

کتاب جامع

بهداشت عمومی

فصل ۴ / گفتار ۴ / دکتر حسین حاتمی

اپیدمیولوژی و کنترل مالاریا

فهرست مطالب

۱۲۱۵.....	اهداف درس
۱۲۱۵.....	اهمیت بهداشتی مالاریا
۱۲۱۶.....	سیر طبیعی
۱۲۱۸.....	وضعیت جهانی و منطقه‌ای بیماری
۱۲۱۸.....	وضعیت مالاریا در حوزه مدیترانه شرقی
۱۲۲۰.....	تاثیر پدیده جوی El-Nino بر وضعیت جهانی مالاریا
۱۲۲۰.....	عوامل موثر بر حساسیت یا مقاومت در مقابل مالاریا
۱۲۲۲.....	تاثیر عوامل ژنتیک بر مالاریا
۱۲۲۲.....	منابع و مخازن، نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت
۱۲۲۳.....	راههای انتقال مالاریا به انسان
۱۲۲۳.....	برخی از ویژگی‌های ناقل
۱۲۲۴.....	پیشگیری اولیه به منظور حفظ افراد سالم
۱۲۲۶.....	پیشگیری دارویی در مالاریای فالسیپاروم مقاوم به کلروکین
۱۲۲۶.....	پروفیلاکسی مالاریا در دوره حاملگی
۱۲۲۶.....	پیشگیری از بروز مالاریای ناشی از انتقال خون
۱۲۲۷.....	پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی بیماران و جلوگیری از بروز عوارض
۱۲۲۸.....	پیشگیری ثالثیه، به منظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمینگیر شدن بیمار
۱۲۲۸.....	اقداماتی که طی طغیان‌ها و همه‌گیری‌های بیماری باید انجام داد
۱۲۲۸.....	منابع

اپیدمیولوژی و کنترل مالاریا

دکتر حسین حاتمی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اهداف درس

انتظار می‌رود فراگیرنده پس از گذراندن این درس، بتواند:

- سیر طبیعی مالاریای درمان نشده را شرح دهد
- وضعیت جهانی مالاریا و مخاطرات بهداشتی آن را توضیح دهد
- وضعیت مالاریا در حوزه مدیترانه شرقی را بیان کند
- وضعیت مالاریا در ایران را شرح دهد
- تاثیر پدیده جوئی ال نینو بر میزان بروز، شیوع و پیش‌آگهی مالاریا را توضیح دهد
- عوامل موثر بر حساسیت و مقاومت میزبان در مقابل مالاریا را نام ببرد
- منابع و مخازن و راه‌های انتقال مالاریا را توضیح دهد
- راه‌های مرتبط با پیشگیری سطح اول در کنترل مالاریا را نام برده و توضیح دهد

واژه‌های کلیدی

مالاریا، بهداشت عمومی، پیشگیری دارویی

اهمیت بهداشتی مالاریا

مالاریا بیماری عفونی حاد یا مزمنی است که در اثر انگل‌های تک‌یاخته‌ای داخل سلولی اجباری که متعلق به جنس پلاسمودیوم، هستند ایجاد می‌شود. این بیماری در بسیاری از کشورهای جهان حالت بومی دارد و از طرفی ویژگی‌های همه‌گیری شناسی، حشره شناسی، وجود بیش از ۴۰۰ گونه پشه ناقل، تمایل به مقاومت دارویی، تنوع حساسیت انسان‌ها نسبت به آن و از طرف دیگر عوامل اجتماعی، فرهنگی، سیاسی، اقتصادی و بوم شناسی

کشورهای درگیر، کنترل این بیماری را بسیار مشکل نموده و بار اقتصادی ناشی از آن اثرات منفی فراوانی بر شالوده بهداشت عمومی، وارد نموده است. بیماری مزبور، در شرایط نبود دارو و امکانات، با سرعت حیرت آوری منجر به مرگ انسان‌های کاملاً سالم یک منطقه شده در عرض چند ساعت کودکان بیمار، را به هلاکت می‌رساند. انگل مالاریا سالانه حداقل ۳۰۰ میلیون مورد بیماری و روزانه حدود ۳۰۰۰ مورد مرگ به بار می‌آورد و همراه با HIV/AIDS و سل، از جمله موانع شناخته شده توسعه در کشورهای در حال پیشرفت به حساب آمده و نه تنها معلول فقر، بلکه عامل فقر نیز به شمار می‌رود.

شایان ذکر است که یکی از مشکلات بهداشت عمومی در آسیا و آفریقا بروز موارد مالاریای مقاوم به کلروکین و داروهای ارزان قیمت دیگری نظیر سولفادوکسین - پریمتامین و مقاومت رو به گسترش پشه ناقل، نسبت به حشره کش‌های مختلف تحت تاثیر استفاده گسترده از مواد شیمیایی در صنعت کشاورزی است که خود مزید بر علت شده و بر معضلات بهداشت عمومی، افزوده است.

گونه‌های مختلف انگل مالاریای انسانی عبارتند از پلاسمودیوم فالسیپاروم، ویواکس، اواله و مالاریه. این انگل‌ها به وسیله پشه آنوفل ماده، به انسان منتقل می‌گردند.

سیر طبیعی

دوره نهفتگی برای پلاسمودیوم فالسیپاروم ۱۲ روز، پلاسمودیوم ویواکس و اواله ۱۴ روز و پلاسمودیوم مالاریه ۳۰ روز می‌باشد.

بعضی از سویه‌های پلاسمودیوم ویواکس، ممکن است دوره نهفتگی ۱۰-۸ ماهه داشته باشند و ضمناً آلودگی‌های ناشی از انتقال خون، معمولاً از دوره کمون کوتاهتری برخوردار است ولی بر حسب تعداد انگلی که وارد بدن می‌شود متغیر بوده گاهی به دو ماه نیز می‌رسد.

عفونت از آنجا آغاز می‌شود که اسپوروزوئیت‌های انگل، همراه با بزاق پشه آنوفل به جریان خون انسان، تلقیح می‌شوند و سپس با مکانیسم ناشناخته‌ای به سمت کبد هجوم می‌آورند و در عرض حدود نیم ساعت در سلول‌های کبدی، مستقر می‌گردند و هریک از آنها به هزاران مروزوئیت کبدی، تکثیر یافته و برحسب گونه انگل، در عرض ۲-۱ هفته، مرحله داخل کبدی را طی کرده و به گردش خون، راه می‌یابند. البته در عفونت ناشی از پلاسمودیوم ویواکس و اواله، علاوه بر مروزوئیت‌های کبدی، اشکال دیگری از انگل به نام هیپنوزوئیت نیز تولید می‌شود که در سلول‌های کبدی، باقی مانده تدریجاً طی ماه‌ها تا سال‌های بعد، تکامل یافته و به خون محیطی، وارد می‌شوند.

