SID

فیلم‌های آموزشی

سامانه ویراستاری STES

بلاگ مرکز اطلاعات علمی

کارگاه‌های آموزشی

سرویس ترجمه تخصصی

ابزارهای پژوهش

سامانه ویراستاری (ویرایش متون فارسی، انگلیسی، عربی)

۴۰ درصد تخفیف نوروزی ویژه کارگاه‌ها و فیلم‌های آموزشی

روش تحقیق کمی

آموزش مهارت‌های کاربردی در تدوین و چاپ مقالات ISI

آموزش نرم‌افزار Word برای پژوهشگران

دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال بیست و یکم، شماره ۴، صفحه ۳۵۲ - ۳۳۵ (مهر و آبان ۱۳۹۷)

Iran South Med J 2018; 21(4): 335-352

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

سالک و مبارزه با آن در دوران معاصر تاریخ ایران

محمدحسین علی‌محمدیان (PhD)[1*]

[1] بخش ایمنولوژی، انستیتو پاستور ایران

(دریافت مقاله: ۹۶/۱۱/۸- پذیرش مقاله: ۹۷/۲/۱۶)

Archive of SID

چکیده

سالک جزو بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان بوده و توسط انگل‌های پروتوزوائی به نام لیشمانیا به وجود می‌آید. در ایران عامل بیماری‌زائی سالک دو گونه مهم از لیشمانیاهاست: الف – لیشمانیا ماژور (*Leishmania major*) و ب- لیشمانیا تروپیکا (*Leishmania tropica*). این بیماری در ایران در طی قرون گذشته کاملاً شناخته شده بوده و در آثار دانشمندان برجسته علوم پزشکی ایران از جمله ابن‌سینا و بهاءالدوله رازی راه‌هایی برای تشخیص و درمان آن ارائه شده است. در دوره قاجار؛ در پی ورود دانش نوین پزشکی به کشور تغییرات عمده در شناخت ایرانیان از بیماری‌ها به وجود آمد، شناخت این بیماری نیز دگرگون شد و راه‌های جدیدی برای مبارزه با آن به وجود آمد. نخستین گزارش‌های جدید درباره این بیماری به‌وسیله پزشکان اروپایی ساکن ایران ارائه شده است. طی سال‌های ۱۳۲۰ خورشیدی به بعد در سایه کوشش گروهی از محققان برجسته ایرانی کوشش‌های مهمی برای مبارزه با این بیماری انجام شد. در دوران جنگ تحمیلی عراق با ایران بیماری در بین گروه‌های عظیم انسانی (رزمندگان) شیوع پیدا کرد و مقامات بهداشتی کشور مجبور شدند راه‌های مختلفی برای مبارزه با بیماری را بیازمایند که مهم‌ترین آنها تزریق واکسن زنده لیشمانیا به رزمندگان بود. با این حال با پایان جنگ تحمیلی تزریق این واکسن ادامه نیافت و بررسی روی واکسن کشته لیشمانیا جایگزین آن شد و مراحل مختلف آن مورد ارزشیابی و کارآزمائی‌های بالینی قرار گرفت. سرانجام این بررسی‌ها منجر به انتشار تعداد زیادی مقالات علمی در کشور شد. در این نوشته با نگاه اجمالی به تاریخچه و سابقه بیماری سالک در ایران، بر مهم‌ترین تلاش‌های انجام شده برای مبارزه و کنترل این بیماری تمرکز شده است.

واژگان کلیدی: سالک در ایران، مبارزه با سالک در ایران، واکسن‌های زنده، واکسن‌های کشته شده، لیشمانیا ماژور

*تهران، بخش ایمنولوژی، انستیتو پاستور ایران

Email: mhalimoham@gmail.com
*ORCID: 0000-0003-3077-6638

www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

مقدمه

سالک جزو بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان بوده و توسط انگل‌های پروتوزوائی به نام لیشمانیا به وجود می‌آید. در ایران عامل بیماری‌زائی سالک دو گونه مهم از لیشمانیاهاست: الف– لیشمانیا ماژور (*Leishmania major*) که عامل سالک مرطوب یا سالک روستائی می‌باشد و ب- لیشمانیا تروپیکا (*Leishmania tropica*) که عامل سالک خشک یا سالک شهری می‌باشد.

لیشمانیاها جزو انگل‌های تک یاخته‌ای هستند که در مهره‌داران در درون سلول‌های بیگانه‌خوار به صورت یاخته‌های گرد یا بیضی شکل به نام آماستیگوت زندگی می‌کنند. عامل انتقال یا ناقل این انگل‌ها پشه خاکی‌هائی از جنس *Phelobotomus* می‌باشند. پشه خاکی به هنگام خونخواری از زخم انسان یا حیوان آلوده، موجب انتقال انگل‌ها از زخم بیمار به بدن خود می‌شود. انگل‌ها پس از ورود به بدن ناقل تغییر شکل داده و به صورت انگل‌های تاژک‌دار به نام پروماستیگوت (Promastigote) در می‌آیند. پروماستیگوت‌ها در بدن پشه خاکی به دو صورت تظاهر پیدا می‌کنند. ابتدا انگل در معده پشه خاکی به صورت پروماستیگوت پروسیکلیک است که خاصیت آلوده کنندگی ندارد. سپس این انگل‌ها پس از مدتی به فضای دهان پشه خاکی مهاجرت می‌کنند و به شکل آلوده کننده تمایز پیدا می‌کنند که به نام پروماستیگوت‌های متاسیکلیک نامیده می‌شوند. انگل‌ها در این مرحله از زندگی خود آلوده کننده هستند و به هنگام گزش و خونخواری پشه خاکی‌های آلوده وارد پوست میزبان مهره‌دار می‌شوند و به سرعت از طریق گیرنده‌هائی که در سطح سلول‌های بیگانه‌خوار وجود دارد به درون این سلول‌ها راه پیدا می‌کنند. بدین ترتیب اهداف اولیه انگل‌ها، بیگانه‌خوارها (Macrophages) هستند که به‌وسیله آنها بلعیده می‌شوند و در درون فاگوزوم آنها مستقر می‌شوند که در آنجا از تأثیر پادتن‌ها در امان می‌مانند. در داخل سلول‌های بیگانه‌خوار، فاگوزوم‌ها با واکوئل‌ها ادغام می‌شوند. این واکوئل‌ها حاوی انواع مختلفی از آنزیم‌های تجزیه کننده پروتئین هستند که می‌توانند ریز ارگانیزم‌ها را گوارش نموده و از بین ببرند. با وجود آن که ادغام فاگوزوم‌ها با این واکوئل‌ها موجب تشکیل فاگولیزوزوم می‌شود. با اینحال این تک یاخته‌ها برخلاف میکروب‌های دیگر در درون فاگولیزوزوم به یک شکل جدید یعنی به حالت گرد و مقاوم به نام آماستیگوت تغییر شکل می‌دهند و این توانائی را دارند که محیط اسیدی و غیر مساعد درون سلول بیگانه‌خوار را تحمل نمایند. انگل‌ها در درون بیگانه خوارها رشد یافته و همانندسازی می‌کنند و پس از ترکاندن بیگانه‌خوار به سلول‌های بیگانه‌خوار دیگر حمله کرده و آنها را آلوده می‌سازند. تداوم این کار موجب ایجاد تورم و سپس زخم در ناحیه گزش پشه خاکی می‌شود (۱ و ۲). این انگل‌ها به راحتی در محیط کشت‌های خاص و محیط‌های کشت سلولی به شکل تاژک‌دار تمایز می‌یابند و معمولاً در محیط کشت نیز به دو حالت دیده می‌شوند.

در مرحله رشد تصاعدی (لگاریتمی) فاقد توانایی آلوده‌کنندگی هستند و موقعی که به مرحله ایستا (stationary) می‌رسند از توانایی آلوده کنندگی بالایی برخوردار می‌باشند.

بررسی تاریخچه همه‌گیری شناسی سالک در ایران

بیماری سالک در ایران از سال‌های خیلی قدیم شناخته شده بود. در قرن دهم میلادی در کتب پزشکی کهن ایران از جمله در کتاب قانون ابوعلی سینا از زخم دیر

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

پائی به نام خیرونیه یاد شده است که درمانش مشکل و در برابر داروهای مختلف آن روزگار مقاوم بوده است و با نشانه‌هائی که از این زخم بیان شده است تصور می‌رود که زخم سالک بوده است (۳). همچنین این دانشمند بزرگ ایران در کتاب قانون خود شرح مفصلی از زخم شرقی به نام زخم بلخ در شمال شرقی ایران (شمال افغانستان فعلی) بیان کرده است (۴).

بهاءالدوله رازی از پزشکان معروف و صاحب نفوذ علمی در پزشکی دوران صفویه در اوایل قرن ۱۶ میلادی شرحی در خصوص لیشمانیوز پوستی یا سالک نوشته و در آنجا بیان کرده است که این زخم پس از گذشت یکسال بهبود پیدا می‌کند (۵).

در دوره قاجار اطلاعات محدودی از بیماری در دسترس می‌باشد که بیشتر توسط پزشکان خارجی نوشته شده است. پولاک (Polack) اتریشی از اساتید پزشکی مدرسه دارالفنون در سال ۱۸۶۵ (قبل از کشف انگل سالک) در سفرنامه خود "ایران و ایرانیان" به طور مفصل به شرح بیماری سالک پرداخته است. او شیوع بیماری را در نقاط مرکزی و جنوبی ایران شهرهای تهران، اصفهان، قم و کاشان بیان می‌کند و اضافه می‌کند که از اصفهان به بعد در جهت جنوب از جمله در قمشه و شیراز قدم به قدم میزان شیوع آن نقصان می‌یابد و در آذربایجان و مناطق ساحلی دریای خزر دیگر بکلی اثری از آن دیده نمی‌شود. وی تأکید می‌کند که هر کس که یکبار در زندگی به سالک دچار شده باشد در تمام عمر در برابر آن مصونیت پیدا می‌کند. پولاک نحوه بروز زخم‌های سالک را به تفصیل بیان کرده و می‌گوید که این زخم به چهار شکل مختلف بروز می‌کند که از آنها دو نوع اول حاد و دو نوع بعدی مزمن شمرده می‌شود (۶).

