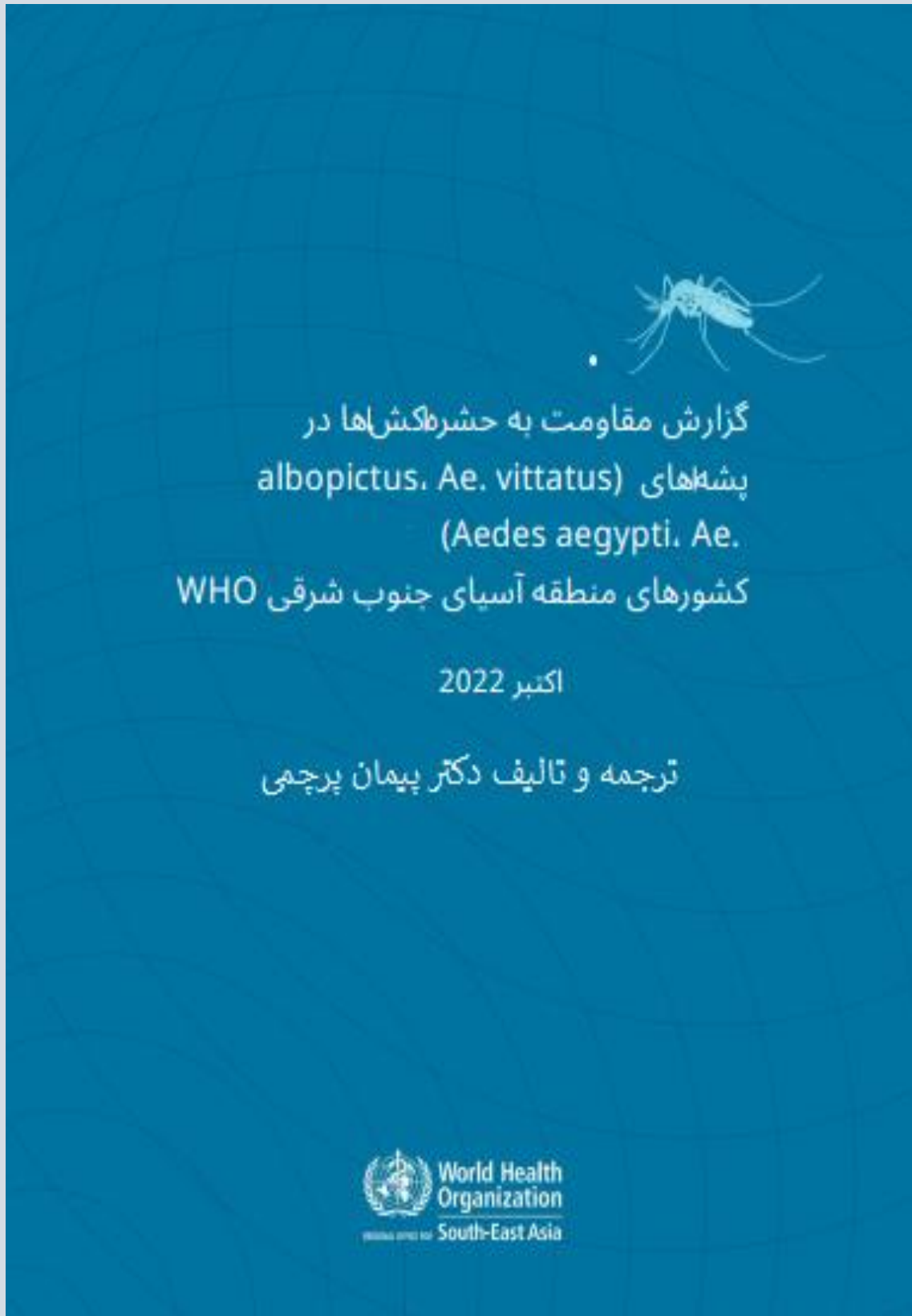


مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
 مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance



ترجمه و تالیف : دکتر پیمان پرچمی اردیبهشت 1403

مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
 مروری بر مقاومت پشه آندس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

گزارش مقاومت به حشره کش ها در انواع پشه آندس در کشورهای منطقه آسیای جنوب شرقی WHO

مقدمه :

منطقه آسیای جنوب شرقی WHO شامل 11 کشور به نام بنگلادش است. بوتان، جمهوری دموکراتیک خلق کره (DPR کره)، هند، اندونزی، مالدیو، میانمار، نپال، سریلانکا، تایلند و تیمور شرقی.

در سراسر جهان، 3.5 میلیارد نفر در معرض خطر ابتلا به تب دنگی و 1.3 میلیارد نفر در 10 کشور یعنی مناطقی که تب دنگی بومی است زندگی می کنند. به جز کره شمالی. چهار سروتیپ ویروس تب دنگی از 1، 2، 3، تا 4 در همه این کشورها گزارش شده است. طبق گزارشات، آندس ایجیتی گونه ناقل غالب و مسئول عمده موارد انتقال تب دنگی می باشد.

در صورت عدم وجود واکسن ها و داروهای موثر، کنترل ناقل تنها استراتژی برای کنترل و مدیریت طغیان بیماری تب دنگی به شمار می آید که یکی از پرکاربرد و در عین حال سنتی ترین رویکردهای مبارزه با ناقل است. استفاده مداوم از حشره کش ها می باشد هرچند در این صورت خطر مقاومت نسبت به حشره کش ها هم به طور جدی مطرح خواهد بود. با انجام مطالعات بیوشیمیایی و مولکولی اطلاعاتی دقیق و ارزشمندی در مورد مکانیسم های مقاومت در برابر حشره کش ها ارائه شده است.

این گزارش بر اساس بررسی کامل مقالات و مطالب منتشر شده که شامل اطلاعات کلی در مورد حشره کش ها، مقاومت به حشره کش ها و مکانیسم مقاومت و روش های تست استاندارد جستجو برای ادبیات در انجام شد



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar، Google و Sci-Hub با استفاده از عبارات جستجویی مانند

"آسویای جنوبی"، "کشور"، "Aedes albopictus"، "Aedes aegypti"، "Aedes vittatus"، "مقاومت به حشره کش"، "مقاومت به حشره کش"، "مقاومت به حشره کش" و "مقاومت به ارگانوفسفات" مورد بررسی قرار گرفتند.

بیش از 300 مقاله برای بررسی اولیه در نظر گرفته شد که 121 مورد از آنها برای بررسی انتخاب شد و برای تهیه این گزارش مورد استفاده قرار گرفت و اطلاعات مختلف مهم این مطالعات با مختصری دسته و جدول بندی و تفسیر داده‌های مربوطه جدول بندی ارائه شد.