وقتی مروزوئیت‌های کبدی به جریان خون رسیدند به گلبول‌های قرمز، حمله‌ور می‌شوند و برحسب گونه انگل، در عرض ۷۲-۴۸ ساعت، تکثیر یافته با متلاشی کردن گلبول‌ها به فضای پلاسما راه می‌یابند و مجدداً به گلبول‌های دیگر، حمله ور می‌شوند و این روند در مالاریای فالسیپاروم تا حدود یک‌سال، در مالاریای ویواکس و اواله تا حدود ۴-۳ سال و در نوع مالاریه تا چندین سال، ادامه می‌یابد. البته انگل‌های داخل گلبولی به تولید گامتوسیت نیز می‌پردازند و گامتوسیت‌ها همراه با خون انسان به بدن پشه آنوفل، راه یافته و پس از طی تغییرات تکاملی، به اسپوروزوئیت، تبدیل شده و در خونخواری بعدی به بدن سایر انسان‌ها منتقل می‌گردند.

پلاسمودیوم فالسیپاروم، بیماریزاترین گونه مالاریا است و در افراد غیرایمن درمان نشده، مرگ و میر فراوانی به بار می‌آورد. دوره عفونت ناشی از آن کوتاهتر است و پارازیتمی شدیدتری ایجاد می‌نماید. ضمناً دوره نهفتگی کوتاهتری دارد و سرعت رشد خارج گلبولی آن سریعتر می‌باشد. گامتوسیت‌های آن دیرتر ظاهر می‌شوند و ندرتاً قبل از روز هفتم بیماری، در خون محیطی یافت می‌گردند و معمولاً بعد از هفته دوم، ظاهر می‌شوند.

پلاسمودیوم مالاریه باعث ایجاد طولانی‌ترین شکل مالاریا می‌شود. پارازیتمی ناشی از آن خفیف است و ندرتاً به ۱۰۰۰۰ انگل در هر میلی متر مکعب خون می‌رسد و پارازیتمی بسیار خفیف در عفونت‌های درمان نشده به مدت چندین سال و شاید تا پایان عمر، باقی می‌ماند و عودهای بعدی بیماری، ناشی از رشد انگل‌های داخل گلبولی است و در واقع نوعی پارازیتمی آرام و بدون علامت قبلی می‌باشد که اصطلاحاً به **ظهور مجدد** (Recrudescence) موسوم است و ارتباطی به فعال شدن هیپنوزوئیت‌های داخل کبدی که در گونه‌های ویواکس و اواله، معمول بوده و به **عود** (Relapse) موسوم است ندارد.

پلاسمودیوم‌های ویواکس و اواله باعث عفونت‌های شبیه به یکدیگر می‌شوند ولی عفونت ناشی از گونه اواله، خفیف‌تر از گونه ویواکس است. ضمناً مرگ و میر ناشی از آن‌ها نادر است و معمولاً در ارتباط با پارگی طحال، می‌باشد. اسپوروزوئیت‌های ناشی از این گونه‌ها وقتی به کبد رسیدند یا به شیزونت نسجی، تبدیل شده و در عرض چند روز به خون محیطی وارد می‌شوند و یا به صورت هیپنوزوئیت درآمده مدتی در کبد باقی می‌مانند و سپس فعال شده باعث ایجاد عودهای بعدی بیماری می‌گردند.

میزان گرفتاری گلبول‌های قرمز، وابسته به گونه انگل و سن گلبول‌های قرمز، می‌باشد به طوری که پلاسمودیوم ویواکس و اواله، اکثراً گلبول‌های قرمز جوانتر را آلوده می‌کنند و حال آنکه پلاسمودیوم مالاریه، گلبول‌های قرمز مسن تر را آلوده می‌نماید و پلاسمودیوم فالسیپاروم، به تمام انواع گلبول‌های قرمز، تهاجم نموده باعث ایجاد پارازیتمی شدیدی می‌شود.

در رابطه با **سیر طبیعی** مالاریا لازم به ذکر است که ماریا معمولاً بیماری خود محدود شونده‌ای است. به طوری که اغلب مبتلایان به نوع فالسیپاروم، حداکثر، در عرض ۳ سال و مبتلایان به نوع ویواکس و اواله در عرض ۴-۵ سال، بهبود می‌یابند ولی عفونت ناشی از پلاسمودیوم مالاریه، ممکن است به مدت چندین سال ادامه یابد.

میزان مرگ ناشی از مالاریای ویواکس، اواله و مالاریه، بسیار ناچیز است در حالی که میزان مرگ ناشی از مالاریای مغزی فالسیپاروم حتی در زمینه وجود تسهیلات مطلوب پزشکی ۱۵-۱۰٪ می‌باشد. هرچند در بخش‌های ICU بعضی از کشورها این رقم، حدود ۵٪ ذکر شده است و عواملی که در وخامت مالاریای فالسیپاروم، دخالت دارند عبارتند از فقدان ایمنی اکتسابی، اسپلنکتومی، حاملگی و سرکوب سیستم ایمنی. ضمناً ارتباط مستقیمی بین شدت پارازیتمی و وخامت بیماری، وجود دارد.

همچنین تظاهرات بالینی شدیدی نظیر کاهش هوشیاری، خون ریزی شبکیه، نارسایی کلیوی، هیپوگلیسمی، هموگلوبینوری، اسیدوز متابولیک و ادم ریوی، حاکی از پیش‌آگهی بدی هستند و حتی میزان مرگ **زنان باردار** مبتلا به مالاریای مغزی، بویژه در سه ماهه سوم بارداری شکم اول، ده برابر بیشتر از زنان غیرحامله است و علائم آزمایشگاهی که حاکی از پیش‌آگهی بد بیماری، می‌باشد عبارتند از شیزونتمی محیطی، لکوسیتوز

بیش از ۱۲۰۰۰ در خون محیطی، افزایش میزان لاکتات CSF یا کاهش گلوکز آن، افزایش شدید اوره و کراتینین و کاهش شدید هماتوکریت و قند خون و افزایش ترانس آمینازها و LDH.

گرچه همه‌گیری‌های شدید و همراه با مرگ و میر فراوان، امروزه نادر است ولی احتمال بروز همه‌گیری مالاریا هنوز در بسیاری از نقاط جهان وجود دارد. زمانی اصطلاح همه‌گیری مالاریا به کار برده می‌شود که افزایش غیرقابل انتظاری در میزان موارد بالینی بیماری ایجاد شود و یا میزان مرگ ناشی از مالاریا در یک منطقه مالاریاخیز، افزایش یابد و علل همه‌گیری‌های مالاریا را بشرح زیر برشمرداند:

- ۱) افزایش میزان حساسیت جامعه، نسبت به این بیماری
- ۲) ظهور یک گونه یا سویه جدید انگل و یا ظهور مجدد مالاریا در منطقه‌ای که قبلاً این بیماری ریشه کن شده است
- ۳) افزایش ظرفیت ناقل (Vectorial capacity).

