

ایمونولوژی سیفیلیس:

دکتر نریسان مصفا

مختصری دربارهٔ عامل بیماری:

این عامل در دسته باکتریهای
(gram Intermediate)

می باشد و دارای یک لایه خارجی بی شکل یا (Amor-
phose) می باشد که از ترکیب موکوپلی ساکارید تشکیل شده
است. سپس غشاء سیتوپلاسمیک قرار دارد که در داخل به
لایه Electronence می چسبد. به دلیل عدم اطلاعات
کافی دربارهٔ ترکیبات شیمیایی ساختمان این اسپیروکت،
هنوز محیط کشت موفقیت آمیزی برای آن وجود ندارد با
این حال این اسپیروکت میتواند تا مدتی ویرولانیت باقی
بماند و بقاء خود را حفظ کند و حتی درجاتی از تکثیر
(Replication) و تولید مثل را نیز نشان دهد.

بهر صورت بهترین نوع متابولیسم آن برای داشتن

مناسب ترین motility، رشد در محیط Obligate

Omerobie یا بی هوازی اختیاری می باشد. از طرفی دیگر

به دلیل عدم رشد در محیط های خارج از بدن

(In Vitro)، بررسیهای لازم در مورد این اسپیروکت به

دشواری صورت میگیرد. نکته قابل ذکر در اینجا تفاوت این

اسپیروکت با دیگر تریپونم ها منجمله تریپونم پروتئوسوس

T. Protenues عامل بیماری Your و تریپونم کاراتئوسوم

T. Carateum عامل بیماری Pinta میباشد این اختلاف

فقط در عفونت زائی و علائم ظاهری ناشی از این اسپیروکت

تریپونم پالیدوم که عامل مولد بیماری سیفیلیس
است، اسپیروکت غیر قابل کشت، متحرک و دارای قدرت
عفونت زائی بالائی است. این اسپیروکت، بصورت یک
پاتوژن داخل سلولی عمل می نماید. ارگانسیم در محیط خارج
از بدن (In Vitro) به پذیرنده های موجود بر روی سلولهای
میزبان حمله ور شده و از انتهای مخروطی شکل خود به آن
می چسبد. در این حالت همچنان تحرک خود را حفظ میکند.
تریپونم پالیدوم بیش از حد به حرارت و خشکی
حساس است. بنابراین انتقال مستقیم توسط تماس نزدیک
ترجیحا "در حضور رطوبت، برای بقاء این اسپیروکت اساسی
است. بنابراین تماس جنسی، فرم ایده آل آن برای انتقال
بیماری سیفیلیس می باشد.

لازم به توضیح است که بیماری سیفیلیس بطور طبیعی تنها
در انسان به وقوع می پیوندد.

حرکت این اسپیروکت توسط فلاژل یا (Axial

febrile) صورت میگیرد، بطوریکه به آن حالت موجی شکل

یا (Wave Like) می بخشد.

فلاژل به تعداد ۳ عدد مابین سه غلاف قرار دارد

که از محوطهٔ باشارژ الکتریکی منفی یا (Electron

dence areas) که نزدیک هریک از دو انتهای ارگانسیم است،

منشاء میگیرد و خارج میگردد.

بیماریهای اتوایمیدن مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک و یا در افراد دیابتیک و غیره، وجود آنتی بادیهای واسرن یعنی آنتی بادی ضد کاربویلیپین به اثبات رسیده بطوریکه این افراد در اکثر موارد بخصوص قبل از درمان دارای تست های VDRL و واسرن مثبت میباشند. در جریان ابتلا به این بیماری های عفونی و مزمن است که آنتی ژن واسرن بدنبال تغییرات ناشی از تخریب نسجی در اختیار سیستم ایمنی بدن قرار میگیرد.

از طرفی Mathews و همکارانش در بررسیهای خود در مورد ترکیب لیپیدی تریونم پالیدوم، ثابت نموده اند که ۱۳/۲٪ از ترکیبات ساختمانی لیپیدی این اسپیروکت همان فسفولیپید یا کاردیولیپین می باشد. میتوان چنین اظهار داشت که از آنجایی که کار دیولیبین یک هاپتن می باشد و باید به یک کاریر یا حامل مناسب بچسبند تا دارای خواص آنتی ژنیک گردد و از طرفی تریونم های قابل کشت برای رشد و ادامه حیات نیاز به مقدار زیادی لیپید در محیط رشد خود دارند، این امکان وجود دارد که تریونم های پاتوژن، فسفولیپید فوق را از محیط میزبان، دریافت داشته و در حقیقت Incorporate می نماید و جزء ساختمان خود می نماید، در اینجا سلول میکروبیان بمنزله یک کاریر مناسب در ایجاد خواص آنتی ژنیک آن ایفای نقش می نماید.

هاست و از نظر شکل ظاهری تفاوت قابل ملاحظه ای وجود ندارد.

ترکیبات آنتی ژنیک:

بر حسب نوع و منشأ هر یک از آنتی ژنهایی که در اثر بیماری سیفلیس و در جریان مراحل مختلف عفونت ناشی از تریونم پالیدوم، در اختیار سیستم ایمنی بدن قرار میگیرد، آنها را به دو دسته: آنتی ژنهای تریونمال یا آنتی ژنهای اختصاصی و آنتی ژنهای غیر تریونمال یا آنتی ژنهای غیر اختصاصی تقسیم بندی میکنند.

تریونم پالیدوم مجموعه ای از انواع مختلف شاخص های آنتی ژنیک است که بسیاری از آنها شناخته می باشد. اینکه آیا آنتی بادی های موجود در بدن بیمار که بوسیله آزمایشهای VDRL و یا FTA-ABS قابل بررسی می شوند، بر علیه یک شاخص ایجاد میشود و یا بر علیه تمام شاخص های آنتی ژنیک تریونم پالیدوم. رل شاخص ها در ایجاد مقاومت بیماری هنوز ناشناخته است و این نشان دهنده اینست که در جریان بیماری شاخص های ایمونوژن در اختیار بدن قرار نمیگیرد.

حال به بررسی در مورد انواع این شاخص ها می پردازیم:

۱- آنتی ژن های غیر تریونمال یا غیر اختصاصی:

کاردیولیپین یا آنتی ژن واسرن که در جریان آزمایش واسرن و VDRL مورد استفاده قرار میگیرد و بنام کاشف آن واسرن نامیده گردید فسفولیپیدی است بنام دی فسفاتیدیل گلیسرول. منشأ آن از کبد آلوده جنینهای سیفلیسی میباشد و از طرفی از بافتهای سالم منجمله کبد و یا قلب گوساله نیز قابل جدا کردن میباشد. این نکته جای سوال دارد که آنتی ژن واسرن جزئی از پیکر تریونم می باشد یا از بافت میزبان در طول مراحل و فعالیت بیماری زائی و تخریب نسجی تریونم در بدن ایجاد میشود. تولید آنتی بادیهای واسرن یا آنتی بادی های رآژنیک (جدا از Ige که به آن آنتی بادی رآژنیک میگویند) در جریان بسیاری از بیماریهای مزمن و عفونی دیگر موجد این نظریه است که کاردیولیپین از بافتهای میزبان حاصل میگردد. مثلا " در سایر بیماریها مزمن عفونی مانند سل، جذام و یا

۲- آنتی ژن های تریونمال یا اختصاصی:

پاره ای از این آنتی ژنها در تمامی گونه های اسپیروکت قرار دارند و پاره ای دیگر از آنها فقط در چند گونه اسپیروکت وجود دارند. اینها پروتئین های ماکرو مولکول می باشند که به RNA داخل باکتری الحاق شده و در بسیاری از تریونم ها منجمله تریونم رایتر وجود دارند. و وجود واکنش متقاطع سرولوژیک با سایر تریونم ها بهمین دلیل است.

