاد	۱۳۷۷/۰۹/۰۲
ویتامین‌های آنتی اکسیدان و سلامتی انسان / دکتر عباس پوستی	۱۳۷۷/۰۹/۰۳
روغن کبد ماهی از دیدگاهی دیگر / دکتر علیرضا قنادی	۱۳۷۷/۰۹/۰۴
فرآورده‌های شیر کودک / دکتر مهدیه عظیمی، دکتر روبیا خسروخاور، دکتر خیرالله غلامی	۱۳۷۷/۰۹/۰۵
نارسانی حاد کلیوی در مراقبت‌های ویژه / دکتر مجتبی مجتبه‌زاده، دکتر مجید شهرتی، پونه رضوی	۱۳۷۷/۰۹/۰۶
تعیین کارآمدی در داروسازی صنعتی / دکتر شیلا حمزه‌پور	۱۳۷۷/۰۹/۰۷
پرسش و پاسخ علمی / دکتر مرتضی ثمینی	۱۳۷۷/۰۹/۰۸
گزارش‌های دارویی / دکتر ناهید نبات‌دوست	۱۳۷۷/۰۹/۰۹
دیدگاهها / فرزان کمالی‌نیا	۱۳۷۷/۰۹/۱۰
دوران سربازی / دکتر افشین حسینی	۱۳۷۷/۰۹/۱۱
رازی و خواندنگان	۱۳۷۷/۰۹/۱۲
فرصت‌های شغلی و ...	۱۳۷۷/۰۹/۱۳



صادرات دارو



۲- نفت به عنوان تک محصول اقتصاد ایران و عمده‌ترین کالای ارزآور باعث شده تا اقتصاد ما به‌واسطه نوسان‌های قیمت این کالا همیشه دستخوش فراز و نشیب بوده و برنامه‌ریزی‌های بودجه‌ای با مشکل جدی مواجه باشد.

۳- فکر رها شدن از اقتصاد وابسته به نفت، متأسفانه با قیمت جهانی این محصول رابطه مستقیم داشته و در طول سال‌های اخیر، کاهش قیمت نفت بحث صادرات کالاهای غیر نفتی را در اولویت برنامه‌های اقتصادی قرار داده و با کمال تأسف بالا رفتن قیمت نفت موجب به فراموشی

۱- اقتصاد تک محصولی در عین این که اقتصادی وابسته بوده و سرنخ آن همیشه در دست خریداران عمدۀ آن محصول است، فکر خودکفایی و روی پای خود ایستادن را نیز در چشم دارندگان چنین اقتصادی غیر ممکن جلوه می‌دهد. القای تولید بیشتر تک محصول به منظور کسب ارز از یک سو و سازیز کردن ارز کسب شده به منظور تهییه نیازهای جامعه از سوی دیگر، دور و تسلسلی را به وجود می‌آورد که فکر تهییه ارز از راههای دیگر غیر از فروش تک محصول، جایگاهی در این چرخه ندارد.



۸- با این که وزارت بهداشت مسؤول دادن مجوز صادرات دارو در سال‌های اخیر بوده است، ولی به دلیل نداشتن متولی مشخص نه تنها این کار به شکلی جدی دنبال نشده، بلکه مجوزهای صادراتی نیز سرنوشت مشخص نداشته و تنها به عنوان رفع تکلیف از سوی این وزارت‌خانه صورت می‌گرفته است.

۹- تغییرات اخیر در وزارت بهداشت در این زمینه نیز تأثیر خود را بر جای گذاشته و تأسیس دفتر صادرات در معاونت دارویی حکایت از این دارد که مسؤولان ذی‌ربط این وزارت‌خانه با تعیین متولی مشخص برای صادرات دارو قصد دارند به این مقوله شتاب بیشتری بخشدید و با قانونمند کردن صادرات دارو، قدم‌های مثبتی در این زمینه بردارند.

۱۰- همان‌گونه که اشاره شد، ثبت دارو در کشورهای مختلف به این مفهوم است که داروی ساخت ایران در فهرست داروهای کشور مورد نظر قرار گرفته و ما می‌توانیم در مناقصه خرید دارویی آن‌ها شرکت کرده و خود را از این طریق در بازارهای دارویی کشورهای مختلف مطرح کرده و صادرات داروی ایران را به عنوان کالایی ارزآور، نهادینه نماییم.

۱۱- اگرچه کشورهای هم‌جوار، بازارهای خوبی برای داروهای ایران هستند، لیکن ورود به بازارهای کشورهای آفریقایی، خصوصاً کشورهای مسلمان این قاره باید در اولویت کار صادرات دارو قرار گرفته و از همبستگی اسلامی قاره سیاه در این جهت، بهره کافی را ببریم، ملاقات‌های اخیر با مسؤولان

سپرده شدن این فکر شده است.

۴- اگر چه صنعت داروسازی و تولید دارو در سال‌های بعد از پیروزی انقلاب اسلامی رشد چشمگیری داشته است، ولی صادرات دارو به عنوان کالایی ارزآور، هرگز جایگاهی در نظام دارویی ایران نداشته است.

۵- علی‌رغم رشد چشمگیر نظام دارویی ایران، صنعت داروسازی هنوز تا حدود خیلی زیادی وابسته به ارز بوده و بالتابع نوسان‌های قیمت نفت به عنوان تأمین‌کننده ارز دارو، می‌تواند روند صحیح تدارک این کالای حیاتی و استراتژیک را با مشکل مواجه ساخته و جامعه را در بعضی مقاطع از وجود بعضی اقلام دارویی محروم سازد.

۶- اگرچه در سال‌های اخیر تعدادی از داروهای تولید داخل به کشورهای مختلف و عمدهاً کشورهای هم‌جوار صادر شده، ولی نه تنها ارز حاصل از آن نقشی در چرخه داروسانی نداشته، بلکه نقش عمده‌ای نیز در نهادینه شدن صادرات دارو به کشورهای مورد نظر نداشته است.

۷- صادرات مقطوعی و موردی دارو کار خوبی است، لیکن ثبت داروهای ایران در کشورهای مختلف و شرکت مستمر در مناقصه‌های خرید دارو در کشورهای گوناگون از طریق تأسیس نمایندگی‌های ایرانی و یا نمایندگی دادن به شرکت‌های محلی گرچه تاکنون نیز به شکلی کمنگ صورت گرفته، ولی شتاب بخشیدن به این کار نقش مهم در نهادینه شدن صادرات دارو خواهد داشت.



۱۵ - تشکیل واحد صادرات دارو در بخش‌های بازرگانی خارجی کارخانه‌های داروسازی از کارهای ضروری است که باید به شکلی جدی از سوی مسؤولان آن‌ها دنبال شده و با جدی گرفتن صادرات دارو، قدم‌های مثبتی در جهت اعتلای جمهوری اسلامی بردارند.

۱۶ - پیام نوروزی مقام معظم رهبری مبنی بر صرفه‌جویی و رها شدن از وابستگی به نفت باید سرلوحه همه مسؤولان قرار گرفته و طوری حرکت کنند که هیچ‌گاه صادرات غیرنفتی و از جمله دارو دستخوش فراز و نشیب‌های قیمت نفت نشده و جایگاه ویژه خود را داشته باشد.

در خاتمه، امید است که تمامی کسانی که در چرخه دارو دارای مسؤولیت هستند، دست در دست یکدیگر داده و با اولویت بخشیدن به صادرات دارو باعث رونق این صنعت شده و در جهت رها شدن دارو از ارز دولتی قدم بردارند، زیرا تا مادامی که دارو وابسته به ارز نفت است خودکفایی در آن مفهومی نداشته و جایگاه واقعی خود را در میان دیگر صنایع پیدا نخواهد کرد.

دکتر فریدون سیامک‌نژاد

دارویی بعضی از کشورهای آفریقایی، حاکی از علاقه شدید آن‌ها به داروهای ایران بوده و قول همه‌گونه مساعدت را در این زمینه به مسؤولان دارویی داده‌اند.

۱۲ - هماهنگی با مسؤولان مرکز توسعه صادرات به منظور برپایی نمایشگاه‌های دارویی باید بیش از پیش تداوم داشته و به شکلی مستمر و همیشگی ادامه یابد.

۱۳ - قرار دادن دارو در پروتکلهای اقتصادی که در ملاقات‌های رسمی ایران با کشورهای مختلف امضا می‌شود، از جمله کارهایی است که وزیر محترم بهداشت باید به شکلی جدی دنبال نموده و با طرح آن در هیئت دولت، مسأله را به صورت یک اصل در آورد.

۱۴ - رها کردن بعضی از داروها از تخصیص ارز دولتی و تهیه ارز آن توسط شرکت‌های تولیدکننده آن‌ها، از قدم‌های مثبتی است که کارخانه‌های داروسازی را به طرف صادرات دارو به منظور کسب ارز و به کارگیری آن در تهیه داروهای مورد اشاره سوق داده، رونق صادرات دارو را به دنبال خواهد شد.



ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و سلامتی انسان

دکتر عباس پوستی
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران



رادیکال‌های آزاد ممکن است علت چندین بیماری شایع به‌خصوص بیماری قلبی و سرطان باشد، با این وجود، هنوز هیچ کس این حلقه فریبینده را درک نکرده است.

رادیکال‌های آزاد در همه جای بدن حاضر بوده و می‌توانند موجب تخریب عمل بسیاری از مولکول‌های بدن گردند. خطرناک‌ترین آن‌ها اکسیژن ناپیوسته و جفت نشده، هیدروپراکسیدها و آنیون‌سوپراکساید می‌باشند. آنتی‌اکسیدان‌های

در سال‌های اخیر دانشمندان برای اثبات این که آیا رادیکال‌های آزاد خودبه‌خود تشکیل شده و یا توسط اشعه الکترو-مغناطیسی محیط القا گردیده‌اند و سرانجام منجر به ایجاد برخی بیماری‌ها در انسان گشته‌اند (مانند بیماری عروق کرونر قلب، پارکینسون، سرطان و حتی پدیده پیری) به‌طور مجدد کوشیده و به تحقیق پرداخته‌اند. یکی از سردبیران مجله انگلیسی زبان مخصوص بیماری‌های قلب عقیده دارد که تشکیل



پیشنهاد می‌کند که افزایش تشکیل رادیکال آزاد احتمالاً موجب ضایعات زیادی می‌گردد که آن را استرس اکسیداتیو می‌نامند.

بدن انسان از راه تولید دفاع‌های آنتی‌اکسیدان فوق العاده، با استرس‌های اکسیداتیو خفیف واکنش نشان می‌دهد ولی نمی‌تواند با استرس اکسیداتیو شدید که باعث خرابی و مرگ سلول‌ها می‌شود مبارزه کند.

