



گزیده‌های منتهای 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 مان‌گزین کنیم و شما را نیز در این «دل‌شدگی» با خودمان شریک نماییم. خواننده‌های قدیمی آن روزها برایشان زنده می‌شود و تازه خواننده‌های رازی هم پی می‌برند که بیست سال پیش رازی در مورد عرصه دارو در ایران و جهان چه نوشت. به هر حال، به جستجوی زمان از دست رفته برآمدیم که با قدری اغراق و اغماض و با استعاره‌ای ادبی «بهشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌ای که گفته‌اند: «بهشت گمشده» همان گذشته‌ای است که برای همیشه از دست داده‌ایم ولی ما قطعاتی از آن گذشته را در 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 فریدون سیامکنزاد
- ۳ - ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و سلامتی انسان / دکتر عباس پوستی
- ۴ - تعیین کارآمدی در داروسازی صنعتی / دکتر شیلا حمزه‌پور
- ۵ - دوران سربازی / دکتر افشین حسینی



فهرست مقاله‌های آذرماه ۱۳۷۷

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان	
صادرات دارو / دکتر فریدون سیامک‌نژاد	سر مقاله
ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و سلامتی انسان / دکتر عباس پوستی	مقاله
روغن کبد ماهی از دیدگاهی دیگر / دکتر علیرضا قنادی	
فرآورده‌های شیر کودک / دکتر مهدیه عظیمی، دکتر رویا خسروخاور، دکتر خیرالله غلامی	
نارسایی حاد کلیوی در مراقبت‌های ویژه / دکتر مجتبی مجتهدزاده، دکتر مجید شهرتی، پونه رضوی	
تعیین کارآمدی در داروسازی صنعتی / دکتر شیلا حمزه‌پور	
پرسش و پاسخ علمی / دکتر مرتضی ثمینی	
گزارش‌های دارویی / دکتر ناهید نبات‌دوست	
دیدگاه‌ها / فرزانه کمالی‌نیا	مقاله
دوران سربازی / دکتر افشین حسینی	
رازی و خوانندگان	
فرصت‌های شغلی و ...	



۱- اقتصاد تک محصولی در عین این که اقتصادی وابسته بوده و سرنخ آن همیشه در دست خریداران عمده 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 سرازیر کردن ارز کسب شده به منظور تهیه نیازهای جامعه از سوی دیگر، دور و تسلسلی را به وجود می‌آورد که فکر تهیه ارز از راههایی دیگر غیر از فروش تک محصول، جایگاهی در این چرخه ندارد.

۲- نفت به‌عنوان تک محصول اقتصاد ایران و عمده‌ترین کالای ارزآور باعث شده تا اقتصاد ما به واسطه 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



۸- با این که وزارت بهداشت مسؤؤل 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 به‌عنوان 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 مسؤؤلان ذی‌ربط این وزارتخانه با تعیین متولی مشخص برای صادرات دارو قصد دارند به این مقوله شتاب بیشتری بخشیده 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 به‌عنوان 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 مسؤؤلان

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 به‌عنوان 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 بالتبع نوسان‌های قیمت نفت به‌عنوان 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 عمدتاً کشورهای هم‌جوار صادر شده، ولی نه تنها ارز حاصل از آن نقشی در چرخه دارورسانی نداشته، بلکه نقش عمده‌ای نیز در نهادینه شدن صادرات دارو به کشورهای مورد نظر نداشته است.

۷- صادرات مقطعی 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 کم‌رنگ 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 به‌کارگیری آن در تهیه داروهای مورد اشاره سوق داده، رونق صادرات دارو را به دنبال خواهد شد.



رادیکال‌های آزاد ممکن است علت چندین بیماری شایع به‌خصوص بیماری قلبی و سرطان باشد، با این وجود، هنوز هیچ کس این حلقه فرینده 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 آنیون سوپراکساید 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 مجدانه 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 فوق‌العاده، با استرس‌های اکسیداتیو خفیف واکنش نشان می‌دهد ولی نمی‌تواند با استرس اکسیداتیو شدید که باعث خرابی و مرگ سلول‌ها می‌شود مبارزه کند.