وضعیت جهانی و منطقه‌ای بیماری

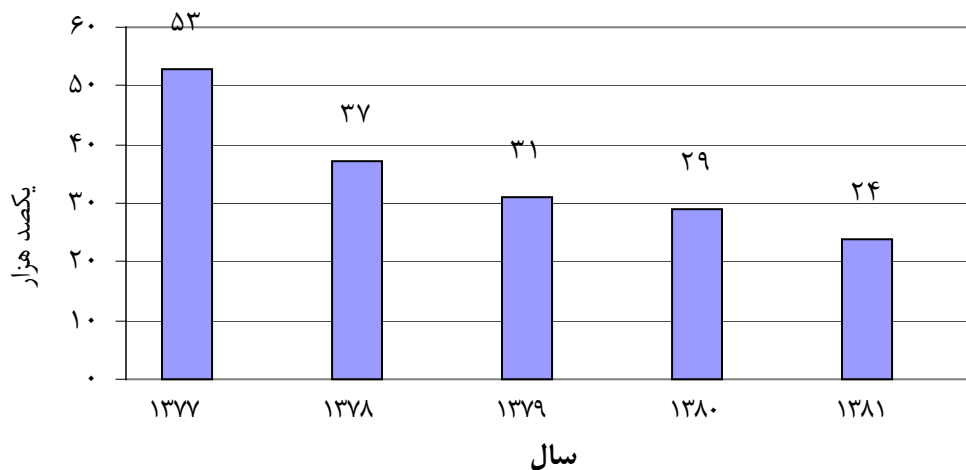
طبق گزارش مشترک سازمان جهانی بهداشت و سازمان ملل در مورد وضعیت جهانی مالاریا که در سال ۲۰۰۵ میلادی (۱۳۸۴) منتشر گردیده است. در سال ۱۳۸۳ تعداد ۱۰۷ کشور و منطقه به عنوان مناطق در معرض خطر مالاریا اعلام گردیده. هرچند این رقم در دهه ۱۳۳۰ (۱۹۵۰ میلادی) بالغ بر ۱۴۰ بوده و لذا به نحو واضحی کاهش یافته است ولی هنوز بیش از نیمی از ساکنین کره زمین، یعنی $\frac{3}{2}$ بیلیون نفر در معرض خطر ابتلاء می‌باشند، سالانه حدود ۵۰۰-۳۵۰ میلیون نفر دچار مالاریا می‌شوند و این درحالیست که حدود ۶۰٪ موارد بیماری و ۸۰٪ موارد مرگ ناشی از آن در آفریقا رخ داده و اغلب آنان را کودکان زیر ۵ ساله تشکیل می‌دهند و علاوه بر موارد مرگ باعث ایجاد آنمی در کودکان و زنان باردار، مرده زایی، سقط خودبخودی، زایمان زودرس و تولد نوزاد کم وزن نیز می‌گردد و سالانه حدود $\frac{1}{3}$ ٪ از رشد اقتصادی کشورهای شدیداً آلوده می‌کاهد.

پلاسمودیوم فالسیپاروم علت اصلی مالاریای بالینی شدید و مرگ و میر، خصوصاً در کودکان کم سن، بزرگسالان حساس و زنان در طی اولین حاملگی میباشد. این انگل، گونه غالب در مناطق گرمسیری آفریقا، شرق آسیا، اقیانوسیه و ناحیه آمازون است ولی در سایر نقاط جهان از شیوع کمتری برخوردار می‌باشد. مرگ در اثر مالاریا بیشتر از همه در بین کودکان مناطق گرمسیری آفریقا بویژه در نواحی دورافتاده روستایی با امکانات ضعیف بهداشتی، رخ می‌دهد. ضمناً مرگ حاصله در بین افراد حساس تازه وارد به نواحی آندمیک نیز حادث می‌شود.

وضعیت مالاریا در حوزه مدیترانه شرقی

منطقه شرق مدیترانه‌ای WHO شامل کشورهای غرب هند و بیشتر کشورهای شمال و شمال شرق آفریقا است. هشت کشور منطقه که معمولاً عاری از مالاریای آندمیک هستند عبارتند از: بحرین، قبرس، اردن، کویت، لبنان، لیبی، قطر و تونس. انتقال، در کشورهای: افغانستان، جیبوتی، مصر، ایران، عراق، مراکش، عمان، پاکستان، سوریه، عربستان سعودی، سودان، امارات متحده عربی و یمن، رخ می‌دهد ولی عراق، مراکش و سوریه تنها از نظر مالاریای ویواکس، آندمیک هستند.

تعداد کل موارد مالاریای گزارش شده کشور ایران در سال ۱۳۸۲ بالغ بر ۲۳۵۶۲ مورد بوده که فقط ۷۰٪ آن در افراد ایرانی و بقیه وارده بوده است و گزارش‌های جدید حاکی از آن است که ۹۰٪ موارد مالاریای ایران مربوط به سه استان واقع در جنوب شرقی کشور، یعنی هرمزگان، کرمان و سیستان و بلوچستان می‌باشد. در این سه استان، طی ماه‌های شهریور، مهر و آبان، میزان انتقال بیماری به اوج می‌رسد و ۲۱٪ موارد بیماری را مالاریای فالسیپاروم، تشکیل می‌دهد. ضمناً همانگونه که در نمودار ۱ ملاحظه می‌گردد روند بیماری طی سالیان اخیر، همواره رو به کاهش بوده است.



نمودار ۱ - میزان بروز مالاریا در ایران طی سال‌های ۱۳۷۷-۸۱

در حال حاضر قریب ۳۹ میلیون نفر از جمعیت کشور ایران در شمال سلسله جبال زاگرس زندگی می‌کنند که از مالاریا پاک شده و خطر آلودگی آنها بسیار محدود است ولی از ۱۷/۶ میلیون نفر جمعیتی که در مناطق جنوبی سلسله جبال زاگرس زندگی می‌نمایند قریب ۱۴/۷ میلیون نفر در جنوب و جنوب غربی کشور، ساکن هستند که در اثر اجرای برنامه‌های مختلف مبارزه پس از سال ۱۳۵۷ موارد مالاریا شدیداً (۹۰٪) کاهش پیدا کرده و بیماری در این منطقه در حال تحلیل رفتن است. بقیه جمعیت مشتمل بر ۲/۹ میلیون نفر (۴٪ کل جمعیت کشور) در جنوب شرقی ایران زندگی می‌کنند که شدیداً به مالاریا آلوده بوده و هنوز هم مالاریا به عنوان یک مسئله مهم بهداشتی منطقه قلمداد می‌گردد.

لازم به ذکر است که ظرف سال‌های اخیر سالیانه بین ۳ تا ۸ هزار مورد مالاریا از افغانستان، پاکستان و بنگلادش به کشور ما وارد و در مناطق پاک شده، موجب برقراری انتقال شده‌اند.