یکی دیگر از ترکیبات آنتی ژنیک موجود در خارجی ترین لایه تریونم ترکیب موکولی ساکاریدی است: (MPS) این ترکیب نیز به پروتئینهای میزبان چسبیده و در اثر تغییرات ناشی از آن در ترکیبات ساختمانی میزبان ایجاد پیچیدگی آنتی ژنیک میگردد.

شرح مختصری در مورد مراحل مختلف بیماری و
علائم کلینیکی:

بیماری سیفیلیس دارای سه مرحله مشخص و مجزای
کلینیکی می‌باشد:

۱- مرحله اولیه یا Primary Syphilis:
به این مرحله فاز اسپیروکتیک بیماری که با اولسر
بدون درد، اندوره (سفت) و بدون عروق Avascular
بطور مشخص و محدود در محل جایگزینی و تلقیح ترپونم
مشخص میگردد که این زخم شانکر Chancre نامیده میشود.
این جراحات ۱۴-۱۵ روز بعد خودبخود بهبود می‌یابد و
در این مرحله میکروارگانیزم انتشار پیدا میکند که چند روز
پس از استقرار عفونت لوکال به وقوع می‌پیوندد ولی فاقد
علائم و ضایعات بالینی میباشد. تکثیر میکروارگانیزم در
محل تلقیح به سرعت صورت میگیرد.

۲- مرحله ثانویه یا Secondary Syphilis:
۲ الی ۴ هفته پس از ابتلا میباشد. وجود عفونت
منتشر بصورت ضایعات جلدی مخاطی (Mucutaneous)
در نواحی مختلف بدن بخصوص دست‌ها، در اثر پخش
میکروارگانیزم قابل رویت است.
سردرد، لنفوآدنوپاتی منتشر (Diffuse) از علائم
دیگر بیماری است. در اینجا نیز بهبود خودبخود و تحلیل
جراحات ثانویه بدون درمان صورت میگیرد.
به ۲ مرحله اولیه و ثانویه، مراحل زودرس یا Early
Stage نیز اطلاق می‌نمایند.

۳- مرحله مخفی یا Latency Period:
بدنبال بهبود فاز ثانویه صورت گرفته و فقط با
تست های سرولوژیک غیر طبیعی مشخص میشود. ممکن است
این مرحله ناشناخته باقی مانده و بدون علائم بالینی
همچنان مخفی باقی بماند. بهر صورت استقرار و پیشرفت
عفونت موضعی در این مرحله صورت میگیرد. ممکن است
نوروسیفیلیس عصبی بدون علامت (Asymptomatic)
در این مرحله اتفاق بیفتد که بر اثر وجود یک جایگاه مخفی
عفونت در سیستم عصبی مرکزی میباشد. در این گونه موارد

آزمایش مایع نخاع لازم میباشد. افزایش پروتئین مایع نخاعی
در این مرحله نشان دهند^۶، زاین جایگاه مخفی عفونت
میباشد. همچنین وجود یک افزایش سلولی یا Pleocytosis
و مثبت بودن مایع نخاع از نظر تست های سرولوژیک نیز
نشان دهند^۶، تک سیفیلیس عصبی پیشرفته میباشد.

۴- مرحله ثالثه یا Tertiary Syphilis:

۵/۱۵ بیماران درمان نشده^۶ مرحله مخفی وارد
مرحله سمپتوماتیک ثالثه میگردند. این مرحله در مبتلایان
بالغ با عوارض و علائم گوناگون همراه است: آئورتیت
Aortitis با تشکیل آئوریسیم و نارسایی دریچه آئورت
از عوارض قلبی سیفیلیس در این فاز است. علائم سیستم
عصبی مانند فلج ناقص یا ضعف عمومی عضلانی مشاهده
گردیده. بیماری ممکن است با تشکیل گرانولومهای متعدد
که بنام گوم سیفیلیسی موسوم است همراه باشد این ضایعات
در پوست، استخوان، کبد، بیضه، حنجره بصورت
گرانولومهای متعدد وجود دارد و هیستوپاتولوژی آنها شبیه
به جراحات اولیه سیفیلیس میباشد البته بدون واسکولایتین
Vasculitis.

پاتوژنز بیماری:

ارگانیزم یا در جراحات آلت تناسلی می‌باشد و
یا در ترشحات دستگاه ادراری تناسلی مشاهده میگردد و
این امکان وجود دارد که در مایع منی Seminal fluid
یافت شود. در زنان در دیواره مهبل Vaginal سرویکس،
ناحیه اطراف پری نئال استقرار یافته و ممکن است جراحات
بصورت اکستراژنیتال یا خارج تناسلی مثلاً "در دهان
مشاهده گردد. ارگانیزم بافت موکوسی را سوراخ کرده
(Penetrate) و یا اینکه از شکاف های پوست عبور
میکنند. مواردی نیز از Urethritis در مردان گزارش شده
است.

تکثیر ارگانیزم در محل دخول صورت میگیرد و
این سبب جراحات انفلاماتوار اولیه یا همان شانکر میگردد.
مراحل پیشرفت و تشکیل شانکر بدین صورت است که ابتدا
بصورت یک پاپول تظاهر می‌نماید و سپس تبدیل به یک
اولس سطحی یا Superficial میگردد که غالب
سلولهایی که در اطراف این جراحات انفیلتره گردیده اند
لنفوسیتها و پلاسمولیتها می‌باشند. ارگانیزم در مرحله بعد

سیستم ماکروفاژی:

همانطوریکه در بحث مربوط به ترکیبات آنتی ژنیک ترپونم پالیدوم ذکر شد، موکوپلی ساکارید موجود در خارجی ترین لایه ترپونم پالیدوم در اثر اتصال به پروتئینهای بافت میزبان سبب ایجاد تغییرات آنتی ژنیک در بافت میزبان میگردد. و از طرفی دیگر این آنتی ژن ترپونمال، مانع از عمل فاگوسیتوز میزبان میگردد و بصورت آنتی فاگوسیتوز عمل می نماید. فرضیه Slime Layer یا لایه چسبنده ژلاتین را که مانع در عمل فاگوسیتوز میگردد تعمیم می بخشد و نیز بدنبال تجربیات گوناگون به اثبات رسیده که این ترکیب مانع از عمل Early Antigen Processing می نماید. این عمل در سیستم ماکروفاژی بدنبال دفاع میزبان بر علیه عوامل بیماریزا صورت می گیرد و عبارتست از عمل آوردن و حمل آنتی ژن بیگانه بطور اولیه و زودرس توسط سلولهای فاگوسیت میزبان همچنین در برخی از بررسیها، به اثبات رسیده که میزان ماده MPS که بصورت توده های یا Accumulates وجود دارد، با ویرولانسی ترپونم های آلوده کننده در ارتباط میباشد. در حقیقت عفونت زائی و ویرولانسی ترپونم پالیدوم با میزان MPS ارتباط مستقیم دارد و این نیز بدلیل همان عمل مانع از فاگوسیتوز بعلت وجود MPS می باشد.