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

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

- ۱ - مرحله شروع که با تغییر ژنتیک دایمی 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 کارسینوژنیز 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 دیسموتازها، کاتالازها، گلوکاتیون پراکسیدازهایی که روی هیدروژن پراکسیداز عمل می‌کنند و هم‌چنین مواد تثبیت‌کننده‌ای مانند ویتامین E (آلفاتوکوفرول)، ویتامین C، بتاکاروتن و ویتامین A را نام برد. دفاع اولیه و اصلی بدن از داخل سلول شروع می‌شود، اما سایر دفاع‌های آنتی‌اکسیدان به‌طور وسیعی خارج سلولی هستند مانند پروتئین ترانسفرین که ناقل آهن پلاسما می‌باشد و یک پروتئین مشابه لاکتوفرین که در ترشحات بدن پیدا کرده‌اند. آهن متصل شده به این پروتئین‌ها نمی‌تواند تخریب رادیکال آزاد را تسریع کند. برخی از دفاع‌های آنتی‌اکسیدان طبیعی مثل آلفاتوکوفرول را در غشاهای 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 غشا را از 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 پیشتاز آن بتاکاروتن و احتمالاً فلاونوئید می‌باشند.

ویتامین C یک آنتی‌اکسیدان غالب محلول در آب است که توسط غیرفعال کردن رادیکال‌های آزاد در سیتوزول پلاسما و مایع خارج سلولی واکنش ایجاد می‌کند. در افراد سیگاری که میزان ویتامین C سرم آن‌ها بسیار پایین است، اصرار می‌شود که به آن‌ها ویتامین C تکمیلی داده شود. بتاکاروتن یک ماده رنگی موجود در گیاهان است که پیشتاز کارتنوئید مهم ویتامین A می‌باشد. با وجودی که نشان داده‌اند که بسیاری از کارتنوئیدها به‌طور *in vitro* دارای اثر آنتی‌اکسیدان می‌باشند ولی در بدن این ارتباط ناشناخته است. فلاونوئیدها آنتی‌اکسیدان‌های پلی‌فنلی هستند که در گیاهان، میوه‌جات و برخی آشامیدنی‌ها 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. آلفاتوکوفرول و بتاکاروتن بیشترین مقدار آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی در LDL هستند. رژیم تکمیلی با ویتامین E می‌تواند توکوفرول موجود در LDL را زیاد کرده و به‌طور *in vitro* در مقابل اکسیداسیون حفاظت کند.

■ رابطه ویتامین‌ها و بیماری‌ها

مطالعه‌های اپیدمیولوژی مدارک زیادی را

کرده تا باعث تولید شکست‌هایی در رشته‌های DNA گردند. به‌علاوه رادیکال‌های آزاد، توسعه و بیان این سلول‌های آزاده را در داخل مناطق سرطانی تسریع می‌کنند.

افزایش میزان کلسترول پلاسما خطر بیماری شریان عروق کرونر قلب را زیاد می‌کند. هر نوع غلظت پلاسمایی کلسترل لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) می‌تواند در توسعه آترواسکلروز عروق و علائم بالینی آن دخالت داشته باشد در فرضیه مربوط به اکسیداسیون پیشنهاد می‌شود که تغییرات اکسیداتیو LDL متهم 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 کردند (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 بر داشته 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 کرونر حمایت می‌کنند و واضح‌ترین اثر با ویتامین E دیده شده است. در یک مطالعه معلوم شد که رابطه معکوسی بین وفور بیماری شریان کرونر 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 کرونر وجود دارد. مردمی که ویتامین‌های تکمیلی می‌گیرند ممکن است دارای رژیم سالم‌تر، تمرین‌های بدنی بیشتر و خودداری از مصرف دخانیات نیز داشته باشند و در گزارش دیگری که مربوط به اسکاتلند است، دیده‌اند که رابطه معکوسی بین ابتلا به آنژین صدری و غلظت پلاسمایی ویتامین E، C و کاروتن وجود دارد. ولی بعد از یک محاسبه آماری تنها ویتامین E بود که به‌طور مستقل رابطه معکوس آن با آنژین 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 به‌طور 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 بتاکاروتن وجود دارند. برخی متخصصان تأیید کردند که خطر سرطان ریه با افزایش مصرف ویتامین E و بتاکاروتن تقلیل می‌یابد. در یک مقاله مروری خاطر نشان 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 بتاکاروتن وارد بدن می‌کنند می‌توان یک اثر محافظتی در این موارد انتظار داشت ولی



منتسب به عروق کرونر وجود دارد. مردانی که در یک چهارم موارد بیشترین میزان کاروتنوئید 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 بتاکاروتن‌های تکمیلی ضایعات عروق کرونر را کم می‌کنند. بتاکاروتن‌ها تنها یکی از تعداد زیاد کاروتنوئیدهایی است که به مقدار زیاد در میوه‌جات و سبزیجات تازه یافت می‌شوند.