محقق دیگری که در زمینه وضعیت بیماری‌ها در دوره قاجار از جمله سالک اطلاعات وسیعی را در دسترس قرار داده فلور (Floor) هلندی است. وی بیان می‌کند که سالک در برخی مناطق ایران به صورت بومی شایع است. در این مناطق هر کس کم و بیش فرورفتگی پهنی را به اندازه یک هسته خرمای بزرگ به نام"جوشگاه" در چهره دارد که به زبان ترکی به آن تاتاری کوپوی (یعنی سگ)، خرما چیبانی یا ایل چیبانی و به زبان روسی به آن گودونیک می‌گفتند. با این حال در بعضی نقاط مانند شمال غربی ایران تا کرمانشاه در امتداد مرز و نیز در ساکنین منطقه دریای خزر بیماری دیده نمی‌شود. اما شایع‌ترین شکایت زخم سیستانی است که در صورت و یا در هر جای دیگر بدن دیده می‌شود و در محل به نام "دانه داغی" مشهور است. این بیماری با جوش چرک‌دار نامنظم (به ندرت حلقوی) شروع می‌شود که به مرحله تراوش چرک و ترکیدگی می‌رسد و چنانچه به موقع مراقبت نگردد تا ماه‌ها به طول انجامیده و در سطح پوست گسترش می‌یابد. او تأکید دارد که بیماری توسط پشه خاکی انتقال می‌یابد و سگ‌های خیابانی نیز منبع عمدهٔ بیماری می‌باشند (۷).

در دوره قاجار راهکار مبارزه با بیماری سالک از طریق مایه کوبی بر روی ساق پا و ایمن‌سازی بوده است. همچنین زمانی که زخم خود را نشان می‌داد، مردم اجازه می‌دادند که پیشرفت کند زیرا چنین تصور می‌کردند که لازم است چندین ماه سپری شود تا اینکه ایمنی ظاهر شود (۷).

همچنین در طی سال ۱۹۱۳ نلیگان (Neligan) و در سال ۱۹۱۵ گاشه (Gachet) استاد پزشکی دارالفنون بر روی سگ‌های ولگرد اطراف تهران از نظر سالک و بیماری احشائی آنها بررسی‌های پژوهشی قابل توجهی را در جهت تشخیص بیماری به عمل آورده‌اند (۳).

از سال ۱۳۲۰ شمسی محققان ایرانی مانند انصاری، مفیدی، ندیم، مثقالی، فقیه و حاجیان در زمینه‌های

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

مختلف همه‌گیری شناسی، تشخیص آزمایشگاهی، گونه‌های پشه خاکی و درمان سالک در نقاط مختلف ایران بررسی‌های ارزشمندی را انجام داده‌اند (۳). به خصوص می‌توان در دهه ۱۳۳۰ و دهه‌های بعد از آن، به نقش مهم ندیم و جوادیان از اساتید دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران و نیز اردهالی و رضائی از اساتید دانشگاه علوم پزشکی شیراز اشاره نمود که مقالات و بررسی‌های پژوهشی آنها در کتاب بسیار ارزشمند "انگل لیشمانیا و لیشمانیوزها" منعکس می‌باشد (۸).

در مجموع مقاله‌ها و گزارش‌های پژوهشگران ایرانی حاکی از آن است که سالک شهری و روستائی در بسیاری از استان‌های کشور (۹) از جمله اصفهان (۱۰)، ترکمن صحرا (۱۱)، خراسان شمالی (۱۲)، خراسان رضوی (۱۳)، خوزستان (۱۴)، فارس (۱۵) و کرمان (۱۶) به صورت بومی شیوع دارد. در این مناطق بسیاری از بیماران دارای زخم‌های پوستی محدود (یک یا چند زخم کوچک) می‌باشند ولی در برخی از بیماران زخم‌های پوستی متعدد و در موارد نادر زخم‌های پوستی منتشر در تمام بدن به شکل‌های مختلف مشاهده می‌شود (۹).

راه‌های مبارزه با سالک در ایران

سالک بیماری مشترک انسان و حیوان است که توسط انگل‌های پروتوزائی لیشمانیاها ایجاد می‌شود. این انگل‌ها از طریق گزش پشه خاکی‌ها به میزبان مهره‌دار انتقال یافته و در درون سلول‌های بیگانه‌خوار میزبان زندگی و تکثیر پیدا می‌کنند که این روند منجر به بروز زخم و ضایعات پوستی در انسان می‌شود. شیوع سالک شهری در ایران از شهرهای مهم کشور از جمله تهران، مشهد، نیشابور، شیراز و کرمان گزارش شده است. همچنین بروز و شیوع سالک روستائی در آبادی‌های شمال و شمال شرقی اصفهان، سرخس، ترکمن صحرا و لطف آباد گزارش شده است (۱۷). همچنین در سال‌های اخیر شیوع سالک شهری از منطقه بم بعد از زلزله گزارش شده است (۱۸). با این حال با توجه به تغییرات جمعیتی و زیست محیطی که در سال‌های نیمه دوم قرن سیزدهم هجری شمسی رخ داده است، هم اکنون بروز و شیوع سالک شهری منحصر به شهرها و بروز سالک روستائی محدود به روستاهای کشور نمی‌باشد. در یک بررسی اخیر در ۱۱ استان کشور با کاربرد روش‌های مولکولی روی ۳۴۱ نمونه جدا شده از بیماران برآورد شده است که فراوانی سالک شهری در شهرها ۶۵ درصد و در روستاها ۳۵ درصد می‌باشد. با این حال فراوانی سالک روستائی در روستاها ۹۵ درصد و در شهرها ۵ درصد می‌باشد (۱۹).

بیماری سالک در دنیا انتشار وسیعی داشته و در بسیاری از نقاط جهان و نیز در ایران اشکال متعدد بالینی از این بیماری وجود دارد که در واقع به صورت طیف وسیعی از بیماری‌ها مطرح می‌باشد. این ویژگی تداعی کننده طیف بالینی موجود در بیماری‌های جذام می‌باشد. در سالک نیز همانند جذام در یک قطب بیماری، سالک خود شفا (Self-healing) قرار دارد که بیماری به خودی خود بهبود می‌یابد و در قطب دیگر، سالک مقاوم (Non-healing) قرار دارد که در آن زخم‌های بیمار برای سال‌های متوالی تداوم پیدا می‌کنند و به راحتی قابل درمان نمی‌باشند. از این رو برخی از مراکز پژوهشی مهم جهان از مدت‌ها پیش تلاش‌های پژوهشی گسترده‌ای را برای یافتن راه‌های مبارزه و کنترل این بیماری‌ها به انجام رسانده‌اند. در ایران نیز از سال‌ها قبل پژوهش‌های وسیعی در جهت یافتن راه‌های مبارزه با این بیماری اجرا شده است. هم اکنون برنامه مرکز

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

مدیریت بیماری‌های واگیر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی برای مبارزه با سالک و کنترل آن بر دو محور اصلی متمرکز می‌باشد:

الف: تشخیص سریع همه موارد ابتلا به سالک و درمان صحیح وبه موقع بیماری به ویژه در سالک شهری در جهت پیشگیری از گسترش بیماری.

ب- اقدام برای تغییر رفتار جامعه در معرض خطر از نظر پوشاندن محل ضایعه، استفاده از پشه‌بندها، توری‌ها و پرده‌های آغشته به سم و دور کننده‌های حشرات و نیز کار برد انواع حشره کش‌ها (۲۰).

