आई एस एस एन : 0971-9873

आई सी एम आर पत्रिका

वर्ष-22, अंक-10-12

अक्टूबर-दिसम्बर, 2008

उड़ीसा के विशेष संदर्भ में औषध प्रतिरोधी फाल्सीपेरम मलेरिया की रोगजानपदिकी

विश्व के लगभग 100 देशों में मलेरिया गंभीर सामाजिक-आर्थिक क्षति का कारण भना हुआ है। मलेरिया परजीवी की 4 जातियों में *प्लाज्मोडियम फाल्सीपेरम* अत्यधिक घातक एवं अधिकांश मृत्यु की घटनाओं के लिए जिम्मेदार है। विश्व में प्रतिवर्ष मलेरिया के कारण लगभग 1.1- 2.7 मिलियन लोगों की मृत्यु हो जाती है जिनमें 75 प्रतिशत से अधिक लोग अफ्रीका, सहारा के दक्षिणी भाग के होते हैं। भारत में मलेरिया की अधिकांश घटनाएं उड़ीसा राज्य से प्रकाश में आती हैं। यद्यपि उड़ीसा की आबादी 36.5 मिलियन (3.5%) है, किन्तु कुल प्रकाश में आई मलेरिया की वार्षिक घटनाओं (1.5-2.0 मिलियन) में 25 प्रतिशत तथा *प्लाज्मोडियम फाल्सीपेरम* के कारण होने वाली 39.5 प्रतिशत घटनाएं इसी राज्य से प्रकाश में आती हैं तथा भारत में मलेरिया के कारण होने वाली मृत्यु की 30 प्रतिशत घटनाएं भी यहां से ही रिपोर्ट होती हैं। हालांकि, भारतीय आयुर्विज्ञान अनुसंधान परिषद द्वारा सम्पन्न स्वतन्त्र अध्ययनों में पाया गया कि मलेरिया की घटनाएं एवं इसके कारण होने वाली मृत्यु की घटनाएं वास्तविकता से कहीं कम आंकी जाती हैं। रोग भार की इस स्थिति एवं वैक्सीन के अभाव तथा उपलब्ध औषधियों के प्रति प्रतिरोध के विकास के कारण मलेरिया नियंत्रण अत्यधिक प्रभावित हुआ है।

वर्तमान में मलेरिया के उपचार में 3 श्रेणी की औषधियों का प्रयोग किया जाता है। वे हैं- (i) 4-अमीनो-क्विनोलाइन्स एवं अमीनों एल्कोहल जो हीमोग्लोभिन विघटन तथा परजीवी फूड वैक्योल पर कार्य करती हैं, उदाहरणस्वरूप क्लोरोक्वीन एवं क्विनेन; (ii) एन्टीफोलेट्स, जो डाइहाइड्रोफोलेट रिडक्टैज़ (DHFR) (उदाहरणस्वरूप पाइरीमिथामिन, साइक्लोगुआनिल एवं क्लोरसाइक्लोगुआनिल) एवं डाइहाइड्रोप्टीरोएट सिन्थेज़ (DHPs) (उदाहरणस्वरूप सल्फोनामाइड्स एवं सल्फोन्स संदमक) हैं तथा (iii) सेसक्विटरपीन्स आर्टीमिसिनिन एवं इसके व्युत्पन्न। इन सभी मलेरियारोधी औषधियों में क्लोरोक्वीन का इसकी प्रभावशीलता, सुरक्षा एवं कम लागत के कारण व्यापक प्रयोग होता है। *प्लाज्मोडियम फाल्सीपेरम* में क्लोरोक्वीन के प्रति प्रतिरोध को सर्वप्रथम वर्ष 1960-61 में दक्षिण अमरीका में कोलम्बिया तथा दक्षिण-पूर्व एशिया के थाईलैण्ड-कम्बोडिया सीमा पर देखा गया। ये दो केन्द्र प्रामाणिक तौर पर काफी अलग थे एवं संभवतः एक विशिष्ट घटना के घोतक थे। इसलिए इन केन्द्रों को दक्षिण अमरीकी एवं दक्षिण पूर्व एशियाई के रूप में जाना गया। भारत में *पी. फाल्सीपेरम* में क्लोरोक्वीन के प्रति प्रतिरोध की प्रथम घटना वर्ष 1973 में असम के कार्बी आंगलांग जिले के डिफू से रिपोर्ट की गई। उड़ीसा में इसकी पहचान वर्ष 1977 में बोलंगिर, कोरापुट एवं संबलपुर जिलों में की गई। आज पूरे विश्व में जहां-जहां *पी. फाल्सीपेरम* की उपस्थिति है वहां क्लोरोक्वीन प्रतिरोध देखा जाता है। विश्व के कई हिस्सों में *पी. फाल्सीपेरम* के उपभेदों में सल्फाडॉक्सीन-पाइरीमिथामिन (फेनसीडर) एवं मेफ्लोक्वीन के प्रति भी प्रतिरोध विकसित हो गया है। सल्फाडॉक्सीन-पाइरीमिथामिन के प्रति

प्रतिरोध के विकास को गंभीरता से लिया जा रहा है क्योंकि यह सम्मिश्र 4 अमीनोक्विनोलोन्स का एकमात्र विकल्प है। उपलब्ध साहित्य के आधार पर यह देखा गया है कि परजीवी में मलेरिया रोधी औषधि के प्रति प्रतिरोध का विकास इसके अविरत (निरन्तर) प्रयोग के 10-15 वर्ष के अन्दर होता है (सारणी I.)

प्रत्येक भौगोलिक क्षेत्र में मलेरिया रोधी औषधि प्रतिरोध प्रतिरूप के द्वारा उपयोग उपचार दिशानिर्देश प्राप्त होंगे, क्योंकि

सारणी I. मलेरियारोधी औषधियों के प्रयोग का वर्ष तथा औषधि प्रतिरोध की प्रथम रिपोर्ट

मलेरियारोधी औषधि	प्रयोग शुरू का वर्ष	प्रतिरोध की प्रथम रिपोर्ट	अन्तराल (वर्ष)
क्विनाइन	1632	1910	278
क्लोरोक्वीन	1945	1957	12
प्रोगनिल	1948	1949	1
सल्फाडॉक्सिन-पाइरिमिथामाइन	1967	1967	0
मेफ्लोक्वीन	1977	1981	5
एटोवाक्वीन	1996	1996	0

औषधि सुग्राह्यता के आकलन हेतु कोई आसान विधि उपलब्ध नहीं है। हालांकि, *पी.फाल्सीपेरम* एवं *पी.वाइवेक्स* दोनों में औषधि प्रतिरोध पाया जाता है, किन्तु इस लेख में केवल *पी.फाल्सीपेरम* का वर्णन किया गया है, क्योंकि उड़ीसा में 85 प्रतिशत से अधिक घटनाएं इसी परजीवी के कारण होती हैं तथा *पी.मलेरी* एवं *पी.ओवेल* में कोई प्रतिरोध नहीं देखा गया है।

ऐतिहासिक परिदृश्य

क्विनेन अब तक की ज्ञात सबसे पुरानी मलेरियारोधी औषधि है, परन्तु अन्य समयुच्य औषधियों की तुलना में इसका प्रयोग व्यापक नहीं रहा है। वर्ष 1820 में सिनकोना की बार्क (छाल) से एल्केलॉयड क्विनेन को पृथक किया गया जिससे इसकी क्रूड प्रिप्रेशन (कच्ची तैयार) विस्थापित हो गई तथा वर्ष 1942 तक यह प्रमुख मलेरियारोधी औषधि बनी रही। मलेरिया के अत्यधिक सैनिक महत्व तथा इसके उपचार के कारण मलेरियारोधी औषधियों के विकास की गतिविधि गहन हुई है।

बीसवीं शताब्दी के प्रारम्भ में कार्बनिक यौगिकों की सिरीज (श्रेणी) (मीथिलिन ब्लू की शुरूआत से) का मूल्यांकन किया गया जिसके फलस्वरूप पामाक्वीन, तथा क्विनाकिन एवं अन्ततः क्लोरोक्वीन, एक 4- अमीनो क्विनिलोइन की खोज हुई। वर्ष 1934 में जर्मनी में क्लोरोक्वीन का पहली बार संश्लेषण किया गया परन्तु वर्ष 1940 तक एक प्रभावी मलेरियारोधी के रूप में इसकी पहचान नहीं हुई। वर्ष 1946 तक इसे अन्य समकालीन संश्लेषित मलेरियारोधियों की तुलना में अत्यधिक बेहतर पाया गया। अगले 40 वर्षों में यह एक प्रमुख मलेरियारोधी औषधि हो गई। हालांकि, क्लोरोक्वीन प्रतिरोध के पश्चात् मेफ्लोक्वीन, सल्फाडॉक्सीन- पाइरीमिथामिन, आर्टीमिसिनिन व्युत्पन्न एवं एटोवाक्वीन-प्रॉग्निल (मेलेरोन) जैसी अन्य औषधियों का विकास हुआ ।

चीन में विगत हजार वर्षों से वर्म वुड *(आर्टीमिसिया एन्युआ)* से तैयार नि ोक (एक्स्ट्रैक्ट) को पारम्परिक औषधि स्क्विंगहासु- के रूप में मलेरिया ज्वर के उपचार के लिए प्रयोग किया जाता रहा है । इस सत्व की प्रभावशीलता सेसक्विटर्पिन लेक्टोन, आर्टीमिसिनिन पाई गई। आर्टीमिसिनिन जल एवं तेल दोनों में कम घुलनशील है। कई व्युत्पन्न तैयार किए गए हैं जिनमें 2 की हाल में भारत में मार्केटिंग हुई हैः आर्टीमीथर जो तेल में घुलनशील है तथा आर्टीस्युनेट (Sod) जो पानी में घुलनशील है। एक दूसरे यौगिक आर्टीथर को भारत में विकसित किया जा रहा है। औषधि-प्रतिरोधी मलेरिया में होती वृद्धि के फलस्वरूप, वर्मवुड से प्राप्त आर्टीमिसिनिन तथा इस पदार्थ के अर्द्धसंश्लेषित व्युत्पन्न एक महत्वपूर्ण मलेरिया रोधी औषधि वर्ग हो गया है।