داده‌های مقاومت به حشره کش از 11 کشور در هر دو سطح کشوری و بین کشوری ناهمگن و نامتقارن بودند. اطلاعات موجود از کشورهای بوتان، کره شمالی، مالدیو، میانمار و نپال بسیار محدود بودند و با وضعیت اپیدمیولوژیک بیماری در آن کشورها هم مطابقت و همخوانی نداشتند مطابق شواهد و مستندات موجود روش غالب کنترل موثر ناقل در اکثر کشورها استراتژی‌های مبتنی بر حشره کش‌های شیمیایی مصنوعی می‌باشد.

البته به نظر می‌رسد داده‌های موجود کشورهای باقی مانده که از کیفیت بالاتری برخوردار بودند، نیز کمک چندانی در راستای درک بهتر روند انتقال بیماری برای برنامه‌ریزی مناسب روش‌های کنترل پشه ناقل نمی‌کردند. چراکه، علی‌رغم کاربست مداوم انواع استراتژی‌های کنترل پشه ناقل، چرخه انتقال بیماری همچنان بدون تغییر کاهشی قابل توجه پایدار و با نوسان‌های فراز و نشیبی مختصر بین نقاط مختلف کشور برقرار می‌باشد.

اگرچه مداخلات استاندارد کنترل ناقل توسط سازمان جهانی بهداشت WHO ارائه و پیشنهاد شده است ولی کشورها مداخلات مختلفی را انتخاب و به اجرا گذاشته‌اند. اطلاعات مربوط به مقاومت به حشره کش با استفاده از روش‌های مختلف - هم روش‌های استاندارد سازمان جهانی بهداشت WHO و هم روش‌های غیر استاندارد - گردآوری و گزارش می‌شوند البته نکته مهم و قابل ذکر این است که استفاده از دوزهای مختلف حشره کش منجر به برآوردها و ثبت و گزارش روندهای نادرستی از مقاومت به حشره کش‌ها شده است.

بسیاری از کشورهای منطقه داده‌هایی پراکنده‌ای در مورد اندازه‌گیری آنزیم‌های بیوشیمیایی biochemical enzymes و جهش‌های مقاومت‌ناونده knockdown



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

resistance (kdr) mutations داشته‌اند. اما در تعداد انگشت شماری از کشورها داده‌های مربوط به مقاومت به حشره‌کش‌ها از چند مطالعه علمی استخراج شده بود. و نه از سازمان‌های مربوطه بهداشت عمومی در حالی که برای سایر بیماری‌های منتقله از طریق ناقل (به عنوان نمونه مالاریا) این موضوع برعکس بود که بیشتر استنادات و مطالعات از منابع و مراجع بهداشتی و یا مورد تایید مقامات و سازمان‌های بهداشتی ملی، منطقه‌ای و جهانی بود.

ویژگی‌های مسیر فرار عبارت است از :

- ❖ راه پیش رو به شرح زیر است:
- ❖ نیاز به انجام مطالعات طولی **Longitudinal study** { مطالعات طولی به دسته‌ای از مطالعات مشاهده‌ای گفته می‌شود که در آن گروه مورد، در طول زمان، مورد مطالعه قرار می‌گیرد. مطالعات طولی در مقابل مطالعات مقطعی مطرح می‌شوند. } در سراسر کشور وجود دارد تا ارزیابی روند مقاومت با استفاده از روش‌های استاندارد سازمان جهانی بهداشت WHO و تجویز دوز حشره‌کش‌ها و روش‌های جایگزین برای تشخیص مقاومت مشخص و ابلاغ شوند.
- ❖ تاکید اصلی در این پژوهش‌ها و مطالعات طولی می‌بایست بر تعیین مکانیسم مقاومت به حشره‌کش باشد
- ❖ در کشورهایی که داده‌ها کم است و کشورهای دیگری که امکانات نسبتاً اندکی برای انجام پژوهش‌هایی از این دست دارند دارند باید در ابتدا مطالعات فنوتیپی طولی **longitudinal phenotypic studies** و به دنبال آن مطالعات شناسایی مکانیسم مقاومت به حشره‌کش‌ها **mechanistic studies** انجام دهند
- ❖ کشورها باید مطالعاتی برای تعیین شاخص‌ها و نشانگرهای بیوشیمیایی و مولکولی مقاومت به حشره‌کش‌ها را انجام دهند نشانگرهایی که با استفاده از آن‌ها در کنار مطالعات فنوتیپی مدیریت مقاومت به حشره‌کش‌ها در برنامه مدیریت تب‌دنگی به طور بهینه اجرایی گردد.
- ❖ بانک اطلاعاتی و پایگاه داده‌های مقاومت در برابر حشره‌کش‌ها باید با این هدف ایجاد شود که کشورهای منطقه با استفاده و کاربست این داده‌ها به تصمیم‌گیری موثر برای مدیریت بهینه بیماری رهنمون شوند. داده‌های این بانک اطلاعاتی می‌بایست



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

در اختیار نهاد ها و آژانس های بهداشتی معتبر و صاحب نظر در مدیریت بیماری های منتقله از ناقلین جهت رایزنی و تبادل اطلاعات و تجربیات با دیگر کشورها به ویژه کشورهای همجوار قرار گیرند تا به طور هماهنگ با هم افزایشی اثربخشی برنامه مدیریت ناقل به طرز قابل توجی بیشتر گردد.

❖ استفاده از حشره کش ها با روش های علمی نوین به منظور مدیریت مقاومت به حشره کش ها می بایست در برنامه کنترل بیماری های منتقله از ناقلین مورد استفاده قرار گیرند. در ضمن می بایست از روش های کنترل ناقل عاری از حشره کش هم مورد تاکید قرار گرفته و از نظر قابل اجرا بودن و نیز هزینه - اثربخشی مورد بررسی قرار گیرند.

مهم و برجسته ترین مستندات و مشاهدات در مورد مقاومت به حشره کش ها در ناقلین در کشورهای مربوطه به طور خلاصه در زیر ارائه می شوند.

#### بنگلادش

بیماری تب دنگی اولین بار در سال 1964 و سپس با انتقال متناوب در سال های بعد گزارش شد. پشه آئدس ایچیتی به پرمترین مقاوم بود اما به دلتامترین مقاوم نبود. افزایش سطح آنزیم از استرازها، اکسیدازهای با عملکرد مخلوط (MFOs) و جهش های *kdr*، *V1016G* و *F1534C* گزارش شده است. داده هایی که فقط محدود به مناطق شهری می باشند،

و نیاز به مطالعات گسترده در این زمینه در سطح شهر ها و روستاهای کشور را به طور جدی مطرح می کند.