در مناطق جنوب شرقی و همچنین جنوب و جنوب غربی کشور، آلودگی به مالاریا به طور یکسان در همه نقاط، انتشار ندارد و بر اساس شرایط اکولوژیک و دسترسی روستاها به مراکز درمانی و سایر مسائل، متغیر است. بطور مثال در سال‌های اخیر، ۸۰٪ موارد مالاریای کشف شده در استان سیستان و بلوچستان مربوط به دو

شهرستان چابهار و ایرانشهر، بوده است که در این شهرستان‌ها نیز بیماری در همه دهستان‌ها به طور یکنواخت، انتشار ندارد و دهستان‌های قنوج و نیک شهر، بالاترین رقم آلودگی را دارند و بیماری ناشی از گونه‌های ویواکس، فالسیپاروم و مالاریه در نقاط مختلف مملکت و مخصوصاً در مناطق شرقی و جنوبی کشور، یافت می‌شود و در حال حاضر، پلاسمودیوم مالاریه، به ندرت و به طور پراکنده، دیده می‌شود. توضیح اینکه مهمترین برنامه‌های کشوری مبارزه با مالاریا در فصل ۹ / گفتار ۱۶ کتاب، شرح داده شده است.

تاثیر پدیده جوی El-Nino بر وضعیت جهانی مالاریا

مدارکی قوی از ارتباط بین تغییرات جوی و افزایش میزان بروز بیماری‌های عفونی منتقله بوسیله حشره، نظیر مالاریا، تب دره Rift و بیماری‌های اسهالی اپیدمیک از قبیل کلرا و شیگلوز، وجود دارد.

حوادث جوی El-Nino بر کنترل مالاریا در بعضی از مناطق جهان تاثیر داشته است زیرا آشفستگی‌های جوی، محل‌های تولید مثل حشره ناقل را تحت تاثیر قرار داده و از اینرو توانایی بالقوه انتقال بیماری را متاثر می‌سازند. ضمناً مشخص شده است که تعدادی از مناطق، افزایش واضحی از میزان بروز مالاریا طی بحران‌های جوی مرتبط با ال نینو را متحمل شده و نه تنها طغیان‌های حاصله، گسترده تر، بلکه شدیدتر نیز بوده است. چنین اپیدمی‌هایی در بولیوی، کلمبیا، اکوادور، پرو و ونزوئلا در آمریکای جنوبی در رواندا در آفریقا و در پاکستان و سریلانکا در آسیا به اثبات رسیده است. از نظر تاریخی، در منطقه پنجاب در شمال شرقی پاکستان، خطر اپیدمی‌های مالاریا طی سال متعاقب پدیده یک ال نینو حدود ۵ برابر افزایش یافته و در سریلانکا، خطر اپیدمی مالاریا طی یک‌سال ال نینو چهار برابر، افزوده گردیده است. ضمناً این وقایع، همراه با سطوح بالاتر از میانگین بارش در پنجاب و سطوح کمتر از میانگین بارش در سریلانکا بوده است. همچنین در آمریکای جنوبی و رواندا، بارندگی سنگین با اپیدمی‌های عمده مالاریا مرتبط بوده است.

توزیع فصلی بیماری در ارتباط با فصول حداکثر فعالیت پشه آنوفل است و لذا در تابستان و پاییز، خیلی شایعتر از فصول دیگر سال می‌باشد.

افراد مذکر و مونث غیرایمن، در مقابل این بیماری حساسند و اختلاف در توزیع سنی و جنسی بیماری که در بعضی از مناطق، به چشم می‌خورد مربوط به میزان ایمنی ناشی از تماس قبلی و عواملی نظیر شغل و عادات اجتماعی، بوده و در بعضی از مناطق که انتقال مالاریا از شدت متوسطی برخوردار است اختلاف در توزیع سنی و جنسی بیماری، مربوط به درجه تماس با پشه ناقل میباشد. شیرخواران، در مناطق آندمیک، از مصونیت نسبی برخوردارند زیرا آنتی بادی‌های محافظت‌کننده‌ای که از سد جفتی، عبور می‌نماید تا مدتی در بدن آنها باقی می‌ماند. البته عوامل دیگری نظیر عدم تماس شیرخواران با پشه ناقل و وجود هموگلوبین جنینی هم در این زمینه، دخالت دارند.

عوامل موثر بر حساسیت یا مقاومت در مقابل مالاریا

(۱) عدم مصونیت قبلی

(۲) سرکوب سیستم ایمنی

۳) حاملگی و جراحی

۴) عوامل ژنتیک (گروه خونی دافی، هموگلوبین سیکل سل، سایر عوامل مربوط به RBC)

۵) وضع تغذیه

۶) اسپلنکتومی

ارتباط بین انگل مالاریا و پاسخ ایمنی میزبان، یکی از عوامل مهم انتشار مالاریا می‌باشد. به طور کلی در مناطق آندمیک مالاریا افراد، به طور مکرر با انگل مالاریا تماس پیدا می‌کنند و درجاتی از ایمنی را کسب می‌نمایند و سرانجام، به طور نسبی در مقابل این بیماری مصون می‌گردند. لازم به ذکر است که پاسخ ایمنی، اساساً ناشی از ایمنی هومورال است ولی ایمنی سلولر، نیز در این زمینه دخالت دارد.

کسب ایمنی در بهبودی ناشی از حمله مالاریا نیز دخیل است ولی طی عفونت بعدی، میزان مصونیت، باز هم افزوده می‌شود و عواملی نظیر وخامت تظاهرات بالینی پارازیتی، تعداد دفعات پارازیتی و تشکیل گامتوسیت، همگی تحت تاثیر ایمنی حاصله، کاهش می‌یابد. البته ایمنی مورد بحث، ویژگی گروهی و سوبه‌ای دارد و وابسته به عفونت‌های مکرر است به طوری که در اثر کاهش تماس‌های بعدی، از میزان آن کاسته می‌گردد و فرد بومی که مدتی در مناطق دیگری زندگی کرده و مجدداً به منطقه مالاریا خیز، باز می‌گردد ممکن است دچار مالاریای شدیدی بشود.

ایمنی نسبت به مالاریا بر تولید گامتوسیت‌های انگل، نیز تاثیر دارد و در مناطق هولوآندمیک و هیپراآندمیک مالاریا در کودکانی که از مصونیت کمتری برخوردارند تولید گامتوسیت، به نحو واضحی بیشتر می‌باشد. از طرفی تولید گامتوسیت، در بالغین درمان نشده غیرایمن، در حد بالایی قرار دارد و تنها با تماس‌های مکرر و افزایش ایمنی آنها کاهش می‌یابد.

مقاومت اکتسابی در مقابل مالاریا پس از چندین ماه، حاصل می‌شود و ابتدا بر تراکم گامتوسیت‌های خون محیطی و سپس بر تراکم اشکال غیر جنسی انگل، موثر واقع می‌شود و در مناطق هیپراآندمیک، افراد جوان و بزرگسال، اغلب دچار عفونت خفیف بدون علامتی هستند که همراه با مقاومت نسبی در مقابل عفونت مجدد، می‌باشد و به Premunition یا ایمنی نسبی در حضور عفونت، موسوم است.