औषधि प्रभावशीलता का आकलन

विश्व स्वास्थ्य संगठन द्वारा औषधि प्रभावशीलता की माप के लिए 3 तरीके बताए गए हैंः (i) औषधि उपचार के प्रति रोगियों की चिकित्सीय अनुक्रिया (अंतर्जीव); (ii) औषधियों के प्रति परजीवी की अंतःपात्र सुग्राह्यता अथवा (iii) पूरक साधन के रूप में स्वीकार्य आण्विक चिन्हक। परजीवी निकासी संवेदी [s] तथा प्रतिरोध की 3 श्रेणियों [RI, RII,RIII] के संदर्भ में औषधियों के प्रति अंतर्जीव अनुक्रिया को मूलरूप से विश्व स्वास्थ्य संगठन द्वारा पारिभाषित किया गया है। यह वर्गीकरण मलेरिया रहित अथवा निम्न मलेरिया वाले क्षेत्रों के लिए वैद्य है परन्तु गहन संचरण वाले क्षेत्र जहां नए संक्रमणों की पुनःप्रकोप के रूप में गलत पहचान हो सकती है, में लागू करना मुश्किल होगा। इसलिए, विश्व स्वास्थ्य संगठन द्वारा वर्ष 1996 में चिकित्सीय परिणामों (पर्याप्त चिकित्सीय अनुक्रिया, शीघ्र उपचार असफलता एवं विलम्बित उपचार असफलता) के आधार पर संशोधित प्रोटोकॉल लागू किया गया जो चिकित्सीय अनुक्रिया के व्यावहारिक आकलन

पर लक्षित है। इस प्रोटोकॉल को निम्न से मध्यम रोगस्थानिकता वाले क्षेत्रों में प्रयोग हेतु भी अपना लिया गया है, इस बात को ध्यान में रखकर कि मलेरिया उपचार का उद्देश्य परजीवी नि कासन एवं लक्षणों को दूर करना दोनों ही है। मूल एवं संशोधित प्रोटोकॉल के सारांश को सारणी II में दर्शाया गया है।

परिपक्वता के संदमन की माप की जाती है। हाल में, मलेरिया में औषधि प्रतिरोध की प्रारम्भ में पहचान के लिए आण्विक चिंहकों के प्रयोग का प्रस्ताव किया गया है। प्रत्येक आकलन विधि के अपने फायदे एवं नुकसान हैं तथा इनके परिणाम प्रत्यक्ष तुलनीय नहीं हो सकते।

सारणी II. पर्याप्त मलेरिया संचरण वाले क्षेत्रों के लिए मूल डब्ल्यू एच ओ प्रोटोकॉल एवं संशोधित (1996) प्रोटोकॉल के अनुसार मलेरियारोधी औषधि सुग्राह्यता परीक्षण परिणामों का वर्गीकरण

वर्गीकरण	परिभाषा
मूल वर्गीकरण	
S (सुग्राही)	प्रारम्भिक उपचार के 7 दिनों के भीतर बिना पुनः प्रकोप के अलैंगिक परजीवीरक्तता (रक्त में परजीवियों) की समाप्ति
R I अनुक्रिया	उपचार के 7 दिनों के बाद अलैंगिक परजीवी न ट हो जाते हैं परन्तु 28 दिनों के अन्दर पुनः वापस लौट आते हैं परन्तु इसमें पुनर्संक्रमण को अलग रखना होगा।
R II अनुक्रिया	अलैंगिक परजीवीरक्तता समाप्त नहीं होता परन्तु उपचार के प्रथम 48 घंटे के दौरान मूल परीक्षण पूर्व स्तर से यह 25 प्रतिशत या इससे कम तक गिर जाती है।
R III अनुक्रिया	अलैंगिक परजीवी रक्तता प्रथम 48 घंटों में < 75 प्रतिशत तक कम होती है अथवा यदि इसका उपचार के बाद भढ़ना जारी रहे।
संशोधित वर्गीकरण (1996)	
प्रारम्भिक उपचार असफलता (ETF)	फालोअप के प्रथम 3 दिनों के दौरान परजीवीरक्तता की उपस्थिति में चिकित्सीय लक्षणों का बढ़ना अथवा यथावत बने रहना।
विलम्बित उपचार असफलता (LTF)	फालोअप के 4-14 दिनों के दौरान परजीवीरक्तता की उपस्थिति में लक्षणों का पुनः उभरना
पर्याप्त चिकित्सीय एवं परजीवीविज्ञानी अनुक्रिया (ACPR)	ETF अथवा LTF मापदण्डों को प्राप्त नहीं करने वाले रोगियों में बुखार की उपस्थिति अथवा अनुपस्थिति के साथ दिवस 14 पर परजीवीरक्तता की अनुपस्थिति

अंतःपात्र परीक्षण परिणाम, विशेष रूप से कोई जरूरी नहीं कि अंतर्जीव परिणामों से मेल खाएं जोकि अंतर्जीव विधि में परपोषी प्रतिरक्षा की भूमिका पर निर्भर करता है। इसके अतिरिक्त, वास्तविक प्रतिरोध एवं पर्याप्त औ ाधि सान्द्रता प्रारम्भ प्राप्त करने की असफलता के बीच अन्तर का पता लगाने के लिए भेषजगतिकी सूचना की आवश्यकता होगी।

प्रतिरोध के निर्धारक

मलेरियारोधी औषधि प्रतिरोध के विकास एवं प्रसार का निर्धारण कई कारकों के द्वारा होता है। प्राकृतिक परजीवी आबादी में मलेरियारोधी औषधि के प्रति जीन उत्परिवर्तन प्रेरित प्रतिरोध पाया जाता है, जो औषधि प्रभाव से स्वतन्त्र (सामान्यतः प्रयोग में लाई जाने वाली मलेरियारोधी औषधियां उत्परिवर्तजन नहीं होती हैं) होता है यद्यपि ऐसे उत्परिवर्त की मात्रा परजीवी आबादी में निम्न होती है तथा आबादी एवं व्यक्ति विशेष से प्राप्त मलेरिया आइसोलेट्स विषमजनकता प्रदर्शित करते हैं जिसका अर्थ है कि औषधि दबाव के अंतर्गत अत्यधिक "सक्षम (फिट)" परजीवी का चुनाव होता है। प्लाज्मोडियम जीनोम में सिंगल (एकल) अथवा बहु (मल्टीपल) पॉइन्ट म्युटेशन्स (उत्परिवर्तन) रसायनचिकित्सा के फलस्वरूप प्रतिरोध उत्पन्न कर सकते हैं। औषधि प्रतिरोध के विकास एवं प्रसार की आवृत्ति का निर्धारण करने वाले कारकों को सारणी III में दर्शाया गया है।

अंतःपात्र आमापन के द्वारा औषधियों के प्रति *पी. फाल्सीपेरम* की अन्तःस्थ सुग्राह्यता के आकलन के लिए वृद्धि अथवा शाइजॉएन्ट

सारणी III. मलेरिया रोधी-औषधि प्रतिरोध के निर्धारक

कारक एवं विशेषताएं	उदाहरण
औषधि	
अर्द्ध-आयु (हॉफ लाइफ)	सल्फाडॉक्सिन-पाइरिमीथामिन (दीर्घ अर्द्ध आयु) की तुलना में क्लोरप्रॉग्निल प्लस डेपसोन (लघु अर्द्ध-आयु) में प्रतिरोध अत्यधिक धीमे विकसित होता है ।
खुराक (डोजिंग)	स्व उपचार में उपचिकित्सीय खुराकों का प्रयोग जैसे एंटीफोलेट औषधि, दुर्मल औषध अनुपालन, उपचिकित्सीय खुराकों के साथ सामूहिक औषधि प्रयोग, क्लोरोक्वीनकृत नमक का प्रयोग
गैरलक्षित औषध दबाव	बिना प्रयोगशाला निदान के मलेरियारोधी औषधि का पूर्वानुमानिक प्रयोग अथवा मलेरिया के अतिरिक्त सूचक हेतु
भेषजगतिकी (फार्मेकोकाइनेटिक्स)	घटी हुई (निम्नीकृत) जैवसक्रियता के साथ औषधि सूत्रण का प्रयोग
क्रॉस-प्रतिरोध	सल्फाडॉक्सिन-पाइरीमिथामिन एवं सल्फामीथॉक्ज़ाजोल-ट्राइमीथोप्रिम
मानव	
परपोषी प्रतिरक्षा	गैर-प्रतिरक्षित प्रवासी कार्यकर्ता/जेम माइनर्स (रत्न खदानी) आदि
प्रतिरोधी परजीवी	औषधि असफलता की पहचान नहीं होना भण्डारण का संरक्षण
परजीवी	
आनुवंशिक उत्परिवर्तन	**Pfcrt K76T** क्लोरोक्वीन के लिए **S-P** औषधि के लिए **DHFR-DHPS** पॉइन्ट उत्परिवर्तन, मेफ्लोक्वीन के लिए *Pfmdr1*
संचरण स्तर	क्या निम्न अथवा उच्च संचरण का औषधि प्रतिरोध पर कोई प्रभाव है, चर्चा का विषय, निम्न संचरण के क्षेत्रों में औषधि प्रतिरोध की व्यापकता अधिक है, जबकि मॉडेल प्रतिरोध विकास को विलम्बित करने में संचरण नियंत्रण के लाभ का सुझाव देते है।
रोगवाहक एवं पर्यावरण	
परजीवी की रोगवाहक सम्बद्धता	*एनॉफिलीज़ डाइरस* में क्लोरोक्वीन प्रतिरोधी परजीवियों की बढ़ी हुई संक्रामकता एवं उत्पादकता तथा दक्षिण-पूर्व एशिया एवं पश्चिमी ओशेनिया में क्लोरोक्वीन प्रतिरोध का प्रसार

