

مقاومت دارویی مالاریا در ایران

دکتر یعقوب حامدی

استادیار، گروه انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره دوم تابستان ۸۵ صفحات ۹۹-۹۳

چکیده

مقدمه: مالاریا مشکل بهداشتی ۴۰٪ جمعیت جهان، حدود ۲/۴ میلیارد نفر محسوب می‌شود. این بیماری در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری واقع در آفریقا، آسیا، آمریکای لاتین و جزایری در جنوب و غرب اقیانوس آرام انتشار دارد. مقاومت دارویی بزرگترین چالش در مبارزه علیه مالاریا است. مقاومت دارویی مالاریا در بسیاری از نقاط جهان گسترش یافته و درمان آنرا بطور فزاینده‌ای مشکل کرده است. هدف این مطالعه مروری، تبیین موقعیت کنونی مقاومت دارویی مالاریا می‌باشد.

کلروکین، با ارزش‌ترین آنتی‌مالاریا در طول نیم قرن گذشته همواره داروی انتخابی مالاریا در کشور بوده است. چراکه بخوبی جذب و تحمل می‌شود و قیمت آن نیز ارزان است. اما حدود ۲۰ سال قبل اولین گزارش مقاومت دارویی پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به کلروکین توسط ادیسیان منتشر گردید. متعاقباً پشه‌های آنوفل، انگل‌های مقاوم به دارو را در سراسر مناطق مالاریا خیز منتقل کردند. در نتیجه شدت و شیوع مقاومت به تدریج شروع به افزایش یافت.

مطالعه اخیر نشان داده است که حساسیت پلاسمودیوم ویواکس به کلروکین نیز در حال کاهش است. بررسی‌های علمی وجود چندین ژن جهش یافته که مسئول ایجاد مقاومت انگل پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به کلروکین و ترکیب سولفادوکسین - پیریمتامین می‌باشد، را نشان داده است. بکارگیری اطلاعات ژنتیکی در مقایسه با روشهای سنتی تشخیص مقاومت، برای تشخیص سریع کانونهای مقاومت و پایش‌های بعدی مقاومت دارویی به عنوان یک ابزار مهم اپیدمیولوژیک محسوب می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری: آموزش برای پیشگیری از مالاریا شدیداً ضروری است. مناسب است تحقیقات کافی در مالاریا و درمان آن انجام گیرد. ضروری است مونوتراپی مالاریا غیراخلاقی تلقی شود و ترکیبی از دو دارو با اثرات دارویی مستقل از هم، جایگزین درمان رایج گردد. گرچه اخیراً ترکیب دارویی کلروکین و فنسیدار به عنوان خط اول درمان مالاریای فالسیپاروم معرفی شده است، لکن تجربه سایر کشورها نشان داده که این ترکیب مناسبی نیست. پیشنهاد می‌شود داروی خط اول کنونی به آنتی‌مالاریای جدید، یعنی آرتسونات تغییر یابد. این دارو نه تنها به دلیل اثرات درمانی خوب به سرعت علائم بالینی را برطرف می‌کند، بلکه مانع شکست‌های درمانی نیز می‌گردد. علاوه بر این میزان حاملین گامتوسیت نیز کاهش می‌یابد.

کلیدواژه‌ها: مالاریا - مقاومت دارویی - ایران

نویسنده مسئول:

دکتر یعقوب حامدی

گروه انگل شناسی - دانشکده

پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی

هرمزگان

بندرعباس - ایران

تلفن: +۹۸ ۷۶۱ ۳۳۴۳۷۴

پست الکترونیکی:

yhamedi@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۳/۱۲/۳ اصلاح نهایی: ۸۴/۱۰/۲۴ پذیرش مقاله: ۸۵/۲/۶

مقدمه:

انگل‌های مالاریا یکی از چالش‌هایی است که استراتژی کنترل مالاریا با آن مواجه است (۱). مالاریا در ۹۰ کشور جهان انتشار دارد و حدود ۴۰٪ جمعیت دنیا در مناطقی

مالاریا هنوز به عنوان یکی از مشکلات بهداشتی کشور محسوب می‌شود. امروزه مقاومت دارویی

ارائه پیشنهاداتی در خصوص تجدیدنظر در شیوه درمانی مالاریا در ایران می باشد.