در مناطقی از آفریقا که انتقال چشمگیری در طول سال، صورت می‌گیرد مثلاً در مناطق هولوآندمیک و هیپراآندمیک مالاریا شیرخواران طی ۳-۶ ماهه اول بعد از تولد، به علت عبور IgG از سد جفتی و انتقال آن به جنین، در مقابل مالاریا مصون هستند. البته این شیرخواران در مقابل عفونت ناشی از مالاریا مصونیت واقعی ندارند ولی تراکم انگل و دوره پارازیتی، در بدنشان کوتاهتر می‌باشد و اینگونه مصونیت، گذرا و کوتاه مدت است و به میزان ایمنی مادر و مقدار آنتی کری که به جنین منتقل می‌شود بستگی دارد. از طرفی کودکان کم سن دچار پارازیتی شدید و تظاهرات بالینی و خیمی می‌گردند و میزان مرگ ناشی از بیماری مخصوصاً در دو سال اول زندگی، در سطح بالایی قرار دارد ولی در کودکان بزرگتری که زنده می‌مانند تماس‌های مکرر بعدی، باعث بروز بیماری خفیف‌تری می‌شود که در طی آن شدت پارازیتی، اندازه طحال و میزان مرگ، کمتر از سنین پایین تر می‌باشد و حتی در سنین دبستان، ممکن است اینگونه کودکان در ۷۵٪ موارد، دچار پارازیتی بدون علامتی بشوند.

در مناطقی که شدت آندمیک بودن بیماری، کمتر است و درجه مصونیت سکنه، کمتر می‌باشد عفونت شدیدی در کلیه گروه‌های سنی و از جمله در بالغین، عارض می‌شود. اهمیت طحال، در مقاومت نسبت به مالاریا خیلی زیاد است و حتی افرادی که قبلاً در مقابل این بیماری، مصون بوده‌اند به دنبال اسپلنکتومی در اثر ابتلاء به مالاریا جان خود را از دست داده‌اند.

تاثیر عوامل ژنتیک بر مالاریا

افرادی که گلبول‌های قرمز آنها فاقد آنتی ژن‌های گروه خونی دافی یعنی Fya و Fyb می‌باشد دچار مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس، نمی‌گردند و مقاومت مورد بحث، مطلق و کامل است زیرا پلاسمودیوم ویواکس، قادر به تهاجم به اینگونه گلبول‌های قرمز نمی‌باشد. ژنوتیپ دافی منفی، بنحو غالبی در سیاهان آفریقایی و آمریکایی، یافت می‌شود و عدم مالاریای ویواکس در آفریقای جنوبی، ناشی از همین واقعیت است. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که انگل‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم، در صورت کاهش فشار اکسیژن، قادر به ادامه حیات خود در گلبول‌های قرمز واجد هموگلوبین SA و SS نمی‌باشند و افراد هتروزیگوت مبتلا به سیکل سل (SA) در مقابل عفونت شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم و بخصوص مالاریای مغزی، مصون هستند و از بیماری سیکل سل کشنده نیز رنج نمی‌برند. تغییرات مولکولی و سلولی در اینگونه گلبول‌های قرمز باعث ایجاد هیپوکسی، داسی شکل شدن گلبول‌های قرمز و نشت پتاسیم و سرانجام، منجر به مرگ انگل می‌گردد.

عواملی نظیر تالاسمی b و a نیز در بروز مالاریا دخالت دارند زیرا هموگلوبین جنینی (HbF) برای رشد و نمو پلاسمودیوم فالسیپاروم، نامناسب است و هموگلوبین F ممکن است فرد را در مقابل مالاریای مغزی، محافظت نماید. ضمناً بعضی از نقایص ژنتیک در آنزیم‌های اریتروسیتی، نظیر کمبود G6PD نیز فرد را در مقابل مالاریای فالسیپاروم شدید، محافظت می‌نماید و ارتباط جغرافیایی شناخته شده‌ای بین مالاریا و الیپتوسیتوز ارثی در گینه جدید، مشاهده شده است. این افراد به میزان کمتری دچار عفونت ناشی از پلاسمودیوم ویواکس و مالاریه می‌شوند و گلبول‌های قرمز آنها در شرایط آزمایشگاهی، در مقابل تهاجم پلاسمودیوم فالسیپاروم، مقاوم هستند.

منابع و مخازن، نحوه انتقال و دوره قابلیت سرایت

گرچه میمون‌هایی که از نظر تکاملی، نزدیک به انسان هستند، ممکن است بتوانند حامل پلاسمودیوم مالاریه باشند ولی در واقع انسان، تنها مخزن مهم مالاریای انسانی، محسوب می‌شود. از طرفی نخستی‌های غیرانسان نیز به طور طبیعی دچار انواع مختلف مالاریای میمون‌ها می‌شوند و انسان هم به صورت تصنعی ممکن است به بعضی از اینگونه انگل‌ها آلوده شود ولی انتقال طبیعی آنها به انسان، بسیار نادر است. بطور کلی پلاسمودیوم‌ها انگل‌های تک‌یاخته‌ای هستند که در خون پرندگان، خزندگان و پستانداران، زندگی می‌نمایند و تکثیر آنها در مرحله غیرجنسی، صورت می‌گیرد. تکثیر غیرجنسی، در بدن مهره داران، به وقوع می‌پیوندد و به مرحله شیزوگونی (Schizogony) موسوم است در حالیکه تکثیر جنسی، در بدن پشه، اتفاق می‌افتد و اسپوروگونی (Sporogony) نامیده می‌شود.

راه‌های انتقال مالاریا به انسان

- ۱) نیش پشه آنوفل
- ۲) انتقال خون آلوده
- ۳) سرسوزن آلوده
- ۴) انتقال داخل رحمی

انتقال داخل، رحمی، پدیده بسیار نادری است و علائم بالینی مالاریای مادرزادی، به فاصله چندین هفته تا چندین ماه بعد از تولد، ظاهر می‌شود.

استفاده از **سرنگ‌های مشترک** در بین افراد معتاد، می‌تواند باعث انتقال مالاریا گردد و در بین سال‌های ۱۹۳۵ و ۱۹۴۰ یک‌صد و بیست مورد مرگ ناشی از مالاریای فالسیپاروم در بین افراد معتادی که از طریق سرسوزن، آلوده شده‌اند در شهر نیویورک، گزارش گردیده و حتی اخیراً چندین همه‌گیری مالاریای ناشی از گونه ویواکس نیز در بین افراد معتاد رخ داده است.