هر چند تلاش‌های وسیعی در زمینه کار برد اقدام‌های بهداشتی برای مبارزه با سالک صورت پذیرفته است و در برخی موارد نیز با استفاده از مواد و وسایل خاصی موفقیت‌هائی حاصل شده است (۲۵-۲۱)، اما تاکنون اقدام‌های بهداشتی و روش‌های به کار رفته برای کنترل وسیع بیماری و از بین بردن ناقل سالک (پشه خاکی‌ها) نتیجه بخش نبوده است. روش‌های درمان بیماری علاوه بر اینکه برخی از آنها نیاز به تزریقات متعدد و روزانه دارو دارد ممکن است که عوارض نامساعد دارو را نیز به همراه داشته باشد. همچنین داروها در برخی از بیماران بی‌تأثیر می‌باشند که احتمالاً مربوط به القاء مقاومت در برابر دارو است. از طرف دیگرپشه خاکی‌ها در اغلب مناطق کشور پراکنده می‌باشند و وجود مخازن انگل به ویژه در مورد بیماری سالک روستایی مانع بزرگی در مسیر کنترل بیماری می‌باشد. در سالک نوع روستایی در ایران مخازن انگل، موش‌های صحرایی هستند که در سطح وسیعی در کناره‌های کویری و نقاط بایر لانه گزیده و فعالیت آنها در دامنه گسترده کویرها و زمین‌های بایر به نحو وسیعی ادامه داشته و عملاً امکان از بین بردن آنها وجود ندارد و به همین جهت است که سالک روستایی بیشتر در پیرامون چنین مناطقی شیوع دارد. از این‌رو برنامه‌های اجرائی برای جلوگیری از پیشرفت کویر از قبیل توسعه جنگل‌کاری مصنوعی در اطراف کویرها می‌بایست با کمال احتیاط صورت پذیرد زیرا ممکن است خود این کار موجب گسترش و زاد و ولد موش‌های صحرایی در طول جنگل‌کاری گردد. برخی‌ها معتقدند که موش‌های صحرائی به ریشه درخت‌های گز که در جنگل‌کاری مورد استفاده دارد علاقه خاص دارند و در سال‌های گذشته جنگل‌کاری با این درخت‌ها موجب توسعه و رسیدن مخازن بیماری از مناطق کویری به مناطق مسکونی اطراف جنگل‌کاری شده است. بنابراین با توجه به اینکه بیماری در طول سال‌های گذشته عملاً مهار نشده و آلودگی به سالک در حال فعالیت می‌باشد (۲۰)، بنابراین به نظر می‌رسد که اقدامات بهداشتی در نهایت نتوانسته است جلوی گسترش این بیماری را بگیرد. از اینرو توجه پژوهشگران به پیشگیری از بروز بیماری در انسان از طریق تهیه واکسن معطوف گردیده است. با توجه به اینکه در سال‌های گذشته واکسن مناسبی برای کنترل بیماری در دسترس نبود، در جریان جنگی تحمیلی که بیماری سالک بین رزمندگان شیوع پیدا کرد نظر مسئولین کشور و محققان دانشکده بهداشت به سمت واکسن زنده معطوف شد. البته لیشمانیزاسیون از قرن‌ها پیش در ایران با استفاده از تراشیدن زخم افراد آلوده به سالک و کاربرد آن برای پیشگیری از بیماری به صورت سنتی متداول بود اما در برخی موارد این روش منجر به آلودگی میکربی و بروز زخم‌های چرکی در محل تلقیح می‌شد و خطر انتقال بیماری‌های دیگر نیز وجود داشت. به همین جهت از اوایل به روی صحنه در آمدن پزشکی نوین در ایران (۱۹۲۰ میلادی) این روش منسوخ گردید (۲۴). با این حال فعالیت‌های پژوهشی در این مورد ادامه پیدا کرد. در سال ۱۳۶۲ اثر بخشی لیشمانیزاسیون

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

در ایران در طی مطالعه‌ای در مناطق پر شیوع (Hyperendemic) اصفهان توسط ندیم، جوادیان و همکاران مورد بررسی قرار گرفت و اثرات مصونیت بخشی آن در محدوده ۸۰ درصد مشخص شد (۲۴)، سپس در سال ۱۹۸۲ و ۱۹۸۳ در یک مطالعه دیگر توسط همین گروه اثر بخشی آن در ۸۰/۰۰۰ نفر بررسی شد و معلوم شد که این روش قادر است تعداد افراد آلوده را در یک گروه به یک ششم و در گروه دیگر به یک هشتم کاهش دهد (۲۵). لازم به یادآوری است که تاریخچه کاربرد واکسن زنده لیشمانیا برای کنترل بیماری در جهان به چندین دهه می‌رسد. در ۱۹۱۰ میلادی نیکول (Nicolle) و مانسه (Manceaux) برای نخستین بار سعی کردند از کشت انگل لیشمانیا به منظور ایمونیزاسیون استفاده نمایند (۲۶). در دهه ۱۹۳۰ بربریان (Berberian) در لبنان (۲۷)، سنکی (Senekji) و بئاتیه (Beattie) در بغداد (۲۸) و پژوهشگران روسی در شوروی (۲۹) بررسی‌هائی روی تلقیح کشت لیشمانیا به داخل پوست انجام دادند و نشان دادند که این کار روش مؤثری برای ایجاد زخمی محدود و القای ایمنی طولانی مدت است. همچنین از این روش در دهه ۱۹۴۰ میلادی برای ایمونیزاسیون انبوه در مناطق بومی جمهوری‌های آسیای مرکزی شوروی سابق و در سال ۱۹۶۸ در ارتش فلسطین اشغالی برای جلوگیری از بیماری استفاده به عمل می‌آمد (۲۴). هم اکنون نیز این روش پیشگیری در ازبکستان ادامه دارد و واکسنی مرکب از مخلوط زنده و مرده لیشمانیا ماژور به عنوان واکسنی بر علیه سالک مجوز گرفته است (۳۰ و ۳۱).

در جریان جنگ تحمیلی عراق و ایران شیوع بی‌سابقه بیماری سالک در جبهه‌های جنگ، مقامات بهداشتی را بر آن داشت که از این روش برای واکسیناسیون رزمندگان استفاده شود. در طول دهه ۱۳۶۰ در حدود دو میلیون نفر از رزمندگان با این روش بر علیه سالک واکسینه شدند (۳۲) اما پس از پایان جنگ، روش لیشمانیزاسیون ادامه پیدا نکرد، زیرا در این روش گاهی عوارض ناخواسته‌ای از تزریق واکسن زنده در برخی از افراد، هرچند به صورت نادر ایجاد می‌شد. گاهی بیماری در این افراد در سطح وسیعی از بدن گسترش یافته و در حالت مزمن سال‌ها ادامه می‌یافت. بنابراین استفاده از این نوع واکسیناسیون از طرف سازمان جهانی بهداشت به جز در مناطق پر شیوع سالک توصیه نمی‌شد. در همین راستا تهیه و ارزشیابی واکسن‌های غیر زنده در دستور کار و برنامه سازمان جهانی بهداشت قرار گرفته بود.

در اینجا به شرح مفصل کوشش‌های به عمل آمده و روش‌های به کار رفته در زمینه یافتن واکسن مناسب برای کنترل و پیشگیری از سالک در ایران می‌پردازیم.

لیشمانیزاسیون

لیشمانیزاسیون عبارت است از تلقیح انگل زنده و ویرولان در یک منطقه پوشیده از بدن مانند بالای بازو، به منظور القای یک زخم در محل تلقیح انگل که به طور معمول به مدت ۱۰-۶ ماه طول می‌کشد، سپس به تدریج زخم بسته شده و محل آن به صورت جوشگاه باقی می‌ماند. این روش موجب پدید آمدن مصونیت در برابر ابتلا به اشکال طبیعی بیماری می‌شود. در عفونت طبیعی معمولاً زخم‌های متعدد در صورت و سایر قسمت‌های باز بدن ایجاد می‌گردد و ممکن است در برخی از قسمت‌های حساس بدن بد شکلی و یا در موارد نادر نقص عضو ایجاد نماید. در زمان‌های قدیم گرفتن کبره زخم‌های فعال بیماران و تلقیح مستقیم آنها به بچه‌ها در کانون‌های بومی سالک یک رسم متداول به شمار می‌رفت. به دنبال آن از انگل‌های کشت شده در محیط

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

کشت برای ایجاد مصونیت بهره گرفتند (۳۳). در این روش از کشت مرحله ایستای انگل لیشمانیا ماژور که در شرایط مطلوب تهیه شده است استفاده می‌شود. مقدار ۰/۱ میلی‌لیتر از این کشت که حاوی حدود سیصد هزار انگل زنده ویرولان است به مناطق پوشیده در بازوی افراد تزریق می‌شود.

بررسی‌ها نشان می‌دهد که با کاربرد این روش، شدت زخم‌ها و طول مدت آنها در افراد گزیده شده توسط پشه خاکی کاهش می‌یابد و معمولاً زخم‌ها در عرض ۳ تا ۴ ماه بهبود می‌یابند و قطر آنها به یک تا دو سانتی‌متر می‌رسد، با این حال در برخی موارد زخم‌هایی با قطر ۵ تا ۷ سانتی‌متر نیز ایجاد می‌شود.

اثر بخشی این روش در یک بررسی که توسط ندیم، جوادیان و همکاران اجرا شده است مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این طرح ۲۵۰ نفر تحت بررسی قرار گرفته‌اند. هر کدام از آنها با کشت پنجم لیشمانیا ماژور ایمن شده‌اند. پس از دو سال زندگی در منطقه پر شیوع سالک، ۴۷ درصد از آنها زخمدار شدند و فراوانی بیماری در آنها ۰/۸ درصد بوده است. در صورتی که فراوانی بیماری در افراد واکسینه که زخم نگرفتند ۱۰/۵ درصد بوده ولی در افراد کنترل غیر واکسینه فراوانی بیماری ۴۰ درصد ثبت شده است. همچنین در این بررسی، با به کاربردن آزمون پوستی لیشمانین پس از دو سال اثر بخشی لیشمانیزاسیون ۸۰ درصد برآورد شده است (۲۴).

با این حال گاهی به کاربردن این روش موجب می‌شود که در ۲ تا ۳ درصد از افراد که واکسینه شده‌اند زخم‌ها به مدت بیش از یک‌سال دوام یابد و در موارد نادر بعضی از زخم‌ها حتی بعد از گذراندن دوره‌های درمانی متعدد بهبود نمی‌یابند و بیماری به صورت مزمن در آمده و سال‌های متوالی ادامه می‌یابد. همچنین گاهی معضلاتی اتفاق می‌افتد، مثلا در موارد بسیار نادری ممکن است همان طوری که در ایران نیز مشاهده شده، زخم‌هایی به قطر ۱۵ تا ۲۰ سانتی‌متر ایجاد شود که حتی بعد از دوره‌های درمانی متعدد بهبود نمی‌یابند (۳۳).