۹۹ رادیکال‌های آزاد در همه جای بدن حاضر بوده و می‌توانند موجب تخریب عمل بسیاری از مولکول‌های بدن گردند. ۶۶

بسیاری از پژوهندگان عقیده دارند که استرس اکسیداتیو در ایجاد سرطان و بیماری عروق کرونر دخالت دارد. یک تئوری عمومی در بروز کارسینوژنیزیس دو مرحله را پیشنهاد می‌کند:

- ۱ - مرحله شروع که با تغییر ژنتیک دائمی و غیرقابل برگشت در DNA سلولی همراه است.
- ۲ - مرحله پیشرفت که با یک تغییر شکل قابل برگشت یک سلول شروع شده و به داخل یک سلول سرطانی پیش می‌رود. محققان هر دو مرحله کارسینوژنیزیس را با رادیکال‌های آزاد اکسیژن مربوط می‌دانند.

طبق پیشنهاد برخی دانشمندان دیگر، رادیکال‌های آزاد می‌توانند از راه واکنش با اسیدهای نوکلئیک، سلول‌های مبتدی را تولید

طبیعی، انسان را در مقابل رادیکال‌های آزاد حمایت می‌کنند که از این مواد می‌توان از آنزیم‌های سوپراکساید دیسموتازهای، کاتالازهای، گلوتاتیون پراکسیدازهایی که روی برخی هیدروژن پراکسیداز عمل می‌کنند و همچنین مواد تثبیت‌کننده‌ای مانند ویتامین E (آلفاتوکوفرول)، ویتامین C، بتاکاروتون و ویتامین A را نام برد. دفع اولیه و اصلی بدن از داخل سلول شروع می‌شود، اما سایر دفاع‌های آنتی‌اکسیدان به طور وسیعی خارج سلولی هستند مانند پروتئین ترانسفرین که ناقل آهن پلاسما می‌باشد و یک پروتئین مشابه لاكتوفرین که در ترشحات بدن پیدا کرده‌اند. آهن متصل شده به این پروتئین‌ها نمی‌تواند تخریب رادیکال آزاد را تسريع کند. برخی از دفاع‌های آنتی‌اکسیدان طبیعی مثل آلفاتوکوفرول را در غشها و لیپوپروتئین‌های داخل و خارج سلولی پیدا کرده‌اند.

■ اکسیداسیون و بیماری

با وجود آرایش و نظم دفاع‌های بدن، برخی رادیکال‌های آزاد به ناچار از گیر آن‌ها فرار کرده و باعث آسیب می‌شوند. با توجه به سابقه امر، آنزیم‌هایی وجود دارند که پروتئین‌های خراب شده توسط رادیکال‌های آزاد را منهدم می‌سازند، اسیدهای چرب اکسید شده از غشای راز میان برمی‌دارند و آسیب DNA ناشی از رادیکال‌های آزاد را تعمیر می‌کنند. از آنجایی که دفاع‌های آنتی‌اکسیدان تنها حمایت محدودی را فراهم می‌سازند، یک فرضیه شایع





E، ویتامین C، ویتامین A و پیشستاز آن بتاکاروتون و احتمالاً فلاونوئید می‌باشند.

ویتامین C یک آنتیاکسیدان غالب محلول در آب است که توسط غیرفعال کردن رادیکال‌های آزاد در سیتوزول پلاسمما و مابع خارج سلولی واکنش ایجاد می‌کند. در افراد سیگاری که میزان ویتامین C سرمه آن‌ها بسیار پایین است، اصرار می‌شود که به آن‌ها ویتامین C تکمیلی داده شود. بتاکاروتون یک ماده رنگی موجود در گیاهان است که پیشستاز کارتونوئید مهم ویتامین A می‌باشد. با وجودی که نشان داده‌اند که بسیاری از کارتونوئیدها به طور in vitro دارای اثر آنتیاکسیدان می‌باشند ولی در بدن این ارتباط ناشناخته است. فلاونوئیدها آنتیاکسیدان‌های پلی‌فنلی هستند که در گیاهان، میوه‌جات و برخی آشامدینی‌ها وجود دارند. ویتامین E اهمیت خاصی دارد و مخلوطی از ترکیب‌های وابسته نزدیک به هم را توکوفرول می‌نامند که این مواد پراکسیداسیون لیپید را مهار می‌کنند. منابع رژیم غذایی حاوی ویتامین E، به استثنای ماهی شامل غذاهایی می‌شود که مقادیر زیادی چربی را دارا باشند. آلفا-توکوفرول و بتاکاروتون بیشترین مقدار آنتیاکسیدان‌های طبیعی در LDL هستند. رژیم تکمیلی با ویتامین E می‌تواند توکوفرول موجود در LDL را زیاد کرده و به طور in vitro در مقابل اکسیداسیون حفاظت کند.

■ رابطه ویتامین‌ها و بیماری‌ها مطالعه‌های اپیدمولوژی مدارک زیادی را

کرده تا باعث تولید شکسته‌های در رشته‌های DNA گردد. به علاوه رادیکال‌های آزاد، توسعه و بیان این سلول‌های آزرده را در داخل مناطق سرطانی تسريع می‌کنند.

افزایش میزان کلسترول پلاسمما خطر بیماری شریان عروق کرونر قلب را زیاد می‌کند. هر نوع غلظت پلاسمایی کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) می‌تواند در توسعه آترواسکلروز عروق و عالیم بالینی آن دخالت داشته باشد در فرضیه مربوط به اکسیداسیون پیشنهاد می‌شود که تغییرات اکسیداتیو LDL متهمن بوده و ممکن است یک عامل مهم در پاتوژنز ضایعات آترواسکلروز به حساب آید. تدارک مستقیم آنتیاکسیدان‌های لیپوفیلیک به داخل ذرات LDL باید مؤثرترین استراتژی برای جلوگیری از آترواسکلروز باشد و به همین جهت مواد آنتیاکسیدان سر و صدای زیادی به پا کردن (۱).

■ ویتامین‌های آنتیاکسیدان

مدارک موجود پیشنهاد می‌کند که تغییرات رژیم غذایی مانند کاهش به کار بردن مواد چربی و افزایش مصرف میوه‌جات، حبوبات و سبزیجات تازه موجب نقصان و یا تأخیر خطر سرطان و بیماری قلبی - عروقی می‌شود (۱).

پژوهشگران مشخص ساختند که چند ترکیب وجود دارد که چنانچه در رژیم‌های غذایی سالم وارد شوند، ممکن است در کم کردن ضایعات اکسیداتیو نقش داشته باشند که از آن جمله ویتامین



مواد تکمیلی نمی‌توانند چنین فوایدی را در برداشته باشند (۲).

■ بیماری قلبی - عروقی

مطالعه‌های مشاهده‌ای و موارد کنترل شده این نظریه را تأیید می‌کنند که آنتی‌اکسیدان‌ها شخص را در مقابل آترواسکلروز و بیماری شریان کورونر حمایت می‌کنند و واضح‌ترین اثر با ویتامین E دیده شده است. در یک مطالعه معلوم شد که رابطه معکوسی بین وفور بیماری شریان کورونر و غلظت پلاسمایی ویتامین E و با درجه کمتر با ویتامین C وجود دارد ولی نمی‌توان فرض کرد که رابطه‌ای بین مقدار ورودی و سطح سرمی ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و بروز بیماری عروق کورونر وجود دارد. مردمی که ویتامین‌های تکمیلی می‌گیرند ممکن است دارای رژیم سالم‌تر، تمرين‌های بدنسی بیشتر و خودداری از مصرف دخانیات نیز داشته باشند و در گزارش دیگری که مربوط به اسکالنلند است، دیده‌اند که رابطه معکوسی بین ابتلا به آثین صدری و غلظت پلاسمایی ویتامین C، E و کاروتون وجود دارد. ولی بعد از یک محاسبه آماری تنها ویتامین E بود که به طور مستقل رابطه معکوس آن با آثین صدری تطبیق می‌کرد.

در یک آزمایش بالینی روی ۸۰،۰۰۰ نفر زن آمریکایی که به مدت ۸ سال انجام گرفت، بعد از مطابقت عوامل خطرناک و ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان گزارش شد که در ۱۳ درصد از زنانی که به طور مرتب در عرض ۲ سال از فرآورده‌های

درباره ارتباط بین ورود برخی ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان به بدن و سلامتی فرد ارایه می‌دهند و مؤید این یافته‌ها از بررسی‌های قابل ارزیابی منافع غذاهای سرشار از ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان به دست می‌آیند ولی گزارش‌هایی هم به چشم می‌خورد که افزودن ویتامین‌های تکمیلی را نیز مفید می‌دانند.

■ سرطان

انجمن سرطان‌شناسان آمریکا ادعا می‌کند که تغییر رژیم غذایی می‌تواند تقریباً از یک سوم سرطان‌ها جلوگیری کند. مؤید این ادعا مطالعه‌های اپیدمیولوژی است که نشان می‌دهند رابطه معکوسی بین خطر سرطان و مصرف میوه‌جات و سبزیجات غنی از بتاکاروتون وجود دارند. برخی متخصصان تأیید کرده‌اند که خطر سرطان ریه با افزایش مصرف ویتامین E و بتاکاروتون تقلیل می‌بابد. در یک مقاله مروری خاطرنشان ساختند که شواهدی دال بر نقش قابل ملاحظه رژیم غذایی حاوی آنتی‌اکسیدان‌ها در جلوگیری از سرطان دهان وجود دارد.

باید توجه داشت که سودمندی موارد مذکور خیلی هم وسیع نیست و ممکن است عوامل دیگری نیز دخالت داشته باشند. البته، بسته به نوع زندگی فردی و مصرف مواد ویتامینی با مقادیر کم و یا زیاد و استفاده از سبزیجات و میوه‌جات تازه که مقدار زیادی بتاکاروتون وارد بدن می‌کنند می‌توان یک اثر محافظتی در این موارد انتظار داشت ولی





متناسب به عروق کرونر وجود دارد. مردانی که در یک چهارم موارد بیشترین میزان کاروتوئید سرم را داشته‌اند نسبت به افرادی که کمترین را نشان می‌دادند، ۳۶ درصد حوادث عروق کرونر در آن‌ها کمتر بود، با این وجود، این یافته‌ها به آن معنی نیست که بتاکاروتون‌های تکمیلی ضایعات عروق کرونر را کم می‌کنند. بتاکاروتون‌ها تنها یکی از تعداد زیاد کاروتوئیدهایی است که به مقدار زیاد در میوه‌جات و سبزیجات تازه یافت می‌شوند.