روش جستجو:

برای این مقاله مروری منابع موجود در Pub Med تا پایان بهمن ۱۳۸۴ با کلمات کلیدی: پلاسمودیوم فالسیپاروم، ویواکس، مالاریا، مقاومت دارویی، ایران جستجو و جمع آوری گردید.

عوامل اتیولوژیک مالاریا:

چهار گونه مختلف پلاسمودیوم- تک یاخته درون سلولی اجباری متعلق به شاخه اپی کمپلکس- در انسان بیماری مالاریا را ایجاد می کنند که عبارتند از: پلاسمودیوم فالسیپاروم، پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم اوال. عوامل مذکور از نظر انتشار جغرافیایی، اشکال میکروسکوپی، تظاهرات بالینی، توانایی ایجاد مالاریای بدخیم یا توانایی ایجاد عود و حساسیت نسبت به داروهای مختلف آنتی مالاریا با یکدیگر متفاوتند.

ترکیبات آنتی مالاریا:

آمینوکلینولین: کلروکین مشهورترین ترکیب این گروه است که بر روی مراحل خونی هر چهار نوع پلاسمودیوم های انسانی مؤثر است. متأسفانه از سال ۱۹۵۹ مقاومت پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به این ترکیب با ارزش از تایلند گزارش شد و بتدریج گسترش یافت، بطوریکه به جز اندک مناطقی، سایر نقاط جهان را فرا گرفته است. پریماکین از دسته داروهای آمینوکلینولین-۸ بشمار می رود که به عنوان تنها داروی موجود برای از بین بردن اشکال کبدی انگل پلاسمودیوم ویواکس بکار می رود. به منظور پیشگیری از همولیز به هر صورت قبل از تجویز این دارو اطلاع دقیق از موقعیت سطح آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز ضروری است (۵).

از جهان زندگی می کنند که خطر انتقال مالاریا وجود دارد (۲). ابتلا سالیانه ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلیون نفر به مالاریا آنرا به یکی از مهمترین بیماریهای عفونی تبدیل کرده است. در ایران ۲ استان جنوب شرقی شامل سیستان و بلوچستان، هرمزگان و همچنین مناطق گرمسیری جنوب کرمان جزو مناطق اندمیک محسوب می شوند. البته در دو دهه اخیر و بعد از فروپاشی شوروی سابق، مناطق مرزی شمال غرب ایران به دلیل همسایگی با جمهوری های ارمنستان و آذربایجان و فقدان برنامه های منظم کنترل مالاریا در آن کشورها همواره به عنوان کانون مالاریای ویواکس مطرح بوده است. به هر حال مجموع جمعیت در مناطق مالاریا خیز جنوب شرق ایران حدود ۶٪ جمعیت کشور بوده در حالیکه بیشتر از ۷۵٪ موارد انتقال مالاریا در همین مناطق روی می دهد (۳).

در دو دهه گذشته به دلیل جنگ داخلی در کشور افغانستان و فقدان برنامه منظم کنترل مالاریا سالیانه ۲ تا ۳ میلیون مورد مالاریا در آن کشور روی میداد (۴) و به دلیل رفت و آمدهای غیرقانونی افغانه از مرزهای جنوبی شرقی کشور تعداد بسیار زیادی مالاریای وارده (imported malaria) در کشور گزارش می شد. خوشبختانه با شروع مجدد برنامه های کنترل مالاریا در افغانستان و با بازگشت داوطلبانه مهاجرین افغان از سال ۲۰۰۰ موارد مالاریا وارده روند کاهشی قابل ملاحظه ای داشته است. در ایران موارد مالاریا در سالهای اخیر روند نزولی داشته است بطوریکه از ۹۶۳۴۰ مورد در سال ۱۳۷۱ به ۱۳۸۲۱ در سال ۱۳۸۴ رسیده است. اعتقاد بر اینست که روند کاهشی موارد مالاریا نه تنها به دلیل اجرای صحیح برنامه های مدون کنترل مالاریا و توسعه اقتصادی - اجتماعی در مناطق مالاریا خیز می باشد بلکه خشکسالی بی سابقه در یک دهه گذشته و بازگشت مهاجرین افغانه نیز از عوامل مهم و تأثیرگذار در بحث کاهش موارد بوده است.