●● 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. ●●

پژوهشگران هلندی اضافه کردند که ورود غذاهای سرشار از فلاونوئیدها به بدن می‌توانند خطر مرگ ناشی از بیماری عروق کرونر را در افراد مسن تقلیل دهند. خطر نسبی مرگ ناشی از بیماری قلبی در افرادی که بیشترین مصرف‌کننده 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 بتاکاروتن 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 تکمیلی 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 برده بودند، 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 بتاکاروتن 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 مبادله 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 کاروتن نیز نتوانستند چنین رابطه‌ای را پیدا کنند. مطالعه‌های بهداشت حرفه‌ای نیز نشان داد که رابطه‌ای بین میزان کاروتنوئید سرم و خطر بیماری عروق کرونر و هیپرلیپیدمی وجود دارد. به طوری که در ۱۸۹۹ مرد میانسال دچار هیپرلیپیدمی 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 کاروتنوئید سرم و وقایع عروق کرونر (مثل انفارکتوس میوکارد غیر کشنده) و مرگ‌های



بدن نسبت مشخصی پیدا کند (۴).

■ تحلیل ماکولار چشم در رابطه با سن انسان

پژوهشگران رابطه بین رژیم غذایی، ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و توسعه دژنراسانس ماکولار وابسته به سن را که منجر به کوری دایمی می‌شود، مورد ارزیابی قرار دادند. آن‌ها ۳۵۰ نفر با سن ۵۵ تا ۸۶ سال و ابتلا به بیماری پیشرفته 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 مقادیر زیاد کاروتنوئید و کاهش خطر تحلیل ماکولار رابطه‌ای وجود دارد. چه در بیماران با حداکثر مصرف کاروتنوئید، ۴۳ درصد کمتر خطر تحلیل ماکولار نسبت به آن‌هایی که کمترین مقدار کاروتنوئید 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 اندازه‌گیری درجه مفید بودن این مواد از نظر اپیدمیولوژی مشکل است، زیرا در طرح برنامه‌ریزی و ارزیابی ورود مواد آنتی‌اکسیدان به بدن و انتخاب نقاط انتهایی اختلاف وجود دارد. با این وجود، بر مبنای یافته‌ها

ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی و یا سایر موارد به‌طور قوی تأیید نمی‌گردند. با این وجود، این امکان وجود دارد که تجویز بتاکاروتن اضافی حاوی منافی مختصر و تأخیری باشد ولی نباید فکر کرد که بین غلظت‌های پلاسمایی بتاکاروتن 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 پرسش‌نامه انجام گرفت. مصرف ویتامین‌های A، E، C موجود در غذاها و به‌طور تکمیلی مورد ارزیابی قرار گرفت. در طول ۷ سال پیگیری بدون هیچ‌گونه دخالتی ۲۴۲ نفر از خانم‌ها به‌علت بیماری عروق کرونر فوت کردند. بعد از تطبیق سن، کالری ورودی و سایر احتمال‌های مغشوش‌کننده، رابطه معکوسی بین مصرف ویتامین E و خطر مرگ بیماری عروق کرونر پیدا کردند زیرا زنانی که حداکثر ویتامین E را مصرف کرده بودند در مقایسه با مصرف‌کنندگان 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



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

این بررسی‌ها پیشنهاد می‌کند کاهش خطر نسبی برای نقاط انتهایی مختلفی بین ۳۰ تا ۶۰ درصد است. بتاکاروتن 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.

■ 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 به‌عنوان درمان لازم، تنها از آزمایش‌های کنترل شده وسیع ناشی می‌شود.