۹۹ مدارک موجود پیشنهاد می‌کنند که تغییرات رژیم غذایی مانند کاهش به کار بردن مواد چربی و افزایش مصرف میوه‌ها، حبوبات و سبزی‌های تازه موجب نقصان و یا تأخیر خطر سرطان و بیماری قلبی - عروقی می‌شوند. ۶۶

پژوهشگران هلندی اضافه کردند که ورود غذاهای سرشوار از فلاونوئیدها به بدن می‌تواند خطر مرگ ناشی از بیماری عروق کرونر را در افراد مسن تقلیل دهدن. خطر نسیی مرگ ناشی از بیماری قلبی در افرادی که بیشترین مصرف کننده فلاونوئید بودند نسبت به کمترین آن‌ها کاهش نشان می‌داد. مهم‌ترین منبع فلاونوئیدها برای مطالعه این طرح، چای، پیاز و سیب بوده است.

اخیراً گرین برگ و همکارانش گزارش دادند که تأثیر بتاکاروتون تکمیلی جهت کاهش مرگ‌ومیر

ویتامین E مصرف کرده بودند بیماری عروق کرونر کاهش یافته بود. البته، تنها در افرادی که ویتامین E را به صورت تكمیلی به مقدار ۱۰۰ واحد بین‌المللی در روز مورد استفاده قرار داده بودند، خطر بیماری عروق کرونر نقصان یافته بود ولی آن‌هایی که این ویتامین را به صورت مولتی‌ویتامین (به مقدار ۳۰ واحد بین‌المللی) در روز به کار بردند، این اثر دیده نشده بود. همچنین در مطالعه‌های دیگر دیده‌اند که ورود ویتامین E به بدن به صورت تکمیلی که جدا از ویتامین C و بتاکاروتون باشد، بیماری عروق کرونر قلب را حدود ۱۷ درصد کم کرده است.

در مورد استفاده از ویتامین C و تأثیر آن روی بیماری‌های قلبی - عروقی بحث و مبالغه زیاد است. در یک سری آزمایش در زن‌ها نشان دادند که ویتامین C خطر مرگ ناشی از بیماری‌های عروق کرونر را کم می‌کند ولی در مردان شرکت‌کننده چنین کاهشی دیده نشد و به علاوه برای ویتامین E و کاروتون نیز نتوانستند چنین رابطه‌ای را پیدا کنند. مطالعه‌های بهداشت حرفة‌ای نیز نشان داد که رابطه‌ای بین میزان کاروتوئید سرم و خطر بیماری عروق کرونر و هیبریلیپیدمی وجود دارد. به طوری که در ۱۸۹۹ مرد میانسال چهار هیبریلیپیدمی نوع II-α که به طور تصادفی انتخاب شده بودند، بعد از انطباق عوامل خطرناک عروق کرونر مثل استعمال دخانیات، معلوم شد که رابطه معکوسی بین میزان کاروتوئید سرم و واقعی عروق کرونر (مثل انفارکتوس میوکارد غیرکشنده) و مرگ‌های



بدن نسبت مشخصی پیدا کنند (۴).

■ تحلیل ماکولات چشم در رابطه با سن انسان

پژوهشگران رابطه بین رژیم غذایی، ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و توسعه دژنرسانس ماکولات وابسته به سن را که منجر به کوری دایمی می‌شود، مورد ارزیابی قرار دادند. آن‌ها ۳۵۰ نفر با سن ۵۵ تا ۸۵ سال و ابتلا به بیماری پیشرفتی مشخص را در طول یک سال تحت نظر گرفتند. گروه شاهد ۵۲۰ نفر بودند که بیماری چشمی دیگر داشتند و از نظر سن، جنس و منطقه سکونت مورد توجه و مقایسه بودند. این محققان دریافتند که بین مصرف مقداری زیاد کاروتوئیید و کاهش خطر تحلیل ماکولات رابطه‌ای وجود دارد. چه در بیماران با حداقل مصرف کاروتوئیید، ۴۳ درصد کمتر خطر تحلیل ماکولات نسبت به آن‌هایی که کمترین مقدار کاروتوئیید را دریافت می‌داشتند اعلام شد و مردانی که هرگز سیگار نکشیده بودند یک کاهش خطر ۸۰ درصد را نشان دادند (۵).

■ مطالعه‌های مشاهده‌ای

در سال ۱۹۹۴ مطالعه‌های آینده‌نگری در رابطه با ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و بیماری‌های قلبی - عروقی انجام گرفت و توجه داده شد که اندازه گیری درجه مفید بودن این مواد از نظر اپیدمیولوژی مشکل است، زیرا در طرح برنامه‌ریزی و ارزیابی ورود مواد آنتی‌اکسیدان به بدنه و انتخاب نقاط انتهایی اختلاف وجود دارد. با این وجود، بر مبنای یافته‌ها

ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی و یا سایر موارد به طور قوی تأیید نمی‌گردد. با این وجود، این امکان وجود دارد که تجویز بتاکاروتون اضافی حاوی منافعی مختصر و تأخیری باشد ولی نباید فکر کرد که بین غلظت‌های پلاسمایی بتاکاروتون و نقصان خطر مرگ‌ومیر رابطه‌ای وجود داشته باشد (۳).

حتی در بررسی‌های دیگری که توسط Kushi و همکارانش انجام گرفت خاطرنشان ساختند که نتایج مطالعه‌ای که در روی ۴۳۴۸۶ خانم یائسه با وضع قلبی - عروقی سالم که در سال ۱۹۸۶ توسط پر کردن پرسشنامه انجام گرفت. مصرف ویتامین‌های C، E، A موجود در غذاها و به طور تکمیلی مورد ارزیابی قرار گرفت. در طول ۷ سال پیگیری بدون هیچ گونه دخالتی ۲۴۲ نفر از خانم‌ها به علت بیماری عروق کرونر فوت کردند. بعد از تطبیق سن، کالری ورودی و سایر احتمال‌های مغشوش کننده، رابطه معکوسی بین مصرف ویتامین E و خطر مرگ بیماری عروق کرونر پیدا کردند زیرا زنانی که حداقل ویتامین E را مصرف کرده بودند در مقایسه با مصرف کنندگان حداقل، کاهش خطر نسبی حدود ۶۰ درصد بود. گرچه محققان این موضوع را طراحی نکرده بودند که ویتامین E تکمیلی با چه مقدار، مدت و چه اندازه اثربخشی اختصاصی دارد و در این مورد شواهد کمی در دست است که رابطه‌ای بین ویتامین E تکمیلی و کاهش خطر مرگ ناشی از بیماری عروق قلب وجود داشته باشد. آن‌ها هم‌چنین نتوانستند بین خطر مرگ مربوط به عروق کرونر و ورود ویتامین A و C به





سلامتی بخش و بهداشتی ناشناخته و اندازه‌گیری
نشده را که احتمالاً وجود دارند مطابقت داد.

■ ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و سلامتی

در سال ۱۹۹۱ یک کارگاه ارزیابی کننده از مدارک تجربی و اپیدمیولوژیک، پتانسیل مفید بودن مواد آنتی‌اکسیدان را که منجر به توصیه و اقدامات آزمایش‌های بالینی گردیدند، مورد حمایت قرار داد. شرکت کنندگان در این کارگاه نتیجه‌گیری کردند که اندازه‌گیری‌های قابل اطمینان و بدون تعصب در کارآیی ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان به عنوان درمان لازم، تنها از آزمایش‌های کنترل شده وسیع ناشی می‌شود.

■ سرطان

اولین گزارش مربوط به یک آزمایش بالینی تصادفی وسیع جهت کاربرد غذاهای تكمیلی بود که روی ۳۰۰ هزار نفر از مردم چین انجام گرفت. این محققان با مطالعه روی یک طرح ۵ ساله، دریافتند که تعیین مخلوطی از ویتامین E، بتاکاروتون و سلنیوم موجب کاهش حشیه‌ای ۹ درصد در کل مرگ‌ومیر به شکلی می‌شود که به طور وسیع منجر به نقصان ۱۳ درصد از مرگ‌های سرطانی شود ولی مخلوطی از ویتامین C و مولیبدنوم در تقلیل مرگ‌ومیر کلی یا مرگ‌های سرطانی تأثیری نداشت (۵).

مطالعه‌های بعدی مربوط به نتایج حاصل از آلفاتوکوفرول، بتاکاروتون و جلوگیری از سرطان

در مطالعه‌های وسیع گروهی بیشتری اثرهای ثابت را در حوادث قلبی با ویتامین E دیده‌اند.

این بررسی‌ها پیشنهاد می‌کند کاهش خطر نسیبی برای نقاط انتهایی مختلف بین ۳۰ تا ۶۰ درصد است. بتاکاروتون اثر محافظتی را تنها در یکی از ۳ مطالعه وسیع گروهی به صورت مفید بودن محدود در مصرف کنندگان دخانیات ارایه داده است. ویتامین C تنها در یک مطالعه وسیع که پژوهشگران ورود ویتامین E را مشخص نکرده بودند موجب کاهش خطر قلبی - عروقی شده است ولی در مطالعه دیگر به نظر رسید که خطر را زیاد کرده است بنابراین، نتایج ضد و نقیض است.

با وجود شواهد ادعا شده است که رژیم‌های حاوی مقادیر زیاد ویتامین E و یا مصرف آن به طور تکمیلی بیماری‌های قلبی - عروقی را تقلیل می‌دهد ولی قطعی نیست. افرادی که ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان مصرف می‌کنند، رفتار و طریقه زندگی دیگری را آزمایش می‌کنند که خطر بیماری عروقی کرونر در آن‌ها نقصان می‌یابد. همان محققان فوق‌الذکر خاطر نشان ساختند که در چهار مطالعه وسیع، افرادی که آنتی‌اکسیدان دریافت می‌کردند نسبت به آن‌هایی بدون مصرف آن‌ها فوت کرده بودند کمتر احتمال داشت که به طور روزمره دخانیات مصرف کرده و یا دچار افزایش فشارخون باشند و امکان داشت که آن‌ها تمرين‌های بدنسازی را اجرا کرده باشند که در این صورت توسط تطبیق‌های آماری می‌توان این موارد را محاسبه کرد. ولی این غیرممکن است که رفتارهای



بالا می‌برد. برای اولین بار در این آزمایش، احتمال این که برخی مکمل‌های ویتامینی ممکن است واقعاً اثرهای خطرناکی داشته باشند قوت گرفت و به این ترتیب هیجاناتی را باعث شد به طوری که روزنامه نیویورک تایمز ۱۴ آوریل ۱۹۹۴ اعلام کرد که ویتامین‌های تكمیلی شخص را در مقابل بیماری محافظت نمی‌کنند.

گروه دیگری در فنلاند مشاهده کردند که در آزمایش‌های مربوط به ویتامین E و بتاکاروتون و جلوگیری از سرطان که به مدت ۶ سال ادامه داشت فایده مشخصی در این مورد به دست نیامد و ادامه این آزمایش‌ها را لازم ندیدند.