هدف از این مقاله مروری، تبیین موقعیت کنونی مقاومت دارویی، تحقیقات اخیر در این زمینه و همچنین

کینین و ترکیبات وابسته:

کینین و ایزومر آن کینیدین به عنوان آخرین حربه برای درمان مالاریا بویژه مالاریای بدخیم بکار می‌رود. کلروکین از مشتقات کینین بوده که در سال ۱۹۳۴ سنتز گردید و از آن هنگام تا همین اواخر به عنوان انتخاب اول مورد استفاده قرار گرفته است. متأسفانه به دلیل بروز مقاومت انگل در مقابل این داروی بسیار با ارزش، دیگر کاربرد کمتری دارد. آمودیاکین و فلوکین نیز از مشتقات کینین محسوب می‌شوند.

ترکیبات دارویی آنتی فولات:

از این گروه می‌توان به ترکیبات ممانعت‌کننده دی‌هیدروفولات ردوکتاز (پروگوانیل، پریمتامین و تری‌متوپریم) و ترکیبات ممانعت‌کننده دی‌هیدروپترات‌ردوکتاز مانند سولفانامیدها (دایسون، سولفالن، سولفامتوکسازول و سولفادیازین) اشاره کرد. این ترکیبات کلاً در مسیر بیوسنتز فولات ممانعت ایجاد می‌کنند. با وجودی که هر کدام از این ترکیبات را می‌توان به تنهایی بکار برد ولی به دلیل بروز مقاومت لازم است ترکیبی از دو گروه بکار رود. در اینصورت حتی اثرات دارویی یکدیگر نیز تقویت می‌شود.

امروزه ترکیباتی چون سولفادوکسین-پریمتامین (فنسیدار)، سولفالن-پریمتامین (متاکفلین) و سولفامتوکسازول - تری‌متوپریم (کوتریموکسازول) به صورت تجاری در بازار وجود دارد. ترکیب جدیدی از آنتی فولات در آفریقا در حال بررسی است؛ این دارو ترکیبی است از کلروپروگوانیل و دایسون به نام لاپ-دا، اثرات سینرژیک بسیار مؤثری داشته است و محققین در حال ادامه بررسی اثرات درمانی آن می‌باشند.

آنتی بیوتیک‌ها:

تتراسیکلین و مشتقات آن مثل داکسی‌سیکلین نیز دارای اثرات آنتی‌مالاریا بوده که بعنوان درمان و

پیشگیری بکار می‌روند. در مناطقی از جهان که کینین کم اثر شده به منظور بهبود بخشیدن اثر درمانی تتراسیکلین را به همراه کینین تجویز می‌کنند.

آرتمیزینین (artemisinin):

یکی از ترکیبات آنتی مالاریا است که از گیاه آرتمیزیا آنوا استخراج می‌شود. این ترکیب از ۲۰۰۰ سال پیش در چین به عنوان داروی تب بر استفاده می‌شده است. کاربرد این دارو در دو دهه قبل برای درمان مالاریای فالسیپاروم و مالاریای ویواکس استفاده شده که نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای نیز داشته است، بطوریکه سریعتر از کلروکین موجب حذف انگل از گردش خون بیمار می‌گردد و تب نیز در زمان کوتاه تری بر طرف می‌گردد (۶).

سایر آنتی مالاریاها:

هالوفنترین، اتوواکینون، پایروناریدین و لامفانترینیل نیز از ترکیبات جدید آنتی‌مالاریا به شمار می‌روند.

تعریف مقاومت:

مقاومت دارویی در مالاریا عبارتست از: توانایی سویه‌ای از انگل که علیرغم تجویز و جذب دارو در دوزهای مساوی یا بیشتر از مقادیر توصیه شده بتواند به بقاء خود ادامه داده یا حتی تکثیر نیز بنماید. این تعریف بعداً به صورت زیر تصحیح گردید:

«ضروری است که دارو برای مدت زمان مورد نیاز برای اثربخشی در دسترس انگل یا گلبول قرمز قرار گرفته باشد» (۷).