رل ایمنی هومورال:

بطور کلی ایمنی هومورال در مراحل اولیه و زودرس بیماری رل مهمی را بازی میکند. بعنوان مثال وجود ایمنی موضعی اولیه موسوم به ایمنی شانکر (Chancre Immunity) نشان دهنده این موضوع است. ایمنی شانکر عبارتست از: مقاومت موضعی در مقابل حمله مجدد یا Rechallenge ارگانسیم در پوست می باشد. این ایمنیت نشان دهنده بالاترین میزان مقاومت موضعی است ولی از انتشار و پخش ترپونم در محل مانع نمیکند و فقط از ایجاد جراحات اولیه جلوگیری میکند. این ایمنیت را به آنتی کورهای رازینیک و ایمنی نسبت میدهند. ولی از آنجائیکه این آنتی بادی ها در سایر بیماری مزمن مانند لوپوس سیستمیک نیز دیده میشوند میتوان گفت که غیر اختصاصی هستند و در حقیقت بیشتر بر علیه بافت های میزبان ایجاد شده اند تا بر علیه ترپونم.

به غدد لنفاوی اطراف محل ضایعه حمله ور شده و تشکیل لنفوآدنوپاتی ناحیه کشاله ران یا همان خیخارک (Satellite bubose) را می نماید. سپس ارگانسیم وارد گردش خون عمومی میگردد. در این مرحله عفونت بطور سیستمیک تثبیت میگردد.

در مرحله ثانویه، بیمار برای اطرافیان خطرناک است. جراحات حاوی مقدار زیادی اسپیروکت میباشد. ولی وقتی جراحات فروکش کردند، بیمار بی خطر میگردد. البته در این مرحله امکان انتقال از راه پلاستا برای جنین در زنان باردار وجود دارد. که به آن Transplacental transmission می گویند.

سیفیلیس کونژنیتال مادرزادی Congenital

سیفیلیس کونژنیتال یا سیفیلیس مادرزادی بدنبال آلودگی جنین در طول دوران جنینی از طریق گردش خون ماترنالی (مادری) در ضمن عبور ترپونم پالیدوم از سد پلاستا، بطور اکتسابی، صورت میگیرد. وقوع آلودگی در هفته هجدهم، بعد صورت میگیرد و بیشتر در هنگامی است که مادر از مرحله سیفیلیس زودرس بخصوص مرحله اولیه و ثانویه نجات می یابد و وارد مرحله تاخیری آلوده کننده میگردد. درمان مادران قبل از هجدهمین هفته، سبب مانع از آلودگی جنین میگردد.

ایمونولوژی سیفیلیس:

مسئله بسیار مهم ایمنی در بیماری سیفیلیس، ازدیاد و تکثیر ارگانسیم پس از جایگزینی و استقرار آن، همگام با ایمنیت بدن است. این جایگزینی با وجود سیستم ایمنی ممکن است به دلیل فرار میکروارگانسیم از مکانسیم های دفاعی و ایمنی بدن باشد. بخصوص آنتی بادی ها در این مورد نقش مهمی را دارا می باشند. مثلا " وجود آنتی بادی های که در کشت سلولی اسپیروکت، در حقیقت کمک به فرار آن از سیستم دفاعی میزبان میگردد، به اثبات رسیده است. هر دو سیستم ایمنی هومورال و ایمنی سلولی در جریان این بیماری دست اندرکار می باشند. مسئله مهم عدم محافظت بدن در جریان ایمنی بر علیه عفونت ترپونم می باشد. در ابتدای بحث درباره ایمنی سیفیلیس اشاره به نقش سیستم ماکروفاژی در این عفونت می نمایم:

ب - نقص عملی ماکروفاژها باعث افزایش یا مقادیر زیاد آنتی ژن که بطور مداوم آزاد شده و در دسترس ماکروفاژ قرار میگیرند. بدین ترتیب ماکروفاژها انباشته از آنتی ژن شده و قدرت عملی شان در بارز کردن و در دسترس قرار دادن آنتی ژن کاهش می یابد. و در نتیجه نمیتوانند این آنتی ژنها را در دسترس T قرار دهند. لازم به توضیح است که در مورد آنتی ژنهای وابسته به تیموس، ماکروفاژها از نظر بروس آنتی ژن و ارائه آن به T ها نقش بسیار مهمی را دارا می باشند.

انواع آنتی بادیهایی که در طول مراحل مختلف سیفیلیس ایجاد میشوند به قرار زیرند:

در طول مرحله Carly Syphilis، آنتی - بادی بیشتر از نوع Igm است که نمودار فعال بودن بیماری است و از نظر تشخیص بیماری اهمیت بسزائی دارند.

در طول مرحله Secondary Syphilis تولید Igm و Igg آنتی تریپونمال و آنتی لیپوئیدال که بر اثر درمان کاهش مییابند، مشاهده میگردد.

در مرحله Carly latent (مرحله مخفی زودرس) تولید Igm آنتی تریپونمال ادامه دارد و سپس در مرحله مخفی دیررس Late Latent، ناپدید شدن Igm آنتی تریپونمال مشاهده میگردد.

درمان در این مرحله از بیماری سبب کاهش تیتراژ آنتی بادی نمیگردد و این وجه تشخیص از مرحله Secondary می باشد.

تولید Iga غیر اختصاصی در طول بیماری به اثبات رسیده است.

تولید Igd هنوز کاملاً "به درستی مشخص نیست.

تولید Ige آنتی تریپونمال به اثبات رسیده که رل بسیار مهمی را در پاتوژنز بیماری داراست بدین قرار:

تولید Igg آنتی تریپونمال و Ige اختصاصی.

احتمالاً Ige آنتی تریپونمال در پاتوژنز واکنش جاریش هکس های Jarish Hexhiemer نقش به سزایی را داراست. همانطوریکه در دنباله این بحث اشاره خواهد

وجود آنتی بادی های ایموبیلیزان بر علیه فلاژل اسپیروکت در مراحل اولیه بیماری به ثبوت رسیده اما میزان آنها ناکافی بوده و مانع بقاء اسپیروکت نمیگردند و در حقیقت اسپیروکت از آنها Survive حاصل می نماید. بطور کلی پاسخ های ایمنی هومورال در مرحله زودرس بیماری یعنی در سیفیلیس اولیه وجود دارد. افزایش پلاسما سیت در بافت های لنفاوی دیده میشود و ایمنی شانکر موفید این است. ولی با وجود این، بیماری وارد مرحله ثانویه میگردد.

۱- حضور بیش از حد و تکثیر سریع میکروارگانیزم در مناطق دور از دسترس ایمنی بدن.

۲- صدماتی که در طول مرحله اولیه بیماری به عمل لنفوسیت های T وارد میشود و در مبحث ایمنی سلولی به آن اشاره خواهد شد و در اینصورت تاثير غیر مستقیم آن بر روی تولید آنتی بادی خواهد بود.