از لیشمانیزاسیون به منظور ارزیابی اثربخشی واکسن‌های غیر زنده نیز استفاده می‌شود. با این روش این امکان ایجاد می‌گردد که ارزیابی کارایی واکسن در یک دوره کوتاه‌تر مثلاً ۶-۱۰ ماهه انجام پذیرد. همچنین تنها به تعداد محدودی از داوطلبان برای سنجش کارایی واکسن در هر گروه نیاز خواهد بود و می‌توان ارزش‌یابی‌های ایمونولوژیک فراوانی را انجام داد که در یک مطالعه صحرائی با وجود تعداد زیاد داوطلب امکان‌پذیر نمی‌باشد. در این بررسی‌ها معمولاً از لیشمانیای زنده و ویرولان استفاده می‌شود که در شرایط استاندارد (تحت اصول GMP) تهیه شده و به حالت منجمد در جهت حفظ همگونی و یکنواختی آن نگهداری می‌شود (۳۳).

واکسن‌های کشته لیشمانیا

همان طوری‌که در بالا یادآوری شد استفاده از واکسن زنده و ویرولان موجب بروز ۳-۲ درصد عدم بهبود به موقع در افراد واکسینه می‌گردد. به همین جهت از طرف سازمان جهانی بهداشت کاربرد این واکسن فقط در مناطق دارای شیوع فراوان عفونت و در فوریت‌های خاص توصیه شده است. در برخی از نقاط جهان مانند برزیل تهیه و ارزشیابی واکسن‌های کشته لیشمانیا از سال‌ها پیش آغاز شده بود و به نتایج نسبتاً مثبتی نیز رسیده بود. با این حال این بررسی‌ها متناسب با معیارهای سازمان جهانی بهداشت انجام نشده بود و محققان این کشور درصدد برنامه‌ریزی مجدد برای مطالعه این واکسن با معیارهای جدید و مطلوب شدند. از طرف دیگر همان‌طور که در مورد سایر بیماری‌ها رایج

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

است نخستین گام در تهیه واکسن مطلوب برای لیشمانیوز، استفاده از میکروارگانیزم‌های کشته شده است، به ویژه اینکه انگل‌های لیشمانیا به سهولت قابل کشت می‌باشد (۳۴). خوشبختانه در اواسط دهه ۱۳۶۰ مدبر از اساتید برجسته دانشکده بهداشت به عنوان مسئول کمیته لیشمانیوز در واحد پژوهش بیماری‌های گرمسیری (TDR) سازمان جهانی بهداشت انتخاب شد. در همین زمان با توجه به شیوع سالک در ایران به‌ویژه در بین رزمندگان ایران در جنوب و جنوب غربی کشور، طرح جامعی با راهنمائی ایشان و با اعتبار مالی واحد TDR تهیه شد. طبق برنامه‌ریزی انجام شده در این طرح، واکسن کشته لیشمانیا ماژور توسط مؤسسه سرم‌سازی و تحقیقات واکسن رازی (هاشمی فشارکی و همکاران) و آنتی ژن آزمون پوستی لیشمانین توسط محققان بخش ایمونولوژی انستیتوپاستور ایران (علی‌محمدیان و همکاران) در شرایط GMP تهیه شد و آنگاه بی‌خطری (Safety) واکسن توسط محققان مرکز آموزشی و پژوهشی بیماری‌های پوست و جذام (دولتی و همکاران) و ایمنی‌زائی (Immunogenecity) واکسن توسط محققان آزمایشگاه بهار (بهار و همکاران) بررسی شد سپس ارزیابی مقدماتی واکسن توسط محققان دانشکده بهداشت (محبعلی و همکاران) مورد بررسی قرار گرفت. آنگاه در مرحله بعدی، کارائی (Efficacy) واکسن در کنترل بیماری سالک در منطقه بومی سالک روستائی توسط محققان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (مومنی و همکاران) و در منطقه بومی سالک شهری (شهر بم) توسط محققان دانشگاه علوم پزشکی کرمان (شریفی و همکاران) مورد ارزیابی قرار گرفت. این طرح در برگیرنده چند بخش عمده به شرح زیر بود:

الف- تهیه واکسن

بر اساس برنامه‌ریزی انجام شده در طرح، واکسن لیشمانیا ماژور در مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی (حصارک) تهیه شد. پروماستیگوت‌های لیشمانیا ماژور سویه (MRHO/IR/75/ER) که در ازت مایع نگهداری می‌شد برای تهیه واکسن مورد استفاده قرار گرفت. این سویه در محیط کشت RPMI 1640 با ۱۵ درصد سرم جنین گوساله (Sigma) در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد در بطری‌های Roux در حجم‌های ۵۰ میلی‌لیتری کشت داده شدند. سپس با افزودن تدریجی محیط تازه در روزهای مختلف حجم آن به ۲۰۰ میلی‌لیتر افزایش داده شد. استریل بودن محیط و pH آن هر روز بررسی می‌شد. پروماستیگوت‌ها پس از درو شدن (Harvesting)، ۵ بار با PBS فاقد پیروژن با pH ۷/۲-۷ شسته شده و در یخچال ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. آنتی ژن‌های به دست آمده از ۱۲-۱۰ درو با هم مخلوط شده و یک بچ واکسن از آن تهیه شد. نمونه‌های هر درو و بچ نهائی از نظر استریل بودن، بی‌ضرری، شمارش سلولی، ازت تام و پروتئین تام مورد سنجش قرار گرفت. مقدار پروتئین هر بچ به ۱۱/۱۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر میزان شد و واکسن تهیه شده در حجم ۲/۷ میلی‌لیتر در هر ویال تقسیم شده و در دمای ۱۲۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه اتوکلاو شد و در یخچال ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. همچنین غلظت‌های مختلفی از بچ نهائی به حیوانات آزمایشگاهی (موش‌ها، خوکچه هندی‌ها، خرگوش و میمون) تلقیح شده و این حیوانات از نظر وضعیت محل تزریق و سلامت عمومی تا ۲۶ روز به طور روزانه تحت بررسی قرار گرفتند (۳۵).

ب- تهیه آنتی ژن لیشمانین برای آزمون پوستی

پروماستیگوت‌های لیشمانیا ماژور سویه (MRHO/IR/75/ER) که توسط جوادیان اهدا شده بود و در ازت مایع نگهداری می‌شد برای تهیه آنتی ژن

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

لیشمانین مورد استفاده قرار گرفت. این سویه در محیط کشت RPMI1640 با ۱۵ درصد سرم جنین گوساله در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد در فلاسک‌های یکبار مصرف کشت داده شده و تکثیر داده شدند تا به حجم مناسبی برسند و نمونه‌هائی از آن برای انجام کنترل کیفی به بخش کنترل کیفی فراورده‌های بیولوژیک (BS.QC) در مجتمع تولید انستیتو پاستور در کرج ارسال شد. پس از دریافت پاسخ پاک بودن محصول، پروماستیگوت‌ها پس از درو شدن ۵ بار با PBS فاقد پیروژن با pH ۷/۳-۷ شسته شده و در یخچال ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. آنتی ژن‌های به دست آمده از ۱۲-۱۰ درو با هم مخلوط شده با حجم مساوی از PBS حاوی ۰/۵ درصد تایمروسال مخلوط و به طور کامل هم زده شد تا انگل‌ها کاملاً کشته شدند و مخلوط در یک لیتر PBS حاوی ۰/۰۱ درصد تایمروسال سوسپانسه شد. پس از شمارش انگل‌ها و اندازه‌گیری میزان پروتئین تام آن، معرف تهیه شده در حجم مناسبی از PBS تایمروساله (۰/۰۱ درصد) به طوری مخلوط شد که تعداد انگل‌ها در فراورده نهائی به ۱۰۶× ۰/۵±۱۰۶×۶ در میلی‌لیتر میزان شد. نمونه‌هائی از فراورده نهائی به BS.QC ارسال شد و پس از دریافت پاسخ‌های مساعد کنترل کیفی، فراورده‌ها در زیر هود و شرایط کاملاً استریل در ویال‌های ۱۰ میلی‌لیتری عاری از پیروژن در حجم ۲/۰ میلی‌لیتر تقسیم شدند. نمونه‌هائی از فرآورده نهائی برای اندازه‌گیری سمیت غیر طبیعی (Abnormal toxicity) و اندوتوکسین در جهت بررسی بی‌ضرری آنتی ژن ارسال شد (۳۶).

ج- ارزیابی مقدماتی واکسن

از آنجا که اطلاعات موجود در زمینه بی‌خطری و میزان (دوز) واکسن لیشمانیا ماژور بسیار محدود بود در ابتدای بررسی یک برنامه ارزیابی مقدماتی برای بررسی بی‌خطری، تعیین میزان و غلظت واکسن برای ایمنی‌زائی به عمل آمد. واکسن‌ها در بالای بازو به صورت داخل پوستی در عضله دلتوئید بازو تزریق شدند و محل تلقیح آنها به مدت چهار هفته برای آنها که فقط واکسن دریافت کردند و سه ماه در مورد آنها که واکسن + BCG تزریق شدند مورد بازرسی قرار گرفتند. سپس اثر بخشی واکسن به تنهائی یا به همراه BCG در تعداد محدودی از داوطلبان (گروه‌های شش نفره) با تزریق لیشمانین مورد ارزیابی قرار گرفت. این بررسی توسط محققان دانشکده بهداشت در یک منطقه غیر بومی در جنوب استان یزد اجرا شد. نتایج به دست آمده از این بررسی نشان داد که غلظت‌های ۵۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم از واکسن تهیه شده می‌تواند بدون القای اثرات جانبی عمده توسط داوطلبان قابل تحمل باشد. اثرات جانبی مشاهده شده در این بررسی بیشتر مربوط به BCG به‌کار رفته بود. همچنین در درصد نسبتاً بالائی از افراد واکسینه واکنش مثبت آزمون پوستی لیشمانین مشاهده شد (۳۷).