طبق تعریف فوق برای تعیین مقاومت دارویی در یک بیمار مبتلا به مالاریا که دارو دریافت کرده است صرفاً وجود انگل در خون پس از درمان دلیل مقاومت نمی‌باشد، بلکه لازم است بطور همزمان غلظت‌های کافی از دارو در خون و متابولیت‌های آنرا به کمک آزمایشات دقیقی چون HPLC اندازه‌گیری و ردیابی کرد. بنابراین گرچه مقاومت درمانی می‌تواند منجر به شکست درمانی

شهابی گزارش شد (۸). ادریسیان و همکاران در ادامه مطالعات خود از سال ۱۹۸۴ تا ۱۹۸۸ مجدداً موارد متعددی از مالاریای فالسیپاروم مقاوم به کلروکین را مشاهده و منتشر کردند (۹)، البته اغلب موارد مقاوم در بین مهاجرین افغان و پاکستانی مشاهده گردیده بود. در این گزارش به اهمیت مهاجرت افراد مبتلا به مالاریا در توسعه، گسترش و برقراری پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم به کلروکین در مناطق مالاریاخیز ایران اشاره است. بررسی‌های تیم تحقیقاتی دکتر ادریسیان در خصوص پایش حساسیت انگل پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به کلروکین که در سال ۱۹۹۰ انجام یافت، نتایج قبلی را تأیید می‌کرد، در حقیقت از بیماران تحت بررسی مبتلا به مالاریای فالسیپاروم ۴۳ مورد مقاوم به کلروکین مشاهده گردید (۱۰). مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ توسط حامدی و همکاران برای تعیین سطح حساسیت پلاسمودیوم ویواکس نسبت به کلروکین در استان هرمزگان انجام یافت؛ نتایج این بررسی نشان داد که حساسیت این انگل نیز نسبت به این داروی با ارزش کاهش یافته است علاوه بر این چندین مورد نیز تولرانس انگل مشاهده گردید. گرچه هنوز در ایران شکست درمانی مالاریای ویواکس بطور بالینی آنچنان شایع و آشکار نشده است ولی مطالعات آزمایشگاهی و کشت انگل ویواکس در حضور غلظت‌های مختلف داروی کلروکین حاکی از کاهش نسبی حساسیت انگل می‌باشد (۱۱).

مطالعه دیگری نیز توسط حامدی در کشور تایلند انجام گردیده است. در تایلند به دلیل استفاده وسیع از کلروکین برای درمان مالاریا، حساسیت انگل ویواکس ۴ برابر نسبت به بیست سال قبل کاهش یافته است. بطوری که IC₉₀ در سال ۱۹۸۳ برابر با ۲۵۵ نانوگرم در هر میلی‌لیتر تعیین گردیده بود. همین شاخص در سال ۲۰۰۳ به ۱۲۱۷ نانوگرم در هر میلی‌لیتر افزایش یافته است. به عبارت دیگر حساسیت انگل نسبت به دارو به شدت کاهش داشته است (۱۲).

کاهش قابل ملاحظه حساسیت انگل پلاسمودیوم ویواکس نسبت به کلروکین زنگ خطری برای مسئولین

گردد ولی تمامی شکست‌ها را نمی‌توان به مقاومت دارویی نسبت داد به دلیل اینکه عوامل بسیاری می‌توانند موجب شکست درمانی شوند. بطور مثال: دوز غیرصحیح دارو، عدم رعایت طول درمان، کیفیت پایین دارو، جذب ناکافی دارو، استفراغ بیماران پس از دریافت دارو و غیره.

روشهای تعیین مقاومت دارویی:

بطور کلی چهار روش اصلی برای تعیین مقاومت دارویی وجود دارد که عبارتند از: روش *In vivo*، روش *In vitro*، مطالعات در حیوانات مدل و روشهای مولکولی.

روش *in vivo*: در این روش گروهی از افراد مبتلا به مالاریا را بصورت استاندارد درمان کرده و سپس پاسخ‌های کلینیکی و پارازیتولوژیک بیمار تا چهار هفته پیگیری می‌شود.