#### بوتان

اولین طغیان تب دنگی در سال 2004 با بیش از 2500 مورد بیمار گزارش شد. اسپری فضایی دلتامترین *Deltamethrin space spray* از آن زمان تاکنون مداخله اصلی کنترل ناقل در بوتان بوده است.

اطلاعات در مورد مقاومت به حشره کش ها بسیار اندک و پراکنده می باشد. تنها در یک مطالعه مقاومت به دلتامترین، سیفلوترین *cyfluthrin*، و پروپوکسور *propoxur* و جهش مقاومت نابود کننده *(kdr)*، *V1016G* در آئدس ایچیتی گزارش شد. جهت کنترل ناقل با هدف مدیریت بهینه و موثر بیماری های منتقله از ناقلین مطالعات گسترده تر در مورد مقاومت به حشره کش ها در ناقلین مورد نیاز می باشد



تا به حال هیچ موردی از مقاومت به حشره کش ها در کره شمالی گزارش نشده است. پشه آئدس آلبوپیکتوس به عنوان ناقل تب دنگی گزارش شده است، اما داده ها در مورد مقاومت به حشره کش مورد نیاز می باشد. دلتامترین تنها حشره کشی است که استفاده عمومی تایید شده است.

## هندوستان

اولین اپیدمی بیماری بالینی شبه دنگی در مدرس (چنای فعلی) ثبت شد. اکثر مطالعات (~30) در مورد مقاومت فنوتیپی هستند هر چند همین مطالعات هم ناکافی و پراکنده اند مقاومت به حشره کش در هر دو گونه پشه آئدس گزارش شده است.

پشه آئدس آلبوپیکتوس به دی کلرو دی فنیل تری کلرواتان یا "د.د.ت" DDT، مقاوم است. در حالی که آئدس ایچپتی به مالتیون، دلتامترین و پرمترین مقاومت نشان داده است. هر دو گونه تاحدودی حساس به تمفوس temephos بودند.

جهش های مقاومت ناپود کننده Kdr از نوع های V1016G و F1534C، در برخی از ایالت ها شناسایی شد، اما به نظر نمیرسد با مقاومت فنوتیپی به پیرتروئیدها مرتبط باشند. جهش مقاومت ناپود کننده F1534C Kdr با مقاومت به دی کلرو دی فنیل تری کلرواتان یا "د.د.ت" DDT در ارتباط می باشد. انجام رشته مطالعات مرتبط باهم مقاومت به حشره کش ها در کنار مطالعات مکانیسمی مورد نیاز می باشد.

## اندونزی

اولین طغیان تب دنگی در سال 1968-1970 در جاکارتا، گزارش شد. ارگانوفسفره ها در دهه 1970 و پیرتروئیدها در دهه 1980 ارائه و مورد استفاده بودند. پشه آئدس ایچپتی در برابر حشره کش های متعددی مقاوم شده است. در سنجش آنزیمی بیوشیمیایی، استرازاها، مونواکسیژنازها و استیل کولین استراز (AChE) گزارش شده است مقاومت در برابر تمفوس جهش های مقاومت ناپود کننده (kdr) از انواع V1016G و F1534C، در برخی استان ها گزارش شده است که ارتباط قوی با مقاومت به پیرتروئید pyrethroid هم داشته است.



## مالدیو

اولین طغیان تب دنگی در سال 1979 گزارش شد و موارد بیشتری در سال های آتی یافت و گزارش شد روش اصلی کنترل ناقلین در این زمینه به شرح زیر عبارتند از :

❖ مدیریت زیست محیطی

❖ لاروکش ها

❖ و سمپاشی فضایی

است. وجود نظام مراقبت ناقل ساختارمند و در کنار آن مطالعات مقاومت به حشره کش است جهت مدیریت موثر ناقل و بیماری تب دنگی بسیار ضروری و حیاتی می باشد. همچنان اطلاعات بیشتر در مورد شیوع و وفور ناقل و حساسیت به حشره کش جهت فرموله کردن استراتژی های کنترل ناقل موثر مورد نیاز هستند.

## میانمار

طی دوره پنج ساله 2010-2015، در مجموع 89832 مورد ابتلا و 393 مورد مرگ در اثر گزارش شده است. لاروکشی شیمیایی، انواع روش های از بین برنده پشه بالغ و کنترل بیولوژیکی و مدیریت محیط زیست، جهت کنترل ناقل مورد استفاده قرار گرفته است. از جمله به از طریق روش سنجش زیستی ساده شده لارو **Simplified larval bioassay** با استفاده از آلترین **d-T80**، مقاومت پشه آئدس ایچپتی در برابر پیرتروئیدها و جهش های مقاومت نابود کننده (**kdr**) از انواع **V1016G**، **F1534C** و **S982P** شناسایی شدند که با مقاومت فنوتیپی همبستگی و همخوانی داشتند.

برای انتخاب آگاهانه و ابلاغ استراتژی های کنترل ناقل برای مهار بیماری تب دنگی در کشور نیاز مبرم به بررسی های گسترده تر تشخیص مقاومت به حشره کش ها می باشد.

## نیال

اولین مورد ابتلا به تب دنگی در سال 2004 گزارش شد و پس از آن در سال های 2010، 2013 طغیان بیماری رخ داد. البته بزرگ ترین طغیان ها در سال های 2016 و 2018، و 2019 با بیش از 10000 مورد ابتلا گزارش شدند. اسپری فضایی دلتامترین و لاروکش های شیمیایی و باکتریایی برای کنترل ناقل پیشنهاد و در حال استفاده می باشند.



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

سنجش زیستی ساده شده لارو Simplified larval bioassay، با استفاده از آلت‌ترین d-T80، درجاتی از حساسیت متغیر در پشه آئدس ایجیتی را نشان داد، که با جهش مقاومت نابود کننده (kdr) از نوع V1016G همبستگی داشت ولی با F1534C ارتباطی نداشت

برای نیال هم انتخاب آگاهانه و ابلاغ استراتژی های کنترل ناقل برای مهار بیماری تب دنگی در کشور نیاز مبرم به بررسی های گسترده تر تشخیص مقاومت به حشره کش ها می باشد.