د- کارآزمائی‌های بالینی (Clinical trial) واکسن کشته لیشمانیا ماژور

در جهت اطمینان از بی‌ضرری، ایمنی‌زائی و کارائی یک واکسن معمولاً آنتی ژن‌های اولیه تهیه شده در آزمایشگاه به عنوان نامزدهای واکسن، بایستی در طی یک سری از کارآزمائی‌های بالینی ارزیابی شوند. این کارآزمائی‌ها شامل مراحل زیر می‌باشند: مرحله اول: بررسی بی‌ضرری واکسن (Vaccine's safety)، مرحله دوم: بررسی ایمنی‌زائی واکسن (Vaccine's immunogenicity)، مرحله سوم: بررسی کارائی واکسن در مصونیت بخشی (Vaccine's protective efficacy)، و مرحله

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

چهارم: نظارت بر کارائی واکسن در مطالعات میدانی (Post licesnsure trials) (۳۸). بنابراین واکسن تهیه شده طی مراحل زیر تحت بررسی قرار گرفت:

مرحله اول: بررسی بی‌ضرری (Safety) واکسن

این بررسی توسط محققان مرکز پژوهشی و آموزشی پوست و جذام و همکاران در یک منطقه غیر بومی لیشمانیا (مجتمع صنعتی پارچین، در ۶۰ کیلومتری جنوب شرقی تهران) به صورت یک مطالعه دو سو کور تصادفی با کنترل (Randomized, double blind and controlled protocol) روی گروه های ۵ تا ۱۲ نفره از داوطلبان سالم (فاقد هر گونه بیماری شدید) و نیز بدون سابقه برخورد با عفونت‌های لیشمانیا (افرادی که آزمون پوستی لیشمانین در آنها منفی بود) انجام شد. در این بررسی دوزهای مختلفی از واکسن (۶۲، ۱۲۸، ۱۸۴، ۲۴۸، ۲۷۶، ۳۱۰، ۳۶۸ و ۵۵۲ میکروگرم) به تنهائی یا به همراه BCG (۰/۱ از دوز معمولی واکسن BCG که بر علیه سل به کار می‌رود یعنی معادل colony forming units ۱۰۴× ۴/۸-۲/۸) در طی ۴ برنامه جداگانه بررسی شدند. هر برنامه به مدت بیش از ۳ ماه طول کشید و اثرهای جانبی واکسن و بروز هرگونه عارضه نامساعد بر سلامتی داوطلبان مورد ارزیابی قرار گرفتند. واکسن‌ها در بالای بازو به صورت داخل پوستی در عضله دلتوئید بازو تزریق شدند. یافته‌ها نشان دادند که در طول ۳ هفته اول بعد از واکسیناسیون، واکنش‌های قرمزی (Erythema) و سفتی (Induration) در محل تلقیح واکسن دیده می‌شد. اما در آنهائی‌که با BCG تزریق شده بودند واکنش‌ها به سمت تشکیل ندول، زخم، پوسته پوسته شدن و سرانجام جوشگاه در فاصله روزهای ۴۲-۲۸ پیش رفتند. هیچگونه درد منتشر و خارش به واسطه تزریق واکسن دیده نشد. درد ملایم تا متوسط بیشتر در مورد افرادی که BCG تزریق شده بودند دیده شد. همچنین تشکیل زخم در ۱۰۰ درصد آنهائی‌که واکسن به همراه BCG تزریق شده بودند مشاهده شد. در حالی که در ۲۰-۱۰ درصد گروه دیگر که با واکسن تنها تزریق شده بودند زخم کوچک به قطر ۴-۲ میلی‌متر مشاهده شد و هیچگونه لنف آدنوپاتی منتشر در طی ۲۸ روز ردیابی نشد، با این حال در افرادی که BCG تزریق کرده بودند میکرولنفادنوپاتی شایع بود که خود به خود فروکش می‌کرد. در اولین هفته تزریق، پدیده تب مشاهده نشد و حالات غیرطبیعی آزمایشگاهی یا بالینی وجود نداشت و آزمون‌ها در حدود میزان طبیعی بودند. در مجموع اثرهای غیرطبیعی و نامساعد خاصی از تزریق واکسن‌های لیشمانیا مشاهده نشد (۳۹).

مرحله دوم: بررسی ایمنی‌زائی با تزریق یک دوز واکسن

بررسی ایمنی‌زائی یک دوز واکسن در منطقه غیربومی پارچین روی داوطلبان سالم و بدون سابقه برخورد با بیماری‌های لیشمانیوز (آزمون پوستی لیشمانین منفی) انجام شد. بررسی روی ۱۴۶ داوطلب انتخاب شده انجام گرفت که به ۱۰ گروه تقسیم شدند. ۴ گروه به ترتیب دو نوع واکسن دریافت کردند: الف- واکسن Autoclaved L. major (ALM) که انگل‌های پروماستیگوتی کشته شده با حرارت بودند و ب: واکسن Killed L. major (KLM) که انگل‌های کشته شده با تایمروسال بودند و تحت تأثیر انجماد و ذوب کردن متوالی (Thimerosal plus freeze-thawing) قرار گرفته بودند. داوطلبان دو دوز متفاوت ۰/۹۶ و یا ۳/۷۵ میلی‌گرم از واکسن دریافت کردند. چهار گروه بعدی همین واکسن‌ها را توأم با BCG (۰/۱ دوز معمولی)

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

دریافت نمودند. دو گروه کنترل نیز با BCG یا سرم فیزیولوژی تنها تزریق شدند. واکسن در حجم ۰/۱ میلی‌لیتر به صورت داخل پوستی در عضله دلتوئید بازوی چپ تزریق شد. نتایج این بررسی نشان داد که بکار بردن غلظت‌های مختلفی از واکسن چه به صورت ALM یا KLM به صورت مخلوط با BCG موجب ایمنی‌زایی (ترشح اینترفرون گاما توأم با مثبت شدن آزمون پوستی لیشمانین) در ۵۰-۴۵ درصد داوطلبان انسانی در روز ۴۵ و ۱۳۵ پس از تزریق واکسن می‌گردد. در این بررسی‌ها پاسخ‌های ایجاد شده توسط هر دو نوع واکسن تفاوت مشخصی نشان نداد، با این‌حال با توجه به اینکه نگهداری نوع ALM به مراتب ساده‌تر و حمل و نقل آن به راحتی انجام می‌پذیرد و از طرف دیگر در نوع KLM تجزیه خود به خود پروتئین‌ها دیده شده است، بنابراین نوع ALM برای امتحان کارائی و اثربخشی واکسن انتخاب شد. همچنین با در نظر گرفتن اینکه پاسخ‌های ایمنی مربوط به دوزهای کم و زیاد واکسن تفاوت معنی‌داری نشان ندادند و احتمال إلقاء پاسخ نوع Th1 توسط دوزهای پائین بیشتر بود، بنابراین دوز پائین واکسن (در حدود ۱ میلی‌گرم) برای کارآزمائی اثر بخشی واکسن توصیه شد (۴۰).

مرحله سوم: بررسی اثربخشی یا کارائی واکسن (Vaccine's efficacy)

بررسی کارائی واکسن توسط محققان دانشگاه‌های علوم پزشکی کرمان و اصفهان و همکاری سایر مراکز ذی‌ربط در دو منطقه بومی سالک شهری (بم) و سالک روستائی (اصفهان) و نیز در یک منطقه بومی لیشمانیوز احشائی (سودان) به شرح زیرانجام پذیرفت:

بررسی کارائی واکسن در منطقه بومی سالک شهری

این بررسی توسط اعضای هیأت علمی داتشگاه علوم پزشکی کرمان، در شهر بم روی ۵۳۸۰ کودک دبستانی سالم بدون سابقه بیماری‌های شدید و به ویژه بدون سابقه لیشمانیوز که آزمون لیشمانین آنها صفر بود، به صورت کارآزمائی دو سو کور تصادفی انجام شد. این تعداد از بین ۱۲۱۵۶ دانش‌آموز ۴۹ دبستان شهر بم در سنین ۱۵-۶ سال انتخاب شده بودند. در عمل بررسی روی ۳۶۳۷ نفر انجام شد که به ۱۸۳۹ نفر واکسن ALM+BCG و به ۱۷۹۸ نفر BCG تنها تزریق شد. در این بررسی واکسن ALM با غلظت ۱ میلی‌گرم و BCG به میزان ۰/۱ دوز معمولی آن در واکسیناسیون BCG بر علیه سل، در حجم کلی ۰/۱ میلی‌لیتر به صورت داخل پوستی در عضله دلتوئید بازوی چپ هر یک از داوطلبان تزریق شد. نتایج به دست آمده نشان داد که ۸۰ و ۲۹۸ روز پس از تزریق واکسن، آزمون پوستی لیشمانین در ۱۶/۵ درصد افراد گروه تزریق شده با ALM+BCG واکنش مثبت نشان می‌دهد که به‌صورت معنی‌دار با گروه کنترل BCG (۳/۲ درصد) تفاوت دارد، اما فراوانی بروز بیماری در عرض دو سال پیگیری در گروه اول ۲/۸ درصد و در گروه کنترل ۳/۳ درصد به دست آمد. با أین حال فراوانی بروز بیماری در پسر بچه‌ها ۱/۶ درصد در برابر ۳/۷ درصد گروه کنترل بود که تفاوت معنی‌دار و مصونیتی برابر ۱۸ درصد و ۷۸ درصد را به ترتیب در سال اول و دوم نشان می‌داد، در حالی که در دختر بچه‌ها فراوانی بروز بیماری ۴/۲ درصد در برابر ۳ درصد گروه کنترل نشان داده شد که تفاوت معنی‌دار نبود. در این بررسی بی‌خطری (Safety) تزریق واکسن به اثبات رسید، همچنین معلوم گردید که در پسرها برعکس دخترها، واکسن دو سال پس از تزریق توانسته است مصونیت مطلوبی (۷۸ درصد) را ایجاد نماید، اما به طور کلی تفاوت بروز بیماری در کل افراد تزریق شده با ALM+BCG نسبت به گروه کنترل تزریق شده با

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

BCG پائین بود. با این حال در صورتی که ایجاد مصونیت در مقایسه با یک گروه دارونما (Placebo) سنجیده شود، اثر مصونیت بخشی واکسن را شاید بتوان به مراتب بالاتر تلقی کرد (۴۱).

