

# بررسی حساسیت پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به کلروکین در مناطق جنوبی ایران\*

عبدالوهاب منوچهری\*\*

منصور معتبر\*\*

ابوالحسن آل محمد\*\*

**خلاصه** گروه چهار آمینوکیلینولین یک دسته از داروهای مؤثر در پیشگیری و درمان مالاریای فالسیپاروم و اشکال خونی سایر پلاسمودیوم‌های انسانی میباشد. تاکنون بروز مقاومت در مالاریای فالسیپاروم نسبت باین گروه در بسیاری از کشورهای جنوب شرقی آسیا و آمریکای مرکزی و جنوبی گزارش شده است چون این امر ممکن است سبب بروز مشکلاتی در برنامه ریشه‌کنی مالاریای گردد، لذا اطلاع درباره حساسیت انگلهای مالاریا در برابر این داروها اهمیت خاصی را حائز است بدین منظور از سال ۱۳۴۶ تاکنون بررسی‌هایی در ایران انجام گرفت و طی پنجسال مطالعه در مناطق بندرعباس، میناب و کازرون نشان داده شد که سویه‌های بومی مالاریای فالسیپاروم و مالاریای ویواکس در آن مناطق نسبت به کلروکین حساس هستند.

**مقدمه** در حال حاضر چهار آمینوکیلینولین‌ها یک دسته از داروهای مؤثر برای درمان اساسی مالاریای فالسیپاروم و درمان اشکال خونی سایر پلاسمودیوم‌های انسانی (پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم مالاریه، پلاسمودیوم اووال) میباشد (۲۱) هرگونه تغییری که در سطح حساسیت انگلهای نامبرده

\* این مقاله خلاصه مطالعاتی است که بین سال ۱۳۴۶ تا ۱۳۵۱ در ایستگاههای تحقیقات پزشکی بندرعباس و کازرون وابسته به دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی انجام شده است. قسمتی از هزینه این مطالعات از اعتبارات دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی - دانشگاه تهران و قسمت دیگر از اعتبارات طرحهای تحقیقات بهداشتی وزارت بهداشت و سازمان برنامه تامین شده است.

\*\* گروه بهداشت محیط - دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی - دانشگاه تهران.

نسبت به کلروکین پیش آید اثر منفی در برنامه‌های ریشه‌کنی و مبارزه با مالاریا خواهد داشت بویژه در مناطقی که با استفاده از حشره‌کشهای ابقائی نمیتوان انتقال بیماری را کاملاً قطع نمود مانند پاره‌ای از مناطق جنوبی ایران .

مقاومت مالاریای فالسیپاروم نسبت به کلروکین ابتداء در سال ۱۹۶۰ در ورتوئلا و متعاقب آن در کلمبیا ( ۱۳ و ۱۸ و ۱۶ ) و برزیل و اخیراً در پاناما ( ۱۷ ) نشان داده شد .

در آسیای جنوب شرقی مقاومت نسبت به کلروکین از کامبوج ( ۵ ) ویتنام جنوبی ( ۱۵ ) ، مالزی ( ۳ و ۴ ) ، تایلند ( ۶ و ۱۴ ) ، سنگاپور ( ۱۱ ) . و فیلیپین ( ۲۳ ) تاکنون گزارش شده است .

از قاره افریقا گزارشهای ضد و نقیضی درباره وجود مقاومت مالاریای فالسیپاروم نسبت به کلروکین رسیده است و بطور یقین نمیتوان گفت که در آن قاره پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به کلروکین حساس یا مقاوم است ( ۲ و ۸ ) ولی امکان وجود آنرا نیز نمیتوان نفی نمود .

چون کاربرد کلروکین در برنامه ریشه‌کنی مالاریای ایران بعنوان اسلحه‌ای مهم و با اهمیت خاص تلقی میگردد و سالیان متوالی است که آن را بعنوان پیشگیری همگانی و یا در درمان بیماران مالاریائی مصرف میکنند بیم آن میرود که انگل در برابر دارو مقاومت یابد . برای دریافت پاسخ مطمئن باین مشکل برنامه بررسی حساسیت پلاسمودیوم‌های شایع ایران ( پلاسمودیوم فالسیپاروم و پلاسمودیوم ویواکس ) نسبت به کلروکین در مناطق جنوبی کشور در شهرستانهای کازرون و بندرعباس ، از سال ۱۳۴۶ از طرف دانشکده بهداشت و استیتو تحقیقات بهداشتی بمرحله اجراء درآمد که خلاصه نتایج آن بقرار زیر است :