روش *in vitro*: در این روش از بیمار مبتلا به مالاریا خون گرفته و انگل را در خارج از بدن و در حضور غلظت‌های مختلف دارویی به مدت ۳۰-۲۴ ساعت کشت داده، سپس میزان رشد و تکامل انگل سنجیده می‌شود.

حیوانات مدل: این روش نیز شبیه به *in vivo* است ولی از یک حیوان مدل استفاده می‌شود.

روشهای مولکولی: نظر به اینکه مقاومت دارویی در نتیجه موتاسیون‌هایی است که در ژنوم روی میدهد لذا با استفاده از تکنیک ملکولی PCR و تعیین سکانس DNA می‌توان موتاسیون‌های مسئول مقاومت در مقابل دارو را ردیابی کرد.

موقعیت کنونی مقاومت دارویی در ایران:

تا بحال تنها مقاومت پلاسمودیوم های فالسیپاروم و ویواکس به داروهای آنتی مالاریا مشاهده شده است. مقاومت پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به انواع آنتی‌مالاریاها از نقاط مختلف جهان گزارش شده است، در حالی که مقاومت پلاسمودیوم ویواکس نسبت به کلروکین تنها در برخی کشورها دیده شده است. برای اولین بار مقاومت دارویی پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به کلروکین از ایران در سال ۱۹۸۳ توسط ادریسیان و

بحث و نتیجه‌گیری:

حسیاست انگل‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم و یواکس نسبت به کلروکین کاهش یافته است. ظهور مقاومت دارویی و گسترش آن در مناطق مالاریا خیز کشور کنترل، درمان و مدیریت مالاریا خصوصاً مالاریای فالسیپاروم را با چالش جدی روبرو می‌کند. در حال حاضر واکنش مؤثری بر علیه مالاریا وجود ندارد و درمان مالاریا صرفاً متکی بر استفاده از دارو است (۱۵). گرچه موارد مالاریا از یک دهه قبل تاکنون همواره روند نزولی داشته است و در سالهای اخیر به کمترین میزان رسیده است. با این وجود با پایان یافتن یک دهه خشکسالی و شروع بارندگی‌ها در جنوب کشور، افزایش جمعیت پشه‌های ناقل و کاهش سیستم ایمنی ساکنین بومی به دلیل انتقال اندک بیماری، احتمال بروز اپیدمی دور از انتظار نیست. اعتقاد بر این است که مونوتراپی در مالاریا غیراخلاقی تلقی گردد (۱۶) و به منظور پیشگیری از بروز ظهور مجدد یا مقاومت، دو دارو با مکانیسم اثر مستقل از یکدیگر بکار گرفته شود. در تبعیت از همین اعتقاد وزارت بهداشت، اخیراً ترکیب کلروکین و فنسیدار را به عنوان خط اول درمان مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه معرفی کرده است (۱۷). البته در این روش درمانی برای حذف گامتوسیت‌های موجود در خون بیمار ضروری است که در بالغین سه قرص پیرماکین فسفات نیز تجویز گردد. آیا این روش درمانی را بیماران به سادگی می‌پذیرند، مقبولیت این داروها چقدر خواهد بود؟ از سوی دیگر نظر به اینکه فرکانس کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات د هیدروژناز در منطقه بالاست، تجویز پیرماکین به سادگی امکان‌پذیر نیست. علاوه بر این تجویز سایر کشورها نشان داده که چنین ترکیبی در درمان مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه در کودکان زیر ۵ سال با موفقیت همراه نبوده و معادل ۷/۲٪ با شکست درمانی مواجه شده است (۱۸). همچنین وزارت بهداشت ترکیب آرتسونات و فنسیدار را به عنوان خط دوم پیشنهاد کرده است که بسیاری از محققین همین ترکیب را (آرتسونات و فنسیدار) را توصیه می‌کنند (۱۹،۲۰). گرچه هزینه درمان یک بیمار مالاریایی