و در سال ۱۹۹۴ گرینبرگ و همکارانش (۶) گزارش دادند که نتایج یک آزمایش بالینی کنترل شده که به طور تصادفی انجام شده، نشان داد که چنانچه بتاکاروتون (۲۵ میلی گرم در روز)، ویتامین C (۱ گرم در روز) و ویتامین E (۴۰۰ میلی گرم در روز) به طور تکمیلی مصرف شود، در جلوگیری از آدنوم روده‌های - مقعدي مؤثر هستند. ولی در آزمایش دیگری پیشنهاد شد که تجویز اضافی بتاکاروتون، ویتامین C و ویتامین E تأثیری در جلوگیری از سرطان روده‌های - مقعدي ندارند و بالاخره در سال ۱۹۹۶ انستیتو ملی بهداشت ایالات متحده اعلام کرد که اثر آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان مواد شیمیایی جلوگیری کننده از سرطان نامید کننده است و حتی در بعضی موارد افزایش بیماری و مرگ‌ومیر بیماران سرطانی با این مواد پدید آمده است مثلاً در مورد مرگ‌ومیر سرطان ریه که با

بود. هدف از این بررسی‌ها مشخص کردن اثرهای ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان روی وفور مرگ‌ومیر سرطان ریه و سایر سرطان‌ها بود. بیش از ۲۹۰۰۰ مرد سیگاری میانسال در فنلاند در این آزمایش شرکت داشتند.

۹۹ در مورد استفاده از ویتامین C و تأثیر آن روی بیماری‌های قلبی-عروقی بحث و مجادله زیاد است. ۶۶

پژوهشگران به طور تصادفی، هر شرکت کننده را تحت یکی از چهار رژیم زیر قرار دادند:

- ۱ - ویتامین E (۵۰ میلی گرم در روز) به تنها یکی
- ۲ - بتاکاروتون (۲۰ میلی گرم در روز) به تنها یکی
- ۳ - ویتامین E و بتاکاروتون
- ۴ - دارونما

در میان ۸۷۶ موارد جدید سرطان ریه مشخص شده در طول آزمایش، محققان پیدا کردند که در بین افرادی که ویتامین E دریافت کرده بودند هیچ کاهشی در وفور سرطان آن‌ها دیده نشد ولی در گروه بتاکاروتون به طور مشخص در وفور سرطان افزایش پدید آمد. به نظر رسید که ویتامین E دارای برخی اثرهای حفاظتی در مقابل سرطان پروسه‌تات و با وسعت کمتر در سرطان کولون و رکتوم می‌باشد ولی در مرگ‌ومیر کلی اثری ندارد. در حالی که بتاکاروتون مرگ‌ومیر را زیاد می‌کند. ویتامین E خطر حمله خونریزی دهنده را افزایش داده و بتاکاروتون وفور بیماری قلبی ایسکمیک را



جلوگیری از آثین داشته است که از نظر آماری معنی دار بوده است (۷) ولی برای بتاکاروتون در این آزمایش اثری مترتب نبوده است و همچنان مصرف توأم این دو ویتامین باز کمی مؤثر بوده است. در سال ۱۹۹۶ آزمایش بالینی دیگری روی ۲۰۰۲ بیمار مبتلا به آترواسکلروز و بیماری عروق کرونر در دانشگاه کمبریج به طریق دو سوکور کنترل شده و با دارونما نجاح گرفت. ۸۴ درصد بیماران مرد بودند و مدت آزمایش ۱۷ ماه در نظر گرفته شده بود. این بیماران تحت آزمایش ویتامین E و دارونما بودند. اولین گروه که ۵۴۶ نفر بودند روزانه ۸۰ واحد بین المللی ویتامین E و دومین گروه ۴۸۹(نفر) روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین E دریافت می کردند. محققان در تجزیه و تحلیل یافته های بین دو گروه تفاوتی پیدا نکردند. غلظت پالاسماiene آلفا توکوفرول در افرادی که روزانه ۴۰۰ واحد بین المللی ویتامین E دریافت کرده بودند، حدود ۵۰ درصد بیشتر از حد پایه بود و برای ۸۰۰ واحد این افزایش حدود ۹۰ درصد بود ولی شبیه گروه دارونما باقی مانده بود. درمان با ویتامین E به طور مشخص باعث کاهش وفور مرگ های قلبی - عروقی و افشارکتوس میوکارد غیرکشنده گردید، به خصوص به طور عمیقی در انفارکتوس قلبی غیرکشنده تأثیر گذاشته و آن را تقلیل داد که البته، در یافته های این آزمایش جانب احتیاط را باید نگه داشت، زیرا آزمایش ها روی ۵۰ مرگ قلبی - عروقی و ۵۰ انفارکتوس غیرکشنده انجام گرفته است. در یک بررسی دیگر نشان دادند که تجویز آلفا توکوفرول تکمیلی، خود آثین صدری

صرف اضافی بتاکاروتون زیاد شده بود. به هر حال، پس از آزمایش هایی روی ۲۲۰۰۰ پزشک که از نظر قلبی - عروقی با خطر کمی مواجه بودند و مدت ۱۲ سال تحت نظر بودند، مصرف بتاکاروتون اضافی و یا مواد آنتی اکسیدان دیگر اثر حمایتی در روی سلطان نداشتند و یا در حداقل بودند و در مرگ و میر بیمارانی که از این مواد استفاده کردند، با گروه شاهد تفاوت مشخص به وجود نیامد.

■ بیماری قلبی - عروقی

ازمایش های مربوط به اثر ویتامین های آنتی اکسیدان در جلوگیری از بیماری قلبی - عروقی نتایج مأیوس کننده ای به بار آورده است و برای بتاکاروتون و ویتامین E نتایج سازش کارانه بوده است. در بررسی مطالعه های مربوط به اثر ویتامین E و بتاکاروتون در جلوگیری از بیماری های قلبی - عروقی معتقد هستند ویتامین E موجب نقصان مشخص مرگ و میر کلی یا کاهش مرگ های ناشی از بیماری های قلبی - عروقی نگردیده است و تجویز بتاکاروتون به طور تکمیلی به طور غیر مشخص مرگ مربوط به بیماری های قلبی را افزایش داده ولی به طور معنی دار مرگ و میر کلی را زیاد می کند (۷).

از طرف دیگر، نتایج دلگرم کننده ای با تجویز تکمیلی ویتامین E به دست آمد، بدین ترتیب که در ۲۰۰۰ بیمار مبتلا به آثین صدری مقایسه بین آن هایی که ویتامین E دریافت می داشتند با گروه شاهد نشان داد که ویتامین E اثر خفیفی در



گروه قلب دانشگاه کمبریج اثر ویتامین E را روی نتایج قلبی - عروقی تا اندازه‌های مثبت ارزیابی کرده و حتی گاهی اوقات امیدوارکننده خواندند. این مطالعه مدارک متقادع‌کننده‌ای را ارایه داده است که درمان با آلفاتوکوفرول باعث کاهش میزان انفارکتوس میوکارد غیرکشنده در بیمارانی شده است که آتروواسکلروز عروق کرونر آن‌ها با آنزیوگرافی به اثبات رسیده بود ولی با این وجود، به نظر مرسد که ویتامین E در کل مرگ‌ومیر بیماران قلبی - عروقی تأثیر مفیدی نداشته باشد و هم‌چنین شاید بتوان اظهار نظر کرد که افرادی که رژیم سرشار از سبزیجات و میوه‌جات تازه داشته‌اند خطر سرطان و بیماری‌های قلبی - عروقی در آن‌ها کمتر بوده است و در گزارش گرینبرگ و همکارانش مشاهده می‌شود که نتایج یک پیام به مردم آن است که میلیون‌ها دلاری که هر ساله برای مصرف بتاکاروتون خرج می‌شود، بهتر است برای هدف‌های مفیدتری به کار روند. به زودی باید قضاؤت راجع به مصرف اضافی ویتامین E اعلام گردد، زیرا در یک سری آزمایش‌ها دیده‌اند که مقادیر زیاد ویتامین E موجب کاهش وقوع انفارکتوس میوکارد غیرکشنده در بیماران مبتلا به آتروواسکلروز شده است و در نهایت، این که در مباحثات پرس و صدا نباید فراموش کرد آن‌چه مسلم است در افرادی که نسبتاً مقادیر زیاد سبزیجات و میوه‌جات تازه و حبوبات مصرف کرده‌اند، به طور واضح خطر مرگ به خصوص مرگ‌های ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی و سرطان کمتر بوده و ویتامین‌های

را مختصری کاهش می‌دهد ولی بتاکاروتون نه تنها اثر جلوگیری کننده نداشت بلکه کمی هم وقوع آن‌تین صدری را افزایش داد (۷). در آزمایش‌های بالینی دیگری مشاهده شده است که بیماران با میزان خونی بالای آلفاتوکوفرول در طول ابتلا به انفارکتوس میوکارد، حال عمومی آن‌ها بهتر بوده است، زیرا سریع‌تر فونکسیون بطن چپ به حال اول برگشته است.

■ خلاصه

به طور کلی، با در نظر گرفتن نتایج مختلف و متناقض این آزمایش‌ها می‌توان این طور بیان کرد که در حال حاضر، مدارک و شواهد محکمی وجود ندارند که ثابت کنند بتاکاروتون، ویتامین E و یا ویتامین C باعث جلوگیری از سرطان شوند، حتی برخی شواهد دال بر این است که تجویز بتاکاروتون تکمیلی در سرطان و یا لاقل در افرادی که در معرض سرطان هستند، باعث افزایش آن می‌شود.

۹۹ در حال حاضر، مدارک و شواهد محکمی وجود ندارند که ثابت کنند بتاکاروتون، ویتامین E و یا ویتامین C باعث جلوگیری از سرطان شوند. ۶۶

به علاوه تجربه‌های گروه‌های مختلف نشان داده است که با مصرف تکمیلی ویتامین E، ویتامین C و بتاکاروتون، کاهش واضحی در مرگ‌ومیر بیماری‌های قلبی - عروقی به وجود نیامده است.



منبع

1. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, Cause, or consequence. Lancet 1994; 344: 721 - 724.
2. Hennekens CH. Burning JE. Peto R. Antioxidant Vitamins - benefits not yet proved. N Engl J Med 1994; 330: 1080 - 1081.
3. Greenberg ER. Baron JA. Karagas MR. Stukel TA. et al. Mortality associated with low plasma concentrations of beta carotene and the effect of oral supplementation. JAMA 1996; 275: 699 - 700.
4. Kushi HL. Folsom AR. Prineas RJ. et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. N Engl J Med 1996; 334: 1156 - 1162.
5. Gibaldi M. Antioxidant vitamins and Health. J Clin Pharmacol; 1006; 36: 1093 - 1099.
6. Greenberg ER. Baron JA. Tosteson TD. et al. (for the polyp Prevention Study Group): A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. N Engl J Med 1994; 331: 141 - 147.
7. Rapola JM. Virtamo J. Haukka JK. et al. effect of vitamin E and Beta Carotene on the incidence of angina pectoris. JAMA 1996; 275: 693 - 698.