با وجود شواهد ادعا شده است که رژیم‌های حاوی مقادیر زیاد ویتامین E و یا مصرف آن به‌طور 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 عروق 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 به‌طور روزمره دخانیات مصرف کرده و یا دچار افزایش فشارخون باشند و امکان داشت که آن‌ها تمرین‌های بدنی منظم را اجرا کرده باشند که در این صورت توسط تطابق‌های آماری می‌توان این موارد را محاسبه کرد. ولی این غیرممکن است که رفتارهای

■ سرطان

اولین گزارش مربوط به یک آزمایش بالینی تصادفی وسیع جهت کاربرد غذاهای تکمیلی 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، بتاکاروتن و سلنیوم موجب کاهش حشیه‌ای ۹ درصد در کل مرگ‌ومیر به شکلی می‌شود که به‌طور وسیع منجر به نقصان ۱۳ درصد از مرگ‌های سرطانی شود ولی مخلوطی از ویتامین C و مولیبیدنوم در تقلیل مرگ‌ومیر کلی یا مرگ‌های سرطانی تأثیری نداشت (۵).

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



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 تکمیلی شخص را در مقابل بیماری محافظت نمی‌کنند.

گروه دیگری در فنلاند مشاهده کردند که در آزمایش‌های مربوط به ویتامین E و بتاکاروتن 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 داده که چنانچه بتاکاروتن (۲۵ میلی‌گرم در روز)، ویتامین C (۱ گرم در روز) و ویتامین E (۴۰۰ میلی‌گرم در روز) به طور تکمیلی مصرف شود، در جلوگیری از آدنوم روده‌ای - مقعدی مؤثر هستند. ولی در آزمایش دیگری پیشنهاد شد که تجویز اضافی بتاکاروتن، ویتامین C و ویتامین E تأثیری در جلوگیری از سرطان روده‌ای - مقعدی ندارند و بالاخره در سال ۱۹۹۶ انسیتو ملی بهداشت ایالات متحده اعلام کرد که اثر آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان مواد شیمیایی جلوگیری کننده از سرطان نامیدکننده 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 و فور مرگ‌ومیر سرطان ریه و سایر سرطان‌ها بود. بیش از ۲۹۰۰۰ مرد سیگاری میانسال در فنلاند در این آزمایش شرکت داشتند.

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

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

- ۱ - ویتامین E (۵۰ میلی‌گرم در روز) به تنهایی
- ۲ - بتاکاروتن (۲۰ میلی‌گرم در روز) به تنهایی
- ۳ - ویتامین E و بتاکاروتن
- 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 کاهش در وفور سرطان آن‌ها دیده نشد ولی در گروه بتاکاروتن به طور مشخص در وفور سرطان افزایش پدید آمد. به نظر رسید که ویتامین E دارای برخی اثرهای حفاظتی در مقابل سرطان پروستات و با وسعت کمتر در سرطان کولون و رکتوم می‌باشد ولی در مرگ‌ومیر کلی اثری ندارد در حالی که بتاکاروتن مرگ‌ومیر را زیاد می‌کند. ویتامین E خطر حمله خونریزی‌دهنده را افزایش داده و بتاکاروتن وفور بیماری قلبی ایسکمیک را



جولوگیری از آنژین داشته است که از نظر آماری معنی‌دار بوده است (۷) ولی برای بتاکاروتن در این آزمایش اثری مترتب نبوده است و همچنین 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 انجام 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 ۸۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین E و دومین گروه (۴۸۹ نفر) روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین E دریافت می‌کردند. محققان در تجزیه و تحلیل یافته‌های بین دو گروه تفاوتی پیدا نکردند. غلظت پلاسمایی آلفاتوکوفرول در افرادی که روزانه ۴۰۰ واحد بین‌المللی 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 به‌طور مشخص باعث کاهش وفور مرگ‌های قلبی - عروقی و انفارکتوس میوکارد غیرکشنده گردید، به‌خصوص به‌طور عمیقی در انفارکتوس قلبی غیرکشنده تأثیر گذاشته و آن را تقلیل داد که البته، در یافته‌های این آزمایش جانب احتیاط را باید نگه داشت، زیرا آزمایش‌ها روی ۵۰ مرگ قلبی - عروقی و ۵۰ انفارکتوس غیرکشنده انجام گرفته است. در یک بررسی دیگر نشان دادند که تجویز آلفاتوکوفرول تکمیلی، خود آنژین صدری

مصرف اضافی بتاکاروتن زیاد شده بود. به هر حال، پس از آزمایش‌هایی روی ۲۲۰۰۰ پزشک که از نظر قلبی - عروقی با خطر کمی مواجه بودند و مدت ۱۲ سال تحت نظر بودند، مصرف بتاکاروتن اضافی و یا مواد آنتی‌اکسیدان دیگر اثر حمایتی در روی سرطان نداشتند و یا در حداقل بودند و در مرگ‌ومیر بیمارانی که از این مواد استفاده کردند، با گروه شاهد تفاوت مشخص به‌وجود نیامد.