## روش کار

بیمارانیکه تحت آزمایش بررسی حساسیت پلاسمودیوم نسبت به کلروکین قرار گرفته‌اند افراد نیمه مصون عشایر قشقائی و ساکنین دهستان جره از شهرستان کازرون و دهستان رودخانه از شهرستان میناب و قریه سیاحو از شهرستان بندرعباس و مراجعین مالاریائی بمرکز بهداشتی شهرستانهای مزبور بوده‌اند . تیره‌هایی از ایل قشقائی از سال ۱۳۳۸ و طایفه فارسمیدان از ایل مزبور از سال ۱۳۴۱ تا ۱۳۴۵ تحت برنامه نمک داروئی بوده‌اند . ( ۷ و ۱۰ ) برنامه بررسی مقاومت داروئی ابتداء در عشایر قشقائی تحت برنامه نمک داروئی بدرجله اجراء درآمد و بعداً برای ساکنین قراء ادامه یافت .

بررسی ابتداء طبق روش استاندارد سازمان بهداشت جهانی با روش دو مرحله‌ای ( ۲۰ ) صورت‌گرفت که بعداً طبق توصیه همین سازمان به آزمایش یک مرحله‌ای ( ۲۱ ) تغییر یافت . قبل از اقدام به درمان دو نمونه خون بصورت گسترش ضخیم از بیمار گرفته و تعداد اشکال

غیرجنسی انگل در میلیمتر مکعب خون محاسبه و پس از شروع درمان تا یک هفته روزانه آزمایش خون بیمار از نظر چگونگی وضع انگل و تعداد آنها در میلیمتر مکعب خون بعمل آمده است و در هفته‌های دوم و سوم و چهارم درمان هر هفته یک نوبت آزمایش خون صورت گرفته است .

در روش دو مرحله‌ای در مرحله اول کلروکین خالص بمقدار ۱۰ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار در یک دوز واحد از راه دهان تجویز شده و ناچار چنانچه پارازیتمی بیمار تا روز پنجم ادامه داشت مرحله دوم از روز ششم شروع میشود . در این مرحله ۲۵ میلیگرم کلروکین خالص ظرف ۳ روز به‌ریض خورانده میشود ( جمعاً ۱۵۰۰ میلیگرم کلروکین باز ) چون اجرای این روش در شرایط صحرا مواجه با مشکلاتی گردید به توصیه کمیته خیرگان سازمان بهداشت جهانی درباره درمان شیمیائی مالاریا (۲۱) روش یک مرحله‌ای جایگزین آن شد .

در روش یک مرحله‌ای یک دوز ۱۵۰۰ میلیگرم کلروکین باز در سه روز متوالی بیک فرد ۶۰ کیلوگرمی خورانده میشود و یا بعبارت دیگر ۲۵ میلیگرم کلروکین باز برای هر کیلوگرم وزن بدن ظرف سه روز مطابق برنامه زیر داده شده است :

روز اول ۱۰ میلیگرم کلروکین باز برای هر کیلوگرم وزن بدن.  
روز دوم ۱۰ میلیگرم کلروکین باز برای هر کیلوگرم وزن بدن.  
روز سوم ۵ میلیگرم کلروکین باز برای هر کیلوگرم وزن بدن.  
در تمام آزمایشها از قرصهای کلروکین بدون روکش ساخت کارخانه بایر آلمان ( قرص روزشین ۲۵۰ میلیگرم محتوی ۱۵۰ میلیگرم کلروکین باز ) استفاده شده است برای اینکه بیمار دارو را بعد از خوراندن استفراغ نکند موقعی تجویز شده که معده وی خالی نباشد . در صورت وقوع استفراغ بیمار از ردیف آزمایش حذف شده است . برای تأیید جذب کلروکین و دفع متابولیت‌های آن از طریق ادرار بیمار ، یک سری تست با روش کلریمتری فورمن قبل و بعد از درمان انجام شده است . (۱)

افرادی که دارای تب شدید بوده‌اند و وضع عمومی آنها خوب نبوده است تحت آزمایش قرار نگرفته‌اند .

## بحث و نتیجه

اولین بررسی حساسیت انگل در مقابل کلروکین در سال ۱۳۴۶ در تیره بیگدلی از طایفه کشکولی بزرگ که برای مدت دو سال تحت برنامه نمک کلروکین‌دار بودند ( ۱۳۳۸ - ۱۳۳۹ ) و همچنین ساکنین منطقه جره که از ۱۳۴۲ بمدت چهار سال تحت برنامه توزیع نمک دارویی حاوی کلروکین و آمودیاکین بوده‌اند انجام گرفت .