### سری لانکا

ابتلا به تب دنگی نخستین بار در سال 1962 از نظر سرولوژیکی تأیید شد و به دنبال آن طغیان تب دنگی و چیکون گونیا chikungunya در سال 1965 گزارش شد. شیوع سروتیپ های 1، 2 و 3 DENV ویروس تب دنگی ادامه یافت. تمفوس لاروکش و مالتیون و پیرتروئید/پیرتروئید + اسپری فضایی سینرژست مداخلات عمده برای کنترل ناقل در این کشور می باشند اجرای یک نظام مراقبت ساختارمند مقاومت به حشره کش ها در ناقلین کاملاً ضروری می باشد.

### تایلند

اولین مورد تب دنگی در سال 1949 گزارش شد. تمفوس لاروکش و اسپری ULV و حشره کش های خانگی استفاده برای مبارزه با آئدس استفاده می شود. که مقاوم به DDT و در برابر دیگر حشره کش ها با حساسیت متغیر می باشد.

در آئدس ایجیتی در مقایسه با آلبوپیکتوس فعالیت آنزیمی بالا از منواکسیژنازها، GST و استرازاها در در مناطق شهری بیشتر به دلیل افزایش انتخاب حشره کش ها به دلیل تراکم بالای خانوارها در متر مربع، جهش V1016G و F1534C، منسوب به مقاومت پیرتروئید، از جمله جهش های دوگانه، دیده و شناسایی می شود. از این رو مطالعات مستمر و روتین در استان های مختلف جهت تدوین مناسب استراتژی های کنترل ناقل برای مدیریت ناقل مورد نیاز مبرم می باشد





مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
 مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

### تیمور شرقی

تب دنگی اولین بار در سال 2003 گزارش شد و پس از آن در سال 2005 طغیان آن گزارش شد. مطالعات سال 2016 نشان دهنده مقاومت آئدس ایچیتی به پیرتروئیدها، پرمترین، رسمترین *resmethrin* و لامبداسی هالوتترین *lambdacyhalothrin* بود ولی حساسیت نسبت به بیو رسمترین و دلتامترین وارگانوفسفره، مالاتیون همچنان وجود داشت.

آنزیم های بیوشیمیایی *MFOs* و *GST* که مولدی برای ایجاد مقاومت هستند افزایش فعالیت معنی داری نشان ندادند در حالی که تغییر فعالیت استرازاها معنی دار بوده اند

در حال حاضر اطلاعات موجود از مقاومت به حشره کش ها بسیار اندک و درعین پراکنده می باشند مطالعات گسترده تر در مناطق جغرافیایی مختلف مورد نیاز است کشور برای تولید داده ها برای تدوین استراتژی های کنترل ناقل به طور مثر و با اثربخشی بالا می باشد.



## مقدمه

منطقه آسیای جنوب شرقی WHO شامل 11 کشور بنگلادش، بوتان، کره شمالی، هند، اندونزی، مالدیو، میانمار، نپال، سریلانکا، تایلند و تیمور شرقی می باشد حضور و رشد و تکثیر دو گونه، پشه آئدس به نام های ایچیتی (Linnaeus in Hasselquist, 1762) و آلبو پیکتوس (Skuse, 1894) در این منطقه گزارش شده است بیماری های ویروسی را منتقل می کند. یک گونه دیگر به نام آئدس ویتاتوس *Ae. vittatus*، از چند کشور، یعنی بنگلادش، هندوستان، نپال، سری لانکا و تایلند گزارش شده است. [Walter Reed Biosystematics Unit (WRBU)].

بر اساس نقش نسبی سه گونه در اپیدمیولوژی بیماری ها، *Ae. albopictus* و *aegypti* ناقل های مهمی هستند. *Ae. egypti* بنا به گزارش a گونه های غالب برای انتقال و شیوع دنگی (Gubler, 1998). *Ae.* در حالی که آئدس ایچیتی ترجیحاً مناطق شهری برای رشد و تکثیر انتخاب می کند. سرمنشا اولیه و خاستگاه پشه آئدس آلبوپیکتوس *Ae. albopictus* که به عنوان "پشه ببر آسیایی" هم معروف شده است بنگال، هندوستان می باشد و سپس در دیگر نقاط جغرافیایی مختلف گسترش یافته است.

زیستگاه های جغرافیایی جدید، در وهله اول عمدتاً به واسطه تجارت تایلر خودرو گسترش یافتند. ویروس دنگی (DENV) مجموعه ای از ویروس ها را تشکیل می دهد، DENV-1، DENV-2، DENV-3 و DENV-4، از جنس، فلاوی ویروس (خانواده *flaviviridae*)، که تب دنگی و تب خونریزی دهنده دنگی (DF/DHF) که می تواند باعث علائم خفیف تا شدید و کشنده شود



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

البته سروتیپ جدیدی به نام سروتیپ DENV-5 از مالزی گزارش شد - یک ویروس سیلواتیک sylvatic که در سال 2007 در کشور شیوع پیدا کرد، که اهمیت آن از نظر بهداشت عمومی هنوز مورد بررسی دقیق قرار نگرفته است

در سراسر جهان، 3.5 میلیارد نفر در معرض خطر ابتلا به تب دنگی هستند. از آنها، 1.3 میلیارد نفر در مناطق بومی دنگی در 10 کشور منطقه جنوب شرقی آسیا زندگی می کنند. در میان 11 کشور منطقه، کره شمالی ( جمهوری دموکراتیک خلق کره ) DPR بیماری تب دنگی و تب خون ریزی دهنده دنگی را را غیر بومی اعلام کرده است.

Dengvaxia، یک واکسن تب زرد کایمیک-دنگی چهار ظرفیتی دنگی (CYD-TDV) تولید شده توسط Sanofi Pasteur Inc در تولید و در دسترس قرار داده است، اما در کشورهای که تب دنگی بومی است همچنان تکیه اصلی در برنامه مدیریت تب دنگی بیشتر به اقدامات کنترل ناقل است.