■ بیماری قلبی - عروقی

آزمایش‌های مربوط به اثر ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان در جولوگیری از بیماری قلبی - عروقی نتایج مایوس‌کننده‌ای به بار آورده است و برای بتاکاروتن و ویتامین E نتایج سازش‌کارانه بوده است. در بررسی مطالعه‌های مربوط به اثر ویتامین E و بتاکاروتن در جولوگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی معتقد هستند ویتامین E موجب نقصان مشخص مرگ‌ومیر کلی یا کاهش مرگ‌های ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی نگردیده است و تجویز بتاکاروتن به‌طور تکمیلی به‌طور غیرمشخص مرگ مربوط به بیماری‌های قلبی را افزایش داده ولی به‌طور معنی‌دار مرگ‌ومیر کلی را زیاد می‌کند (۷).

از طرف دیگر، نتایج دلگرم‌کننده‌ای با تجویز تکمیلی ویتامین E به دست آمد، بدین ترتیب که در ۲۰۰۰ بیمار مبتلا به آنژین صدری مقایسه بین آن‌هایی که ویتامین E دریافت می‌داشتند با گروه شاهد نشان داد که ویتامین E اثر خفیفی در



گروه قلب دانشگاه کمبریج اثر ویتامین E را روی نتایج قلبی - عروقی تا اندازه‌ای مثبت ارزیابی کرده و حتی گاهی اوقات امیدوارکننده خواندند. این مطالعه مدارک متقاعدکننده‌ای را ارائه داده است که درمان با آلفاتوکوفرول باعث کاهش میزان انفارکتوس میوکارد غیرکشنده در بیمارانی شده است که آترواسکلروز عروق کرونر آن‌ها با آنژیوگرافی به اثبات رسیده بود ولی با این وجود، به نظر می‌رسد که ویتامین E در کل مرگومیر بیمارانی 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 بتاکاروتن خرج می‌شود، بهتر است برای هدف‌های مفیدتری به کار روند. به زودی باید قضاوت 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 بیمارانی مبتلا به آترواسکلروز شده است و در نهایت، این که در مباحثات پر سر و صدا نباید فراموش کرد آن‌چه مسلم است در افرادی که نسبتاً مقادیر زیاد سبزیجات و میوه‌جات تازه و حبوبات مصرف کرده‌اند، به‌طور واضح خطر مرگ به‌خصوص مرگ‌های ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی و سرطان کمتر بوده و ویتامین‌های

را مختصری کاهش می‌دهد ولی بتاکاروتن نه تنها اثر جلوگیری‌کننده نداشت بلکه کمی هم وقوع آنژین 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

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

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

به‌علاوه تجربه‌های گروه‌های مختلف نشان داده است که با مصرف تکمیلی ویتامین E، ویتامین C و بتاکاروتن، کاهش واضحی در مرگومیر بیماری‌های قلبی - عروقی به‌وجود نیامده است.



منبع

- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, Cause, or consequence. *Lancet* 1994; 344: 721 - 724.
- Hennekens CH, Buring JE, Peto R. Antioxidant Vitamins - benefits not yet proved. *N Engl J Med* 1994; 330: 1080 - 1081.
- 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.
- 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.
- Gibaldi M. Antioxidant vitamins and Health. *J Clin Pharmacol*; 1006; 36: 1093 - 1099.
- Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. (for the polyp Orevention Study Group): A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994; 331: 141 - 147.
- 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.