بررسی کارآئی واکسن در منطقه بومی سالک روستائی

این بررسی توسط اعضای هیات علمی داتشگاه علوم پزشکی اصفهان در شمال شرقی اصفهان در اقامتگاه افراد نظامی که فراوانی بروز بیماری سالک روستائی حدود ۶-۴ درصد در سال بود روی ۲۴۵۳ نفر داوطلب سالم به صورت کارآزمائی دو سو کور تصادفی در برابر BCG به عنوان کنترل انجام شد. این تعداد از داوطلبان از بررسی روی ۴۷۱۲ داوطلب ۷۲-۵ ساله انتخاب شده بودند و ضمن اینکه فاقد هرگونه بیماری شدید بودند، هیچگونه واکنش پوستی در آزمون لیشمانین نشان ندادند. از افراد داوطلب واجد شرایط ۱۲۵۶ نفر با واکسن ALM+BCG و ۱۱۹۷ نفر با BCG تنها واکسینه شدند. در این بررسی واکسن ALM با غلظت ۱ میلی‌گرم و BCG به میزان ۰/۱ دوز معمولی آن در واکسیناسیون BCG بر علیه سل، در حجم ۰/۱ میلی‌لیتر به صورت داخل پوستی در عضله دلتوئید بازوی چپ هر یک از داوطلبان تزریق شد. نتایج به دست آمده از مقایسه ۱۱۸۸ نفر داوطلب تزریق شده با ALM+BCG و ۱۱۲۲ نفر تزریق شده با BCG که در بررسی باقی مانده بودند نشان داد که تزریق ALM+BCG مصونیتی فراتر از BCG ایجاد نمی‌نماید و اثرهای جانبی آن نیز مشابه واکسیناسیون با BCG می‌باشد. با اینحال ۸۰ روز بعد از تزریق واکسن برگشت آزمون پوستی لیشمانین به مثبت در گروه اول (۳۶/۲ درصد) بود که تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه دوم (۷/۹ درصد) نشان داد. پس از یکسال نیز تفاوت معنی‌داری در برگشت آزمون پوستی به مثبت در بین گروه تزریق شده با ALM+BCG (۳۳ درصد) و گروه کنترل BCG (۱۹ درصد) مشاهده شد. نکته قابل توجه در این واکسن بی‌خطری آن بود و به نظر می‌رسد که عوارض جانبی واکسن بیشتر مربوط به مواردی می‌شود که توأم با BCG تزریق می‌شود. همچنین ایمنی‌زائی واکسن با بررسی برگشت آزمون پوستی به مثبت به اثبات رسید، اما شواهدی از ایجاد مصونیتی بالاتر از مصونیت إلقاء شده توسط BCG مشاهده نشد. همچنین در این بررسی مشخص گردید که فراوانی (Incidence) بیماری در آنهائی که لیشمانین مثبت بودند پائین‌تر ۳۵ درصد است (۴۲). نتایج به دست آمده از کارآزمائی بالینی یک دوز واکسن ALM نشان داد که با وجود آنکه سیستم ایمنی افراد واکسینه در برابر واکسن القاء شده است و میزان بروز بیماری در گروه واکسینه کمتر از گروه شاهد می‌باشد ولی این تفاوت معنی‌دار نیست، بنابراین Steering Committee لیشمانیوز در TDR پیشنهاد نمود که ایمنی‌زائی دوزهای متعدد واکسن و نیز کاربرد یاورهای جدید مورد بررسی قرار گیرد.

مرحله چهارم: نظارت بر کارائی واکسن در مطالعات میدانی

بررسی ایمنی‌زائی با تزریق سه دوز واکسن و نقش BCG

این بررسی توسط اعضای هیأت علمی بخش ایمونولوژی انستیتو پاستور ایران و مرکز آموزش و پژوهش پوست و جذام در جهت بررسی ایمنی‌زائی دوزهای متعدد واکسن و مشخص کردن نقش BCG به عنوان یاور انجام پذیرفت. در یک بررسی دو سو کور با کاربرد شاهد، ۷۵ داوطلب سالم که آزمون پوستی لیشمانین در آنها منفی بود در دو گروه جداگانه

Archive of SID
www.SID.ir

با واکسن لیشمانیا ماژور اتوکلاو شده (ALM) مخلوط با BCG (۵۱ نفر) و یا با BCG تنها (۲۴ نفر) واکسینه شدند. آنگاه برای تزریق نوبت دوم واکسن گروه اول به دو دسته تقسیم شدند. دسته اول واکسن ALM توأم با BCG (۲۱ نفر) و دسته دوم فقط ALM (۲۵ نفر) و دسته سوم فقط BCG (۲۳ نفر) به عنوان دوز دوم دریافت نمودند. واکسن‌های نوبت سوم همانند نوبت دوم تکرار شدند. همان‌طوری که در بالا یادآوری شد BCG با ۰/۱ دوز معمولی آن تزریق شد. واکسن‌ها به‌صورت درون پوستی به فواصل ۳۰ و ۴۵ روز تزریق شدند و پاسخ‌های ایمنی آنها ۳۰ روز و یکسال بعد از آخرین تزریق توسط آزمون پوستی لیشمانین (LST)، پاسخ‌های تکثیری سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC) در برابر آنتی ژن لیشمانیا ماژور و اندازه‌گیری میزان تولید اینترفرون گاما در مایع روئی کشت PBMC با روش الیزا ارزیابی شدند. یافته‌ها نشان دادند که برگشت LST به مثبت در افراد ایمن شده با ALM+BCG به نحو معنی‌داری از گروه ایمن شده با BCG زیادتر است (۸۰ در برابر ۲۸ درصد در روز ۳۰ و ۴۳ درصد در برابر ۶ درصد پس از یکسال)، پاسخ‌های تکثیری لنفوسیتی در برابر آنتی ژن لیشمانیا با میانگین اندکس تحریک ۲/۴۳+۳/۳۵ در گروه ALM+BCG در برابر ۱/۴۱±۱/۳۹ در گروه BCG پس از یکسال مشاهده شد. تولید اینترفرون گاما در گروه اول به ترتیب در ۳۱ و ۳۹ درصد افراد واکسینه در ۳۰ روز و یکسال پس از واکسیناسیون مشاهده گردید. این یافته‌ها دلالت دارند بر اینکه واکسیناسیون متعدد با واکسن ALM+BCG موجب برانگیخته شدن پاسخ‌های ایمنی به ویژه برگشت آزمون پوستی لیشمانین در بسیاری از افراد واکسینه شده است و اینکه BCG عامل مؤثری در القاء برگشت آزمون پوستی لیشمانین می‌باشد. با اینحال در این بررسی نقش BCG در إلقاء ترشح اینترفرون گاما به ثبوت نرسید. همچنین در این بررسی عوارض جانبی قابل توجهی از تزریق سه دوز واکسنِ ALM مشاهده نشد و همانند تزریق یک دوز واکسن، واکنش‌های نامساعد تنها در افرادی که BCG به همراه واکسن تزریق شده بودند به صورت درد ملایم تا متوسط، تشکیل ندول، زخم و پوسته پوسته شدن دیده شد (۴۴).

بررسی کارائی واکسن در منطقه اندمیک لیشمانیوز احشائی

این بررسی با همکاری محققان سودانی در ۹ دهکده با شیوع بالای لیشمانیوز احشائی در شرق سودان به صورت دو سو کور تصادفی با کنترل BCG انجام شد. بررسی روی ۲۳۰۶ فرد لیشمانین و یا DAT (Direct agglutination test) منفی در سنین ۶۵-۱ سال اجرا شد که به ۱۱۵۵ نفر واکسن ALM به همراه BCG و به ۱۱۵۱ نفر تنها BCG تزریق شد. این تعداد از داوطلبان از بین ۵۰۹۳ فرد با انجام آزمون پوستی لیشمانین و آزمون DAT انتخاب شده بودند. یک میلی‌گرم از واکسن ALM به همراه BCG یا BCG تنها (۰/۱ دوز عادی آن در واکسیناسیون بر علیه سل) در حجم ۰/۱ میلی‌لیتر برای هر داوطلب دو بار به فاصله ۲۸ روز و به صورت داخل پوستی در عضله دلتوئید تزریق شد. ارزیابی و پیگیری تأثیر واکسن در افراد واکسینه به مدت ۲ سال ادامه یافت و آزمون پوستی لیشمانین ۴۲ روز بعد از تزریق واکسن و هر شش ماه تا دو سال بررسی شد. نتایج به دست آمده در این بررسی مصونیت معنی‌داری را بر علیه لیشمانیوز احشائی در مقایسه با BCG نشان نداد. با این حال،

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018
Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

نسبت برگشت آزمون پوستی لیشمانین (اندوراسیون بالاتر از ۵ میلی‌متر) در داوطلبان تزریق شده با ALM+BCG نسبت به داوطلبانی که تنها BCG تزریق شده بودند، در تمام موارد پیگیری به طور معنی‌دار بالاتر بود. همچنین برگشت آزمون پوستی القاء شده توسط واکسن‌ها به ویژه در آنها که فقط BCG دریافت کرده بودند، با فراوانی کمتر لیشمانیوز احشائی همراه بود که با گزارشات مربوط به بررسی واکسن در منطقه بومی سالک روستائی همخوانی نشان می‌داد. در این بررسی نیز عوارض جانبی واکسن بسیار ملایم بود و به جایگاه تزریق محدود می‌شد و هیچ‌گونه اقدام درمانی را لازم نداشت (۴۳).