آنٹی اکسیدان هم کمی به این موارد کمک کرده است ولی باید توجه داشت که ویتامین درمانی موارد خاصی را شامل می شود که عبارتند از: درمان موضعی با مشتقات ویتامین A (ترتینوئین) برای غرور جوانی و ضایعات جلدی وابسته به سن، مشتقات ویتامین A خوراکی برای آکنه سیستمیک شدید (ایزو ترتینوئین). اترینات برای پسوریازیس، ویتامین D3 برای درمان و جلوگیری از پوکی استخوانها در خانم‌های یائسه، ویتامین D موضعی در پسوریازیس، نیاسین برای پایین آوردن کلسترول سرمه، فولات برای کاهش بروز نقاچیص لوله عصبی نوزادان و بالاخره رابطه نمک و افزایش فشارخون، چربی و سرطان را باید فراموش کرد. سرانجام می‌توان گفت که مطالعه‌های اولیه پیشنهاد می‌کند که امکان مفید بودن آنتی اکسیدان‌ها در جلوگیری از آتروواسکلروز و سرطان وجود دارد.



دکتر شیلا حمزه‌پور
کارشناس معاونت دارویی و غذایی - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

تولید انبوه یک داروی مشخص که با هدف اطمینان از داشتن برخی خواص (همچون یکنواختی توزیع ماده مؤثره در یک واحد فرآورده دارویی Content uniformity) یا برخی فرآیندهای مهم در تولید (همچون استریلیزاسیون) انجام می‌پذیرد، کارآیی لازم را دارند یا خیر.

در توضیح «فرآیند حساس» باید گفت اصولاً هر صنعتگر مآل‌اندیشی تمامی فرآیندهای دخیل در تولید اعم از مستقیم یا غیرمستقیم را زیر نظر دارد. اما «فرآیند حساس» آن فرآیندی است که

■ مقدمه

تعیین کارآمدی (Validation) و کیفیت (Qualification) در سالیان اخیر دو واژه مطرح در صنعت داروسازی بوده‌اند. «کیفیت» اصولاً مفهومی در ارتباط با دستگاه‌ها است. بدین معنا که مشخص می‌کند آیا عملکرد یک دستگاه همان‌گونه که انتظار می‌رود در فرآیند تولید قابلیت تکرارپذیری دارد یا خیر. تعیین کارآمدی از جهت دیگر نشان‌دهنده آن است که آیا کنترل‌های اعمال شده بر فرآیندهای حساس (Critical Process) در



و شیوه کنترل مناسبی را بر آن‌ها اعمال نماییم تا در نهایت، بتوان مطمئن بود که خصوصیت‌های عوامل مؤثر بر یک سیستم تولیدی با همان کیفیت‌های اصلی خود از یک بچ به بچ دیگر در هر زمانی البته، در شرایط مشخص و تعریف شده قابل تکرار می‌باشد.

تعیین کارآمدی یک فرآیند، برنامه‌ای منظم و مستند است که با ضریب اطمینان بسیار بالای قابلیت یک فرآیند را در تولید دائمی محصول‌هایی با مشخصات کیفی از پیش تعیین شده نشان می‌دهد.

FDA «فرآیند تولید کارآمد» (Validated process) را فرآیندی می‌داند که توانایی آن در عمل مورد نظر به اثبات رسیده است. اثبات این کارآمدی با جمع‌آوری و ارزشیابی اطلاعات (ترجیحاً اطلاعات موجود از مرحله تحقیق و توسعه تا تولید انبوه) انجام‌پذیر می‌باشد. همچنین لازمه تعیین کارآمدی تعیین کیفیت عوامل متعدد درگیر (مواد، دستگاه‌ها، سیستم‌ها، ساختمان، پرسنل) می‌باشد. اما از جهتی کنترل کل فرآیند ساخت رانیز به منظور اطمینان از تکرارپذیری آن در تولید بچهای متعدد در بر می‌گیرد. سازمان بهداشت جهانی WHO، تعیین کارآمدی را نگرشی سازمان یافته جهت استقرار GMP می‌داند. مطابق این توصیف تعیین کارآمدی مطالعه‌ای منظم است که به ما امکان می‌دهد تا از فعالیت کافی و مطابق ویژگی‌های تعیین شده فرآیندها مطمئن گردید. عملکرد کارآمد شده عملکردی است که قابلیت تولید بچهای یکسان

از نظر اهمیت در اولویت قرار داشته باشد. مثلاً اهمیت مرحله استریلیزاسیون در تولید فرآوردهای تزریقی مسلمًا با مراحل دیگر این فرآیند قابل مقایسه نمی‌باشد.

اهمیت تعیین کارآمدی و کیفیت زمانی حاصل شد که FDA و صنعت هر دو به این نتیجه رسیدند که نمونه‌برداری و انجام آزمایش‌ها بر محصول‌های نهایی به تنها یک نمی‌تواند اطمینان کافی را از جهت کیفیت تمامی فرآوردهای داخل یک بچ (batch) و یا یکسانی کیفیت‌های بچهای مختلف ایجاد نماید.

۹۹ تعیین کارآمدی یک فرآیند، برنامه‌ای منظم و مستند است که با ضریب اطمینان بسیار بالای قابلیت یک فرآیند را در تولید دائمی محصول‌هایی با مشخصات کیفی از پیش تعیین شده نشان می‌دهد. ۶۶

آن‌چه مسلم است این است که در حال حاضر در تولید فرآورده با کیفیت بالا، مقداری که به عنوان حجم نمونه از محصول‌های نهایی جهت کنترل کیفیت تعیین و برداشت می‌شود، به تنها یک نمی‌تواند ما را مطمئن سازد که تمامی عوامل مؤثر بر سیستم که به منظور کنترل کیفیت تولید طراحی شده‌اند به همان صورتی عمل می‌کنند که ما از آن‌ها انتظار داریم. جهت کسب این اطمینان راهی نیست جز این که فرآیندهای حساس را شناخته



درستی انجام نمی‌پذیرد. در نتیجه، تعیین کارآمدی در مفهومی عامتر از مرحله توسعه آغاز شده و تا GMP بسط می‌یابد.

سازمان بهداشت جهانی (WHO)، تعیین کارآمدی را نگرش سازمان یافته جهت استقرار GMP می‌داند. ●

اما در حقیقت در مرحله توسعه است که فرآیندهای ساخت ابیوه در دسته‌های حساس و غیرحساس و یا به عبارت درست‌تر حساس‌تر و کم اهمیت‌تر دسته‌بندی می‌شوند.

■ مزایای تعیین کارآمدی

تعیین کارآمدی به نحو صحیح از جهات گوناگون برای داروسازان شاغل در صنعت داروسازی سودمند است:

الف- در کآن‌ها از فرآیندها عمیق کرده، بدین طریق احتمال ایجاد مشکلات را کاهش می‌دهد و مسیر عادی و بی‌دغدغه فرآیندها در تولید ابیوه تضمین می‌شود.

ب- خطر خرج‌های بیهوده به سبب وجود نقص در فرآیند کاهش می‌یابد.

ج- خطر اعمال تنظیماتی که با ملزمات GMP سازگار نیستند کاهش می‌یابد.

د- فرآیند کاملاً کارآمد شده احتمالاً چه در حین تولید و چه پس از آن با تولید محصول نهایی نیاز به کنترل و آزمایش‌های کیفی را به میزان قابل

دارویی با خواص مورد نظر را دارا می‌باشد.

مطابق دستورالعمل FDA کارآمدی تمامی فرآیندهای تولید در صنعت داروسازی باید تعیین گردد. به علاوه تمامی اصول و روش‌های تعیین کارآمدی باید مكتوب و مستند شده، سپس همراه با هرگونه تغییرات احتمالی توسط واحدهای مربوطه از جمله واحد کنترل کیفی استخراج، بررسی و تأیید گردند. این اسناد باید کلیه کنترل‌ها و آزمایش‌های داخل فرآیندی را در بر داشته، محصول نهایی و عوامل تغییردهنده در خصوصیات آن را تحت نظرات داشته، در این مقاله سعی بر این است که اصول و خطوط راهنمایی اصلی در این زمینه مطرح گردد. نکته اساسی آن است که این راهنمایی‌ها ملزماتی جدید و اضافی را در GMP طلب نمی‌کند، بلکه تنها به توجیه و ارتقا اهمیت مفهوم تعیین کارآمدی پرداخته و کمک می‌کند تا بدانیم در توسعه یک برنامه کارآمد چگونه تعیین اولویت نماییم.

در این حال، در کنار فرآیندهای حساس نباید از اهمیت بسیاری عملکردهای جانبی نیز غافل شد. باید بدانیم برخلاف دیگر موارد GMP، تعیین کارآمدی و اطمینان از آن، به خودی خود فرآیندها را اصلاح نمی‌کند بلکه تنها بر توسعه و پیشرفت صحیح یک فرآیند و تحت کنترل بودن آن مهر تأیید زده و یا در مواردی آن را رد می‌نماید.

در شرایط ایدهآل کارآمدی هر فرآیندی باید در مرحله تحقیق و توسعه R & D مسجل و مستند شود اما واقعیت این است که سندیت در مرحله توسعه به





محصول اعمال می‌شود. برای هر چه مؤثرتر عمل کردن این روش، باید از درک اصول بنیادین حاکم بر یک فرآیند تولیدی در مرحله توسعه اطمینان حاصل کنیم بدین منظور بررسی‌ها به طرز بسیار دقیق و موشکافانه بر سه بج اولیه تولید شده در مقیاس انبوه انجام گرفته و نتایج در حین تولید و در تعیین کیفیت محصول نهایی مورد استناد واقع می‌شوند. این گونه آزمایش‌ها در کنار آزمایش‌هایی همچون آزمایش‌های پایداری باید تا زمانی که فرآورده دارویی تولید می‌شود، تکرار شوند.