آنتی‌اکسیدان هم کمی به این موارد کمک کرده است ولی باید توجه داشت که ویتامین درمانی موارد خاصی را شامل می‌شود که عبارتند از: درمان موضعی با مشتقات ویتامین A (ترتینوین) برای غرور جوانی و ضایعات جلدی وابسته به سن، مشتقات ویتامین A خوراکی برای آکنه سیستمیک شدید (ایزوترتینوین). اترتینات برای پسوریازیس، ویتامین D3 برای درمان و جلوگیری از پوکی استخوان‌ها در خانم‌های یائسه، ویتامین D موضعی در پسوریازیس، نیاسین برای پایین آوردن کلسترول سرم، فولات برای کاهش بروز نقایص لوله عصبی نوزادان و بالاخره رابطه نمک و افزایش فشارخون، چربی و سرطان را نباید فراموش کرد. سرانجام می‌توان گفت که مطالعه‌های اولیه پیشنهاد می‌کند که امکان مفید بودن آنتی‌اکسیدان‌ها در جلوگیری از آترواسکلروز و سرطان وجود دارد.



■ مقدمه

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، کارایی لازم را دارند یا خیر.

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

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 بیج به بیج دیگر در هر زمانی البته، در شرایط مشخص و تعریف شده قابل تکرار می‌باشند.

تعیین کارآمدی یک فرآیند، برنامه‌ای منظم و مستند است که با ضریب اطمینان بسیار بالایی 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 را نیز به منظور اطمینان از تکرارپذیری آن در تولید بیج‌های متعدد در بر می‌گیرد. سازمان بهداشت جهانی WHO، تعیین کارآمدی را نگرشی سازمان‌یافته 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 بیج‌های یکسان

از نظر اهمیت در اولویت قرار داشته باشد. مثلاً اهمیت مرحله استریلیزاسیون در تولید فرآورده‌های تزریقی مسلماً 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 تنهایی نمی‌تواند اطمینان کافی را از جهت کیفیت تمامی فرآورده‌های داخل یک بیج (batch) و یا یکسانی کیفیت‌های بیج‌های مختلف ایجاد نماید.

تعیین کارآمدی یک فرآیند، برنامه‌ای منظم و مستند است که با ضریب اطمینان بسیار بالایی 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 به‌عنوان حجم نمونه از محصول‌های نهایی جهت کنترل کیفیت تعیین و برداشت می‌شود، به تنهایی 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 انبوه در دسته‌های حساس و غیرحساس و یا به عبارت درست‌تر حساس‌تر و کم‌اهمیت‌تر دسته‌بندی می‌شوند.

■ مزایای تعیین کارآمدی

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

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

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

ج - خطر اعمال تنظیماتی که با ملزومات 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. به‌علاوه تمامی اصول و روش‌های تعیین کارآمدی باید مکتوب 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 نظارت 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 ملزوماتی 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 بیج 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.

●● 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 احتمالاً از 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، گذشته نگر و یا کارآمد مجدد revalidation 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 آزمایش‌هایی 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 خطا بسیار مؤثر بوده و در ساخت فرآورده‌های تزریقی به‌خصوص بسیار مناسب است. تعیین کارآمدی به‌طور 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 ارائه 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 ابتدائاً 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 فرآیند و 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 تکرارپذیر به منظور اطمینان از کارآمدی یک فرآیند پس از هرگونه تغییری که لزوماً بر کیفیت محصول اثر می‌گذارد و یا به‌طور 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 تضمین 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 بیج مورد بررسی قرار می‌گیرد.

انجام آزمایش‌های شبیه‌سازی شده بر فرآیندها Simulation process به خصوص در تعیین 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 وبال‌ها) با محیط کشت وانکوباسیون به مدت مشخص و کنترل رشد میکروب‌ها می‌نمایند. در گذشته آلودگی تا ۰/۳ درصد قابل قبول بوده که این رقم در حال حاضر به ۰/۱ درصد ارتقاء یافته است.