۳- صدمات لنفوسیت های T و متعاقب آن اختلال در دیفرانسیون و پرولیفراسیون پیش قراولان پلاسما سیت های تولید کننده آنتی بادی (Precursor). این اختلال در تولید آنتی بادی به ۲ دلیل قابل بررسی است.

۱- ایجاد اختلال در تولید آنتی بادیهای که ریشه کن کننده تریپونم میباشند.

۲- وجود Antigenic Competition یا رقابت آنتی ژنیک در بین آنتی ژنهای تریپونم. بطوریکه آنتی ژنهای غالب سبب تولید آنتی بادیهای میگردند که برای میزبان رل حفاظتی یا Protective ندارند. در حقیقت آنتی بادیهای تولید میشوند که کشنده تریپونم یا Treponemacidal اصلی نیستند. میتوان اینطور توجیه نمود که این آنتی بادیها سبب پوشانیدن پذیرنده های اصلی و شاخص های ایمونوژن تریپونم میگردند و در نتیجه تولید آنتی بادی های موفرتوقف میگردد. در اینجا دوباره مسئله عدم وجود شاخص های ایمونوژن در جریان تولید ایمنیت مطرح میگردد.

پس بطور کلی عفونت های مزمن سبب وقفه و ناهماهنگی سیستم ایمنی گردیده و وقفه عمومی و بدنبال آن حمله پارازیت به سیستم دفاعی صورت میگیرد.

الف - عدم پاسخ به آنتی ژنهای وابسته به تیموس مانند SRBC

بدین صورت مطرح میگردد:

۱) فاكتور ممانعت‌کننده مسغول ساپرشن لنفوسیتها
 ۲) ساپرشن پاسخ لنفوسیتهای نرمال به ConA و
 ساپرماتیوژنها، بطوریکه هرگاه در محیط کشت لنفوسیتی
 مقداری سرم یا مایع تستیکولار خرگوشهای آلوده را اضافه
 کنیم، ممانعت از پاسخ ماتیوژنیک لنفوسیتها پیش می‌آید
 از طرف دیگر لنفوسیتهای خرگوشهای آلوده پاسخ = PFC
 Plaug Forming Cell لنفوسیتهای سالم را ساپرس
 می‌نمایند.

(آزمایش PFC به این صورت است که سلولهای تولیدکننده
 آنتی بادی توانایی تشکیل یک پلاگ همولتیک را در حضور
 کمپلمان و آریتروسیتهای آنتی ژنیک دارا میباشند، و بررسی
 میزان و تعداد این پلاگ‌ها در ارزشیابی میزان فعالیت
 لنفوسیتی مورد استفاده قرار میگیرد).
 هرگاه این لنفوسیت‌های آلوده را تحت اثر پروتئاز
 و تریپسین قرار دهند، فاكتور را ممانعت می‌نمایند.
 ۳) I.C.S (Immunological Complex) ایجاد کمپلکس ایمن (I.C.S)
 و در نتیجه رل مهم در پاتوژنز
 بیماری.

۴) دخالت در تنظیم ایمنی
 ۵) باند شدن روی سطح لنفوسیتهای T و در نتیجه
 ناهنجاری عملی لنفوسیتهای T.

مقاومت اکتسابی نسبت به عفونت لیتریامنوسیتوزن:
 ایجاد مقاومت اکتسابی سلولی در عفونت سیفیلیس
 یا (Aer) Acquired Cellular resistance مورد
 بررسی و تحقیق بسیاری قرار گرفته است. بطور کلی مقاومت
 اکتسابی نسبت به تعداد زیادی از پارازیت‌های داخل سلولی
 در پاسخ CMI دارای منشأ می‌باشد:

- ۱- ماکروفاژها
 - ۲- لنفوسیت‌های T
- در طی تولید ایمنی، احتمالاً "ماکروفاژها سبب
 تسهیل Engagement لنفوسیت‌های T حساس شده به آنتی
 ژن میگردند. اگرچه این مکانیسم بدرستی مشخص نشده
 است. T سل‌های فعال شده شروع به تولید و سنتز مدیاتورهای
 اختصاصی مقاومت سلولی به عفونت می‌نمایند. ابتداء در
 بافتهای لنفاوی آن ناحیه و سپس آنها را به سیر کولاسیون

عمومی رها می‌کنند تداخل بین فاگوسیت‌ها منونوکلئوسر و
 لنفوسیت‌های T حساس شده یا همان همکاری سلولی در تولید
 ایمنی در طی بروز مقاومت سلولی نسبت به عفونت، به وقوع
 می‌پیوندد. لنفوسیت‌های حساس شده تولیدفاكتورهای محلول
 یا لنفوکاین‌ها را ترشح می‌کنند. یکی از آنها MIF
 (Migration Inhibitory factor) می‌باشد با عامل
 ممانعت از مهاجرت ماکروفاژها که در اثر آن منونوکلئوسرهای
 در گردش خون به سمت محل تهاجم میکروبیان لکالیزه
 می‌گردند.

همچنین لنفوسیت‌ها بطور اختصاصی همگام با
 آنتی ژن میکروبیان سبب آزاد شدن فرآورده‌هایی میشوند
 که توانایی (میکرب کشی) ماکروفاژ را افزایش میدهند.
 مکانیسمی که توسط آن لنفوسیت‌ها سبب افزایش میزان
 Killing ماکروفاژها میگردند. روشن نیست.
 رل اساسی و اولیه لنفوسیت‌ها، تشویق تجمع
 فاگوسیت‌های منوکلئوسر بمقدار فراوان در محل تهاجم میکروبی
 میباشد.

تعریف کلی درباره ماکروفاژهای فعال شده در دست
 نیست فقط:

- ۱- رسپتورهای FC و Fab ماکروفاژها بمیزان بیشتری
 در دستری قرار میگیرد.
- ۲- فعالیت فاگوسیتیک افزایش می‌یابد از طریق:
 ۱) افزایش اکسیداسیون گلوکز
 ۲) افزایش لیزوزومال هیدرولاز
 ۳) فعالیت بیشتر اکتوانزیم‌ها
 ۴) افزایش فعالیت آنتی تومورال و آنتی-

میکروبیال
 ارتباط بین متابولیسم افزایش یافته و افزایش فاگوسیتوز وجود
 دارد.

بطور خلاصه:
 در حیوان آلوده به سیفیلیس T سل‌های حساس
 شده سبب تولیدفاكتورهای محلول منجمله MIF می‌نمایند،
 سه هفته بعد MIF قابل جدا کردن میباشد. در این حال
 ماکروفاژها ملو از لیتریامنوسیتوزن گردید و ماکروفاژهای
 فعال شده با گرانولهای فراوان لیزوزیم که باکتری به هیچوجه

از طرفی دیگر در اثر ساپرشن در سیستم ایمن سلولی و مستقیماً " دخالت در تداخل و همکاری سلول، عدم پاسخ ایمن هومورال نیز در این مرحله بوجود می‌آید. این توقف در سیستم هومورال و بدنبال آن عدم وجود IgG مورد نیاز بطور غیر مستقیم در سیستم CMI دخالت کرده و از آنجایی که سیستم CMI نیاز به وجود IgG دارد و با این توصیف ساپرشن در CMI نیزه وقوع می‌پیوندد. و بدنبال آن انهدام ارگانسیم، این سبب صورت نگرفته و این نیز دلیلی دیگر برای پیشرفت و بقای عفونت می‌باشد. این نکته قابل ذکر است که در عفونت‌های حاد، ایمن کمپلکس بر روی لنفوسیت‌هایطحال حمل میگردد و در صورتیکه لنفوسیتها تحت اثر پروتئاز و تریپسین قرار گیرند و I.C. از آنها پاک گردد، ساپرشن سیستم ایمن قطع میگردد.