در تمام مدتی که اشکال غیرجنسی انگل، در خون انسان وجود دارند ممکن است به دیگران منتقل شوند و لذا در مالاریای نوع مالاریه، خون فرد مبتلا می‌تواند بیش از چهل سال هم آلوده کننده باشد. البته خون‌هایی که جهت **انتقال خون**، نگهداری می‌شوند تا یک‌ماه بعد نیز آلوده کننده، باقی می‌مانند و از آنجا که بیماری ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم چهره و خیمی به خود می‌گیرد **توصیه شده است از دهنندگان خونی که سابقه سکونت در مناطق آندمیک را ذکر می‌نمایند به مدت سه سال، خون گرفته نشود.**

برخی از ویژگی‌های ناقل










آنوفل‌ها و کولکس‌ها دو دسته مهم از پشه‌های خانواده کولیپسیده هستند و از آنجا که کولکس‌ها نقشی در انتقال مالاریا ندارند لازم است از آنوفل‌ها باز شناخته شوند (شکل ۱). مثلاً **لارو آنوفل**، به صورت موازی با سطح آب و **لارو کولکس**، به صورت مورب قرار می‌گیرد در حالی که طرز قرار گرفتن **پشه آنوفل** در سطح دیوار، یا روی بدن، به هنگام خونخواری به صورت مورب و طرز قرار گرفتن **پشه کولکس**، به صورت موازی می‌باشد.

مالاریای انسان فقط بوسیله پشه آنوفل ماده، منتقل می‌شود. البته فیلاریازیس و برخی از بیماری‌های ویروسی نیز بوسیله همین پشه، قابل انتقال هستند. حدود ۴۰۰ گونه آنوفل، در سراسر جهان، شناخته شده است ولی فقط ۶۷ گونه آن آلوده به اسپوروزوئیت و تنها ۳۰ گونه آن ناقل مهم انگل مالاریا تشخیص داده شده است.

آنوفل‌هایی که برای انتقال سویه‌های خاصی از انگل مالاریا مناسب هستند ممکن است قادر به انتقال سایر سویه‌های انگل نباشند و بنابراین پشه‌هایی که در یک منطقه جغرافیایی، باعث انتقال مالاریا می‌شوند در سایر مناطق، ممکن است فاقد این خاصیت باشند. لازم به ذکر است که در ایران تاکنون ۱۹ گونه آنوفل، تشخیص داده شده است که در هفت نوع از آنها اسپوروزوئیت، در غده بزاقی پشه دیده شده و ناقل مالاریا شناخته شده‌اند این آنوفل‌ها عبارتند از:

A. stephensi A. sacharovi A. superpictus A. fluviatilis A. culicifacies A. d'thali A. maculipenis

تا زمانی که گامتوسیت‌ها در خون انسان وجود داشته باشند باعث آلودگی پشه آنوفل می‌گردند. البته این مدت برحسب گونه و سویه انگل و پاسخ درمانی آن متفاوت می‌باشد به طوری که در بیمارانی که بنحو ناقصی درمان شده و یا اصلاً درمان نشده‌اند در نوع مالاریه تا بیش از سه سال، در نوع ویواکس حدود ۲-۱ سال و در نوع فالسیپاروم حدود یکسال می‌باشد ضمناً پشه آنوفل در تمام طول عمر فعال خود، ممکن است برای انسان، آلوده کننده باقی بماند.

	آنوفل	آیدس	کولکس
تخم			
لارو			
	نحوه قرار گرفتن در سطح آب		
بالغ			
	نحوه استراحت		

شکل ۱ - مقایسه برخی از خصوصیات پشه آنوفل با پشه‌های آیدس و کولکس

پیشگیری اولیه به منظور حفظ افراد سالم

- ۱) تخریب اماکن زادوولد آنوفل‌ها نظیر تخلیه و جاری کردن مرداب‌ها و مانداب‌ها و پر کردن آنها و استفاده از ماهی‌های لاروخور
- ۲) سمپاشی دیواره داخلی اماکن، بوسیله حشره کش‌های ابقایی و سمپاشی شبانه محل زندگی و خواب، بوسیله محلول پیرتروم یا حشره کش‌های دیگر
- ۳) استفاده از پشه بند و توری، در مناطق بومی (مخصوصاً پشه بند آغشته به permethrin)

۴) مالیدن مواد دورکننده حشرات، به قسمت‌های برهنه بدن افرادی که در معرض گزش پشه قرار می‌گیرند. البته موثرترین ماده دورکننده حشره (N,N-diethyltoluamide) است.

۵) از اهداء کنندگان خون باید در مورد سابقه مالاریا سوال شود و در صورتی که تحت پوشش کمپروپوفیلاکسی با داروهای ضد مالاریا بوده یا به مالاریا مبتلا شده‌اند تا سه سال بعد از قطع کمپروپوفیلاکسی یا درمان نباید به منظور انتقال به دیگران از خون آن‌ها استفاده شود.

۶) پیشگیری دارویی (کمپروپوفیلاکسی) مالاریای فالسیپاروم حساس به کلروکین و سایر گونه‌ها (جدول ۱).
پیشگیری دارویی، هرگز از تاثیر کاملی برخوردار نیست و لذا در مناطق آندمیک مالاریا در صورتی که دریافت کنندگان داروهای پیشگیرنده، دچار بیماری تبداری شوند باید بیماری مالاریا نیز در تشخیص افتراقی، مطرح و حتی به طور زودرس و گاهی قبل از اثبات آزمایشگاهی، درمان گردد.

به منظور کمپروپوفیلاکسی افرادی که به مناطق مالاریا خیز، مسافرت می‌نمایند باید از ۲-۱ هفته قبل از عزیمت، تا چهار هفته پس از بازگشت، از داروهای مناسب ضد مالاریا استفاده شود. علت لزوم شروع دارو قبل از رسیدن به منطقه آلوده این است که در عرض یک هفته، غلظت خونی دارو به حد مطلوبی برسد. همچنین در صورتی که کلروکین، تا چهار هفته پس از بازگشت از منطقه آلوده، مصرف شود موجب ریشه کن نمودن اشکال خونی پلاسمودیوم‌های حساس به این دارو خواهد شد.

جدول ۱ - نحوه تجویز کلروکین به منظور کمپروپوفیلاکسی مالاریای حساس به این دارو

سن افراد	نحوه تجویز دارو
در بالغین	هفته‌ای ۳۰۰ میلی گرم (۲ قرص یکجا)
در سنین ۱۶ - ۱۱ سالگی	هفته‌ای ۲۲۵ میلی گرم (۱/۵ قرص یکجا)
در سنین ۱۰ - ۷ سالگی	هفته‌ای ۱۵۰ میلی گرم (۱ قرص یکجا)
در سنین ۶ - ۴ سالگی	هفته‌ای ۷۵ میلی گرم (نصف قرص یکجا)
در سنین کمتر از یکسالگی	هفته‌ای ۳۷/۵ میلی گرم (یک چهارم قرص یکجا)
یا در تمامی سنین به مقدار ۵ میلیگرم / کیلوگرم / حداکثر ۳۰۰ میلیگرم (در هفته)	