### حشره کش ها به عنوان یک استراتژی کلیدی اصلی برای کنترل تب دنگی

استقرار مجموعه اقدامات و مداخلات کنترل ناقل موثر و پایدار برای دستیابی به تاثیرات مورد نظر مطلوب ببه ویژه کاهش عوارض تب دنگی و وقوع طغیان بیماری از اهمیت بسزایی برخوردار می باشند. کاهش مخزن ویروس به عنوان یک روش موثر با شناسایی:

- ❖ "ظروف کلیدی" "key containers" به عنوان منبع تخم گذاری و رشد و تکثیر پشه
- ❖ اصلاح نژاد و مداخلات با تغییرات ژنتیکی با هدف عمدتاً عقیم سازی
- ❖ و مهار آن از طریق آفت کش های باکتریایی
- ❖ حشره کش های شیمیایی
- ❖ و تنظیم کننده های رشد حشرات (IGRs) insect growth regulators

نیاز به اجرای روش های خلاق و نوآورانه دارند که از جمله می توان به این موارد خلاقانه جدید اشاره کرد:

مواد تیمار شده با حشره کش، حشرات اصلاح ژنتیکی شده، پشه های آلوده به وولباچیا Wolbachia و حشره کش های جدید ضد مقاومت و مدیریت یکپارچه و تلفیقی ناقل Integrated vector management نیز گزینه مناسب دیگری برای کنترل پشه ناقل آئدس می باشد



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آندس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

دسته بندی اصلی حشره کش ها که معمولاً برای کنترل ناقلین بیماری ها مورد استفاده قرار می گیرند عبارتند از:

ترکیبات ارگانیک کلردار، ارگانوفسفره ها، کاربامات ها و پیرتروئیدهای مصنوعی برای ناقلین بالغ

و روش های زیر برای کنترل لارو ناقلین :

ارگانوفسفره، آفت کش های باکتریایی و تنظیم کننده رشد حشرات

دو دسته جدید از حشره کش ها، یعنی نئونیکوتینوئید و pyrrole، به ویژه به عنوان حشره کش های مقاومت شکن یا resistance-breaking insecticides ضد مقاومت گنجانده شده است. علاوه بر این، محصولات حشره کش خانگی حاوی پیرتروئیدها به طور گسترده مورد استفاده میباشند.

کلاس های حشره کش های مورد استفاده به شرح زیر است:

#### ترکیبات آلی کلردار

کلرهای آلی (OCs) هیدروکربن های کلردار هستند. دی کلرودی فنیل تری کلرواتان (DDT) پرمصرف ترین حشره کش از این کلاس برای کنترل بسیاری از حشرات مهم پزشکی و بهداشت عمومی مورد استفاده قرار گرفته اند

#### 2.2 ارگانوفسفره ها

ارگانوفسفره ها (OPs) ترکیبات مشتق از اسید فسفریک هستند که برای پستانداران و حشرات هر دو سمی هستند مالتیون و تمفوس بیشترین استفاده را در برنامه های کنترل ناقل پشه آندس دارند

#### 2.3 کاربامات ها

حشره کش های کاربامات از مشتقات اسید کاربامیک هستند. حشره کش های کاربامات اثراتی مشابه با حشره کش های ارگانوفسفره از طریق مهار فعالیت کولین استراز اعمال خواهند کرد

#### 2.4 پیرتروئیدهای مصنوعی



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

پیرتروئیدها آنالوگ های مصنوعی استرهای حشره کش طبیعی هستند اسید کریزانتمیک *chrysanthemic acid*، به نام پیرترین ها، که بر اساس انواع I و II طبقه بندی می شوند.

در مورد خواص فیزیکی و سمیت آنها. پیرتروئیدهای نوع I (پرمترین، تترامترین، آلتترین *allethrin*، فنوترین *phenothrin*) فاقد گروه  $\alpha$ -سیانو  *$\alpha$ -cyano group* هستند.

از سوی دیگر، نوع دوم پیرتروئیدها (سیفوترین *cyfuthrin*، سیپهالوترین *cyhalothrin*، دلتامترین، سیپرمترین) دارای  $\alpha$ -سیانو-3- هستند. بخش فنوکسی بنزیل، که باعث ایجاد سندرم کرنوآتوز - ترشح بزاق *choreoathetosis-salivation syndrome* می شود. تعدیل سطوح گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) و متعاقباً کانال های کلر تأثیر می گذارد

### 2.5 آفت کش های باکتریایی

اسپینوساد *Spinosad* یک آفت کش طبیعی با منشأ باکتریایی است که از خاک جدا شده است و از باکتری های *Saccharopolyspora spinosa* (اکتینومیستال) نشأت گرفته است. *Spinosad* ترکیبی از دو ماده ارگانیک است، اسپینوسین A و اسپینوسین D، در نسبت 85:15

واریته های باسیلوس تورینجنسیس *Bacillus thuringiensis var israeliensis (Bti)* جایگزین مهمی برای حشره کش های عصیبا مکانیسم لاروکشی برای مبارزه با مقاومت گسترده در برابر حشره کش های شیمیایی می باشد.

### 6 تنظیم کننده رشد حشرات

تنظیم کننده های رشد حشرات با مختل کردن روند طبیعی بلوغ یک حشره از تبدیل به حشره بالغ جلوگیری می کنند و یا این که ممکن است منجر به عقیمی یا تغییر شکل و بدشکلی در اندام حشره بزرگسال گردند که با حیات طبیعی منافات داشته باشند یا از طول عمر حشره به طور قابل توجهی بکاهند.

به عنوان نمونه مهار کننده سنتز کیتین با خاصیت پشه کشی مانع از سنتز کیتین در مرحله لاروی می شود.



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

اکدیسون Ecdysone یک هورمون حشره است که مسئول ایجاد پوست اندازی و بیان متوالی ژن های خاص مرحله ای stage-specific genes ، و با تقلید القای نابهنگام این مراحل بر فرآیندهای رشد تأثیر گذاشته، رشد حشره را بالکل مختل خواهند کرد.

#### 2.7 نئونیکوتینوئیدها

نئونیکوتینوئیدها سموم سیستمیک هستند که گیرنده های استیل کولین را هدف قرار می دهند

سیستم عصبی حشرات

#### پیرول

پیرول ها دسته ای از حشره کش ها هستند که توسط سیتوکروم P450 فعال می شوند. مونواکسیژنازاها (P450s) به متابولیت فعال تر آن. به عنوان مثال، کلر فنایپیر chlorfenapyr یک ضد حشره کش و حذف اکسیداتیو گروه N-اتوکسی متیل کلر فنایپیر توسط اکسیدازهای با عملکرد مخلوط منجر به تولید یک شکل از متابولیت سمی به نام CL 303268 می شود این ترکیب در نهایت عملکردهایی را برای جدا کردن و مختل سازی فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری انجام می دهد که منجر به اختلال در تولید ATP و از بین رفتن چرخه تولید انرژی، اختلال عملکرد سلولی و نهایتاً مرگ ارگانسیم خواهد گردید.