دست‌های دیگر از محققان رل MPS را در تشکیل ایمن کمپلکس به اثبات رسانده‌اند و متذکر شده‌اند که ایمن کمپلکس در اثر باند شدن آنتی بادی با MPS تشکیل میشود. وجود یک ارتباط بین مقدار ایمن کمپلکس و تظاهرات بیماری همیشه وجود داشته و موجود میباشد و همچنین بستگی به ذخیره تریپونم در بافت‌های تهاجم یافته دارد. هرچه میزان ایمن کمپلکس بیشتر باشد، ساپرشن سیستم ایمن نیز شدیدتر است.

رل ایمن کمپلکس در نارسائی حاد کلیوی شایع در نوزادان مبتلا به سیفیلیس کونژنیتال و در مرحله ثانویه به اثبات رسیده است. و گلو مروه لنفونفریت حاصل بر اثر تجمع و Accumulation ایمن کمپلکس در نامبران مزانشیال می‌باشد.

بطور خلاصه در مراحل ثانویه میزان ایمن کمپلکس شدیدتر از مراحل اولیه می‌باشد.

در پاره‌ای از موارد آنتی ژن دخالت کننده در تشکیل ایمن کمپلکس را مورد بررسی قرار داده و به اثبات رسانده که این آنتی ژن ممکن است کاردیولیپین و یا آنتی ژنهای تریپونمال باشد.

نمیتواند از آن Survive حاصل نماید به این ماکروفاژها Activated Macrophage گویند. وجود این ماکروفاژهاست که سبب ایجاد ACR یعنی مقاومت به بسیاری از پارازیت‌های داخل سلولی منجمله لیتر یا منوسیتوژن را ایجاد مینماید.

بطور تجربی، بررسی‌های بسیاری در این مورد انجام گرفته است که حیواناتی را که دارای تیترا بالای آنتی بادی بوده‌اند نسبت به عفونت لیتر یا منوسیتوژن مقاومت نموده‌اند.

کمپلکس ایمن در بیماری سیفیلیس:

Immune Complex (I.C.)

رل ایمن کمپلکس در پاتوژنوز بیماری سیفیلیس سالها پیش شناخته شده است و این در هنگامی است که بدن با ماگزیم میزان آنتی ژن دریافت (Maximum Antig- enic burden) روبه‌رو می‌باشد. در نتیجه ایجاد ایمن کمپلکس به وقوع می‌پیوندد بخصوص در عوارض درمانی بیماری سیفیلیس در سندرم جاریش هکس هایمر Jarish Hex Hiemer و در پاتوژنوز آن به اثبات رسیده است بدین صورت که بدنبال درمان مبتلایان و ایجاد توده‌های منهدم شده تریپونم و سپس آزاد شدن مواد آنتی ژنیک سبب بروز پاسخ ایمن گردیده و در نتیجه بر اثر باند شدن آنتی بادی و آنتی ژن، ایمن کمپلکس تشکیل میشود. پس ایمن کمپلکس‌ها در افزوده آنتی ژن یا Antigen excess به وقوع می‌پیوندد نه در افزوده آنتی بادی یا

Antibody excess

افزایش سطح ایمن کمپلکس در گردش یا Circulating Immune Complex (C.I.C) در مراحل ثانویه بیماری و باند شدن آن بر روی سطح T سل‌ها سبب ساپرشن در پرولیزاسیون و دیفرانسیون B لنفوسیتها میگردد (پرولیزاسیون و دیفرانسیون B سل‌ها یکمک فاکتورهای T سل‌ها صورت میگیرد و ساپرشن B سل‌ها بطور غیر مستقیم بر روی تولید آنتی بادی اثر میگذارد).

پس نتیجه گیری میشود که ایمن کمپلکس‌ها دارای رل ایمنوسوپرسیو می‌باشند بطوریکه لنفوسیت‌های افسراد سیفیلیسی پاسخ PFC را متوقف میکنند.

موقعیت جغرافیائی و طبیعی استان هرمزگان

استان هرمزگان در طول ۱۱۰۰ کیلومتر در شمال دریای عمان - تنگه هرمز و خلیج فارس قرار گرفته و با احتساب جزیره قشم حدود ۱۴۰۰ کیلومتر مرز آبی دارد. از قسمت شمال باستان های فارس و کرمان، از شرق به استان سیستان و بلوچستان، از مغرب به استان بوشهر و از جنوب به خلیج فارس و دریای عمان محدود است و بین ۲۵ درجه و ۲۴ دقیقه تا ۲۸ درجه و ۵۷ دقیقه عرض شمالی و ۵۲ درجه و ۴۱ دقیقه تا ۵۹ درجه و ۱۵ دقیقه طول شرقی قرار دارد. رودخانه های میناب، شمیل و کل در این منطقه در جریان است مهمترین ارتفاعات این منطقه عبارتند از کشکوه - بارتفاع ۳۲۷۹ متر - فارغان بارتفاع ۳۱۰۰ متر و گنسو بارتفاع ۲۳۹۹ متر از سطح دریا و کوههای بشاگرد در شمال میناب و کوههای نمک و نیان در ناحیه شمالی تنگه هرمز. قسمت جلگه ای زمینهای پست بصورت نوار باریک از شمال غربی به جنوب کوهستان کشیده شده است (۲).

هوای مناطق کوهستانی گرم و خشک و هوای دشت ساحلی گرم و مرطوب میباشد. این منطقه دارای دو فصل مشخص است. یک فصل معتدل توأم با بارندگی که از اوائل آذرماه شروع و تا اواسط اسفند ماه یا اوائل فروردین ماه و فصل گرما از اواخر فروردین تا پایان آبان ماه ادامه دارد. حداکثر گرما در منطقه ساحلی که با رطوبت بیشتر توأم است در تابستان تا ۴۷ درجه سانتیگراد و در قسمت کوهستانی تا ۵۰ درجه سانتیگراد و در زمستان تا حدود ۱۰ درجه سانتیگراد میرسد (۲).

در دشت ساحلی خلیج فارس و دریای عمان مقدار باران سالیانه معمولاً "بین ۱۰۰ تا ۱۷۰ میلیمتر میباشد. نمودار شماره ۳ مقدار ریزش باران را در شهر بندرعباس در ظرف ربع قرن اخیر نشان میدهد در این مدت متوسط بارندگی ۱۷۰/۷ میلیمتر و حداقل آن ۱۱/۶ میلیمتر (در سال ۱۳۴۱) و حداکثر آن ۴۴۶ میلیمتر (در سال ۱۳۶۰) بوده است. محصولات کشاورزی استان با توجه به وضع فعلی آب در منطقه عبارتست از غلات به مقدار کم، محصولات جالیزی، مرکبات، خرما، گیاهان صنعتی (پنبه توتون) سیب زمینی و سایر محصولات (حبوبات، حنا، کنجد، موز و انبه). منطقه میناب در این استان بعنوان قطب مهم کشاورزی محسوب میشود (۱۰). اخیراً نیز جهت

مهم مناطق بندرعباس - میناب میباشد (۷۰۵). انگل های مالاریای شایع در منطقه پلاسمودیوم و یواکس و پلاسمودیوم فالسیپاروم است (۱۲).