औषधि की विशेषताएं प्रतिरोध का महत्वपूर्ण निर्धारक हैं। प्रथम, दीर्घ उन्मूलन अर्द्ध आयु वाली औषधियां जैसे मेफ्लोक्वीन प्राथमिक संक्रमण के उपचार के पश्चात प्राप्त नए संक्रमणों पर पर्याप्त अवशिष्ट चयन उत्पन्न कर सकती हैं, विशेषकर गहन मलेरिया संचरण वाले क्षेत्रों में जहां औषधि उपचिकित्सीय (सभथेरेप्युटिक) मात्रा में प्लाज्मा में बनी रहती है। दूसरे, किसी भी व्यक्ति में परजीवी की पूर्ण आबादी को नष्ट करने के लिए दीर्घ समय तक पर्याप्त औषधि मात्रा का बने रहना महत्वपूर्ण है। उपचिकित्सीय औषधि मात्रा अत्यधिक संवेदी (सुग्राही) परजीवी को नष्ट कर देती है तथा जो अत्यधिक फिट, पुनः वापस आकर पुनः उत्पन्न हो सकते हैं, को छोड़ देती है। इसके परिणामस्वरूप आवश्यक चिकित्सीय खुराक अत्यधिक सह-मात्रा से ज्यादा हो सकती है, जो औषधि प्रतिरोध को बढ़ावा देता है। तीसरे, उच्च तीव्रता पर औषधियों का व्यापक प्रयोग औषधि दबाव बढ़ता है जो प्रतिरोध परजीवी आबादी के चयन हेतु एक निर्धारक है।

अत्यधिक समर्थ प्रतिरक्षा अनुक्रिया रसायन-चिकित्सा की प्रभावशीलता बढ़ाती है। एक अर्द्ध-प्रतिरक्षित रोगी का औषधि के द्वारा उपचार हो सकता है, इसके बावजूद कि परजीवी आंशिक रूप से औषधि प्रतिरोधी हैं। ऐसे व्यक्ति जो मलेरिया के लिए नए हैं, वे अ-विशिष्ट (नॉन-स्पेसिफिक) प्रतिरक्षा अनुक्रिया प्रदर्शित करते हैं जो बार-बार होने वाले संक्रमणों द्वारा उत्पन्न विशिष्ट प्रतिरक्षा जितनी प्रभावकारी नहीं होती। इस प्रकार नॉन-इम्यून (गैर-प्रतिरक्षित) आभादी जैसे शरणार्थी अथवा प्रवासी आबादी में प्रतिरोधी मलेरिया के शुरू हो जाने से औषधि प्रतिरोध के शुरू होने एवं फैलने के अवसर बढ़ जाते हैं, क्योंकि निम्न अथवा मध्यम प्रतिरोध सहित परजीवी अर्द्ध-प्रतिरक्षित आबादी में नष्ट हो जाएंगे।

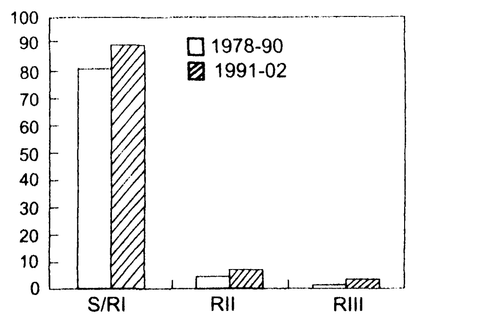
संचरण का स्तर औषधि प्रतिरोध के विकास एवं प्रसार की दर को प्रभावित करता है, परन्तु इसकी सही भूमिका जटिल है तथा संभवतः बहुकारक है। औषध प्रतिरोध के बढ़े हुए खतरे का विकास दोनों निम्न एवं उच्च संचरण में हो सकता है। सामान्य अवलोकन कि निम्न संचरण के क्षेत्रों (जैसे थाईलैण्ड एवं ब्राज़ील) में पहले विकसित प्रतिरोध जो, उच्च संचरण वाले क्षेत्रों की तुलना में ऐसे क्षेत्रों में अतिव्याप्त है निम्न संचरण परिकल्पना की पुष्टि करता है। उच्च संचरण परिकल्पना के उदाहरण के रूप में पूर्वी अफ्रीका जो व्यापक क्लोरोक्वीन दबाव के अंतर्गत रहा है, में उच्च संचरण वाले क्षेत्रों में बच्चों में पूर्ण क्लोरोक्वीन प्रतिरोध पाया गया जो 2-5 वर्षों में फैल गया।

अंत में, रोगवाहक एवं पर्यावरणी कारक प्रतिरोधी परजीवी के प्रफलन को प्रभावित कर सकते हैं। उदाहरण के लिए क्लोरोक्वीन प्रतिरोधी परजीवी कुछ एनॉफिलाइन मच्छरों में गैर-प्रतिरोधी उपभेदों की तुलना में प्रजनन हेतु अधिक फिट हो सकते हैं।

औषध प्रतिरोध का वितरण

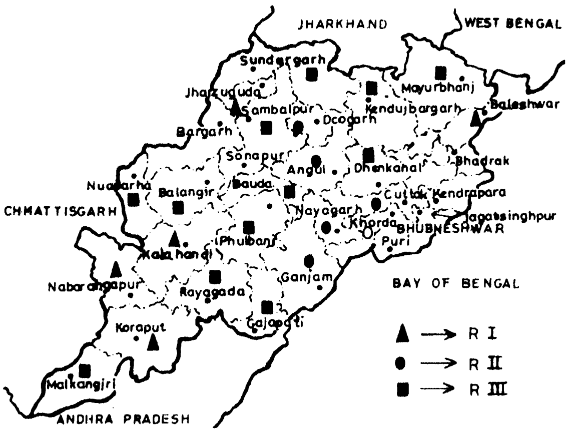
क्लोरोक्वीन

मध्य अमरीका एवं कैरिबियन को छोड़कर अधिकांश देशों में जहां मलेरिया का संचरण है *पी.फाल्सीपेरम* में क्लोरोक्वीन के प्रति प्रतिरोध रिपोर्ट दर्ज किया गया है। वर्ष 1960 के दशक के प्रारम्भ में थाई-कम्बोडिया सीमा एवं कोलम्बिया में क्लोरोक्वीन के प्रति प्रतिरोध देखा गया। दक्षिण अमरीका के सभी रोगस्थानिक क्षेत्र वर्ष 1980 तक तथा एशिया एवं ओशेनिया के सभी वर्ष 1989 तक प्रभावित पाए गए। अफ्रीका में पूर्व में वर्ष 1978 में सर्वप्रथम क्लोरोक्वीन के प्रति प्रतिरोध दर्ज किया गया। वर्ष 1983 में पश्चिम अफ्रीका में आने से पहले यह प्रतिरोध महाद्वीप के मध्य एवं दक्षिणी भाग में फैल गया। वर्ष 1989 तक, क्लोरोक्वीन प्रतिरोध उप-सहारीय अफ्रीका में व्यापक हो गया। भारत में वर्ष 1973 में असम के कार्बी अंगलांग जिले में सर्वप्रथम *पी.फाल्सीपेरम* में क्लोरोक्वीन प्रतिरोध देखा गया। उड़ीसा में एक अध्ययन के दौरान जून 1977 में कोरापुट (उमरकोट, बोइपारिगुडा, नरायनपटना एवं बीसमकटक पी एच सी) तथा संबलपुर (देओघर तथा बेलपहार पी एच सी) में प्रथम बार *पी.फाल्सीपेरम* में क्लोरोक्वीन प्रतिरोध की शंका व्यक्त की गई। अध्ययन के दौरान, क्लोरोक्वीन की 600 mg वयस्क खुराक के साथ 7 दिन के आनुमानिक उपचार पर कोरापुट जिले में *पी.फाल्सीपेरम* के 3.8 प्रतिशत एवं सम्बलपुर जिले में 12 प्रतिशत परजीवी धनात्मक पाए गए। इस रिपोर्ट के आधार पर, भुवनेश्वर स्थित स्वास्थ्य एवं परिवार कल्याण क्षेत्रीय कार्यालय, भारत सरकार की औषधि मॉनीटरिंग यूनिट द्वारा जारी क्लोरोक्वीन प्रतिरोध की अंतर्जीव मॉनीटरिंग के अतिरिक्त विभिन्न भौगोलिक क्षेत्रों में कई स्वतन्त्र सर्वेक्षण किए गए। वर्ष 1978 में फूलबानी की गुमागढ़ पी एच सी तथा केंओझर जिले के केंओझर टाउन (नगर) में R II प्रतिरोध के देशज रोगियों की पहचान हुई। वर्ष 1989 में कोरापुट की मलकानगिरी पी एच सी में 10.1 प्रतिशत क्लोरोक्वीन प्रतिरोध (7.9% R I, 1.4% R II तथा 0.7% R III) तथा वर्ष 1992 में सुन्दरगढ़ जिले में 31.2 प्रतिशत (15.6 % R I, 9.4 % R II तथा 6.2% R III) प्रतिरोध देखा गया। औषधि मॉनीटरिंग यूनिट द्वारा रिपोर्ट किए गए प्रतिरोध आंकड़ों के विश्लेषण द्वारा उड़ीसा में *पी.फाल्सीपेरम* में क्लोरोक्वीन प्रतिरोध के रोचक रुझान का संकेत मिलता है (स्रोत: एन वी भी डी सी पी) । वर्ष 1978 से 2002 के दौरान 24 जिलों (राज्य के कुल 30 जिलों में से) के 60 प्राथमिक स्वास्थ्य केन्द्रों में मानक अंतर्जीव *(इन विवो)* परजीवी क्लीरेन्स (समूल नाश) परीक्षण हेतु 79 सैम्पल सर्वेक्षण किए गए तथा वर्ष 2003 के पश्चात क्लीनिकल आउटकम परीक्षण के लिए 15 जिलों में 23 सैम्पल सर्वेक्षण किए गए। वर्ष 1978 से 2007 तक के सभी परीक्षण परिणामों से विभिन्न स्थानों पर प्रतिरोध की आवृत्ति 0 प्रतिशत से 95 प्रतिशत तक उच्च पाई गई। विश्लेषण से यह प्रमाण मिला कि वर्ष 1978-1990 की तुलना में वर्ष 1991-2002 के दौरान R II/ R III स्तर के प्रतिरोध में 1.8 गुना वृद्धि हुई है (चित्र 1)। परन्तु वर्ष 2003 से 2007 के दौरान सम्पन्न चिकित्सीय अनुक्रिया परीक्षण में प्रतिरोध (ETF+LTF) में 45 प्रतिशत तक की अचानक वृद्धि देखी गई जो वर्ष 1991 से 2002 के दौरान की अवधि की तुलना में लगभग 4.7 गुना अधिक थी। यह औषधि प्रतिरोध की अचानक वृद्धि राज्य में इस अवधि के दौरान शुरू हुए कई विकासात्मक कार्यों के चलते आबादी के आवागमन के कारण हो सकती है।