کلیه افرادی که به مناطق آلوده به مالاریای ویواکس و اواله، مسافرت نموده و تحت پوشش پیشگیری با کلروکین قرار گرفته‌اند پس از بازگشت از مسافرت، به منظور ریشه کن نمودن اشکال کبدی انگل (هیپنوزوئیت‌ها) و از بین بردن گامتوسیت‌ها بایستی به مدت چهارده روز، تحت پوشش پروفیلاکسی با پریماکین، قرار گیرند. این دارو در بزرگسالان به مقدار ۱۵ میلی گرم (یک قرص) در روز و در کودکان، به مقدار ۰/۳ میلی گرم / کیلوگرم / روز تجویز می‌گردد. باید توجه داشته باشیم که مصرف پریماکین در دوران بارداری و در زمینه نقص آنزیم G6PD ممنوع است و لذا در زمینه نقص آنزیم مزبور، باید از تجویز آن خودداری نموده و منتظر حملات بعدی

بیماری باشیم و هر حمله جدید را مجدداً با کلروکین درمان کنیم و در خانم‌های باردار نیز حتی پس از بازگشت از مسافرت، کمپروویلاکسی باکلروکین را تا پایان دوره حاملگی ادامه داده در آن زمان به تجویز پریماکین، پردازیم. در مورد کمپروویلاکسی **طویل‌المدت** با کلروکین و عوارض چشمی ناشی از آن اقوال مختلفی وجود دارد. به طوری که در بعضی از منابع، بلامانع دانسته شده ولی در برخی از منابع دیگر توصیه شده است در صورتی که مدت اقامت در منطقه آندمیک تا بیش از شش سال به طول انجامد لازم است پس از شش سال به جای کلروکین به مدت یک‌سال از پروگوانیل، استفاده شود.

پیشگیری دارویی در مالاریای فالسیپاروم مقاوم به کلروکین

Mefloquine به مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم / هفته داروی انتخابی است و بالغین غیرایمنی که به مناطق آلوده، مسافرت می‌کنند باید طی دوران اقامت خود از این دارو استفاده نمایند. هرچند داروی مورد بحث ممکن است باعث ایجاد حالت تهوع، سرگیجه و درد شکم بشود ولی در مجموع، داروی قابل تحمل و موثری می‌باشد. تجویز روزانه **Doxycycline** به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم به عنوان جانشین مفلوکین اقدام موثری به حساب می‌آید. زیرا این دارو نیز به خوبی تحمل می‌شود ولی ممکن است باعث ایجاد عوارضی نظیر کاندیدیازیس، اسهال و حساسیت به نور بشود و ضمناً در زنان حامله و کودکان کمتر از ۸ ساله نیز نباید تجویز گردد و از آنجا که داروی پیشگیرنده کاملاً سالمی به منظور پروفیلاکسی مالاریای فالسیپاروم مقاوم به کلروکین در دوره حاملگی وجود ندارد باید خانم‌های بارداری که قصد مسافرت به چنین مناطقی را دارند سفر خود را به تعویق بیندازند. در افرادی که به دلایلی نتوان از مفلوکین یا داکسی‌سیکلین استفاده نمود داروی جانشین، شامل کلروکین هفته‌ای یک‌بار باضافه **Proguanil** به مقدار ۳ میلی‌گرم / کیلوگرم / روزانه (حداکثر ۲۰۰ میلی‌گرم) می‌باشد. ضمناً از ترکیب پریمتامین باضافه **Dapsone** نیز استفاده شده است ولی مقاومت نسبت به این ترکیبات نیز روز به روز افزایش می‌یابد و از این گذشته داپسون ممکن است باعث متهموگلوبینمی، واکنش آلرژیک و در دوزهای بالا آگرانولوسیتوز نیز بشود. یادآور می‌شود که در صورت استفاده از Mefloquine نیازی به مصرف کلروکین بطور همزمان نمی‌باشد.

پروفیلاکسی مالاریا در دوره حاملگی

مالاریا در دوره حاملگی، از شدت بیشتری برخوردار بوده و جان مادر و جنین را تهدید می‌نماید. از طرفی مصرف کلروکین با مقداری که به منظور پروفیلاکسی مالاریا تجویز می‌گردد در این دوره، ممنوعیتی ندارد و لذا می‌توان از این دارو جهت پیشگیری مالاریا استفاده نمود، هرچند مصرف فانسیدار ممنوع می‌باشد. پریماکین نیز در دوره حاملگی، نباید تجویز شود و لذا زنان باردار، حتی پس از بازگشت از مناطق آلوده به مالاریا تا پایان حاملگی، بایستی به مصرف کلروکین، ادامه دهند و پس از زایمان، به مصرف پریماکین پردازند.

پیشگیری از بروز مالاریای ناشی از انتقال خون

طبق آمارهای موجود، بیشترین موارد مالاریای ناشی از انتقال خون در اثر گونه‌های مالاریه و فالسیپاروم،

ایجاد شده است ولی بر اساس بررسی‌های ده ساله ۵۳-۱۳۴۳ که در ایران صورت گرفته است در بین ۷۳٪ از یک‌صد و یازده مورد مالاریای ناشی از انتقال خون، پلاسمودیوم مسئول را گونه مالاریه و در ۲۷٪ موارد، گونه ویواکس تشکیل می‌دهد و توصیه شده است کسانی که سابقه سکونت در مناطق آندمیک مالاریا را ذکر می‌کنند تا سه سال بعد، خون اهداء نکنند.

ضمناً در صورتی که لازم باشد از افراد مشکوک خون گرفته شود بایستی حدود ۴۸ ساعت قبل از اهداء خون، مقدار ۶۰۰ میلی‌گرم (۴ قرص) کلروکین به آنها تجویز گردد و یا همین مقدار کلروکین، حدود ۲۴ ساعت قبل یا بلافاصله بعد از انتقال خون، به گیرندگان خون، تجویز گردد. در صورت امکان نمونه خون اهدائی، قبل از استفاده با یکی از روش‌های سرولوژی مانند IFA آزمایش شود و اگر از نظر وجود پادتن مالاریا مثبت بود مورد استفاده قرار نگیرد.

جدول ۲ - نحوه کمپروپروفیلاکسی مالاریا

نام دارو	مورد استفاده	دوز بزرگسالان
Mefloquine	در مناطقی که مقاومت به کلروکین گزارش شده است	۲۵۰ میلیگرم / دهان / هفته (قرص = ۲۵۰ میلیگرم)
Atovaquone + Proguanil	به عنوان جانشین مفلوکین یا داکسی‌سیکلین	۱۰۰/۲۵۰ میلیگرم / دهان / روز (قرص = ۲۵۰ و قرص = ۱۰۰)
Doxycycline	به عنوان جانشین مفلوکین یا آتوواکان + پروگوانیل	۱۰۰ میلیگرم / دهان / روز (کپسول = ۱۰۰ میلیگرم)
Proguanil همراه با Chloroquine	به عنوان جانشین مفلوکین یا داکسی‌سیکلین	۲۰۰ میلیگرم / دهان / روز ۳۰۰ میلیگرم / دهان / هفته (قرص = ۲۰۰ میلیگرم)
Primaquine	به عنوان پروفیلاکسی یا درمان عود مالاریا	۱۵ میلیگرم / دهان / روز / ۴ روز (قرص = ۱۵ میلیگرم)
Chloroquine	در مناطقی که مالاریای مقاوم گزارش نشده است	۳۰۰ میلیگرم / دهان / هفته (قرص = ۱۵۰ میلیگرم)

پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی بیماران و جلوگیری از بروز عوارض

درمان صحیح مالاریا و پاکسازی بدن از وجود گامتوسیت‌ها و هیپنوزوئیت‌ها نه تنها باعث بهبودی بیمار و جلوگیری از بروز عوارض بیماری می‌شود (پیشگیری سطح دوم) بلکه موجبات قطع زنجیره انتقال عفونت به پشه و نهایتاً به انسان‌های دیگر را نیز فراهم می‌نماید (پیشگیری سطح اول).