از دیگر آزمایش‌های مورد بحث در این زمینه برآورد قابلیت یک فرآیند در ارایه عملکردی صحیح با هر چه پایین‌تر آوردن معیارها به سمت حد پایینی استانداردها می‌باشد. در این حال، به‌عنوان مثال بررسی می‌کنیم که پایین آوردن کیفیت ماده اولیه در محدوده‌های مشخص در چند بیج 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

۲ - آزمایش‌های Challenge/Worst به منظور

تعیین حدود عملکردی یک فرآیند

۳ - 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

به‌طور 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 به‌خصوص در فرآورده‌های غیراستریل انجام آزمایش‌هایی بر محصول نهایی است. این آزمایش‌ها جهت بررسی برخی متغیرهای خاص و بعضاً بر تعداد نمونه‌ای بسیار بالاتر از تعداد نمونه‌برداری شده در آزمایش‌های کنترل کیفی روتین (گاهی حتی بر صد در صد محصول) انجام می‌پذیرد. بدین جهت مسلماً این روش برای آزمایش‌هایی مقرون به صرفه است که محصول را خراب نکنند (مثل توزین قرص‌ها برای اطمینان از همسانی مقدار مصرف دارویی در بیج‌های 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 گرانونالاسیون 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.

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

همکاری اعضای این گروه به خصوص در مرحله انتقال فرآیندها از مرحله توسعه 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 به‌عنوان 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 فرآورده‌های تزریقی با ویسکوزیته بالا و حجم بیش از ۵ml، تجهیز دستگاه پرس قرص با سلول‌های حساس به فشار جهت اطمینان از یکسانی میزان ماده در هر قرص (mass uniformity) از دیگر راه‌های تعیین کارآمدی فرآیندها می‌باشند.

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 (O.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 متشکل از نمایندگان واحدهای مختلف (بخش تحقیق و توسعه، تولید، مهندسی و کنترل کیفیت) قرار می‌گیرد. توصیه می‌شود ترکیب این گروه هراز گاهی تغییر داده شود تا فرصت جهت طرح ایده‌های جدید و نو از جانب افرادی جدید فراهم گردد. این



منبع

1. WHO publication, Good Manufacturing practices for pharmaceutical products, Anned: Guidelines on th Validation of manufacturing Processes. April 1993.
2. Lachman L. Lieberman HA. Kaning 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 Orevention 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 th 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 فرآورده‌ها و مرور کلی بر تمامی مطالعه‌های مربوط، چند بیج نخست (سه بیج نخست) نباید از قرنطینه خارج شوند، حتی اگر کنترل کیفی آن‌ها نتایج قابل قبولی را ارایه نموده باشد. خروج از قرنطینه و توزیع محصول‌های پس از پایان این مطالعه‌ها (حتی پیش از تنظیم گزارش مکتوب درباره کارآمدی یا اعتبار Validation report) انجام می‌پذیرد.

در پایان، از همکاری خانم دکتر ملک‌الکتاب در تهیه منابع تشکر می‌نماییم.



دوران سربازی

« بیان یک 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 بنده 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 دکاتیرا! (- 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 مسؤولان 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



دوستان 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. قلبم تا حلقوم بالا آمده بود و با سرسختی زیاد می‌تپید. پس از قرعه‌کشی این حقیر جز سهمیه یکی از واحدها در نظر گرفته شدم البته عده‌ای هم به دلیل 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 رفتیم. آن‌جا نیز کمی مورد عنایات لفظی قرار گرفتیم و تا ساعت ۲ بعدازظهر در گرما منتظر رسیدن لباس شدیم. گرسنگی و تشنگی و گرمای سوزان پادگان همه را بیقرار کرده بود تا بالاخره یک دیگ بزرگ پر از نان و پنیر آورده شد. از جماعت پزشک بعید بود، آنسان به سوی نان و پنیر هجوم ببرند. ولی خوب چه می‌شود کرد آدم گرسنه سنگ هم می‌خورد.

مدتی پس از آن ضیافت با شکوه! 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 تقدیر آماده شوند. انتظار زیاد حوصله همه را لبریز کرده بود و برای همین تراکم جمعیت در اطراف مأمور مربوطه (که البته سرباز وظیفه‌ای بیش نبود) بیشتر شد و همین امر منجر به ناز کردن آن سرباز شد که:

«اگر همگی روی زمین ننشینید دفترچه‌ها را نمی‌دهم!»

اکثراً 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 معترض هم روی زمین نشست و یکی یکی دفترچه‌هایمان را گرفتیم.