از بدو شروع برنامه های مبارزه با مالاریا در کشور از سال ۱۳۲۹ لغایت سال ۱۳۳۶ این منطقه سالی یک نوبت تحت سمپاشی با د.د.ت بوده و بعلت بروزه مقاومت در آنوفل استغفنی نسبت به حشره کش د.د.ت (۲۰) از سال ۱۳۳۷ زیر سمپاشی بادیلدرین قرار گرفته است و با بروز مقاومت نسبت به حشره کش دیلدرین نیز (۲۱) مجدداً "این منطقه تا سال ۱۳۴۰ سالی دو بار با حشره کش د.د.ت سمپاشی شده و از آن به بعد تا پائیز سال ۱۳۴۳ منطقه در حال قطع سمپاشی بوده است و اقدامات ضد مالاریائی منحصر به توزیع کلروکین آنهم در سطح محدود بوده است.

از مهرماه سال ۱۳۴۳ تا ۱۳۵۴ منطقه با حشره - کشهای مالاتیون و د.د.ت سمپاشی شده است (۱۵). از سال ۱۳۵۶ بعلت مقاومت آنوفل استغفنی نسبت به مالاتیون (۱۷) در قسمتی از منطقه بندرعباس و میناب و سالهای بعد در تمام مناطق انتشار آنوفل استغفنی از حشره کش پروپوکسور به مقدار ۲ گرم ماده مؤثر در مترمربع و در دو نوبت (اوائل بهار و پائیز) استفاده میشود (۷). بمنظور تقویت اثر حشره کش، در لانه های لاروی مساعد از ماهی گامبوزیا *Gambusia affinis* و آفانیوس دیسپار *Aphanius dispar* (بخصوص در شهر بندرعباس) استفاده بعمل می آید. در سایر لانه های لاروی با استعمال مواد نفتی و لاروکش ابیت هرده روز یکبار بالا رو پشه ها مبارزه میشود. جهت کاهش موارد مالاریا و تسریع در قطع انتقال بیماری نیز اقداماتی با اجزای برنامه های بیماریابی و درمان آنها بطور منظم در نقاط مختلف استان بعمل می آید (۱۰، ۹) و در کلیه بخشها بتأسیس آزمایشگاه تشخیص خون بیماران مالاریائی اقدام شده است.

مقاومت آنوفل استغفنی ناقل اصلی بیماری مالاریا در مناطق جنوبی ایران به حشره کشهای د.د.ت و دیلدرین و مالاتیون و وجود مسائل اکولوژی خاص منطقه و علل دیگر (۱۰، ۱۱، ۱۵) موجب شده است که پس از گذشت بیش از ۳۰ سال مبارزه هنوز انتقال بیماری مالاریا در استان هرمزگان قطع نشده و بصورت کانونی برای آلوده ساختن مناطق پاک شده در استانهای مرکزی شمالی و شمال غربی کشور در آمده است.

بعلت قدرت زیاد تخم ریزی در آبهای شهری بسرعت افزایش مییابد. تستهایی که در فروردین ماه سال ۱۳۶۳ قبل از عملیات سمپاشی انجام گرفته نشان میدهد که پس از شش سال مصرف حشره کش بایگون، آنوفل استغنی نسبت به آن هنوز حساس است اینگونه مقاومت خود را نسبت به د. د. ت. و دیلدرین حفظ کرده است ولی مقاومت این اسپس نسبت به حشره کش مالاتیون کاهش یافته و شاید بتوان مجدداً برای چند سالی از این حشره کش استفاده نمود.

۲- آنوفل فلوویاتیلیس - اینگونه در مناطقی کوهستانی همراه با آنوفل سوپرپیکتوس و در دشت در بعضی از قراء همراه با آنوفل استغنی دیده میشود. بررسیهای انجام شده نشان داده است که اینگونه دارای خاصیت اکزوفیلی (Exophilic) پشه هائی که در خارج از اماکن انسانی استراحت میکنند) و اکزوفازی (Exophagic) (پشه هائی که در خارج از اماکن انسانی تغذیه میکنند) بوده و مالاریا را بصورت نیمه پایدار در منطقه نگهداری مینماید. اینگونه نسبت به حشره کشهای کلره، فسفره و کاربامات حساس میباشد (۱۳، ۱۸).

۳- آنوفل سوپرپیکتوس - باستثناء نوار باریکی از نقاط ساحلی تقریباً در تمام منطقه از این اسپس دیده میشود و در بیشتر ایام سال آنرا میتوان صید نمود.

۴- آنوفل دتالی - اینگونه نیز با خاصیت اکزوفیلی (Exophilic) و اکزوفازی (Exophagic) از دیگر ناقلین منطقه است که بیشتر در منطقه کوهستانی و باو فور کم در منطقه دشت ساحلی دیده میشود و در ماههای شهریور - مهر و آبان با افزایش رطوبت منطقه میتواند بیماری مالاریا را انتقال دهد (۱۶). نتایج تستهای حساسیت بعمل آمده حاکی از حساسیت کامل این اسپس نسبت به حشره کشهای کلره، فسفره، کاربامات هاو پیر - تروئیدها میباشد (۱۵) و گزارش مقاومت اینگونه نسبت به حشره کش دیلدرین (۲۳) عاری از حقیقت میباشد.

مطالعات همه گیر شناسی مالاریا

تجزیه و تحلیل آمار موارد مالاریا در استان هرمزگان در دهه گذشته (۱۳۵۴ - ۱۳۶۳) نشان میدهد که:

در سالهای ۱۳۵۵ - ۱۳۵۶ بعلت بروز مقاومت در آنوفل

تامین آب آشامیدنی و توسعه کشاورزی شهرها و روستاهای اطراف شهر میناب بر روی رودخانه میناب سد استقلال بنا گردیده که در آینده‌ای نزدیک بهره برداری میشود.

مساحت استان هرمزگان حدود ۶۸۴۷۲ کیلومتر مربع و جمعیت آن ۵۵۱۰۰۰ نفر میباشد (سازمان برنامه و بودجه استان هرمزگان - سال ۱۳۶۱) مرکز استان هرمزگان شهر بندرعباس و شامل شهرستانهای بندرعباس، میناب، بندر لنگه و آبان (قسم) میباشد.

فصل انتقال بیماری

فصل انتقال بیماری در منطقه دشت ساحلی حدود

۸ ماه از سال (از فروردین ماه لغایت آبان ماه) و در منطقه کوهستانی حدود ۶ ماه از خرداد تا آبانماه میباشد.