चित्र 1. उड़ीसा में 2 विभिन्न समय अवधि में औषधि प्रतिरोध का स्तर

वर्ष 1978-2002 के दौरान 24 जिलों में सम्पन्न जिलावार औषधि प्रतिरोध स्तर के वितरण से संकेत मिला कि 13 जिलों में R III स्तर का प्रतिरोध विकसित हो चुका है, 5 में R II स्तर का प्रतिरोध तथा 6 में R I स्तर का प्रतिरोध देखा गया (चित्र 2) । तद्पश्चात वर्ष 2003 से 2007 के दौरान इन जिलों में से 14 जिलों में चिकित्सीय (थेरेप्युटिक) प्रभावशीलता परीक्षण में ETF+LTF का उच्च (10-95 %) प्रतिशत देखा गया, जो राज्य में चेतावनी की स्थिति का द्योतक है। इसलिए पूरे राज्य में औषधि नीति के तत्काल मूल्यांकन की आवश्यकता है।

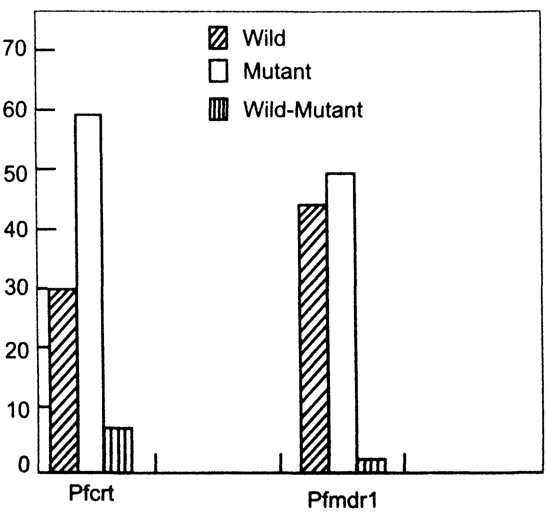


चित्र 2. उड़ीसा के विभिन्न जिलों में औषध प्रतिरोध स्तर का वितरण (1978-2002 के दौरान सर्वेक्षण)

क्लोरोक्वीन के प्रति प्रतिरोध विकसित होने पर अध्ययन का केन्द्र बिन्दु *पी. फाल्सीपेरम* जीनोम के दो जीनों में पॉलीमॉर्फिज्म्स हैं। *Pfcrt* जीन गुणसूत्र 7 पर स्थित होता है और *Pfcrt* के लिए एक वैक्यूओलर मेम्ब्रेन ट्रांसपोर्टर प्रोटीन कोड बनाता है। क्लोरोक्वीन प्रतिरोध से संभद्ध अनेक पॉलीमॉर्फिज्म्स की पहचान की गई है परन्तु कोडॉन 76 में लाइसिन के लिए थ्रिओनीन की उपस्थिति हाल ही में अफ्रीका, दक्षिण अमरीका, एशिया और पापुआ न्यू गिनी से प्राप्त किए आइसोलेट्स में प्रतिरोध के साथ पूर्णतया संभद्ध प्रदर्शित की गई। विभिन्न भौगोलिक क्षेत्रों में संपन्न अनेक चिकित्सीय अध्ययनों और विभिन्न मूल से प्राप्त आइसोलेट्स में अंतःपात्र विधि से संपन्न एक अध्ययन से मिले परिणामों से अफ्रीका (माली, कैमरून, सूडान, मोज़ाम्बीक) एशिया (लाओस, थाईलैण्ड उड़ीसा सहित भारत) और दक्षिण अमरीका (ब्राज़ील) में Thr 76 उत्परिवर्तन और क्लोरोक्वीन प्रतिरोध के बीच संबद्धता को समर्थन मिलता है।

गुणसूत्र 5 पर स्थित एक अन्य जीन, *Pfmdr1* जो पी-ग्लाइकोप्रोटीन होमोलॉग 1(Pgh1) के लिए कोड बनाता है, ने क्लोराक्वीन और अन्य मलेरिया रोधी दवाइयों के प्रति प्रतिरोध को ज्ञात करने में रुचि पैदा की है। माली, गैम्बिया, सूडान, यूगाण्डा, थाईलैण्ड, ब्राज़ील जैसे देशों में कुछ चिकित्सीय और अंतःपात्र विधि द्वारा संपन्न अध्ययनों क्लोरोक्वीन के प्रति प्रतिरोध के साथ कोडॉन 86 में एस्पर्टिक एसिड से टाइरोसीन प्वाइंट उत्परिवर्तन की संबद्धता देखी गई है। परन्तु यूगाण्डा, लाओस, थाईलैण्ड और ब्राज़ील जैसे अन्य देशों में ऐसे परिणाम नहीं देखे गए। कई अन्य *Pfmdr1* पॉलीमॉर्फिज्म्स मुख्यतया - Phe 184, Cys 1034, Asp 1042 और Tyr 1246 के साथ क्लोरोक्वीन के प्रति विभिन्न श्रेणी का प्रतिरोध पाया गया है । यद्यपि, क्लोरोक्वीन प्रतिरोध के साथ *Pfmdr1* जीन की संबद्धता के प्रमाण उतने संतोषजनक नहीं हैं जितना कि *Pfcrt 1* जीन की, परन्तु हाल ही में एक परजीवी परासंक्रमण प्रयोग से देखा गया कि *Pfmdr1* जीन में पॉलीमॉफिज्म्स द्वारा क्लोरोक्वीन के प्रति सुग्राह्यता का नियमन होता है ।

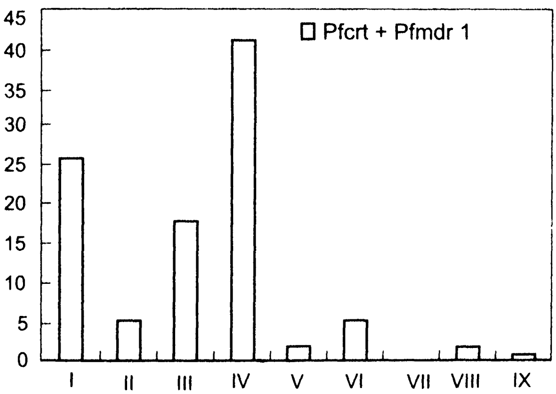
उड़ीसा के 7 जिलों (कटक, अनुगुल, जाजपुर, कियोंझार, सुंदरगढ़, फूलबनी और मलकांगिरी) में 269 नमूनों पर संपन्न हमारे एक अन्य अध्ययन में 68.7 प्रतिशत *Pfcrt 1* 76T उत्परिवर्तन और 54 प्रतिशत *Pfmdr1* 86y उत्परिवर्तन की स्थितियां देखी गईं (चित्र 3)। सुंदरगढ़ जिले में सम्पन्न इसी तरह के एक अध्ययन में *Pfcrt 1* 76T उत्परिवर्तन की उपस्थिति 87.9 प्रतिशत



चित्र 3. उड़ीसा में *पी. फाल्सीपेरम* के चिकित्सीय आइसोलेट्स में *Pfcrt* और *Pfmdr1* जीनोटाइप्स की व्यापकता

पाई गई । इन दोनों अध्ययनों में संपन्न आण्विक विश्लेषण से देखा गया कि उड़ीसा में पाए गए परजीवी के आइसोलेट्स दक्षिण पूर्व एशिया के साथ-साथ दक्षिण अमरीका में पाए गए आइसोलेट्स के समान थे । यह एक विशेष स्थिति है और इससे संकेत मिलता है कि प्रतिरोध की उत्पत्ति के लिए यह एक अलग केन्द्र बिन्दु है । इस पर एक गहन अध्ययन की आवश्यकता है ।