خوشحال از این که بدون دردسر 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 چندتن از



شبییه 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 همدیگر را پیدا می‌کنند؟ پس از ساعتی یک سرباز آمد و همه را روی زمین نشانند و پس از نطق کوتاهی 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 دوستان هم‌تختی خود را انتخاب کردیم. هنوز وسایلمان را جابه‌جا نکرده بودیم که صدای سرباز رابط بلند شد که: همه به محوطه بیاوید. 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 لَه‌لَه‌زنان به دنبال بقیه می‌دویدیم. همین‌جا 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 آوردند 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 تهیه بعضی وسایل روانه بازار شدیم. اول از همه به آرایشگاه محل رفتیم تا موهای خود را کوتاه کنم. چرخش ماشین اصلاح روی سرم ثمره چند سال تلاش را زیر تیغ برد و موهایم مثل برگ خزان در دامنم ریختند. پس از چند لحظه مثل حسن کچل! روانه خیابان مورد نظر شدم. در آن‌جا 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 بی پناه که از آغوش خانواده به سوی مکانی به نام مدرسه آمادگی می‌رفت.

سرتان را درد نیاورم، پس از رسیدن به خانه همه گفتند جناب سروان لباست را بپوش ببینیم. پس از پوشیدن لباس تا جلوی آینه رفتیم و بی‌اختیار دست بردم تا یک بلیط اتوبوس به خودم بدهم! مثل سربازان اتوبوس‌های شرکت واحد شده بودم! بالاخره روز اول آموزش فرا رسید:

پشت در پادگان مثل راهرو دانشکده 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 گوشه‌ای 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. بالتبع هنگام تقسیم (البته نه از انواع میتوز و میوز!) آزادی انتخاب بیشتری داشتیم. کم‌کم همدیگر را شناسایی کرده و محکم 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 بدهند 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 مسلماً در سال‌های آتی نیز همین کارها را خواهند کرد و قداست حرفه پزشکی را زیر سؤال خواهند برد.

دوره آموزش با همه سختی‌هایش به انتها 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 الآن 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) به‌عنوان افراد، برتر

سرزنش تا پای جان می‌دویدیم. کم‌کم 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 پرزرشک و کم مرغ! می‌نمود.

آن 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. دویدن‌ها و تمرین رژه مجدداً آغاز شد. ولی عده‌ای از دوستان که به کمک هوش خود توانسته بودند در دانشکده پزشکی قبول شوند هماهنگی 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، دلتنگی شروع شد و بیش از پیش به یاد خانواده افتادیم، آرزو می‌کردیم ای کاش به خانه برمی‌گشتیم و تا توان داشتیم به خانواده خود خدمت می‌کردیم (حسی که تا پایان دوره آموزش همراهمان بود). دیگر خوابیدن تا ساعت ۸ صبح جزء رویاها شده بود، رویایی دست نیافتنی 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: «بیخود 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 به‌عنوان 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 کم‌کم از بندج (عجب بندی است این بند جیب!) استفاده کنیم. آرام‌آرام به محیط خو گرفتیم و افراد مختلف را شناختیم. دوستان خوبی پیدا کرده و غم دوری دوستان دوران دانشگاهی را به فراموشی سپردیم. پس از چندی احساس کردم روزها تکراری شده و شمارش معکوس برای پایان دوره آغاز گشت. کم‌کم همه چیز برایم علی‌السویه شده بود. بیمارها و افراد مختلف و ...

شور و حرارت پس از فارغ‌التحصیلی جای خود را به رخوت و خمودی داد. بلی باید این زمان طی می‌شد و خوشحال از این که هر روز به انتها نزدیک‌تر می‌شدم یعنی با کمال تأسف از این که عمرم به سرعت بگذرد شادمان بودم. دوران سربازی پر از خاطره‌های 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 به‌عنوان دکتر داروساز آغاز کردم البته یکی از دوستان داندانپزشک هم با من راهی شد. ابتدا با ذوق و شوق خاصی شروع به سر و 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 عملاً بیمار نیستند و تمارض می‌کنند و در اصل کار ما شده بود غربال کردن بیماران از غیربیماران و تحویل آن‌ها به پزشک اصلی پادگان! کم‌کم به محیط انس گرفتم و دریافتم که با آمدن سرباز وظیفه جدید، دوستان قدیمی‌تر میدان را خالی کرده و کارهای خود را به دوش آن‌ها 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 صبحی 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 انتهای خدمت بسیار پراضطراب 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 بن‌بست‌سرا 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 آن چه مهم است آگاهی 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