پیشگیری ثالثیه، به منظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمینگیر شدن بیمار

با درمان صحیح عوارض مغزی، کلیوی . . . و هماتولوژیک ناشی از مالاریا حاصل می‌شود.

اقداماتی که طی طغیان‌ها و همه‌گیری‌های بیماری باید انجام داد

- تعیین وسعت و طبیعت همه‌گیری
 - مبارزه با حشره بالغ و لارو
 - نامساعد کردن شرایط و محیط تکثیر حشره بالغ و لارو
 - درمان صحیح بیماران
 - استفاده از پشه بند و توری و سایر پوشش‌های محافظ
 - پیشگیری دارویی افراد در معرض خطر
- بدیهی است که طی بروز حوادثی نظیر جنگ و سیل، ممکن است بر میزان بروز بیماری، افزوده گردد و لذا در اینگونه موارد، باید با آمادگی و دقت بیشتری به اقدامات پیشگیرنده پرداخته شود.

منابع

- 1) Mandell, Douglas, Bennett; Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition, 2005.
- 2) Global defense against the infectious diseases threats, Roll back malaria, WHO, 2003, PP. 172-188.
- 3) Hoeprich Paul. D (edit.) Infectious Diseases a Modern Treatise of Infectious Processes, Harper and Row Publishers, 3rd Edition, 1989 .
- 4) Nicholas J. Whit, Joel G. Breman, Malaria and Babesiosis : Diseases caused by red blood cell parasites, in : Kasper, Braunwald, Fauci ... Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, Medical publishing division, New York, 17th edition, 2005, pp. 1218-1233.
- 5) Weatherall, Ledingham, Warrell ; Oxford Textbook of Medicine, Oxford Medical Publications, 3rd ed. 1996 .
- 6) David L. Heymann (edit.): Control of Communicable Diseases Manual, An Official report of the American Public Health Association; 18th edition, 2004, pp. 324-40.
- 7) Manson's Tropical Diseases, 18th ed. 1982 .
- 8) G.T. Strackland (ed.) Malaria; Clinics in Tropical Medicine and Communicable Diseases, Volume 1, Number 1, April 1986 .
- 9) H. M. Gilles : Epidemiology and Control of Tropical Diseases, Clinics in Tropical Medicine and Communicable Diseases, Volume 1, Number 3, December 1986 .
- 10) A.V. MANOUCHEHRY, M. ZAIM AND A.M. EMADI; A REVIEW OF MALARIA IN IRAN JOURNAL OF THE AMERICAN MOSQUITO CONTROL ASSOCIATION 8 : 381 - 385, 1992

- 11) WORLD MALARIA SITUATION IN 1992, WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD WORLD HEALTH ORGANIZATION, N. 42 & 43 & 44, NOVEMBER 1994
- 12) L. J. BRUCE - CHWALT; ESSENTIAL MALARIOLOGY, SECOND EDITION, WILLIAM HEINMANN MEDICAL BOOKS LTD. 1985
- 13) EDRISSIAN GH. H. STATUS OF THE RESPONSE OF PLASMODIUM FALCIPARUM TO CHLOROQUINE IN IRAN; TROPICAL AND GEOGRAPHICAL MEDICINE, 41: 1989
- 14) EDRISSIAN GH. H., AFSHAR A., SAYEDZADEH A. MOHSENI GH. AND SATVAT M.T. ; ASSESSMENT OF THE RESPONSE IN VIVO AND IN VITRO OF P. FALCI- PARUM TO SULPHADOXINE - PYRIMETHAMINE IN THE MALARIOUS AREA OF IRAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGINE, 96 : 237 - 241
- 15) The 50th anniversary of WHO; Weekly Epidemiological Record WHO, 15 May 1998, No, 20 pp 145-152 (نرم افزار گزارشات هفتگی سال ۱۹۹۸، معاونت پژوهشی، سال ۱۳۷۷) .
- 16) World malaria situation in 1994, (part 1) Weekly Epidemiological Record, WHO, 5 September 1997, No, 36 pp 269-276 (نرم افزار گزارشات هفتگی سال ۱۹۹۷، معاونت پژوهشی، سال ۱۳۷۷) .
- 17) World malaria situation in 1994,(part 2) Weekly Epidemiological Record, WHO, 12 September 1997 ,No, 37 pp 277-284(نرم افزار گزارشات هفتگی سال ۱۹۹۷، معاونت پژوهشی، سال ۱۳۷۷) .
- 18) World malaria situation in 1994,(part 3 (Weekly Epidemiological Record, WHO, 19 September 1997, No, 38 pp 285-292 (نرم افزار گزارشات هفتگی سال ۱۹۹۷، معاونت پژوهشی، سال ۱۳۷۷) .
- 19) El Nino and its health impacts: Weekly Epidemiological Record WHO, No. 20, 15 May 1998, pp. 148-152 (نرم افزار گزارشات هفتگی سال ۱۹۹۸، معاونت پژوهشی، سال ۱۳۷۷) .
- ۲۰ - مجله دارو و درمان شماره ۶۹ مهر ماه ۱۳۶۸ به نقل از:
H. M. Gilles, Medicine International, Volume 2, April 1984.
- ۲۱ - ادريسيان، غلامحسين : مالاریای ناشی از انتقال خون، در ایران، مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، سال نهم، شماره ۵ دیماه ۱۳۶۴ .
- ۲۲ - موبدی ایرج، پاتولوژی جغرافیایی، دانشکده بهداشت دانشگاه تهران، سال ۱۳۶۴ .
- ۲۳ - ادريسيان، غلامحسين : داروهای ضد مالاریا، درمان و پیشگیری دارویی مالاریا، مسئله مقاومت دارویی و میزان مقاومت پلاسمودیوم فالسیپاروم، به کلروکین در مناطق مالاریاخیز جنوب شرقی ایران، مجله دارو و درمان / شماره ۶۳ فروردین ۱۳۶۸ .
- ۲۴ - دین پرست، نوید؛ منوچهری، عبدالوهاب : بررسی اکولوژی آنوفل ماکولی بنیس کمپلکس در شمال ایران، اولین کنگره سراسری بیماری‌های انگلی در ایران، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، سال ۱۳۶۹ / بانک اطلاعاتی رایانه‌ای کنگره‌ها، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، ویرایش سوم، سال ۱۳۷۷، صفحات ۳۷۴۰-۳۷۳۸ .