#### 3. شرح مقادیر استفاده از مواد شیمیایی برای کنترل ناقل

اخیراً، سازمان جهانی بهداشت WHO مجموعه ای دقیق از توصیه ها ویژه منطقه های 6 گانه سازمان جهانی بهداشت، حشره کش منطقی و مناسب ترین برای هر بیماری برای کنترل بیماری های منتقله از ناقلین VBD برای دهه، 2010-2019 (WHO، 2021) منتشر کرده است.

اسپری باقیمانده در فضای باز Outdoor residual spray، که به عنوان "درمان اطراف یا پیرامون کانونی" شناخته می شود. در سطوح تخم گذاری حشرات از ظروف با/بدون آب ساکن



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آندس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

به عنوان اثربخشی ترکیبی روی حشرات بزرگسال و لارو کشی برای ناقل تب دنگی در سال 2009 منتشر کرده است که حدود یک درصد از کل اسپری باقیمانده به کار رفته در برنامه مراقبت از ناقلین VBD می باشد

محصولات پیش تاییدی سازمان جهانی بهداشت (WHO-prequalified products) برای کنترل ناقل دنگی برای لارو کش ها دو محصول هستند مواد فعال (AI) active ingredients برای آفت کش های باکتریایی، یکی برای اسپینوسین ها و سه تا از دسته مواد فعال AI active ingredients برای تنظیم کننده رشد حشرات Insect growth regulators ها در سطح جهانی، 99.7٪ از حشره کش ها برای کنترل چهاربیماری منتقله از ناقلین VBD یعنی مالاریا، دنگی، لیشمانیوز و بیماری شاگاس استفاده می شود.

کنترل ناقل تب دنگی 23.7٪ از مصرف کل حشره کش را به خود اختصاص می دهد که، به ترتیب مصرف از بیشتر به کمتر عبارتند از :

ارگانوفسفره ها کاربامات ها و پیرتروئیدها ، و مداخلات، به منظور اسپری فضایی < لارو کش > اسپری های باقیمانده.

تغییر الگوی مصرف حشره کش ها جهت کنترل ناقلین از سال 2010 تا 2019، در منطقه جنوب شرق آسیا به ترتیب زیر می باشد

❖ 65 درصد کاهش در استفاده از DDT

❖ 85 درصد کاهش مصرف ارگانوفسفره ها

❖ کاهش 86 درصدی در استفاده از آفت کش های باکتریایی

آفت کش های باکتریایی هنوز در صدر لیست حشره کش های مصرفی در برنامه کنترل ناقلین می باشند.

#### 4. مقاومت در برابر حشره کش ها

مقاومت در برابر حشره کش ها به عنوان "خصلت حفظ بقای پشه ها پس از قرار گرفتن در معرض دوز استاندارد حشره کش است ممکن است نتیجه فیزیولوژیکی یا رفتاری باشد" تعریف می شود. ظهور مقاومت به حشره کش در یک جمعیت ناقل ممکن است انطباق و یا پدیده تکاملی به دلیل اجتناب رفتاری (مثلاً آگزوفیلی در عوض اندوفیلی) یا عوامل فیزیولوژیکی که به موجب آن حشره کش با تغییراتی در بدن حشره متابولیزه می شود که دیگر کشنده نباشد و یا این، که در میزان جذب تغییراتی رخ دهد که مقدار معمول حشره کش



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

دیگر کشنده محسوب نشود. ( فرهنگ اصطلاحات {ترمینولوژی} مالاریا WHO، به روز رسانی 2021، )

بر این اساس، مقاومت حشره کش را می توان به دو نوع عمده تقسیم کرد:

مقاومت رفتاری و مقاومت فیزیولوژیکی (Georghiou, 1972).

مقاومت رفتاری (اجتنابی) توانایی حشره در اجتناب یا کاهش قرار گرفتن در معرض دوز کشنده حشره کش است

در حالی که مقاومت فیزیولوژیکی به اصلاح فیزیولوژیکی از طریق مکانیسم های زیر:

- ❖ کاهش حساسیت سایت هدف target site sensitivity
- ❖ افزایش سم زدایی متابولیک metabolic detoxification
- ❖ و تاخیر در نفوذ کوتیکول cuticular penetration.

اشاره دارد

#### 1-4 مقاومت سایت هدف

مقاومت سایت هدف در مورد حشره کش های مانند ارگانوفسفره ها، کاربامات ها، DDT و پیرتروئیدها مصداق دارد.

که موجب تغییرات تکاملی در سایت هدف سیستم عصبی حشرات می شوند طوری که عملکرد طبیعی سیستم عصبی در صورت مواجهه و حضور حشره کش های با دوز سمی همچنان بی تغییر باقی بماند. چهار نوع اصلی مکانیسم های عدم حساسیت سایت هدف در حشرات مقاوم عبارتند از:

- I. مقاومت در برابر شکست (نوع kdr) پیرتروئید و ddt
- II. تغییر فعالیت سایت استیل کولین استراز altered AchEs برای مقاومت به سموم ارگانو فسفره ها (OP) و کاربامات
- III. گیرنده های گابا (GABA) غیر حساس (موتاسیون rdl) مسول مقاومت به سیکلودین ها و فنیل پیرازول ها.





## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

IV. تغییر فعالیت گیرنده های نیکوتین استیل کولین (nAChRs) به نئونیکوتینوئیدها.

#### مقاومت به واسطه جهش های کشنده Knockdown resistance

DDT و پیرتروئیدها روی کانال سدیم داریم دارای ولتاژ (VGSC) voltage-gated sodium channel اثر می گذارند یا به آن متصل می شوند. پروتئین ها باعث اختلال در فرآیند می شوند که منجر ضربه گیج کننده و دست آخر کشنده، فلج و در نهایت مرگ حشره می شوند.

مقاومت به واسطه جهش های کشنده Knockdown resistance (kdr) در حشرات در واقع از نظر ژنتیکی به شکل یک صفت مغلوب در حشرات انتقال بیل نسلی پیدا می کند. که به اکثر پیرتروئیدها و همچنین DDT و آنالوگ های آن مقاومت متقاطع می دهد (دیویس و همکاران، 2008). بیشتر جهش های کانال سدیم حساس به ولتاژ (VSSC) در حوزه های I. IIS 66 و VGSC 6IIIS قرار دارند

در پشه آئدس ایجپتی جهش های مرتبط با مقاومت در برابر پیرتروئیدها / DDT مختلف، از جمله L1520T، I/G1016V، P989S، C/L/S1534F و برخی دیگر در مناطق جغرافیایی مختلف گزارش شده اند وجود همزمان جهش های متعدد نیز در افزایش مقاومت گزارش شده است. (Gan و همکاران، 2021).