۹۹ تعیین کارآمدی (Validation) به نحو صحیح از جهات گوناگون برای داروسازان شاغل در صنعت داروسازی سودمند است. ●

تعیین کارآمدی گذشته‌نگر بر اساس تجربیات گذشته به دست آمده در حین تولید انجام می‌شود. در این حال با این پیش فرض که اجزاء، روش‌ها و تجهیزات بی‌تغییر مانده‌اند نتایج حاصل از کنترل‌های حین فرآیندی و کنترل‌های نهایی ارزیابی می‌شوند. سپس آزمایش‌های تحلیلی مشخص کنند که آیا فرآیند مورد نظر از جهات گوناگون با استانداردها مطابقت دارند یا خیر. نتایج مثبت حاصل نشان می‌دهند که فرآیند مورد نظر ما به تجدیدنظر و اصلاح فوری نیاز نداشته و می‌توان از کارآمدی آن مطابق برنامه به مرور زمان اطمینان حاصل کرد. در تعیین کارآمدی

توجهی کاهش می‌دهد.

مسلماً در شروع تولید انبوه یک فرآورده، تعیین کارآمدی، هزینه‌های اضافی را طلب می‌کند، اما ممکن‌آز خرج‌های متداول بسیاری در مراحل بعدی خواهد کاست.

■ انواع تعیین کارآمدی براساس زمان

بسته به زمان انجام نسبت به زمان تولید، کارآمدی می‌تواند آینده‌نگر، مربوط به زمان حال، گذشته‌نگر و یا کارآمد مجدد validation باشد. در نوع آینده‌نگر، کارآمدی در مرحله توسعه به منظور تعیین مخاطرات احتمالی در تولید انبوه معین می‌شود. در این حال کل فرآیند به طور تئوریک به اجزایی جداگانه تجزیه شده سپس براساس تجربیات پیشین مشخص می‌شود که کدام یک می‌تواند منشأ برخی اختلال‌های احتمالی شوند. به دنبال آن این اختلال‌ها تعیین ماهیت شده، احتمال وقوع و عوامل ایجاد آن‌ها ارزیابی می‌شوند. در تلاش در جهت رفع این مشکلات، با در نظر گرفتن اولویت‌ها آزمایش‌های طراحی و نتایج آن‌ها بررسی می‌گردد. در صورت قابل قبول بودن نتایج، فرآیند رضایت‌بخش و در غیر این صورت تا زمان تأیید کارآمدی مجدد تحت بررسی و تصحیح قرار می‌گیرد. این روش تعیین کارآمدی از آن‌جا که پیش از تولید انبوه صورت می‌پذیرد در کاهش احتمال خطابسیار مؤثر بوده و در ساخت فرآورده‌های تزریقی به خصوص بسیار مناسب است. تعیین کارآمدی به طور همزمان حین تولید عادی



پذیرد. هدف تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی آن است که نشان دهیم روش‌های آنالیز مورد استفاده در آزمایشگاه‌های واقع‌بینانه بوده و نتایج درستی را ارایه می‌دهند. فرد مسؤول در آزمایشگاه کنترل کیفیت باید از کارآمدی روش‌های آزمایش موجود، همچنین هر روش آزمایشی جدیدی که در آزمایشگاه وارد می‌شود اطمینان حاصل نماید. همچنین تمامی روش‌ها و ادوات اندازه‌گیری آزمایشگاهی باید کالیبره و تعیین کیفیت شوند. در تعیین کارآمدی فرآیندها ابتداً باید دستگاه‌های تولید همچنین فرمولاسیون تعیین کیفیت شوند که کارآمدی مورد اخیر در مرحله تحقیق و توسعه انجام پذیرد. توجه به دیگر موارد مؤثر در فرآیند تولید همچون آب، هوا، منبع نیرو، ... و عملیات حمایتی شامل تمیز کردن دستگاه‌ها، اقدامات بهداشتی، آموزش و تشویق و بکارگیری پرسنل مناسب نیز می‌تواند در تعیین کارآمدی سیستم بسیار لازم باشد.

■ عناصر تعیین کارآمدی

- ۱- انجام آزمایش‌ها به منظور اطمینان از:
الف- انتخاب و نصب صحیح و به جای تجهیزات و عملکرد آن‌ها در راستای اهداف تعیین شده.
- ب- عملکرد صحیح لوازم اندازه‌گیری آزمایشگاهی و روش‌های آزمایش مورد استفاده (کالیبراسیون)

ج- تطابق عناصر در فرآیند تولید انبوه، کل محصول نهایی با معیارهای تعریف شده و قابل قبول

فرآیند قرص‌سازی با کیفیت بسیار بالا از این طریق می‌توان سود جست.

تعیین کارآمدی مجدد و یا تکرار پذیر به منظور اطمینان از کارآمدی یک فرآیند پس از هرگونه تغییری که لزوماً بر کیفیت محصول اثر می‌گذارد و یا به طور متناوب در فواصل زمانی مشخص انجام می‌گیرد. از جمله این تغییرات می‌توان به تغییر در مواد خام اولیه (خصوصیات فیزیکی مؤثر در خصوصیات مکانیکی ماده)، تغییر در مواد بسته‌بندی، تغییر در هر یک از مراحل فرآیند تولید، تجهیزات، محیط تولید و یا سیستم‌های حمایتی (همچون تهویه که در تولید فرآورده‌های استریل اهمیت واضح‌تری را دارا است) و بالاخره هرگونه تغییر غیرمنتظره اشاره کرد. در عین حال تدریجی و غیرقابل اجتناب بودن بسیاری تغییرات حین فرآیند تولید (چه از ناحیه ایستگاه‌ها و چه پرسنل) در درازمدت لزوم معتبرسازی (کارآمدی) روندها و فرآیندها را در فواصل زمانی مشخص ایجاد می‌کند. در این حال، باید بر نکاتی چون اعمال تغییرات در فرمول و یا روش اصلی کار و میزان اثرش بر محصول نهایی، انجام کالیبراسیون مطابق برنامه، تبیین درست روش‌های استاندارد کردن عملکردها و رعایت بهداشت مطابق دستورالعمل، توجهات ویژه‌ای را اعمال نمود.

■ انواع تعیین کارآمدی و مقدمات اجرای آن

تعیین کارآمدی می‌تواند در ارتباط با روش‌های تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی و یا فرآیندها انجام





مورد قرص‌های با مقدار مصرف مؤثر پایین) را تعیین نماید.

از طرف دیگر، گاهی در تعیین کارآمدی، برخی مشخصات غیرمعمول در محصول‌های واسطه و یا محصول نهایی همچون تعیین اندازه ذرات غیرقابل رویت با چشم (Sub - Visual) در فرآورده‌های تزریقی به کمک وسایل الکترونیکی و یا تعیین وضعیت انحلال تک‌تک قرص‌ها یا کپسول‌ها در یک بج مورد بررسی قرار می‌گیرد.

انجام آزمایش‌های شبیه‌سازی شده بر فرآیندها Simulation process کارآمدی مرحله پر کردن آسپتیک در فرآورده‌های تزریقی که امکان استریل محصول نهایی وجود ندارد بسیار مؤثر است بدین منظور در شرایط مورد نظر اقدام به پر کردن ظروف (همچون ویال‌ها) با محیط کشت و انکوباسیون به مدت مشخص و کنترل رشد میکروب‌ها می‌نمایند. در گذشته آلدگی ۰/۳ درصد قابل قبول بوده که این رقم در حال حاضر به ۱/۰ درصد ارتقاء یافته است.

از دیگر آزمایش‌های مورد بحث در این زمینه برآورده قابلیت یک فرآیند در ارایه عملکردی صحیح با هر چه پایین‌تر اوردن معیارها به سمت حد پایینی استانداردها می‌باشد. در این حال، به عنوان مثال بررسی می‌کنیم که پایین اوردن کیفیت ماده اولیه در محدوده‌های مشخص در چند بج آزمایشی تا چه حدی به عملکرد صحیح فرآیند لطمه وارد می‌کند. ثبت دقیق خصوصیات فیزیکی در هر مرحله‌ای از تولید، استفاده از ادوات فوق حساس به تغییرات

۵- تعیین حدود عملکردی یک فرآیند
۶- آزمایش‌های Challenge/Worst به منظور

تعیین حدود عملکردی یک فرآیند
۷- صدور گواهی: مرور نهایی و تصدیق صحت تعیین کارآمدی (یا تعیین مجدد کارآمدی) که به تصدیق و معتبرسازی کل فرآیند می‌انجامد.

■ چگونه تعیین کارآمدی انجام می‌گیرد

به طور کلی، تعیین کارآمدی می‌تواند بر اساس آزمایش و یا اطلاعات قبلی حاصل از بررسی‌های پیشین باشد.

از جمله روش‌های بسیار کاربردی در تعیین کارآمدی فرآیندها به خصوص در فرآورده‌های غیراستریل انجام آزمایش‌هایی بر محصول نهایی است. این آزمایش‌ها جهت بررسی برخی متغیرهای خاص و بعضًا بر تعداد نمونه‌ای بسیار بالاتر از تعداد نمونه‌برداری شده در آزمایش‌های کنترل کیفی روتین (گاهی حتی بر صد درصد محصول) انجام می‌ذیرد. بدین جهت مسلماً این روش برای آزمایش‌هایی مقرر به صرفه است که محصول را خراب نکنند (مثل توزین قرص‌ها برای اطمینان از همسانی مقدار مصرف دارویی در بچه‌های مختلف آن فرآورده). گذشته از محصول نهایی این نمونه‌برداری و آزمایش‌های وسیع در محصول‌های بینابینی (غیرنهایی) می‌تواند کارآمدی مراحل واسطه در فرآیند تولید همچون مخلوط کردن و یا گرانولاسیون را تأیید نموده، یکسانی میزان ماده مؤثره در واحد فرآورده‌های دارویی (در



گروه برنامه‌ای کلی مشتمل بر دورنمای کلی کار، اولویت‌ها، برنامه زمانی و منابع مورد نیاز و ... را تهیه و به تمامی واحدهای ذکر شده می‌فرستند.

۹۹ از جمله روش‌های بسیار کاربردی در تعیین کارآمدی فرآیندها، به خصوص در فرآوردهای غیراستریل، انجام آزمایش‌هایی بر محصول نهایی است. ۶۰

همکاری اعضای این گروه به خصوص در مرحله انتقال فرآیندها از مرحله توسعه‌به تولید انبوه بسیار ضروری است. به جهت تسهیل در عمل، توصیه می‌شود تمامی مدارک مربوط به این انتقال‌ها در پروندهای جداگانه با عنوان اسناد انتقال تکنولوژی نگهداری شوند.

در تعیین برنامه کارآمدی اولویت‌های ذیل به عنوان نمونه می‌توانند مد نظر قرار گیرند:

- ۱ - بررسی فرآیندهای تولید انبوه جدید (پیش از این که عملاً مورد بهره‌برداری قرار گرفته شوند).
- ۲ - بررسی فرآیندهای تولید انبوه که در حال انجام هستند شامل:

الف - فرآیندهای مربوط به تولید محصول‌های استریل - کلیه مواردی که به نحوی استریلیتی را تحت تأثیر قرار می‌دهند که در رأس آن‌ها مرحله استریلیزاسیون قرار دارد.