بهداشتی و تصمیم‌گیرندگان در سطح وزارت بود. بطوری که طی جلسه کمیته درمان مالاریای تایلند استراتژی درمان مالاریای و یواکس مورد تجدیدنظر قرار گرفت و آرتسونات یکی از مشتقات آرتیمیزینین برای درمان مالاریای و یواکس مورد توافق قرار گرفت. نتایج حاصل از درمان مالاریای و یواکس و فالسیپاروم با آرتسونات بسیار امیدوارکننده بوده است (۶). بطوری که زمان حذف انگل از خون (Parasite Clearance Time, PCT) بیماری‌رانی که با آرتسونات درمان شده بودند، در مقایسه با بیماری‌رانی که با کلروکین درمان می‌شدند، بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر بود. علاوه بر این زمان برطرف شدن تب (Fever Clearance Time, FCT) نیز کاهش یافته بود. در واقع علائم بالینی بیماران نیز سریعتر برطرف می‌شد. با توجه به مجموع مزایای آرتسونات در درمان مالاریا، این فرآورده گیاهی هم‌اکنون انتخاب اول درمان مالاریا در بسیاری از نقاط جهان می‌باشد.

در ایران تعدادی مطالعه نیز به منظور تعیین اساس مولکولی مقاومت انجام یافته است؛ ذاکری شیوع بالای موتاسیون در ژنهای دی‌هیدروفولات ردوکتاز در کدون‌های ۱۰۸ و ۵۹ در ایزوله‌های سیستان و بلوچستان را مورد تأیید قرار داده است (۱۲). موتاسیون در ژنهای دی‌هیدروفولات ردوکتاز و دی‌هیدروپترات سینتاز در مقاومت پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبت به داروهای آنتی‌فولات مثل سولفادوکسین - پیریمتامین همراه است. اسکندریان وجود این ژنهای کلیدی را در تعدادی از ایزوله‌های استان هرمزگان گزارش کرده است (۱۴).

جعفری و همکاران در ادامه بررسی اساسی مولکولی، ۵۰ ایزوله پلاسمودیوم فالسیپاروم از جنوب کشور را از نظر وجود ژنهای dhfr، dhps، Pfert، dhfr مورد بررسی قرار داده‌اند. لازم به ذکر است که ژن Pfert در مقاومت انگل به کلروکین دیده می‌شود. نتایج این مطالعه نشان داد که تمامی ۵۰ ایزوله یک ژن موتاسیون dhfr را ارائه کرده‌اند و ۳۲ ایزوله در موتاسیون و تنها ۷ ایزوله سه ژن موتاسیون را داشتند.

موضوعی که در بسیاری از کشورهای مالاریاخیز تجربه شده است؛ در کشور اتیوپی به دنبال پیدایش مقاومت نسبت به کلروکین خط اول درمان به فنسیدار تغییر یافت. فنسیدار برای اولین بار در آن کشور به عنوان آنتی‌مالاریا مورد استفاده قرار می‌گرفت همانطوری که پیش‌بینی می‌شد، در عرض مدت کوتاهی مقاومت انگل گزارش گردید؛ بررسی‌های انجام گرفته شکست درمانی مالاریای فالسیپاروم با فنسیدار را تا ۳۲٪ گزارش نمودند (۲۱).

با ترکیب اخیر ۱۰ برابر ترکیب کلروکین + فنسیدار می‌باشد، ولی از آنجایی که آرتسونات بر گامتوسیت‌های فالسیپاروم نیز مؤثر است، لذا با نابودی گامتوسیت‌ها، حاملین گامتوسیت در جامعه کاهش یافته لذا انتقال بیماری به شدت کاهش خواهد یافت.

در درمان مالاریا با ترکیبی از دو یا سه دارو مسئله کاهش حساسیت انگل به دارو نیز منتفی است. اگر روند کنونی مالاریا در جهان به همین صورت ادامه داشته باشد، برای پیدایش مقاومت انگل فالسیپاروم بطور همزمان در مقابل دو داروی فوق‌لااقل ۱۰۰ سال زمان نیاز است. محاسبه آن نیز بسیار ساده است در حالی که در مونوتراپی مالاریا در مدت زمانی کوتاهی حدود ۸-۷ سال بر اثر جهش ژنتیکی انگل می‌تواند نسبت به یک دارو مقاوم شود (۱۷).