بررسی کارائی واکسن ALM با دو ادجوان BCG و آلوم

بررسی کارائی واکسن در منطقه بومی لیشمانیوز احشائی با همکاری محققان سودانی با استفاده از واکسن ALM+BCG و با افزودن آلوم به عنوان یاور (Adjuvant) دوم انجام شد. یافته‌ها نشان داد که با کار برد این روش ایمنی‌زائی و القاء مصونیت به مراتب بالاتر است (۴۵).

واکسن های نسل دوم: در اینجا لازم است یادآوری شود که به موازات بررسی کارائی واکسن‌های نسل اول (واکسن‌های تهیه شده از انگل تام کشته شده)، بررسی روی واکسن‌های نوترکیب نیز در مراکز تحقیقاتی ایران ادامه پیدا کرده است.

نتیجه‌گیری

تهیه واکسن برای پیشگیری از بیماری سالک از اهمیت والائی برخوردار می‌باشد. لیشمانیاها علاوه بر اینکه عامل ایجاد بیماری‌های وسیع می‌باشند، به عنوان یک الگو و مدل برای بیماری‌های القاء شده توسط میکرب‌های داخل سلولی مطرح می‌باشد. تاکنون نه تنها برای سالک و بیماری‌های لیشمانیور بلکه برای هیچ میکروب اوکاریوتیک دیگر واکسن مناسبی پیدا نشده است ولی تلاش‌های انجام شده در این مسیر امیدبخش است و امید زیاد وجود دارد که این تکاپو در نهایت به یافتن یک واکسن مناسب منجر خواهد شد. استفاده از واکسن کشته تمام سلولی لیشمانیا (واکسن نسل اول) اولین گام در تلاش برای یافتن یک واکسن مناسب بود. با وجود آنکه در بررسی‌های اولیه برای ارزیابی این واکسن بی‌ضرری و ایمنی‌زائی آن در مناطق بومی سالک و لیشمانیوز احشائی مورد تأئید قرار گرفت اما کارائی آن در بررسی‌های صحرائی به ثبوت نرسید. دلایل این عدم موفقیت را می‌توان در عوامل زیر مورد بحث قرار داد:

– شاید به کار بردن BCG به عنوان یک یاور، کارائی لازم را در مصونیت بخشی بر علیه بیماری ندارد و برای بالا بردن ایمنی‌زائی و مصونیت بخشی واکسن ضرورت دارد که از یاور (های) مناسب دیگر استفاده نمود که بتواند واکسن را در القاء مصونیت بخشی مطلوب یاری رساند. در همین راستا هم اکنون استفاده توأم از BCG و آلوم در برخی از بررسی‌ها دنبال شده و برخی از مراکز پژوهشی نیز در حال بررسی تأثیر یاورهای دیگر می‌باشند (۴۶).

– به نظر می‌رسد که به کار بردن BCG به عنوان کنترل در بررسی‌های مربوط به ارزیابی کارائی واکسن احتمالاً توجیه چندانی ندارد. چرا که اصولاً مایکو باکتری‌ها با لیشمانیاها واکنش‌های متقاطع آنتی ژنی دارند (۴۷)، و به همین دلیل در درصدی از افراد کنترل در یک منطقه بومی سالک که برای آنها BCG تزریق شده است، برگشت آزمون پوستی لیشمانین (LST) به مثبت القاء می‌گردد. همچنین بررسی‌های یاد شده در این مسیر نشان داد که در افراد LST مثبت، فراوانی بیماری کمتر است، بنابراین

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

به‌نظر می‌رسد که BCG در بررسی کارائی واکسن لیشمانیا نباید به عنوان کنترل به کار رود (۴۴).

– در بررسی ایمنی‌زائی یک دوز واکسن که در مناطق غیربومی بیماری انجام شده است ۳۱ درصد از افراد تحت بررسی برگشت LST مثبت را نشان داده‌اند. در حالی که در بررسی کارائی همین واکسن در منطقه بومی سالک شهری ۷/۵ درصد داوطلبان برگشت LST را نمودار ساختند که نشان می‌دهد افراد LST منفی که برای بررسی کارائی واکسن در یک منطقه بومی سالک انتخاب شده‌اند، ممکنست جزو افرادی باشند که یا در برابر LST غیر پاسخ ده (non-responder) هستند و یا ضعیف پاسخ می‌دهند (Weak responder). در حالی‌که در منطقه غیر بومی سالک هم افراد غیر پاسخ ده و هم افراد پاسخ ده که در معرض بیماری نبودند و لذا LST منفی بودند در بررسی گنجانده شدند. بنابراین به نظر می‌رسد بهتر باشد بررسی ایمنی‌زائی واکسن قبل از بررسی کارائی واکسن، در جمعیت هدف کانون‌های بومی سالک انجام گیرد (۴۳).

یادآوری این نکته حائز اهمیت است که تلاش‌های به عمل آمده در زمینه مبارزه با سالک نه تنها موجب شکل‌گیری ده‌ها مقاله پژوهشی ارزشمند شده است، بلکه موجب شکوفائی زمینه‌های علمی- پژوهشی در جامعه پزشکی کشور به خصوص در زمینه‌های ایمونولوژی، تهیه و کارآزمائی واکسن‌ها و آنتی ژن‌ها، اپیدمیولوژی، انگل‌شناسی، آسیب شناسی و روش‌های آزمایشگاهی در تشخیص انگل‌های لیشمانیوز شده و ده‌ها طرح و مقاله پژوهشی را در کشور به بار آورده است و هم اکنون ده‌ها طرح تحقیقاتی در سراسر کشور در زمینه لیشمانیوز و راه‌های مبارزه با آن در دست اقدام می‌باشد. آنچه که لازم است در اینجا مورد تأکید قرار گیرد این است که همه این تلاش‌ها در زمینه یافتن یک واکسن مناسب برای سالک بسیار ارزشمند است و امید فراوان وجود دارد که در آینده‌ای نه چندان دور شاهد به بار نشستن تلاش‌های به کار رفته و تکاپوی محققان ایرانی نسل‌های حاضر و آینده در زمینه تهیه یک واکسن مناسب برای پیشگیری سالک و دیگر بیماری‌های لیشمانیوز باشیم.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسنده بیان نشده است.

References:

1.McConville MJ, De Souza D, Saunders E, et al. Living in a phagolysosome; metabolism of Leishmania amastigotes. Trends in parasitology 2007; 23(8): 368-75.
2.Mougneau E, Bihl F, Glaichenhaus N. Cell biology and immunology of Leishmania. Immunol Rev 2011; 240: 286-96.
3.Ardehali S, Rezaei HR, Nadim A. Angal Lishmania & Liashmaniouzha. Tehran: Iran University Press, 1373, 3-9. (Persian)
4.COX FE. History of human parasitology. Clin Microbiol Rev 2002; 15(4): 595-612.
5.Tajbakhsh H. History of veterinary medicine and medicine of Iran. Tehran: University of Tehran Press, 1371, 497. (Persian)
6.Polack E.J. Persien. Das Land und seine Bewohner: Ethnographische Schilderungen. Tehran: Kharazmi, 1368, 486-473. (Persian)
7.Floor W. Public Health In Qajar Iran. Canada: Mage Publishers, 2003, 39-40.
8.Ardehali S, Rezaei HR, Nadim A. Leishmania and Leishmaniasis parasites. In: Sadeghi R, editors. 2th ed. Tehran: Iran University Press, 1373, 12-200. (Persian)