Pfcrt और *Pfmdr1* जीनों के बिन्दुगत उत्परिवर्तनों को मिलाने की स्थिति में उड़ीसा की परजीवी आबादी में कुल 9 जीनोटाइप्स का संचरण पाया गया । उनमें *Pfcrt* 76T+ *Pfmdr1* 86y (उत्परिवर्ती + उत्परिवर्ती) जीनोटाइप्स की व्यापकता अन्य जीनोटाइप्स की तुलना में अधिक (41.26%) पाई गई (चित्र 4)।



चित्र 4. *Pfcrt* एवं *Pfmdr1* प्वाइंट उत्परिवर्तन पर आधारित *पी.फाल्सीपेरम* के विभिन्न जीनोटाइप्स की व्यापकता

सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन

सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन के प्रति प्रतिरोध की घटना सर्वप्रथम वर्ष 1960 के मध्य दशक के दौरान थाई-कम्बोडिया सीमा से प्रकाश में आई । वर्तमान में, दक्षिण पूर्व एशिया, दक्षिणी चीन के एक बड़े भाग, और अमेज़न बेसिन में उच्च स्तरीय प्रतिरोध (90% तक) पाया गया है । दक्षिण अमरीका के पैसिफिक तट, दक्षिणी एशिया, पूर्वी इरान और पश्चिमी ओशीनिया में निम्न दर्जे और आवृत्तियों में प्रतिरोध देखा जाता है । अफ्रीका में वर्ष 1980 के दशक के उत्तरार्द्ध में सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन के प्रति सुग्राह्यता में गिरावट आने की शुरूआत हो गई । इस महाद्वीप में पश्चिम की तुलना में पूर्व में प्रतिरोध की स्थिति तेजी से बढ़ती जा रही है । पूर्वी अफ्रीका में प्रतिरोध का स्तर घटता-बढ़ता पाया जाता है । वर्ष 1994 की शुरूआत में तंजानिया के एक रोगस्थानिक क्षेत्र में उच्च प्रतिशत में R II/R III अनुक्रियाएं दर्ज की गई हैं। इसका कारण रोगनिरोध के रूप में पाइरेमेथामीन-डैपसोन के प्रयोग के कारण औषध का दबाव हो सकता है । वर्ष 1999-2000 के दौरान मलेरिया रोधी औषधियों से की गई चिकित्सा की निगरानी हेतु पूर्वी अफ्रीका नेटवर्क से प्राप्त आंकड़ों से संकेत मिला है कि केन्या के कुछ सेंटिनल स्थलों में चिकित्सा के असफल होने का अनुपात पहले ही 25 प्रतिशत से अधिक था और तंजानिया के एक स्थल में बच्चों में 7वें दिन परजीवीविज्ञानी असफलता का अनुपात 45 प्रतिशत तक पहुंच गया है। सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन के प्रति मन्द से मध्यम प्रतिरोध के केन्द्र बिन्दु पूरे अफ्रीका भर में मौजूद हैं । भौगोलिक रूप में प्रतिरोध की स्थिति संभवतः बढ़ती जाएगी और यदि इसकी प्रक्रिया को बाधित नहीं किया गया तो इसकी तीव्रता भयप्रद हो जाएगी। यद्यपि, भारत में सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन के प्रति प्रतिरोध पर आंकड़े सीमित हैं, परन्तु अरुणाचल प्रदेश में भारत-म्यानमार के कुछ क्षेत्रों और असम एवं पश्चिम बंगाल के कुछ हिस्सों को छोड़कर इस औषधि की प्रभावकारिता स्वीकार्य सीमा में प्रतीत होती है । उड़ीसा में सुंदरगढ़ में अंतःपात्र विधि में 8 आइसोलेट्स का परीक्षण किया गया जिनमें 5 आइसोलेट्स सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन युक्त औषधि के प्रति प्रतिरोधी हैं ।

सभी मलेरियारोधी औषधियों के प्रति प्रतिरोध को ज्ञात करने में सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन के प्रति प्रतिरोध के आण्विक आधार को सर्वोत्तम माना गया है । *पी.फाल्सीपेरम* में ऐसे विशिष्ट उत्परिवर्तनों की पहचान की गई है जिनके परिणामस्वरूप सल्फाडॉक्सीन और पाइरेमेथामीन दोनों के प्रति प्रतिरोध उत्पन्न होता है। सल्फाडॉक्सीन और पाइरेमेथामीन दोनों योगवाही रूप से क्रियाशील होते हैं। प्रथम डाईहाइड्रोप्टेरोएट सिंथेसाइज़ (डी एच पी एस) को संदमित करता है जबकि द्वितीय डाइहाइड्रोफोलेट रिडक्टेज (डी एच एफ आर) को संदमित करता हैं।

डी एच पी एस जीन के निम्नलिखित 5 कोडॉन में प्वाइंट उत्परिवर्तन सल्फाडॉक्सीन के प्रति प्रतिरोध उत्पन्न करने के लिए ज्ञात हैं, यह प्रक्रिया एंज़ाइमों की बंधनकारी सजातीयता में गिरावट आने के साथ संपन्न होती है । ये कोडॉन हैं- कोडॉन 436 पर एलानीन अथवा फिनाइलालानीन के प्रति सेरीन; 437 पर ग्लाइसीन के प्रति एलानीन 540 पर ग्लूटामिक एसिड के प्रति लाइसीन; 581 पर ग्लाइसीन के प्रति एलानीन; 613 पर सेरीन अथवा थ्रिओनीन के प्रति एलानीन। विश्व के विभिन्न भागों

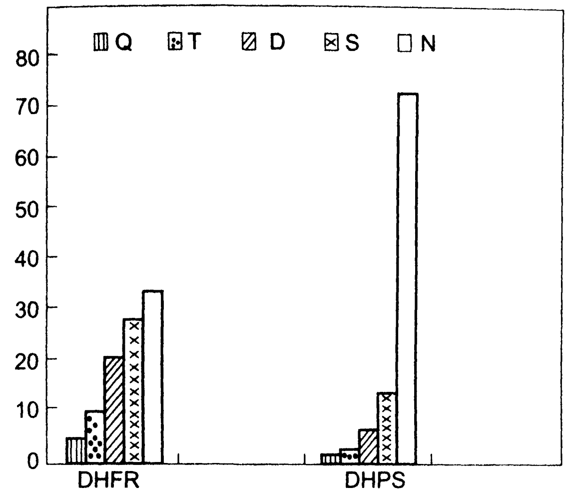
(इण्डोनेशिया, वियतनाम, मलावी, केन्या, बोलीविया और गैबन) में ग्लाइसीन 437 और ग्लू 540 की उपस्थिति अकेले अथवा संयुक्त रूप से की गई है । दक्षिण अमरीका में ग्लाई 581 की उपस्थिति अकेले अथवा ग्लाई 437 के साथ देखी गई है।

इसी प्रकार, डी एच एफ आर जीन में विशिष्ट प्वाइंट उत्परिवर्तन भी पाइरेमेथामीन के प्रति प्रतिरोध के साथ संबद्ध पाए गए हैं : कोडॉन 16 पर वैलीन के प्रति एलानीन, 51 पर आइसोल्यूसीन के प्रति एस्पराजीन, 59 पर एस्पराजीन के प्रति सिस्टीन, 108 पर थ्रिओनीन अथवा एस्पराजीन के प्रति सेरीन तथा 164 पर ल्युसीन के प्रति आइसोल्यूसीन। उत्परिवर्तनों के इस संगठन की उपस्थिति थाईलैण्ड में देखी गई है जहां सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन के प्रति प्रतिरोध उच्च स्तर में प्रकाश में आया है । वियतनाम और पूर्वी अफ्रीका (केन्या और मलावी) में Ile 51, Arg 59 और Asn108 का तिहरा उत्परिवर्तन देखा गया है । इण्डोनेशिया में Asn108 Ile और Arg59 की उपस्थिति संयुक्त रूप में देखी गई है । बोलीविया और ब्राज़ील में कोडॉन 50 पर आर्जीनीन के प्रति सिस्टीन के उत्परिवर्तन सहित Asn108, Ile51, Leu164 और कोडॉन 30 एवं 31 के बीच एक रिपीट की भी उपस्थिति दर्ज की गई है । ये दक्षिण अमरीका के वे क्षेत्र हैं जहां सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन के प्रति प्रतिरोध की घटनाएं काफी अधिक हैं। वेनेज़ुएला से प्राप्त आइसोलेट्स में Asn108 Ile 51, के अलावा Arg 50 में भी सल्फाडॉक्सीन- पाइरेमेथामीन के प्रति प्रतिरोध की उपस्थिति दर्ज की गई है । Leu164 की उपस्थिति अभी तक केवल उन्हीं क्षेत्रों में देखी गई है जहां सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन के प्रति उच्च स्तर का प्रतिरोध है (दक्षिण पूर्व एशिया, बोलीविया और ब्राज़ील) Ala16 Thr 108 जीनोटाइप ग्लाइकोगुआनिल के प्रति प्रतिरोध के लिए विशिष्ट हैं और वे पाइरेमेथामीन के प्रति प्रतिरोध का प्रदर्शन नहीं करते ।