فون آنوفلینی و ناقلین مالاریا

انواع آنوفلهای استغنی، فلوویاتیلیس، دتالی،

سوپرپیکتوس، کولیسیفاسیس، مولتی کولر، تورخدای، سرزانتی، پولکریموس، آپوکای و سوب پیکتوس براساس بررسیهای بعمل آمده از نقاط مختلف استان هرمزگان صید گردیده است (۵) در بین این آنوفلهای پنج اسپس اول بعنوان ناقلین بیماری مالاریا در ایران شناخته شده اند. در بعضی از مناطق این استان آنوفل استغنی به تنهایی مسئول اشاعه بیماری میباشد و در نقاط دیگر اسپسهای مختلف بطور دسته جمعی همکاری داشته و گرفتاریهای بیشتری را از لحاظ انتقال بیماری مالاریا فراهم مینمایند.

استان هرمزگان بعلت موقعیت خاص جغرافیائی و قرار گرفتن در محل تلاقی سه منطقه جغرافیای جانوری پاله آرکتیک Palearctic، اوریانثال Oriental و اتیوپی Ethiopian منطقه ای بسیار مساعد برای رشد و نمو پشه ها بوده بطوریکه از ۱۹ گونه آنوفل موجود در ایران ۱۱ گونه و از ۳۵ گونه زیر خانواده کولیسینی ۲۳ گونه در این استان یافت شده است (۳، ۴، ۱۵).

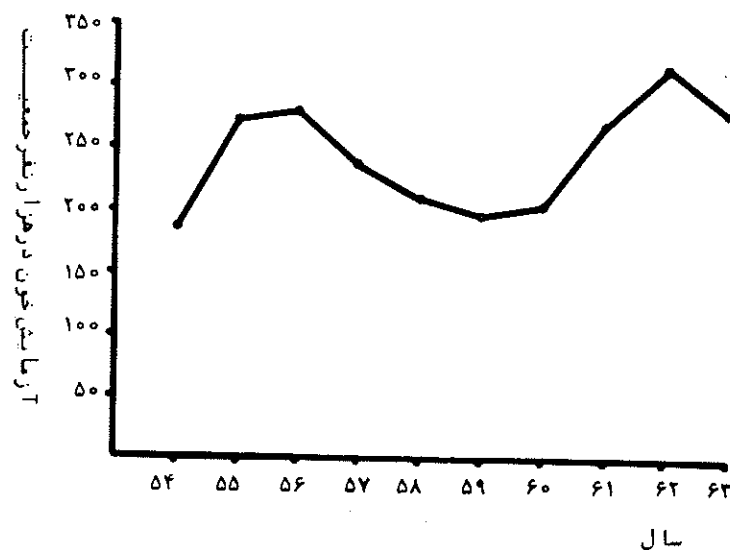
۱- آنوفل استغنی - این آنوفل در منطقه ساحلی

تقریباً در تمام سال فعال بوده و ناقل اصلی مالاریا شناخته میشود. این اسپس دارای دو پیک بهاره و پاییزه است. در مناطق کوهستانی که آنوفل استغنی همراه با سایر اسپسها دیده میشود دوره فعالیت کوتاهتری داشته و دامنه فعالیت سالیانه آن کمتر از دشت ساحلی است، جمعیت اینگونه

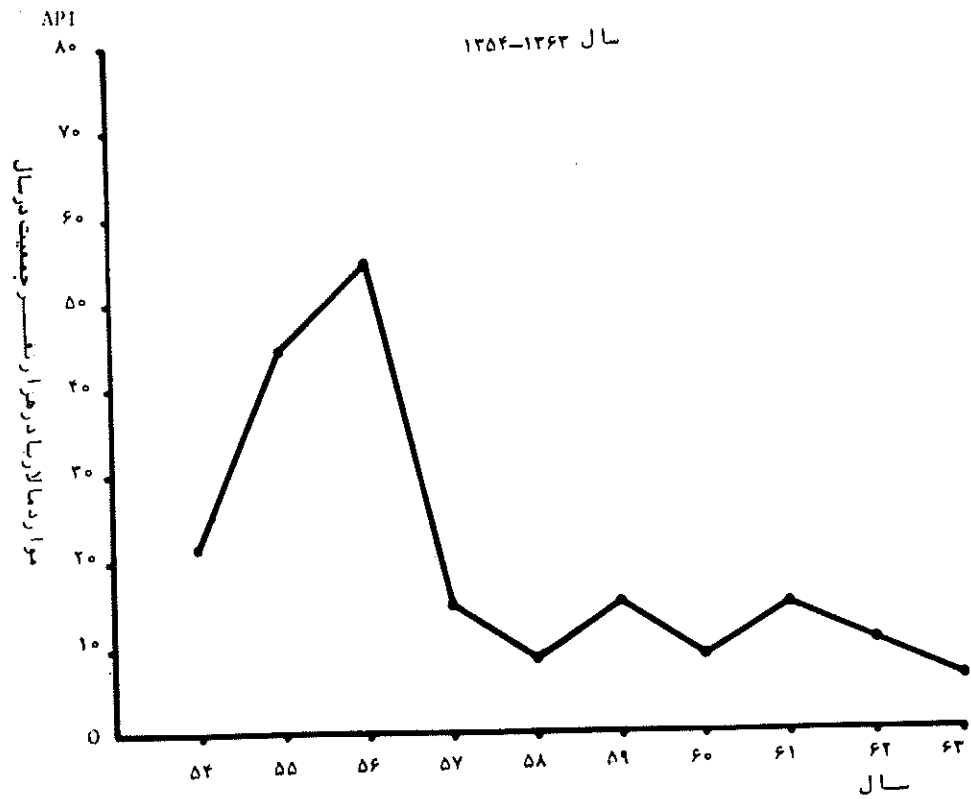
جدول شماره (۱) - موارد مالاریا در استان هرمزگان (۱۳۴۳-۱۳۵۴)

سال	جمعیت به هزار نفر	جمع لام آزمایش شده	تعداد کل موارد مالاریا	نوع انگل				نسبت به هزار نفر جمعیت	آزمایش خون در هزار نفر جمعیت
				MIX	M	F	V		
۱۳۵۴	۲۰۸	۷۳۶۲۹	۸۹۶۰	۶۴۲۰	۲۴۴۴	۳۱	۶۵	۱۸۰/۵	
۱۳۵۵	۴۲۴	۱۱۳۸۲۹	۱۹۲۵۹	۱۳۶۵۲	۵۵۱۳	۲۵	۶۹	۲۶۸/۵	
۱۳۵۶	۴۴۳	۱۲۶۷۰۰	۲۵۲۰۳	۱۷۹۵۶	۷۱۴۵	۵	۹۷	۲۷۳/۷	
۱۳۵۷	۴۶۷	۱۱۱۳۲۸	۶۶۰۹	۴۴۹۷	۲۰۸۷	۲	۲۳	۲۳۸/۴	
۱۳۵۸	۴۹۶	۱۰۲۳۷۵	۲۵۱۵	۲۱۶۴	۲۳۳۷	۳	۱۲	۲۰۶/۴	
۱۳۵۹	۵۱۱	۹۹۵۱۶	۷۴۱۶	۲۸۴۲	۴۵۳۲	۱	۴۱	۱۹۴/۷	
۱۳۶۰	۵۳۱	۱۰۶۸۰۶	۴۸۱۹	۳۱۰۸	۱۶۹۰	۲	۱۹	۲۰۱/۱	
۱۳۶۱	۵۵۸	۱۴۸۱۳۲	۸۰۰۳	۵۳۸۷	۲۵۸۷	—	۲۹	۲۶۵/۵	
۱۳۶۲	۵۷۹	۱۸۰۸۲۹	۶۰۷۵	۴۶۲۷	۱۴۱۹	—	۲۹	۳۱۲/۳	
۱۳۶۳	۶۷۷	۱۸۹۳۵۸	۲۴۰۲	۳۷۸۶	۶۰۲	۱	۱۳	۲۷۹/۷	