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

9.Nadim A, Seyedi RM. A brief review of the epidemiology of various types of leishmaniasis in Iran. Acta Medica Iranica 1971; 4(8): 99-106.
10.Nadim A, Faghih MA. The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Isfahan province of Iran. I. the reservoir. II. the human disease. Trans R Soc Trop Med Hyg 1968; 62: 534-42.
11.Nadim A, Seyedi-Rashti MA, Mesghali A. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Turkemen Sahara, Iran. J Trop Med Hyg 1968; 71(9): 238-9.
12.Javadian E, Nadim A, Tahvildare-Bidruni G, et al. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Iran: B. Khorassan Part V: Report on a focus of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Esferayen. Bull Soc Pathol Exot Filiales 1976; 69(2): 140-3.
13.Nadim A, Seyedi-Rashti MA, Faghih M. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Iran. B. Khorasan. Part III. Human infection. Bull Soc Path ExotFiliales 1969; 62: 702-0.
14.Javadian E, Mesghali A. Studies on cutaneous leishmaniasis in Khuzestan, Iran. Part I. The leptomonad infection of sandflies. Bull Soc Pathol Exot Filiales 1974; 67(5): 513-6.
15.Moaddeb A, Gettner S, Ardehali S. Studies on the causative agent of cutaneous leishmaniasis in Shiraz-Iran. Iran J Med Sci 1993; 18: 28-33.
16.Sharifi I, Aflatoonian MR, Fekri AR, et al. A Comprehensive Review of Cutaneous Leishmaniasis in Kerman Province, Southeast-ern Iran-Narrative Review Article. Iran J Public Health 2015; 44(3): 299-307.
17.Nadim A, Javadian E, Seyedi Rashti M.A. Leishmaniasis epidemic in Iran, Angal Lishmania & Liashmaniuz-ha. Iran: Tehran,1992, 176-208. (Persian)
18.Aflatoonian MR, Sharifi I, Aflatoonian B. A Review of Impact of Bam Earthquake on Cutaneous Leishmaniasis and Status: Epidemic of Old Foci, Emergence of New Foci and Changes in Features of the Disease. J Arthropod-Borne Dis 2016; 10(3): 271–280
19.Mahmoudzadeh-Niknam H, Ajdary S, Riazirad F, et al. Molecular epidemiology of cutaneous leishmaniasis and heterogeneity of Leishmania major strains in Iran. Trop Med Int Health 2012; 17(11): 1335-44.
20.Shirzadi, MR. A Leishmaniasis (salaak) Care Guide in Iran. Iran: Tehran, 2012, 18-21. (Persian)
21.Yaghoobi-Ershadi MR, Akhavan AA, Zahraei-Ramazani AR, et al. Field trial for the control of zoonotic cutaneous leishmaniosis in Badrood, Iran. Ann Saudi Med 2000; 20 (5-6): 386-9.
22.Yaghoobi-Ershadi MR, Moosa-Kazemi SH, Zahraei-Ramazani AR, et al. Evaluation of deltamethrin-impregnated bed nets and curtains for control of zoonotic cutaneous leishmaniasis in a hyperendemic area of Iran. Bull Soc Pathol Exot 2006; 99(1): 43-8.
23.Veysi A, Vatandoost H, Yaghoobi-Ershadi M, et al. Comparative study on the effectiveness of Coumavec® and zinc phosphide in controlling zoonotic cutaneous leishmaniasis in a hyperendemic focus in central Iran. Journal of arthropod-borne diseases 2012; 6(1): 18-27.
24.Nadim A, Javadian E, Tahvildar-Bidruni G, et al. Effectiveness of leishmanization in the control of cutaneous leishmaniasis. Bull Soc Pathol Exot Filiales 1983; 76(4): 377-83.
25.Nadim A, Javadian E, Tahvildar-Bidruni G, et al. Control of zoonotic cutaneous leishmaniasis by mass leishmanization in hyperendemic area of Isfahan. MJIRI 1988; 2(2): 113-4.
26.Nicole C, Manceaux L. Recherches sur le bouton d'Orient: cultures, reproduction expérimentale, immunisation. Annales de Insti-tute Pasteur 1910; 24: 673-720.
27.Berberian DA. Vaccination and Immunity against Oriental Sore. Trans R Soc Trop Med Hyg 1939; 33(1): 87-91.
28.Senekji HA, Beattie CP. Artificial Infection and Immunization of Man with Cultures of Leishmania tropica. Trans R Soc Trop Med Hyg 1941; 34(6): 415-419.
29.Kellina OI. Problem and current lines in investigations on the epidemiology of leishmaniasis and its control in the USSR. Bull Soc Pathol Exot Filiales 1981; 74(3): 306-18.
30.Sergiev VP. Control and prophylaxis of cutaneous leishmaniasis in the middle Asia republics of the former USSR. Bulletin de la Société française de parasitologie 1992; 10(2): 183-7.

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

31.Gafurov IM. Experience in controlling and preventing zoonotic cutaneous leishmaniasis in Uzbekistan. Med Parazitol (Mosk) 1999; (1): 58-9.

32.Nadim A. Research On Control Strategies for the Leist-Ttaniases. In: Walton B, Wijeyarertne PM, Modabber F, editors. Leishmanization in the Islamic Republic of Iran. International Development Research Center IDRC-MR 184e, Ottawa, 1988, 336-69.

33.Modabber F. First generation leishmaniasis vaccines in clinical development: moving, but what next. Curr Opin Investig Drugs 2000; 2: 35-9.

34.Modabber F. Leishmaniasis vaccines: past, present and future. Int J Antimicrob Agents 2010; 36 Suppl 1: S58-61.

35.Hashemi-Fesharaki R, Ale-Agha S, Habibi GR, et al. Production of inactivated wet rural Leishmania major. Iran J Med Sci 1998; 23: 74-80.

36.Alimohammadian MH, Hakimi H, Nikseresht M. The P Reparation And Evaluation Of Reference Leishmanin From Leishmania Major For Use In Man For Diagnos Tic And Experimental Purposes. MJIRI 1993; 15: 7(1): 23-8

37.Mohebali M, Javadian EH, Hashemi-Fesharaki R, et al. Trial of a non-living crude vaccine against zoonotic cutaneous leishmaniasis. MJIRI 1995; 8(4): 211-15.

38.Farrar GH, Robinson A, Wiblin CN. Vaccine Protocols. New York: Humana Press, 1996, 251-68.

39.Dowlati Y, Ehsasi S, Shidani B, et al. Stepwise safety trial of a killed Leishmania vaccine in Iran. Clinics in Dermatology 1996; 14(5): 497-502.

40.Bahar K, Dowlati Y, Shidani B, et al. Comparative safety and immunogenicity trial of two killed Leishmania major vaccines with or without BCG in human volunteers. Clin Dermatol 1996; 14(5): 489-95.

41.Sharifi I, Fekri AR, Aflatonian MR, et al. Randomised vaccine trial of single dose of killed Leishmania major plus BCG against anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Bam, Iran. Lancet 1998; 351(9115): 1540-3.

42.Momeni AZ, Jalayer T, Emamjomeh M, et al. A randomised, double-blind, controlled trial of a killed L. major vaccine plus BCG against zoonotic cutaneous leishmaniasis in Iran. Vaccine 1999; 17(5): 466-72.

43.Khalil EAG, El Hassan AM, Zijlstra EE, et al. Autoclaved Leishmania major vaccine for prevention of visceral leishmaniasis: a randomised, double-blind, BCG-controlled trial in Sudan. Lancet 2000; 356(9241):1565-9.

44.Alimohammadian MH, Khamesipour A, Darabi H, et al. The role of BCG in human responses induced by multiple injections of autoclaved Leishmania major as a candidate vaccine againstleishmaniasis. Vaccine 2002; 21(3-4): 174-80.

45.Kamil AA, Khalil EAG, Musa AM, et al. Alum-precipitated autoclaved Leishmania major plus bacille Calmette-Guérrin, a candidate vaccine for visceral leishmaniasis: safety, skin-delayed type hypersensitivity response and dose finding in healthy volunteers. Trans R Soc Trop Med Hyg 2003; 97(3): 365-8.

46.Modabber F. Development of vaccine against leishmaniasis. 6th International Congress of Immunology and Allergy [Brochure]; 2002 May; Iran University of Medical Sciences, Iran. Tehran: Iranian Society for Immunology and Allergy, 2002, 65.

47.Smrkovski LL, Larson CL. Effect of treatment with BCG on the course of visceral leishmaniasis in BALB/c mice. Infect Immun 1977; 16(1): 249-57.

Archive of SID

www.SID.ir

Iran South Med J 2018; 21(4): 335-352

Review Article

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 14:02 +0330 on Sunday November 11th 2018

Cutaneous leishmaniasis and Attempts to Control it in the Contemporary Iranian History

MH. Alimohammadian (PhD)[1*]

[1] ***Immunology Dept., Pasteur Institute of Iran***

(Received 28 Jan, 2018 Accepted 6 May, 2018)

Abstract

Cutaneous leishmaniasis is a zoonotic disease caused by two species of *Leishmania major* and *L. tropica* in Iran. The disease has been known and treated in Iran by many of the most prominent Iranian physicians including Avicenna and Rhazess over the past centuries. In Qajar era, following the introduction of modern medical knowledge, and major changes in our understanding of diseases, the diagnostic and treatment methods were changed. The first new reports on this disease were provided by European physicians living in Iran. During the 1940s, some prominent Iranian researchers began to study the epidemiology, treatment and laboratory specification of the disease in different parts of the country. Due to the outbreak of the disease during the Iraq-Iran war in a dense human population (soldiers), health authorities had to try different ways to control the disease. Most importantly, soldiers were injected with live parasite vaccine. However, this procedure did not continue after the war, and immunization with inactivated vaccine replaced it and passed different phases of clinical trials. Finally, these studies were published as scientific papers. The present paper summarizes the history and control of leishmaniasis in Iran.

Key words: Cutaneous leishmaniasis, Leishmanization, Inactivated vaccine, *Leishmania major*

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Alimohammadian MH. Cutaneous leishmaniasis and Attempts to Control it in the Contemporary Iranian History. Iran South Med J 2018; 21(4): 335-352

Copyright © 2018 Alimohammadian. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

* *Address for correspondence:* Immunology Dept., Pasteur Institute of Iran. Email: mhalimoham@gmail.com
*ORCID: 0000-0003-3077-6638

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir

SID

فیلم‌های آموزشی

سامانه ویراستاری STES

بلاگ مرکز اطلاعات علمی

کارگاه‌های آموزشی

سرویس ترجمه تخصصی

ابزارهای پژوهش

سامانه ویراستاری (ویرایش متون فارسی، انگلیسی، عربی)

۴۰ درصد تخفیف نوروزی ویژه کارگاه‌ها و فیلم‌های آموزشی

روش تحقیق کمی

آموزش مهارت‌های کاربردی در تدوین و چاپ مقالات ISI

آموزش نرم‌افزار Word برای پژوهشگران