कोडॉन 108 पर सेरीन से एस्पराजीन में होने वाला परिवर्तन पाइरेमेथामीन प्रतिरोध के लिए एक प्रमुख उत्परिवर्तन के लिए ज्ञात है जबकि Ile 51, Arg 59, और Leu164 नामक तीन अन्य कोडॉनों में होने वाले अतिरिक्त उत्परिवर्तनों से प्रतिरोध के स्तरों में उत्तरोत्तर वृद्धि होती जाती है। इस प्रकार चतु क उत्परिवर्तन (Leu164 उत्परिवर्तन के साथ) अत्यन्त गंभीर प्रतिरोध उत्पन्न करते हैं जो तिहरे उत्परिवर्तनों (Ile 51 और Arg 59) के साथ की तुलना में अधिक गंभीर होते हैं। हालांकि, चिकित्सीय सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन प्रतिरोध की स्थितियों में डी एच एफ आर और डी एच पी एस जीनों के बीच वास्तविक संबंध स्पष्ट नहीं है, परन्तु वर्तमान आंकड़ों से प्रदर्शित होता है कि किसी सुग्राही डी एच एफ आर एलील की उपस्थिति सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन की चिकित्सा की सफलता अत्यन्त पूर्वसूचक होती है। डी एच पी एस एलील की स्थिति चाहे जो भी है। उड़ीसा के 7 जिलों (कटक, अनुगुल, जाजपुर, कियोंझार, सुंदरगढ़, फूलबनी और मलकांगिरी) से प्राप्त 269 नमूनों में डी एच एफ आर और डी एच पी एस प्वाइंट उत्परवर्तनों पर संपन्न अध्ययन के परिणामस्वरूप 40.6 प्रतिशत नमूनों में डी एच एफ आर 108 प्वाइंट उत्परिवर्तन, 9.7 प्रतिशत नमूनों में डी एच पी एस 540 प्वाइंट उत्परिवर्तन और केवल 1.05 प्रतिशत परजीवी नमूनों में दोनों प्रकार के उत्परिवर्तन की स्थितियां देखी गई (सारणी IV)। डी एच एफ आर और डी एच पी एस जीनों में विभिन्न संयोजनों के प्वाइंट उत्परिवर्तनों का विश्ले ाण करने पर चतुष्क उत्परिवर्तन संयोजन की अनुपस्थिति देखी गई । कुल 4.4 प्रतिशत परजीवी आबादी में केवल दोहरे उत्परिवर्तन संयोजन की उपस्थिति देखी गई। इससे संकेत मिलता है कि उड़ीसा की परजीवी आबादी में सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन औषधि संयोजन के प्रति प्रतिरोध विकसित नहीं हुआ है और इस औषधि को सुरक्षात्मक रूप से प्रयोग किया जा सकता है (चित्र 5) ।

सारणी IV. उड़ीसा के *पी. फाल्सीपेरम* आइसोलेट्स में डी एच एफ आर और डी एच पी एस एलील्स में आवृत्ति की स्थिति

	डी एच एफ आर				डी एच पी एस			
	51 सं (%)	59 सं (%)	108 सं (%)	164 सं (%)	436 सं (%)	437 सं (%)	540 सं (%)	581 सं (%)
वाइल्ड	197 (73.2)	129 (47.9)	160 (59.9)	253 (94.1)	251 (93.3)	238 (88.5)	240 (89.2)	222 (82.5)
उत्परिवर्ती	62 (23.1)	135 (50.2)	109 (40.5)	16 (5.9)	18 (6.6)	26 (9.7)	26 (9.7)	26 (9.7)
मिश्रित	10 (3.7)	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)	3 (1.1)	21 (7.8)



चित्र 5. प्वाइंट उत्परिवर्तनों की संख्या की उपस्थिति पर आधारित डी एच एफ आर एवं डी एच पी एस जीनोटाइप्स की आवृत्ति

Q: चतुष्क उत्परिवर्तन; **T:** तिहरा उत्परिवर्तन; **D:** दोहरा उत्परिवर्तन; **S:** एकल उत्परिवर्तन; **N:** उत्परिवर्तन रहित

क्विनीन

क्विनीन प्रतिरोध की घटना लगभग 100 वर्ष पूर्व ब्राज़ील में देखी गई थी परन्तु क्विनीन के प्रति चिकित्सीय प्रतिरोध की घटनाएं वर्ष 1960 के दशक के मध्य में विशेषतया थाई-कम्बोडिया सीमा में देखी जाने लगीं। वर्तमान में क्विनीन प्रतिरक्षाचिकित्सा के प्रति प्रतिरोध की छुट पुट घटनाएं दक्षिण-पूर्व एशिया और पश्चिमी ओशीनिया में देखी जाती हैं। अंतःपात्र विधि द्वारा संपन्न आमापनों से प्राप्त आंकड़ों से संकेत मिलता है कि दक्षिण अमरीका और अफ्रीका में इसके प्रति प्रतिरोध की आवृत्ति कम है। वर्ष 1980 के दशक के पूर्वार्द्ध में थाईलैण्ड में सल्फाडॉक्सीन-पाइरेमेथामीन की प्रभावकारिता में आई गिरावट को देखते हुए क्विनीन का व्यापक प्रयोग किया जाने लगा जिसके परिणामस्वरूप इसकी सुग्राह्यता में महत्वपूर्ण गिरावट आई। इसलिए, विगत दो दशकों से क्विनीन का प्रयोग उसके साथ टेट्रासाइक्लिन अथवा डॉक्सीसिलिन जैसी एंटीबायोटिक दवाइयों को मिलाकर किया जाने लगा जिससे चिकित्सा की प्रभावकारिता बढ़ाई जा सके। आजकल क्विनीन को द्वितीय-पंक्ति अथवा तृतीय पंक्ति की दवाइयों के रूप में आरक्षित किया जाता है और इसका प्रयोग गंभीर मलेरिया के रोगियों में किया जाता है। भारत में पूर्वोत्तर राज्यों, पश्चिम बंगाल, कर्नाटक, मध्य प्रदेश तथा त्रिपुरा में अन्तर्जीव विधि से संपन्न परीक्षणों में निम्न दर्जे का प्रतिरोध (RI:7.6% एवं RII:1.2%) देखा गया। हालांकि, उड़ीसा से अभी तक क्विनीन के प्रति प्रतिरोध सहित एक भी मामला प्रकाश में नहीं आया है ।

कुछ अध्ययनों में क्विनीन के प्रति घटती सुग्राह्यता के साथ *पी. फाल्सीपेरम* में *Pfmdr1* 86y प्वाइंट उत्परिवर्तन की संबद्धता प्रदर्शित की गई है। ब्राज़ील में *Pfmdr1* उत्परिवर्तनों (Asn 184, Cys1034, Asp 1042, Tyr 1246) पर संपन्न एक अध्ययन में क्लोरोक्वीन प्रतिरोधी उपभेदों में क्विनीन के प्रति निम्न सुग्राह्यता पाई गई। गाम्बिया में *Pfmdr1* Tyr86 और सुग्राह्यता में गिरावट होने के बीच संबद्धता पाई गई।

मेफ्लोक्वीन

मेफ्लोक्वीन के प्रति प्रतिरोध की प्रथम घटना वर्ष 1980 के दशक के उत्तरार्द्ध में थाई-कम्बोडिया सीमा के समीप देखी गई। थाई-म्यानमार और थाई-कम्बोडिया सीमाओं पर केवल मेफ्लोक्वीन का प्रयोग अधिक प्रभावी नहीं पाया जाता है, फिर भी थाईलैण्ड में और उसके समीप अधिकांश अन्य रोगस्थानिक क्षेत्रों में इसका प्रयोग अभी भी 75 प्रतिशत से अधिक प्रभावकारिता के साथ उपयोगी है। अमेज़न बेसिन से भी मेफ्लोक्वीन के प्रति प्रतिरोध के मामले प्रकाश में आए हैं। यद्यपि, अफ्रीका में अंतःपात्र विधि की सुग्राह्यता निम्न पाई गई है, फिर भी अफ्रीका में मेफ्लोक्वीन के प्रति चिकित्सीय प्रतिरोध की घटनाएं यदा-कदा ही देखने को मिलती हैं। उड़ीसा से अभी तक मेफ्लोक्वीन के प्रति प्रतिरोध की कोई घटना प्रकाश में नहीं आई है।

Pfmdr1 जीन की पॉलीमॉफिज़्म्स और कॉपी संख्या के अध्ययन की उपयोगिता मेफ्लोक्वीन प्रतिरोध के आण्विक चिन्हकों के रूप में की गई है। मेफ्लोक्वीन प्रतिरोध हेतु एक आण्विक चिन्हक के रूप में *Pfmdr1* कॉपी संख्या में वृद्धि के प्रमाण अभी भी परस्पर विरोधी हैं। थाईलैण्ड में संपन्न दो अध्ययनों से संकेत मिला है कि कॉपी संख्या में वृद्धि होने से मेफ्लोक्वीन के प्रति प्रतिरोध उत्पन्न होता है परन्तु थाईलैण्ड, ब्राज़ील, अफ्रीका में संपन्न अन्य अध्ययनों से उसकी पुष्टि नहीं होती। कुछ अध्ययनों में *Pfmdr1* Tyr 86 उत्परिवर्तन के साथ मेफ्लोक्वीन के प्रति सुग्राह्यता में वृद्धि देखी गई है जिससे मेफ्लोक्वीन के प्रति और क्लोरोक्वीन के प्रति सुग्राह्यता के बीच एक संभावित प्रतिलोम संबंध का संकेत मिलता है।