با روش تست دو مرحله‌ای ۱۰۲ مورد بیمار مبتلا به مالاریای ویواکس و ۵۱ مورد بیمار مبتلا به مالاریای فالسیپاروم تحت آزمایش

قرار گرفته‌اند .

خلاصه نتایج این بررسی در جدول زیر میباید :

نوع انگل		۲۴ ساعت بعد از درمان		۴۸ ساعت بعد از درمان		۷۲ ساعت بعد از درمان	
		بیماران درمان شده درصد		بیماران درمان شده درصد		بیماران درمان شده درصد	
پلاسمودیوم ویواکس	۹۰	۸۸	۱۱	۱۱	۱	۱	۱
پلاسمودیوم فالسیپاروم	۴۵	۸۸	۵	۱۰	۱	۲	۲

در سالهای ۴۷ و ۴۸ و ۴۹ با روش تست يك مرحله‌ای ۱۴۷ بیمار مبتلا به مالاریای فالسیپاروم در منطقه کازرون و بندرعباس تحت آزمایش قرار گرفته‌اند که ۲۰ مورد ۲۴ ساعت بعد از درمان ۱۱۳ مورد ۴۸ ساعت بعد و ۱۴ مورد ۷۲ ساعت بعد از درمان خونشان عاری از انگل بوده است . فقط يك مورد تا ۷۲ ساعت بعد از درمان در خویش تروفوزوئیت فالسیپاروم دیده شده است که این بیمار نیز روز چهارم پس از درمان خویش از اشکال غیرجنسی انگل پاک شده است .

بیماران تحت آزمایش تا ۲۸ روز زیر نظر بوده‌اند و در هفته اول روزانه و در هفته‌های دوم و سوم و چهارم هر هفته یکبار خون آنها از نظر انگل مالاریا آزمایش شده‌است . در بین افراد آزمایش شده بیمار ۲۲ ساله‌ایکه مبتلا به مالاریای فالسیپاروم و در خویش قبل از تجویز کلروکین ۶۰۶۰ انگل در میلیمتر بود ۲۴ ساعت پس از درمان این رقم به ۴۲۰ و در روزهای ۲ و ۳ و ۴ و ۵ و ۶ و ۷ و ۱۴ و ۲۱ و ۲۵ و ۲۷ و ۲۸ بعد از درمان که خون او از نظر وجود انگل آزمایش شده عاری از انگل بوده است . این مریض ۴۳ روز بعد از درمان اولیه در خویش تروفوزوئیت فالسیپاروم دیده شده . باید متذکر شد که این مریض سه روز پس از خاتمه تست از شهر بندرعباس خارج و بقریه فورگ از دهستان فورک داراب رفته و پس از يك هفته توقف به بندرعباس مراجعت و ۴۳ روز پس از شروع درمان اولیه در خویش تروفوزوئیت فالسیپاروم دیده میشود . باین مریض مجدداً ۲۵ میلیگرم کلروکین برای هر کیلو گرم وزن بدن خورانده شد و خویش پس از تجویز دارو عاری از انگل شده است . بدین ترتیب این احتمال وجود دارد که این فرد در اثر آلودگی مجدد مبتلا به مالاریای فالسیپاروم شده است .

بموازات آزمایشهاییکه روی مالاریای فالسیپاروم در مناطق بندرعباس و کازرون صورت گرفت، بیمارانیکه مبتلا به مالاریای ویواکس بودند نیز با روش تست يك مرحله‌ای درمان شدند . از ۹۵ نفر بیماری که تحت آزمایش قرار گرفتند چهار نفر ۲۴ ساعت پس از تجویز دارو ۴۰

نفر ۴۸ ساعت پس از تجویز خونشان از انگل پاک شده است روز سوم پس از تجویز دارو خون همه عاری از انگل بوده و تا چهار هفته که تحت نظر بوده‌اند هیچگونه عودى مشاهده نشده است .

با توجه به مطالعات انجام شده چنین نتیجه میشود که سوبه‌مالاریای فالسیپاروم و مالاریای ویواکس مناطق جنوبی ایران در نقاطی که تست حساسیت انجام شده نسبت به کلروکین حساس و همانطوریکه در بالا گفته شد در تستهای دو مرحله‌ای که در منطقه جره انجام شده و به بیماران ۱۰ میلیگرم کلروکین بازاء هر کیلوگرم وزن خورانده شده خون آنها از انگل پاک شده است بنابراین کلروکین حتی با دوز ۶۰۰ میلیگرم در افراد نیمه‌مصون توانسته است موجب از بین رفتن فرمهای غیرجنسی انگل از خون بیماران گردد .