#### عدم حساسیت به AChE سیناپسی

عدم حساسیت AChE به مهار توسط اسید های آمینه تغییر یافته، ناشی از جهش های نقطه ای در ژن Ace که به عنوان AChE "تغییر یافته" شناخته میشود. انتقال دهنده عصبی، استیل کولین استراز، در سیناپس های کولینرژیک در حشرات، هدف اولیه حشره کش های ارگانوفسفره OP و کاربامات است که منجر به انسداد انتقال سیناپسی و متعاقب جایگزینی اسید آمینه ژن هدف یعنی استیل کولین استراز 1/2 (ace-1 or ace-2) می شود. البته در مورد نقش و اهمیت آن در پشه آئدس هنوز می بایست مطالعات بیشتر انجام گردد.

#### مقاومت گیرنده گابا

مقاومت گیرنده گابا یا کانال کلر با درجه گابا، که به عنوان گیرنده گابا نیز شناخته میشود، هدف سیکلودین (به عنوان مثال دیلدین) و فنیل پیرازول (مانند فیپرونیل)، که توسط یک فنیل پیرازول (مثلا فیپرونیل) است که توسط یک جهش منفرد ایجاد میشود.



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

جایگزینی آلانین به سرین یا گلیسین در موقعیت 296 در آئدس ایجیتی و آئدس آلبویکتوس یافت می شود. اما به نظر نمی رسد که بر حساسیت حشره کش تأثیر بگذارد ولی در عین حال که تناسب و تأثیر سیگنال دهی عصبی را کاهش می دهد.

### nAChR های تغییر یافته

نئونیکوتینوئیدها Neonicotinoids، همراه با اسپینوسین ها spinosyns و آنالوگ های نریستوکسین nereistoxin، سه دسته اصلی حشره کش هایی که اثر خود را با ایجاد اختلال در عملکرد فیزیولوژیکی گیرنده nAChR اعمال می کنند.

کارکرد این گیرنده از طریق لیگاند دردار ligand-gated کانال یونی ion channel برای انتقال میانجی (مدیاتور) عصبی کولینرژیک تحریکی در سیستم عصبی مرکزی بی مهرگان که به عنوان آگونیست های nAChR شناخته می شوند، عمل می کند.

و در نتیجه با اثرگذاری بر کانال های یونی فوق الذکر و باز نگه داشتن دائمی آن ها موجب ایجاد دپلاریزاسیون و شلیک مداوم نورون های پس سیناپسی، تولید پیام های عصبی متناقض غیرموثر در نهایت به فلج شدن و مرگ حشره منجر می شود.

### 2-4 مقاومت متابولیک

مقاومت متابولیک به حشره کش ها نتیجه تغییرات کمی (فعالیت و بیان بیش از حد ژن) و یا کیفی (جهش های نقطه ای) در آنزیم های هدف است که سموم / حشره کش ها را بیشتر از آنزیم های پشه های حساس متابولیزه می کنند. خانواده های ژنی اصلی شامل فعالیت مونواکسیژناز های P450 استراز ها و گلوکوتایون استرانسفراز ها (GST) می باشد.

مونواکسیژناز های P450 سیتوکروم (CYP 450P) مونواکسیژناز هایی که از مکانیسم های مقاومت اولیه حشره کش های پیرتروئیدی در پشه ها هستند و این دو پروتئین یکی از بزرگترین خانواده های پروتئینی موجود در همه موجودات زنده را تشکیل می دهند (اسکا ت 1999)

آن ها همچنین نقش مهمی در سم زدایی حشره کش ها دارند. در پشه های مقاوم به حشره کش، بیان و فعالیت بیش از حد CYPs (overexpressed CYPs) یا جهش در چارچوب خواندن



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

باز CYPs گزارش شده است. (Scott, 1999) فهرستی از CYP های بیان بیش از حد، مرتبط با پشه های آئدس مقاوم به حشره کش در سال 2021 تهیه شد (Gan et al).

در آئدس ایچپتی، CYP6Z8 پیرتروئیدها را از طریق کربوکسیل استراز متابولیزه می کند و با هیدرولیز هیدرولیز 3- فنوکسی بنزیل الکل (PBAIc)، 3- فنوکسی بنزآلدئید تولید می کند. دو محصول متابولیسیم بعد از هیدرولیز یعنی (PBAId) و 3- فنوکسی بنزوئیک اسید (PBAcid) منجر به ایجاد سمیت کمتر حشره کش های پیرتروئیدی در مقایسه با حشره کش های متابولیزه نشده در پشه می شود.

### استرازها

استرازها در ایجاد مقاومت در برابر کاربامات ها و ارگانوفسفره ها OPS در بسیاری از گونه های حشرات و همچنین به پیرتروئیدها عمدتاً به دلیل فعالیت کربوکسی استرازها و به ندرت توسط آریل استرازها (استرازهای معطر) نقش دارند. دو ژن  $est\alpha 2$  و  $est\beta 2$  درگیر هستند

فعالیت و بیان بیش از حد کربوکسیل استر هیدرولاز و استراز سم زدایی کیفی توسط تقویت با هیدرولیز استرپیوندهایی برای تولید الکل ها و اسیدها به عنوان متابولیت ایجاد می کند. تاثیر منفی بر پشه ندارند و حشره کش را به ماده ای غیر سمی برای حشرات تبدیل می کند. (ریموند و همکاران، 1998)

### گلوکاتایون اس - استراز

گلوکاتایون - ترانسفراز هابیگانه بیوتیک ها xenobiotics، از جمله حشره کش هایی را سم زدایی می کنند که به عنوان TSG های سیتوزولی میکروزومی تریمریک trimeric و دایمریک dimeric طبقه بندی می شوند.

نقش مقاومت میکروزومی در برابر حشره کش های GST هنوز مشخص نیست، اما GST های سیتوزولی در مقاومت به حشره کش نقش دارند. در مجموع 26 ژن GST در پشه آئدس گزارش شده است. پشه آئدس ایچپتی که دو مورد از آنها میتوانند به طور متناوب به هم متصل شوند، که در مجموع 29 رونوشت برای GST های سیتوزولی ایجاد می کند (al et al., 2007).



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

GST ( Lumjuan ) های سیتوزولی پروتئین های دیمری هستند که از دو زیر واحد 24-28 کیلو دالتون هر کدام تشکیل شده اند ( همیگویی و همکاران، 2 )

مکانیسم های مقاومت به حشره کش با واسطه گلوکوتایون اس - استراز ( GST ) در دو مرحله، واکنش کونژوگاسیون (فاز I) یا از طریق متابولیسم محصولات ثانویه توسط سایر آنزیم ها یا سم زدایی (فاز II) انجام می شود.