आर्टीमिसिनिन

आर्टीमिसिनिन और उसके व्युत्पन्न (जैसे आर्टीमीथर, आर्टीसुनेट और डाईहाइड्रोमिसिनिन एकल) चिकित्सा के पश्चात उच्च दर में पुनः रोग ग्रस्त होने की घटनाओं के साथ संबद्ध है जो संभवतः इन कारकों के भेषजभलगतिक गुणों के कारण है। इसलिए रोगियों के इलाज में आर्टीमिसिनिन का अकेले प्रयोग नहीं किया जाता, बल्कि लम्बी अवधि तक क्रियाशील मेफ्लोक्वीन अथवा ल्यूमेफैंट्रीन जैसी मलेरिया रोधी औषधियों के साथ मिलाकर उनका प्रयोग किया जाता है। आर्टीमिसिनिन के साथ मेफ्लोक्वीन अथवा आर्टीमीथर को मिलाकर तैयार किए गए विधान का पर्याप्त मात्रा के प्रयोग के उपरांत चिकित्सा के असफल होने के पीछे आर्टीमिसिनिन के प्रति प्रतिरोध का हाथ पाया गया है। कुल मिलाकर थाई-म्यानमार सीमा के बहुऔषध प्रतिरोध वाले क्षेत्र में जहां विगत 7 वर्षों से प्रथम पंक्ति के विधान के रूप में किया जा रहा है, अंतर्जीव एवं अंतःपात्र विधियों में *पी. फाल्सीपेरम* की सुग्राह्यता परीक्षण में संतोषजनक परिणाम प्राप्त हो रहे हैं। अभी तक उड़ीसा से आर्टीमिसिनिन के प्रति प्रतिरोध की एक भी घटना प्रकाश में नहीं आई हैं।

इस औषधि की विशेषताओं के कारण आर्टीमिसिनिन के प्रति प्रतिरोध विकसित होने की प्रक्रिया विलम्बित की जा सकती है। मूषक में आर्टीमिसिनिन के प्रति प्रतिरोध की संबद्धता औषधि के अन्तर्ग्रहण में गिरावट और एक संभावित लक्ष्य प्रोटीन, रूपांतरणशील नियंत्रित अर्बुद प्रोटीन की अति अभिव्यक्ति के साथ देखी गई है। एक आण्विक अध्ययन से संकेत मिला है कि *Pfmdr1* Tyr 86 उत्परिवर्ती की संबद्धता आर्टीमिसिनिन के प्रति बढ़ी हुई सुग्राह्यता के साथ भी हो सकती है। परासंक्रमण अध्ययन से भी देखा गया है कि Ser 1034, Asn 1042 और Asp 1246 उत्परिवर्तन आर्टीमिसिनिन के प्रति सुग्राह्यता को और परिवर्तित कर देते हैं।

बहुऔषध प्रतिरोध

पी. फाल्सीपेरम के बहुऔषध प्रतिरोध की व्याख्या विभिन्न रासायनिक वर्गों के दो से अधिक परिचालानात्मक मलेरिया रोधी यौगिकों के प्रति प्रतिरोध के रूप में की जाती है। बहुऔषध प्रतिरोध की प्रमाणित घटनाएं मुख्यतया थाईलैण्ड के सीमावर्ती क्षेत्रों में पाई जाती हैं और बहुऔषध प्रतिरोध की नवीन घटनाएं पूर्वी अफ्रीका (जैसे कि तंज़ानिया और केन्या) तथा अमेज़न बेसिन के क्षेत्रों तक सीमित प्रतीत होती हैं। उपलब्ध आंकड़ों से उड़ीसा में *पी. फाल्सीपेरम* उपभेदों के प्रति बहुऔषध प्रतिरोध की उपस्थिति का कोई प्रमाण नहीं मिलता है।

निष्कर्ष

मलेरिया नियंत्रण के अधिकांश कार्यक्रमों के सम्मुख औषध प्रतिरोध की घटना संभवतः सबसे बड़ी चुनौती है। यद्यपि, औषध प्रतिरोधी मलेरिया विश्व भर की समस्या है परन्तु उड़ीसा में यह स्थिति हमारे लिए चिन्ता का विषय है। *पी. फाल्सीपेरम* में क्लोरोक्वीन के प्रति उच्च दर्जे का प्रतिरोध विकसित होने के परिणामस्वरूप उड़ीसा के लगभग 17 प्राथमिक स्वास्थ्य केन्द्रों में ए सी टी (आर्टीसुनेट + सल्फाडॉक्सीन/पाइरेमेथामीन) का प्रयोग आवश्यक हो गया है। परन्तु मलेरिया नियंत्रण के अन्य उपायों हेतु सीमित संसाधनों को देखते हुए यौक्तिक औषध प्रयोग विशिष्ट होता है, हालांकि आर्थिक कठिनाइओं और वैकल्पिक औषधियों की कमी द्वारा यह बाधित होता है। चूंकि, 19 जिलों में फैले 32 प्राथमिक स्वास्थ्य केन्द्रों में संपन्न सर्वेक्षण में औषध प्रतिरोध की व्यापकता 25 प्रतिशत से अधिक तथा 8 प्राथमिक स्वास्थ्य केन्द्रों में 11-25 प्रतिशत के बीच है, अतः, औषध नीति में बदलाव लाने के लिए सम्पूर्ण राज्य पर विचार किया जाना चाहिए। इसके अलावा चीन, मालावी, वियतनाम और थाईलैण्ड से मिले प्रमाणों से भी संकेत मिलता है कि *पी. फाल्सीपेरम* मलेरिया के इलाज और रोगनिरोध के लिए लम्बी अवधि तक क्लोरोक्वीन के प्रयोग में गिरावट आने के परिणामस्वरूप *पी. फाल्सीपेरम* की औषध सुग्राही आबादी में पुनर्जीवन हो सकता है। इससे क्लोरोक्वीन के प्रयोग की पुनः शुरुआत करने की संभावना बन सकती है। इसलिए, पूरे राज्य से क्लोरोक्वीन के प्रयोग को पूरी तरह बन्द करने तथा आण्विक आधारित साधनों की सहायता से निरंतर निगरानी के परिणामस्वरूप भावी औषध नीति पर वर्तमान में प्रयुक्त औषधियों के प्रभाव का विश्लेषण करने में सहायता मिलेगी। चूंकि राज्य में बहु औषध प्रतिरोध का कोई प्रमाण नहीं है, अतः बहुऔषध प्रतिरोध के विकास की प्रारंभिक अवस्था में पहचान करने के लिए नियमित रूप से निगरानी रखने की आवश्यकता है।

यह लेख परिषद के भुवनेश्वर स्थित क्षेत्रीय आयुर्विज्ञान अनुसंधान केन्द्र के वैज्ञानिक 'डी' डॉ एम आर रंजीत से *''इपिडिमियोलॉजी ऑफ ड्रग रेज़िस्टैंट फाल्सीपेरम मलेरिया विद स्पेशल रेफरेन्स टू उड़ीसा''* शीर्षक से प्राप्त लेख पर आधारित है।

हिन्दी दिवस समारोह वाद-विवाद प्रतियोगिता

परिषद के प्रकाशन एवं सूचना प्रभाग के हिन्दी प्रकाशन एकक द्वारा दिनांक 26 सितम्बर, 2008 को परिषद मुख्यालय में एक वैज्ञानिक वाद-विवाद प्रतियोगिता का आयोजन किया गया। 'भारत में चिकित्सीय परीक्षणों में नीतिविषयक पहलुओं का अनुपालन' विषय पर आयोजित इस वाद-विवाद प्रतियोगिता में परिषद मुख्यालय एवं परिषद के दिल्ली स्थित संस्थानों से आए 15 वैज्ञानिकों ने भाग लिया। इस कार्यक्रम की अध्यक्षता परिषद के अपर महानिदेशक डॉ एस.के.भट्टाचार्य ने की तथा नई दिल्ली स्थित अखिल भारतीय आयुर्विज्ञान संस्थान के भेषजगुणविज्ञान विभाग के प्रोफेसर बीर सिंह निर्णायक के रूप में उपस्थित हुए। प्रकाशन एवं सूचना प्रभाग के वैज्ञानिक 'डी' डॉ के. एन. पाण्डेय के स्वागत भाषण के पश्चात प्रभाग के प्रमुख डॉ के. सत्यनारायण ने वाद-विवाद प्रतियोगिता के सफल आयोजन एवं निर्णायकों एव वैज्ञानिकों के प्रति आभार व्यक्त किया तथा आशा व्यक्त की कि इस महत्वपूर्ण विषय पर विचार-विमर्श एक तर्क-वितर्क के द्वारा हम सब लाभान्वित होंगे। उन्होंने परिषद के अपर महानिदेशक से कार्यक्रम की अध्यक्षता एवं निमंत्रित निर्णायकों का परिचय देने के लिए आग्रह किया। डॉ भट्टाचार्य ने दोनों ही निर्णायकों का इस कार्यक्रम में आने के लिए धन्यवाद व्यक्त किया तथा सूचित किया कि दोनों ही भारत के शीर्षस्थ चिकित्सा संस्थान के महत्वपूर्ण विभागों के साथ सम्बद्ध हैं। उन्होंने बताया कि डॉ गुप्ता अंतर्राष्ट्रीय स्तर के वैज्ञानिक है तथा एम्स में विभागाध्यक्ष बनने से पहले वे लखनऊ स्थित औद्योगिक विषविज्ञान अनुसंधान केन्द्र (ITRC) के निदेशक भी रह चुके हैं तथा विभिन्न राष्ट्रीय स्तर के कार्यक्रमों, समितियों आदि के साथ जुड़े हुए हैं। उन्होंने अपने क्षेत्र में कई पुरस्कार भी प्राप्त किए हैं। इसी प्रकार डॉ बीर सिंह भी अत्यधिक लोकप्रिय चिकित्सक हैं तथा रेडियों, टेलीविजन एवं जनसंचार माध्यमों में वे हमेशा सम्बद्ध रहते हैं। वे एम्स में एड्स हेल्प लाइन एवं अन्य परामर्श भी देते रहते हैं एवं उन्हें भी कई बार पुरस्कृत किया जा चुका है तथा अत्यन्त सौभाग्य का विषय है कि ये दोनों आज यहां निर्णायक के रूप में उपस्थित हैं। तत्पश्चात उन्होंने प्रतियोगिता शुरू करने का निर्देश दिया।