گراف شماره ۱ - تعداد نمونه های خون آزمایش شده از نظر مالاریا در هزار نفر جمعیت در سال در استان هرمزگان سالهای ۱۳۴۳-۱۳۵۴



گراف شماره ۳: نمودار تغییرات بروز انگلی سالانه بیماری مالاریا در استان هرمزگان



منابع

- ۱- جلالی مسلم ، غلامحسین . تاریخچه مطالعه و مبارزه با مالاریا در ایران - ص ۸۵ - پایان نامه دکتری پزشکی . انستیتو پارازیتولوژی و مالاریولوژی ۳۴-۱۳۳۳ .
 - ۲- رزم آرا ، حسینعلی . فرهنگ جغرافیایی ایران ، استان کرمان و مکران - ص ۵۶ - چاپخانه ارتش - انتشارات دایره جغرافیایی ستاد ارتش ۱۳۳۲ .
 - ۳- زعیم ، مرتضی - منوچهری ، عبدالوهاب - یعقوبی ارشادی ، محمدرضا . بررسی فون پشه های ایران (دوبالان : کولیسیده) ۱- آادس ها . مجله بهداشت ایران . سال سیزدهم - شماره ۱- ۴ ، ص ۳ ، ۱۳۶۳ .
 - ۴- زعیم ، مرتضی - منوچهری ، عبدالوهاب - یعقوبی ارشادی ، محمدرضا . بررسی فون پشه های ایران (دوبالان : کولیسیده) ۲- کولکس ها (زیر چاپ مجله بهداشت ایران) ۱۳۶۴ .
 - ۵- شاهگودیان ، اوژن - عشقی ، نصرت اله - زینی ، احمد - سیدی رشتی ، محمدعلی . گزارش درباره مطالعات مقدماتی حشره شناسی در منطقه تحت سمپاشی با مالاتیون شهرستان بندرعباس و میناب . نشریه شماره ۱ . پ . ب . گ . / ۱۳۷۰ انستیتو انگل شناسی پزشکی و بهداشت گرمسیری . سال ۱۳۴۳ .
 - ۶- منوچهری ، عبدالوهاب - جانبخش ، بیژن . وضع فعلی ریشه کنی مالاریا در ایران و اشکالات فنی و اجرایی آن . مجله بهداشت ایران ، سال ششم - شماره ۲ ، ص ۵۶ ، تابستان ۱۳۵۶ .
 - ۷- منوچهری ، عبدالوهاب - یعقوبی ارشادی ، محمد رضا . ارزشیابی اثر حشره کش پروپوکسورروی آنوفل استغفنی در استان هرمزگان سال ۶۰-۱۳۵۶ . (زیر چاپ نامه انجمن حشره شناسان ایران) ۱۳۶۴ .
 - ۸- معتبر ، منصور - منوچهری ، عبدالوهاب . مالاریا و مناطق ساحلی خلیج فارس - دریای عمان . مجله دانشکده پزشکی ، شماره چهارم ، جلد بیست و نهم - ص ۱۶۰ - سال ۱۳۵۰ .
 - ۹- یعقوبی ارشادی ، محمد رضا - منوچهری ، عبدالوهاب . مبارزه با مالاریا از طریق بهسازی محیط و لاروکشی در شهر بندرعباس ۱۳۶۲-۱۳۶۰ . (زیر چاپ مجله بهداشت ایران) ۱۳۶۴ .
 - ۱۰- یعقوبی ارشادی ، محمد رضا - شتابنده ، بهمن - مرادی فرامرز . بررسی اپیدمیولوژیکی مالاریا در استان هرمزگان ، سال ۱۳۶۲ . نشریه شماره ۲۰۷۳ ، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی ، ۱۳۶۳ .
- 11- Djanbakhsh, B. and Manouchehri, A.V. The operational implication of resistance of malaria vectors to insecticides in Iran, Bull. Soc path. Exot., Vol 69, No 1: 62-68, 1976.
 - 12- Edrissian, Gh.H, Montazemi, K. Nasserri, A.R. and Afshar, A. Malarial antibodies and Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency, Iranian. J. Publ. Hlth, Vol 12.No 1-4: 9-25, 1983.
 - 13- Eshghi, N.Motabar, M.Javadian, E. and Manouchehri, A.V. Biological features of Anopheles fluviatilis and its role in the transmission of malaria in Iran. Trop. geogr. Med, 28: 41-44, 1976.
 - 14- Krishnan, K.S. Vectors of malaria in India, 39. Second Ed, National Society of India for malaria and other mosquito-borne disease, Dehli 1961.
 - 15- Manouchehr, A.V. Shahgudian, E.R. and Ghiassedin, M., A large Scale malathion trial in the Bandar-Abbas area, Iranian.J. Publ. Hlth, Vol 1: 60-68, 1972.
 - 16- Manouchehri, A.V. Rouhani, F. Notes on the ecology of An. dthali Patton in Southern Iran. Trop.Med. Parasit, Vol 69, No. 3, 393-397, 1975.

- 17- Manouchehri, A.V. Djanbakhsh, B. and Rouhani, F. Studies on the resistance of Anopheles stephensi to Malathion in Bandar-Abbas, Iran, Mosquito News, Vol. 36, No, 3. 320-322, 1976.
- 18- Manouchehri, A.V. Djanbakhsh, B. and Eshghi, N. The biting cycle of An. dthali, An. fluviatilis and An. stephensi in southern Iran. Trop. geog.Med., 28: 224-227, 1976.
- 19- Manouchehri, A.V. Javadian, E.Eshghi, N. and Motabar, M.Ecology of An. stephensi Liston in southern Iran. Trop. geog, Med., 28: 228-232, 1976.
- 20- Mofidi, Ch. Samimi, B. Eshghi, N. and Ghiassedin, M. Further studies of anopheline susceptibility to insecticide in Iran, Result of Busvine and Nash method. Inst. Parasit and Malariology. Tehran, Iran, Publication. No. 585/7, 1958.
- 21- Mofidi, Ch. and Samimi, B. Resistance of An. stephensi to dieldrin Inst. parasit. and Malariology, Tehran, Iran, Publication, No. 650.3-4, 1960.
- 22- Ward, R.A. Recent changes in the Epidemiology of malaria relating to human ecology. Proceedings of XV International congress of Entomology, Washington, D.C. 523-529, 1976.
- 23- World Health Organization. Resistance of Vectors and reservoirs of disease to pesticides. Twenty-Second Report of the WHO expert committee on insecticides. WHO.Tech. Rep. Ser. No. 585: 11-13, 1976.