تشکر

نویسندگان این مقاله از راهنمائیها و کمک‌های ارزنده آقای دکتر فقیه ریاست دانشکده بهداشت و استیتو تحقیقات بهداشتی ، آقای دکتر مثقالی استاد و مدیر گروه بهداشت محیط ، آقای دکتر طیب‌زاده مدیر کل سازمان ریشه‌کنی مالاریا و همچنین بخاطر تشریح مساعی ارزنده‌ای که آقای محمد هاشم عباسی تکنیسین آزمایشگاه ایستگاه تحقیقات پزشکی کازرون در انجام این مطالعه داشته‌اند تشکر می‌نمایند .

## REFERENCES

1. Bruce-Chwatt, L.J. (1959). Assessment of urinary excretion of antimalarial drugs in large-scale chemotherapeutic eradication projects. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 20:973-985.
2. Bruce-Chwatt, L.J. (1970). Resistance of *P. falciparum* to chloroquine in Africa: true or false? *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 64(5):776-784.
3. DeGowin, R.L. and Powell, R.D. (1964). Drug-resistant falciparum malaria. *J. Lab. Clin. Med.* 64:851-852.
4. DeGowin, R.L. and Powell, R.D. (1965). Drug resistance of a strain of *Plasmodium falciparum* from Malaya. *Amer. J. J. Trop. Med. Hyg.* 14:519-528.
5. Eyles, D.E., Hoo, C.C., Warren, M.C.W. and Sandosham, A.A. (1963). *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine in Cambodia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 72:840-843.
6. Harinasuta, T., Suntharasamai, P. and Viravan, C. (1965). Chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *Lancet*, 2:657-660.
7. Institute of Parasitology and Malariology, (1961). Pilot project on the use of medicated salt in malaria eradication programme in Iran, Pub. No. 911.

8. Lelijreld, J. and Mzoo, F. (1970). The effect of small single doses of chloroquine on *Plasmodium falciparum* infections in northeastern Tanzania. *Bull. OMS* 42:471-477.
9. Mofidi, Ch, M.H. (1966). A medicated salt project in Kazeroun, Iran, Preliminary Report 1962-1965. *WHO/Mal/66* and *WHO Chronicle*, 1966, 20 :416.
10. Motabar, M., Mofidi, Ch., Saebi, A., Ghiassedin, M. and Rouhani, F. (1971). A medicated salt project in the Kazeroun area, Iran, 1962-1967. *J. Trop. Med. Hyg.* 287.
11. Ng, W.C., Fung, W.P., Colbourne, M.J. and Gilles, H.M. (1969). Chloroquine-resistant malaria in Singapore. *Ann. Trop. Med. Parasit.*
12. Peters, W. (1969). Drug resistance in malaria — a perspective. *Trans. Roy. Soc. Trop Med. Hyg.* 63 :35-45.
13. Powell, R.D., Brewer, G.J. and Alving, A.S. (1963). Studies on a strain of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Colombia, South America. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 12 :509-512.
14. Powell, R.D., Brewer, G.J. and Alving, A.S. (1964a). Studies on a strain of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand. *Bull. WHO* 30 :29-4.
15. Powell, R.D., Brewer, G.J. and DeGowin, R.L. (1964b). Studies on a strain of Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Viet Nam. *Bull. WHO* 31:379-392.
16. Young, M.D. (1961). Amodiaquine and Hydroxychloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 10 :689-693.
17. Young, M.D. and Johnson, C.M. (1972). *Plasmodium falciparum* malaria in Panama resistant to 4-aminoquinoline drugs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 21:13-17.
18. Young, M.D. and Moor, D.V. (1961). Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 10:317-317-320.
19. WHO (1965). Resistance of malaria parasites to drugs. *Tech. Rep. Ser.* 779.
20. WHO (1966). WHO Expert Committee on Malaria, Twelfth Report. *Tech. Rep. Ser.* 324 :39-43.
21. WHO (1967). Chemotherapy of malaria. *Tech. Rep. Ser.* 375.
22. WHO (1968). WHO Expert Committee on Malaria, Fourteenth Report. *Tech. Rep. Ser.* 382:45-50.
23. WHO (1972). Malaria eradication in 1971. *WHO Chronicle* 26 :485-496.