ب - فرآیندهای مربوط به محصول‌های غیراستریل - در قرص‌ها و کپسول‌ها با میزان

دما در اتوکلاوها و یا استریل‌کننده‌ها با حرارت خشک (علاوه بر وسایل کنترل حرارت معمول)، اندازه‌گیری میزان نفوذ حرارت در فراوردهای تزریقی با ویسکوزیته بالا و حجم بیش از ۵ml تجهیز دستگاه پرس قرص با سولول‌های حساس به فشار جهت اطمینان از یکسانی میزان ماده در هر قرص (mass uniformity) از دیگر راههای تعیین کارآمدی فرآیندها می‌باشد.

در تعیین کارآمدی گذشته نگر آزمایشی انجام نمی‌شود و تکیه بر مجموع اطلاعات پیشین و نتایج حاصل از مطالعه‌های حال حاضر فرآیند و محصول نهایی و برآورد آماری از مجموع آن‌ها است.

در این حال، ممکن است از تکنیک جداول کنترل کیفی (Q.C. charts) استفاده شود. قابل توجه این که مدارک مربوط به تبیین مراحل فوق بر حسب نیاز به همراه هرگونه آزمایش دیگری که لازم باشد همراه معیارهای مورد استفاده جمع‌آوری و تحت عنوان پروتکل تعیین کارآمدی مستند می‌شوند.

■ تعیین کارآمدی فرآیندها توسط چه کسانی تعیین می‌شود

در هر گروه تعیین کارآمدی، سرپرست (Validation officer) در رأس هیئتی متشكل از نمایندگان واحدهای مختلف (بخش تحقیق و توسعه، تولید، مهندسی و کنترل کیفیت) قرار می‌گیرد. توصیه می‌شود ترکیب این گروه هرگز گاهی تغییر داده شود تا فرست جهت طرح ایده‌های جدید و نو از جانب افرادی جدید فراهم گردد. این



منبع

1. WHO publication, Good Manufacturing practices for pharmaceutical products, Annex: Guidelines on the Validation of manufacturing Processes. April 1993.
2. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The theory & Practice of industrial Pharmacy, third ed; 1986: 832 - 833.
3. Remington's Pharmaceutical sciences, Eighteenth ed; 1990: 1514.
4. Kushi HL, Folsom AR, Prineas RJ, et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. N Engl J Med 1996; 334: 1156 - 1162.
5. Gibaldi M. Antioxidant vitamins and Health. J Clin Pharmacol; 1006; 36: 1093 - 1099.
6. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. (for the polyp Prevention Study Group): A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. N Engl J Med 1994; 331: 141 - 147.
7. Rapola JM, Virtamo J, Haukka JK, et al. effect of vitamin E and Beta Carotene on the incidence of angina pectoris. JAMA 1996; 275: 693 - 698.

ماده مؤثره بسیار پایین تعیین کارآمدی اختلاط و گرانولاسیون (به جهت اهمیت اطمینان از همسانی ماده اصلی (Content uniformly و در قرصها و کپسول‌های دیگر تعیین کارآمدی مرحله پرس قرص و یا پر کردن کپسول (به جهت اهمیت اطمینان از همسانی کل محصول تولیدی (uniformity of mass) اهمیت پیدا می‌کند. تا پیش از کامل شدن بررسی‌ها، تعیین کارآمدی کلیه فرآیندها و مرور کلی بر تمامی مطالعه‌های مربوط، چند بج نخست (سه بج نخست) نباید از قرنطینه خارج شوند، حتی اگر کنترل کیفی ان‌ها نتایج قابل قبولی را ارایه نموده باشد. خروج از قرنطینه و توزیع محصول‌های پس از پایان این مطالعه‌ها (حتی پیش از تنظیم گزارش مکتوب (Validation report) یا اعتبار انجام می‌پذیرد.

در پایان، از همکاری خانم دکتر ملک‌الكتاب در تهییه منابع تشکر می‌نماییم.



دوران سربازی

«بیان پک خاطره»



دکتر افشین حسینی
کارشناس امور دارویی

طولانی برای دادن مدارک کوتاه شد و نوبت به من رسید، از این اطاق به آن اطاق و از این راهرو به آن راهرو رفتن‌ها نیز تمام شد. اولین برخورد را با یک سرباز وظیفه داشتم که فقط به اندازه سن او درس خوانده بودم ولی حرف زور او بر سواد بندۀ چربید و با وساطت یکی از دوستان (و البته از ترس عدم دسترسی به دفترچه اعزام به خدمت) موضوع خاتمه یافت. خلاصه نوبت گرفتن دفترچه فرا رسید. موج عظیمی از دکاتیر! (– دکترهای) تازه فارغ‌التحصیل

گفتن این خاطرات شاید برای بعضی دوستان که خود درگیر خدمت وظیفه بوده و یا هستند چندان جالب نباشد ولی احتمالاً برای بقیه همکاران و مسئولان شاید نکاتی در بر داشته باشد. پس از گرفتن دفترچه آماده به خدمت سربازی قبل از کنکور، این دومین باری بوده که به این امر اقدام می‌کردم. البته، فکر می‌کردم این بار اوضاع کمی فرق داشته باشد چون هرچه باشد دکتر داروساز و صاحب کلی کلاس شده بودم. صف





دوسستان نیز با هم در یک جا گرد آمدیم تا گروه گروه به داخل سوله‌ای بزرگ فراخوان شویم. ابتدا پزشکان سپس دندانپزشکان و بعد داروسازان (درست مثل ترتیب رشته‌ها در دفترچه کنکور) و البته از همه جالب‌تر برخورد نظامیان با ما بود، گویی پس از انتظارهای زیاد در مطب پزشکان و داروخانه‌ها و هزینه‌های سنگین دندانپزشکی خدمت جناب دکتر شرفیاب شده بودیم.

اوامر و نعره‌های پیاپی محیطی پراضطراب خلق کرده بود. یکی از پزشکان که کمی بیقراری می‌کرد با یک نهیب در جای خود میخکوب شد و همه فهمیدند که این تو بمیری از آن تو بمیری‌ها نیست! نوبت به ما رسید. قلیم تا حلقوم بالا آمده بود و با سرخختی زیاد می‌تپید. پس از قرعه‌کشی این حقیر جز سه‌میه یکی از واحدها در نظر گرفته شدم البته عده‌ای هم به‌دلیل وجود براهین قاطع به نیروهای از پیش تعیین شده و دلخواهشان رفتند.

تا اینجا بد نبود، خود را در لباس افسری مجسم کرده و به خود بالیدم. روز موعود به پادگان آموزشی سوزان پادگان همه را بیقرار کرده بود تا بالاخره یک دیگ بزرگ پر از نان و پنیر آورده شد. از جماعت پزشک بعيد بود، آنسان به سوی نان و پنیر هجوم پربرند. ولی خوب چه می‌شود کرد آدم گرسنه سنگ هم می‌خورد.

مدتی پس از آن ضیافت باشکوه! بالاخره

شده در حیاط دور هم گرد آمدند، تا پس از ۶-۵ ساعت انتظار دفترچه خود را بگیرند و برای دست و پنجه نرم کردن با تقدير آماده شوند. انتظار زیاد حوصله همه را لبریز کرده بود و برای همین تراکم جمیت در اطراف مأمور مربوطه (که البته سریاز وظیفه‌ای بیش نبود) بیشتر شد و همین امر منجر به ناز کردن آن سریاز شد که:

«اگر همگی روی زمین ننشینید دفترچه‌ها را نمی‌دهم!»

اکنون نشستیم ولی یکی از پزشکان که تازه از فرانسه برگشته بود نتوانست این موضوع را تحمل کند و از قبول دستور امتناع کرد. ولی چون دستور صادره بر زمین نشستن همه بود با وساطت افکار عمومی!! دکتر معتبرض هم روی زمین نشست و یکی یکی دفترچه‌هایمان را گرفتیم.

خوشحال از این که بدون دردرس زیادی توانسته بودم کارم را انجام دهم به منزل برگشتم تا روز موعود به خدمت اعزام شوم. قبل از هر چیز سراغ دوستانی که همیشه وعده سر خرمن می‌دهند رفتم تا طبق قول‌های قبلی آن‌ها کارم را در نیروی مورد علاقه درست کنند. ولی پس از دوندگی‌های زیاد دیدم یا اثری از آن دوستان نیست و یا چنان قولی را اصلاً به خاطر نمی‌آورند؛ در نهایت روز موعود فرا رسید.

۳ خرداد ماه ساعت ۷۶ صبح:

درست مثل روز شرکت در کنکور بود. خیل عظیمی از پزشکان و پیراپزشکان در خیابان به سوی سرنوشت حرکت می‌کردند. من و چند تن از



شبیه هم شده بودند و به همین علت مدتی طول کشید تا دوستانم را یافتم. در همین جا با خودم گفتم پس چینی‌ها چطور با این قیافه‌های یکسان همیگر را پیدا می‌کنند؟ پس از ساعتی یک سریاز آمد و همه را روی زمین نشاند و پس از نطقی کوتاه و تذکر در مورد مقررات پادگان همه را به داخل هدایت کرد. پس از سه ساعت انتظار در میدانی گرم و سوزان به طرف خوابگاه روانه شدیم. گروه گروه به داخل راهنمایی شدیم و هر کدام به فراخور دوستانم هم تختی خود را انتخاب کردیم. هنوز سایلمان را جایه‌جا نکرده بودیم که صدای سریاز رابط بلند شد که: همه به محوطه بیایید. با ترس و لرز از پله‌ها پایین رفتیم و پس از آموزش نظام جمع، دویدن‌های ما به دور میدان پرچم شروع شد. پس از چند سال دوران دانشجویی که بزرگ‌ترین فعالیت بدنی ما دویدن به دنبال اتوبوس بود حالا باید با سرعت زیاد از این طرف به آن طرف می‌دویدیم. جالب است که عده‌ای از دکاتیر محترم!! آن چنان با سرعت و شتاب می‌دویدند که گویی در مسابقه دو المپیک شرکت کرده‌اند و عده‌ای هم مثل من از ترس یادداشت شدن اسم و بالتبع تنبیه‌ی که جز شستن دستشویی و نظافت محوطه چیز دیگر نبود لَهَزَان به دنبال بقیه می‌دویدیم. همین جا بود که با خودم گفتم ای کاش به جای ۲ واحد تربیت بدنی که کلاس‌هایش هیچ‌گاه تشکیل نمی‌شد، ۲۰ واحد گذرانده بودم. در همین بین چند نفری روی زمین افتادند و به قول خودمان غش کردند. بلی پس از ۲۰ سال درس خواندن باید از ترس

لباس‌ها را اوردنده و همه به صف شده و لباس گرفتیم. علی‌رغم آن‌چه فکر می‌کردم لباس چندان برازنده‌ای نبود، کلاه از سرم پایین نمی‌رفت ولی در عوض با دو پا در یک پاچه شلوار جا می‌شدم. با تلاش و تمنا و تعویض با این و آن لباس تا حدودی اندازه خود را پیدا کرده و به توصیه مسؤولان آموزشی برای تهیی بعضی وسائل روانه بازار شدیم. اول از همه به آرایشگاه محل رفتم تا موهای خود را کوتاه کنم. چرخش ماشین اصلاح روی سرم ثمره چند سال تلاش را زیر تیغ برد و موهاییم مثل برگ خزان در دامنم ریختند. پس از چند لحظه مثل حسن کچل! روانه خیابان مورد نظر شدم. در آن جا نیز به دنبال جعبه واکس و حوله و هزار خرده ریز دیگر جولان می‌دادم. مثل وقتی که به کودکستان می‌رفتم، آری همان حس در درونم زنده شد. کودکی بی‌پناه که از آغوش خانواده به سوی مکانی به نام مدرسه آمادگی می‌رفت.