वाद-विवाद प्रतियोगिता के अवसर पर उपस्थित बाएं से दाएं डॉ के. सत्यनारायण, डॉ एस.के. भट्टाचार्य, प्रो. वाई. के. गुप्ता एवं प्रो. बीर सिंह

इस प्रतियोगिता में परिषद के विभिन्न तकनीकी विभागों के वरिष्ठ वैज्ञानिकगण एवं दिल्ली स्थित संस्थानों से आए वैज्ञानिकों ने पक्ष एवं विपक्ष में अपने विचार व्यक्त किए। लगभग सभी प्रतिभागियों ने चिकित्सीय परीक्षणों का समर्थन किया, क्योंकि औषधि को बाजार में उपलब्ध कराने से पहले उसकी प्रभावशीलता एवं सुरक्षा के विषय में ज्ञात होना आवश्यक है जो चिकित्सीय परीक्षणों के द्वारा ही संभव है, परन्तु कई जगहों पर नीतिविषयक पहलुओं को नज़रदांज़ कर दिया जाता है, जो नहीं होना चाहिए। किसी भी चिकित्सीय परीक्षण को शुरू करने से पहले उसे क्लीनिकल ट्रायल रजिस्ट्री (CRT) में पंजीकृत कराया जाना चाहिए तथा अन्य मापदण्डों का उचित पालन करते हुए अध्ययन में शामिल व्यक्तियों को इसके लाभ एवं नुकसान का विषय में अवगत कराना चाहिए। वैज्ञानिकों का मानना था कि किसी भी अध्ययन का उद्देश्य मानव हित एवं लाभ के लिए होना चाहिए। कुछ वैज्ञानिकों ने अनादि काल, चरक एवं सुश्रुत के समय से लेकर, प्रथम विश्व युद्ध एवं आज कल हो रहे परीक्षणों पर भी चर्चा की। अत्यन्त रोचक वाद-विवाद प्रतियोगिता के पश्चात निर्णायकों द्वारा विजेताओं के नाम घोषित किए गए, जिसमें प्रथम पुरस्कार परिषद के वैज्ञानिक 'एफ' डॉ अजित मुखर्जी, द्वितीय पुरस्कार परिषद के दिल्ली स्थित राष्ट्रीय मलेरिया अनुसंधान केन्द्र के वैज्ञानिक 'ई' डॉ के. राघवेन्द्र तथा तृतीय पुरस्कार परिषद के नई दिल्ली स्थित विकृतिविज्ञान संस्थान के वैज्ञानिक 'डी' डॉ ए.के. बग्गा को प्राप्त हुआ। परिषद मुख्यालय की वैज्ञानिक 'बी' डॉ अतुल जुनेजा को सांत्वना एवं नई दिल्ली स्थित राष्ट्रीय आयुर्विज्ञान सांख्यिकी संस्थान के वैज्ञानिक 'बी' डॉ रितेश बाबू को अहिन्दी भाषी प्रोत्साहन पुरस्कार प्रदान किया गया। वाद-विवाद प्रतियोगिता के पश्चात दोनों निर्णायकों- डॉ गुप्ता एवं डॉ सिंह ने अपने विचार व्यक्त किए तथा परिषद द्वारा इस महत्वपूर्ण एवं रोचक विषय पर वाद विवाद प्रतियोगिता करने के लिए आभार-व्यक्त किया। उन्होंने वैज्ञानिकों के इस कार्यक्रम में सकारात्मक भागीदारी एवं उत्साह की भी सराहना व्यक्त किया। उन्होंने वैज्ञानिको के इस कार्यक्रम में सकारात्मक भागीदारी एव उत्साह की भी सराहना व्यक्त की तथा आशा व्यक्त की कि भविष्य में भी इस तरह के कार्यक्रम आयोजित किए जाते रहेंगे। परिषद के प्रमुख डॉ सत्यनारायण एवं डॉ गुप्ता तथा डॉ सिंह द्वारा पुरस्कार वितरण के दौरान विजेताओं को नकद राशि एवं प्रमाण-पत्र प्रदान किए गए।

डॉ रजनी कांत, वैज्ञानिक 'डी' ने आमन्त्रित निर्णायकों, अपर महानिदेशक, वित्तीय सलाहकार, वरिष्ठ उपमहानिदेशक (प्रशासन) प्रभाग, प्रमुख एवं सभी वैज्ञानिकों को कार्यक्रम में शामिल होने एवं इसे सफल बनाने के लिए हार्दिक धन्यवाद देतु हुए कार्यक्रम का समापन किया।

डॉ विश्व मोहन कटोचः स्वास्थ्य अनुसंधान विभाग, भारत सरकार के प्रथम सचिव तथा भारतीय आयुर्विज्ञान अनुसंधान परिषद के नए महानिदेशक

डॉ विश्व मोहन कटोच ने दिनांक 18 नवम्बर, 2008 को स्वास्थ्य अनुसंधान विभाग के सचिव एवं भारतीय आयुर्विज्ञान अनुसंधान परिषद, नई दिल्ली के महानिदेशक पद का कार्यभार ग्रहण किया। इससे पूर्व डॉ कटोच परिषद के आगरा स्थित राष्ट्रीय जालमा कुष्ठ एवं अन्य माइकोबैक्टीरियल रोग संस्थान के निदेशक पद पर कार्यरत थे। डॉ कटोच एक प्रतिष्ठित वैज्ञानिक हैं तथा उन्होंने कुष्ठ रोग, क्षयरोग एवं एच आई वी/एड्स के क्षेत्र में उल्लेखनीय शोध कार्य किया है। उन्हें कई पुरस्कारों से सम्मानित होने का श्रेय प्राप्त है, जिनमें प्रमुख हैं: आई सी एम आर का जालमा ट्रस्ट फण्ड व्याख्यान पुरस्कार (1999), शेरे-कश्मीर शेख मोहम्मद अब्दुला व्याख्यान पुरस्कार, डॉ सी जी एस अय्यर व्याख्यान पुरस्कार, इरविन स्टिनडिल स्मारक व्याख्यान पुरस्कार, डॉ एस सी अग्रवाल व्याख्यान पुरस्कार तथा वर्ष 2003 का रैनबैक्सी साइंस फाउण्डेशन पुरस्कार। आपको माइकोबैक्टीरियल रोगों के सूक्ष्मजीविज्ञान एवं आण्विक जैविकी के क्षेत्र में 25 वर्षों की लम्बी अवधि तक कार्य करने का अनुभव है, तथा आपने विभिन्न पहलुओं पर 170 से अधिक शोध पत्र प्रकाशित किए हैं। औषध प्रतिरोध की आण्विक प्रक्रिया, आण्विक रोगजानपदिकी तथा जीनोमिक्स आदि आपके वर्तमान रुचि के विषय हैं जिन पर आप वर्तमान में कार्य कर रहे हैं।

स्वास्थ्य अनुसंधान विभाग, भारत सरकार के सचिव एवं परिषद के महानिदेशक का पदभार संभालने के पश्चात अपने प्रथम संबोधन में डॉ कटोच ने भारतीय आबादी के स्वास्थ्य के लिए स्वास्थ्य अनुसंधान विभाग एवं परिषद की वचनबद्धता व्यक्त की। उन्होंने कहा कि विगत वर्षों के दौरान शुरू की गई पहलों को नवीन चुनौतियों का सामना करने के लिए और सुदृढ़ किया जाएगा। उन्होंने परिषद के वैज्ञानिकों तथा कर्मचारियों को अपनी योग्यता एवं क्षमता के अनुरूप कार्य करके परिषद को नई ऊँचाईयों पर पहुंचाने के लिए आग्रह किया।

आईसीएम आर पत्रिका की विषय सूची

वर्ष 22, 2008

प्रमुख लेख	पेज सं.	माह
1. भारतीय संदर्भ में गरीबी, स्वास्थ्य और बौद्धिक सम्पदा अधिकार	1-16	जनवरी-मार्च
2. मृदा संचरित कृमि संक्रमण का जानपदिक रोगविज्ञान और नियंत्रण	17-24	अप्रैल-जून
3. भारत में अस्थिसुषिरता की स्थिति पोषण एवं अस्थि स्वास्थ्य	25-36	जुलाई-सितम्बर
4. उड़ीसा के विशेष संदर्भ में औषध प्रतिरोधी फाल्सीपेरम मलेरिया की रोगजानपदिकी	37-48	अक्टूबर-दिसम्बर

संपादक मण्डल

अध्यक्ष
डॉ. विश्व मोहन कटोच
महानिदेशक,
भारतीय आयुर्विज्ञान अनुसंधान परिषद
एवं
सचिव, भारत सरकार,
स्वास्थ्य अनुसंधान विभाग

सदस्य
डॉ. एस.के. भट्टाचार्य
डॉ. ललित कान्त
डॉ बेला शाह

प्रमुख, प्रकाशन एवं सूचना
डॉ. के. सत्यनारायण

संपादन
डॉ. कृष्णानंद पाण्डेय
डॉ. रजनी कान्त

भारतीय आयुर्विज्ञान अनुसंधान परिषद, नई दिल्ली के लिए श्री जगदीश माथुर द्वारा आई सी एम आर ऑफसेट प्रेस, नई दिल्ली से मुद्रित एवं प्रकाशित पं. सं. 47196/87