References

منابع

1. Favere EM, Barnish G, Yamokgul P, Rooney W. Sensitivity in-vitro of plasmodium falciparum to three currently used antimalaria drugs on the western border of Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93:180-184.
2. World Health Organization. World malaria situation in 1993, part 1. *Wkly Epidemiolo Rec.* 1996;71:17-22.
3. Beljaev AE. The malaria situation in the WHO eastern Mediterranean region. *Med Parazitol (Mosk).* 2000;2:12-15.
4. Dost AG, Mushim M. Malaria in Afghanistan. *Med Parazitol (Mosk).* 2001;(1):42-43.
5. Shanks GD, Edstein MD. Modern malaria chemoprophylaxis. *Drugs.* 2005;65:2091-2110.
6. Hamed Y, Safa O, Zare S, Tan-Ariya P, Kojima S, Looareesuwan S. Therapeutic efficacy of artesunate in plasmodium vivax malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004;35:570-574.
7. Bruce-Chwatt LJ, Black RH, Canfield CJ. Chemotherapy of malaria, Geneva, World Health Organization, 1986.
8. Edrissian GH, Shahabi S. Preliminary study of the response of plasmodium falciparum to chloroquine in Sistan and Baluchestan province of Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1985;79:563-564.
9. Edrissian GH. Status of the response of plasmodium falciparum to chloroquine and mefloquine in Iran. *Trop Geogr Med.* 1989;41:297-303.
10. Edrissian GH, Afshar A, Sayedzadeh A, Mohsseni G, Satvat MT. Assessment of the response in vivo of plasmodium falciparum to sulphadoxine-pyremethamine in the malarious areas of Iran. *J Trop Med Hyg.* 1993;96:237-240.
11. Hamed Y, Nateghpour M, Tan-ariya P, Tiensuwan M, Silashamroon U, Looareesuwan S. Plasmodium vivax malaria in Southeast Iran in 1999-2001: Establishing the response to chloroquine in vitro and in vivo. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:512-518.

12. Hamed Y, Nateghpour M, Soothonsata B. et al. Monitoring of plasmodium vivax sensitivity to chloriquine in vitro in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97:435-437.
13. Zakeri S, Gill JP, Bereckzy S, Djadid ND, Bjorkman A. High prevalence of double plasmodium falciparum dhfr mutations at codons 108 and 59 in the Sistan-Baluchestan province, Iran. *J Infect Dis.* 2003;187:1828-1829.
14. Eskandarian AA, Keshavarz H, Basco LK, Mahboudi F. Do mutations in plasmodium falciparum dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase confer resistance to sulfadoxine-pyrimethamine in Iran? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96:96-98.
15. Bray PG, Ward SA, O'Neill PM. Quinolines and artemisinin: chemistry, Biology and history. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;295:3-38.
16. White NJ, Nosten F, Looaresuwan S, Watkins WM, Marsh K, Snow RW. Averting a malaria disaster. *Lancet.* 1999;353:1965-1967.
17. Malaria Division. National malaria treatment Guideline. Ministry of Health and medical education. 2004.
18. Menard D, Majid N, Manirakiza A, Djalle D, Koula MR, Talarmin A. Efficacy of chloroquine, amodiaquine. Sulfadoxine-pyrimethamine, chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine combination, and amodiaquine-sulfadoxine-pyrimethamine combination in central African children with noncomplicated malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:581-584.
19. Staedke SG, Mpimbaza A, Kanya MR, Nzaruvara BK, Dorsey G, Rosenthal PJ. Related combination treatments for uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda: randomized clinical trial. *Lancet.* 2004;364:1950-1957.
20. Obonyo CO, Ochieng F, Taylor WR, Ochola SA. Mugitu K, Olliaro P.ter, Kuile F, Oloo AJ. Artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated malaria in Kenyan children: a randomized, double blind, placebo-control trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97:585-591.
21. Kassa M, Sileshi M, Mohammed H, Taye G, Ashfaw M. Development of resistance by falciparum to sulfadoxine/pyrimethamine in Amhara region. Northwestern Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2005;43:181-187.