سرطان را درد نیاورم، پس از رسیدن به خانه همه گفتند جناب سروان لباست را بپوش بینیم. پس از پوشیدن لباس تا جلوی آینه رفتم و بی‌اختیار دست بدم تا یک بليط اتوبوس به خودم بدهم! مثل سریاز اتوبوس‌های شرکت واحد شده بودم! بالاخره روز اول آموزش فرا رسید:

پشت در پادگان مثل راهرو داشکده شلوغ و پر سر و صدا بود. همه بچه‌ها دور هم جمع شده بودند و با دوستان قدیمی گپ می‌زدند و عده‌ای هم تک و تنها در گوش‌هایی کز کرده و شاهد بقیه بودند. عجیب بود، همه مثل هم بی مو و کچل و



مربوط به همین دروس و ۵۰ درصد دیگر نیز نمره فرماندهی است و رتبه‌بندی نیز بر همین اساس صورت می‌گرفت. بالطبع هنگام تقسیم (البته نه از انواع میتوz و میوز!) از ادی انتخاب بیشتری داشتیم. کم کم هم‌دیگر را شناسایی کرده و محک می‌زدیم، به راستی افراد در شرایط سخت زندگی چه زود هویت اصلی خود را بروز می‌دهند. از افرادی با درجه دکترا بعید بود که مثل کودکان دبستانی گزارش رفتار و حتی حرفهای دوستان خود را به فرمانده گروهان بدنهند که البته دلیلی نداشت جز دست یافتن به رتبه‌های اول در بین بقیه و این موضوعی بود بسیار تلخ که متأسفانه در عده‌ای دیده می‌شد. افرادی که مسلمان در سال‌های آتی نیز همین کارها را خواهند کرد و قداست حرفه پژوهشکی را زیر سؤال خواهند برد.

دوره آموزش با همه سختی‌هایش به انتهای نزدیک می‌شد به یاد ندارم که درس‌های دانشگاه و یا حتی قبل از آن را با این شدت و جدیت خوانده باشم. هر درسی را چند بار مرور می‌کردیم تا چیزی و نکته‌ای از ذهن دور نماند. هنگام کنکور شاید شهری که در آن قبول شدیم زیاد مطرح نبود ولی الان چرا. بالاخره امتحان داده شد، رتبه‌ها پشت شیشه‌ها زده شد و روز تقسیم فرا رسید. دلهره این روز درست مثل زمانی بود که پس از کنکور منتظر دیدن نام خود در روزنامه بودیم. قاعدتاً باید بر اساس رتبه‌ها حق انتخاب به بچه‌ها داده می‌شد ولی با کمال تعجب دیدیم اینجا هم ابتدا نام چند نفر (که البته رتبه‌های خوبی هم نداشتند) به عنوان افراد، برتر

سرزنش تا پای جان می‌دویدیم. کم کم غروب شد و پس از نیم ساعت استراحت به سوی سفره‌خانه (همان سلف سرویس خودمان) روانه شدیم. از دور غذا را زرشک‌پلو با مرغ تشخیص دادیم که البته بسیار پرزشک و کم مرغ‌می‌نمود.

ان شب یعنی شب اول از درد قفسه سینه و عضلات، خواب به چشمانمان نیامد و ساعت ۵ صبح هم با فریاد محکم سرگروهبان عزیز در میانه آسایشگاه، همه از جا پریدیم و به میدان رفتیم. دویین‌ها و تمرین رژه مجدداً آغاز شد. ولی عده‌ای از دوستان که به کمک هوش خود توانسته بودند در دانشکده پژوهشکی قبول شوند همانگی بین حرکت دست‌ها و پاها را (همان رژه رفتن) به سختی فرا می‌گرفتند که خود جای تعجب داشت. در همین یکی دو روز اول که برای همگی همچون یک ماه گذشت، دلتگی شروع شد و بیش از پیش به یاد خانواده افتادیم، آرزو می‌کردیم ای کاش به خانه برمی‌گشتم و تا توان داشتیم به خانواده خود خدمت می‌کردیم (حسی که تا پایان دوره آموزش همراه‌مان بود). دیگر خواهید تا ساعت ۸ صبح جزء رویاهای شده بود، رویایی دست نیافتی و دور از انتظار!

پس از چندی نوبت به کلاس‌های آموزش رسید و بعد هم رفتن به میدان تیر و مشق تیراندازی. ما که کلاس‌های دانشکده را یک خط در میان می‌رفتیم حالا برای شنیدن دروسی سطحی باید در کلاس حاضر می‌شدیم، چون علاوه بر حضور و غیاب می‌دانستیم که ۵۰ درصد نمره آخر دوره



قرار گرفت. جنگ سردی در گرفت که صد البته مغلوب و مغضوب ما بودیم. حتی پس از شنیدن این که «متأهل هستیم و با ماهی ۴۷۵۰۰ ریال حقوق سربازی قادر به تأمین مخارج نیستیم» جواب شنیدیم که: «بینود قبل از رفتن به خدمت سربازی ازدواج کرده‌اید!!» با بهت و حیرت فهمیدیم که برای ازدواج علاوه بر والدین باید از حضرات نیز اجازه کسب می‌کردیم. از طرفی، قوانین وزارت بهداشت و درمان و ... هم به ما اجازه نمی‌داد که با پروانه موقت به عنوان مسؤول فنی (و برای پزشکان و دندانپزشکان نیز به همین شکل) کار کنیم و از اندک زمان فراغت بهره بگیریم. که جای تعجب و سؤال دارد.

در نتیجه، هم مجبور شدیم کم کم از بند ج (عجب بندی است این بند جیم!) استفاده کنیم. آرام آرام به محیط خو گرفتیم و افراد مختلف را شناختیم. دوستان خوبی پیدا کرده و غم دوری شناختیم. دوستان دانشگاهی را به فراموشی سپردیم. پس از چندی احساس کردم روزها تکراری شده و شمارش معکوس برای پایان دوره آغاز گشت. کم کم همه چیز برایم علی السویه شده بود. بیمارها و افراد مختلف و ...

شور و حرارت پس از فارغ التحصیلی جای خود را به رخوت و خمودی داد. بلی باید این زمان طی می‌شد و خوشحال از این که هر روز به انتهای نزدیکتر می‌شدم یعنی با کمال تأسف از این که عمرم به سرعت بگذرد شادمان بودم. دوران سربازی پر از خاطرهای تلخ و شیرین

خوانده شد و به قول معروف اغیار! در صف زده و شهر مورد علاقه خود را در میان دیدگان بهت‌زده ما انتخاب کردند.

بالاخره روز جدایی از دوستان دوران آموزشی فرا رسید، دوستانی که پس از یاران دوران دانشجویی آمده بودند و در زمان کوتاه آموزشی تبدیل به یارانی صمیمی شده بودیم.

راهی مکان تعیین شده گشتم و پس از معرفی‌های مرسوم کار خود را به عنوا دکتر داروساز آغاز کردم البته یکی از دوستان دانشپزشک هم با من راهی شد. ابتدا با ذوق و شوق خاصی شروع به سرو سامان دادن به وضع موجود کردم و با توجه به این که بهداری مورد نظر پزشک عمومی نداشت تا اندازه‌ای هم طبابت می‌کردم (البته در محدود اختیارات و علمم) چون اکثر بیماران در پادگان عملأ بیمار نیستند و تمارض می‌کنند و در اصل کار ما شده بود غریبان کردن بیماران از غیربیماران و تحويل آن‌ها به پزشک اصلی پادگان! کم کم به محیط انس گرفتم و دریافتمن که با آمدن سرباز وظیفه جدید، دوستان قدیمی تر میدان را خالی کرده و کارهای خود را به دوش ان‌ها می‌اندازند. البته، این امر به قدری ماهرانه صورت می‌گرفت که تا چند ماه اول حس نمی‌شد.

پس از مدتی با توجه به این که رئیس بهداری پزشک بوده و تا حدودی به مشکلات واقف بودند، زمان خدمت را کاهش داده و ساعتی زودتر از پادگان خارج می‌شدیم، هنوز چند صباحی از این موضوع نگذشته بود که این امر مورد مخالفت شدید



حالا دوری از دوستان سال‌های سربازی. پس از آن با چه کسانی دوست خواهم شد؟!
دوران انتهایی خدمت بسیار پراخطراب است.
چون اولین باری است که باید مسیر زندگی را اختیاری انتخاب کرد. تا کنون هر چه بود اجبار بود، امتحان، درس، پایان‌نامه، طرح الزام و خدمت سربازی. اما حالا باید راهی را انتخاب کنم که سرنوشت خودم و حتی شاید نسل بعد از من به آن بستگی دارد. اما در این بنیست سرا کدام را انتخاب باید کرد؟؟

است که از حوصله این نوشته خارج است و صد البته، دوستان دیگری که سربازی رفته‌اند بسیاری از آن‌ها را در گنجینه دلشان دارند و منتظرند تا روزی (انشاء‌الله) برای فرزندان و نوه‌های خود نقل کنند ولی آن‌چه مهم است اگاهی از این حقیقت بود که حتماً می‌توان با یک برنامه‌ریزی دقیق‌تر از وجود این همه دانش‌آموخته استفاده منطقی‌تری کرد. کم‌کم که به انتهای دوره نزدیک می‌شدم غم از دست دادن دوستان جدید دوران سربازی بار سومی بود که آزارم می‌داد. اول جدایی از دوستان دوران کودکی. سپس فراغ دوستان دانشجویی و