یکی دیگر از سم زدایی مبتنی بر GST رخ می دهد که در مقاومت به DDT نقش دارد، که با حذف یک اتم هیدروژن از بستر آن به عنوان یک عامل کمکی هیدروکلرینه عمل می کند (کلارک و شامان، 1984). تا به امروز، حداقل شش کلاس GST در پشه آئدس ایجیتی شناسایی و گزارش شده است. (تنا، سیگما، زتا، امگا، دلتا و اپسیلون) (گرانت و همکاران، 1992). GST در کلاس اپسیلون در آئدس ایجیتی مقاوم به DDT - پرمترین بیش از حد بیان میشود.. (al et Lumjuan., 2005)

### مقاومت در برابر نفوذ حشره کش

این نوع مقاومت زمانی اتفاق می افتد که موادی در کوتیکول های بیرونی پشه ها ایجاد می شود، که جذب حشره کش ها را محدود کرده باشد، و در نتیجه جذب حشره کش ها توسط حشرات داریا این نوع از مقاومت به حداقل ممکن می رساند و منجر به افزایش متابولیسم توسط آنزیم ها در حشره می شود (نکیا و همکاران، 2013)

بیان بیش از حد آنزیم های CYP، از جمله G4CYP16 و G4CYP17 رسوب هیدروکربن های کوتیکولی را در اپی کوتیکول پشه های مقاوم به پیرتروئید، مانند، آئدس ایجیتی تسهیل می کند. باتشکیل لایه ضد آب، مقاومت در برابر خشک شدن هم پدیدار می شود هرچند، این پدیده نیاز به بررسی بیشتر دارد

### پروتئین ناقل ABC

انتقال دهنده های مجموعه (کاست cassette) متصل شونده به ATP) نقل کننده های ABC) مسؤل انتقال انرژی ATP از طریق وارد کردن یا خارج کردن بسیاری از بستر ها (سوبستراها substrates) از طریق غشا هابه سلول ها، سموم، دارو ها و لیپید ها در غشا ها هستند.



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

مقایسه تعداد کپی ژن بین دو آئدس ایچیتی مقاوم و حساس. سویه های توسط پی سی آر PCR (quantitative PCR) کمی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

با استفاده از برش بیش از دو برابر تغییر در بیان  $\text{cut-off of } >2\text{-fold}$  تقویت ژن برای دو ژن، زیر

(1) J9CYP26 و

(2) انتقال دهنده ABC (4ABCB 006717) AAEL.

مشاهده شد.

### 4.3 مقاومت رفتاری (اجتنابی / دوری گزینی)

مقاومت رفتاری به طور کلی به عنوان "اجتناب / دوری گزینی موقت" برای فرار از تماس با حشره کش ها با عدم تطابق ورود به قرار گرفتن در معرض احتمالی حشره کش، "اجتناب فضایی" و با اجتناب از تغذیه در مناطق دارای سطوح آلوده به حشره کش، "اجتناب از تغذیه" طبقه بندی میشود. (al et Grieco. ., 2005)

علاوه بر این، تحمل رفتاری زمانی تکامل می یابد که پشه ها قادر به فرار از قرار گرفتن در معرض با محدود کردن کاهش تناسب اندام خود نباشند. پشه ها میتوانند رفتارهای خود را با افزایش فعالیت و نرخ باروری فعلی خود تغییر دهند، مانند تنظیم الگوهای تولید تخم، کاهش مصرف انرژی و به حداکثر رساندن جذب مواد مغذی (کاتلر، 2013). مقاومت رفتاری به درستی درک نشده است و هزینه ها و خسارات سازگاری با تغییر در تناسب اندام ها هنوز به خوبی اندازه گیری نشده است.

### 5 روش های اندازه گیری مقاومت به حشره کش ها

#### 5-1 تست های حساسیت به حشره کش ها در حشرات بالغ

کارایی حشره کش ها با انجام آزمایش های حساسیت برای پشه های بالغ، با پیروی از روش های استاندارد سازمان جهانی بهداشت WHO تعیین می شود. (WHO, 2016)



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

پروتکل کلی برای آزمایش های حساسیت حشرات بالغ برای حشره کش هابرای کنترل ناقل شامل قرار گرفتن پشه های ماده ۲ تا ۵ روزه تغذیه شده باشکر در تکرار ۲۰ تا ۲۵ پشه (تعداد ۱۰۰ = در معرض غلظت حشره کش ها توسط سازمان بهداشت جهانی است. ، اجرای کنترل های موازی با دوتکرار، ۲۵ پشه در هر یک.  $n = 50$ ) (نورد هی ها معمولاً برای یک ساعت طراحی می شوند و به دنبال آن نکه داری ۲۴ ساعته قرار می گیرند، مگر این که به دلایلی شرایط دیگری مشخص شود.

پشه ها همان طور که شرح داده شد به زنده / کوبیده / مرده طبقه بندی میشوند و نتایج به صورت درصد کوبیده شده / مرگ و میر بیان میشود. بر اساس میزان مرگ و میر، جمعیت با رعایت معیار WHO به عنوان جمعیت حساس / مقاوم تعیین میشود. محاسبه و تفسیر نتایج تست حساسیت به شرح زیر می باشد:

1) حساس معادل 98 درصد مرگ و میر

2) مقاومت احتمالی معادل بین 90 تا 98 درصد مرگ و میر

3) مقاوم معادل مرگ و میر کمتر از 90 درصد

### 2. 5 سنجش زیستی بطری CDC

سنجش زیستی بطری CDC روش دیگری است که برای تشخیص مقاومت حشره کش در جمعیت های ناقل بیماری برای پایش مقاومت در پشه های ماده بالغ جمع آور ی شده از محیط یابزرگسالان حاصل شده از مجموعه های لارورشد و تکثیر داده شده می باشد. (2016 WHO،

سنجش های زیستی در بطری های شیشه ای 250 میلی لیتری دهان باریک (ویتون) انجام میشود بطری ها با حشره کش در محلول یک میلی لیتری حامل / حلال با دوز تعیین شده پوشانده شده و خشک میشوند.

پس از خشک شدن، پشه های ماده 2 تا 5 روزه تغذیه شده باشکر در تکرار های 20 تا 25 پشه ( $n = 100$ ) به بطری ها جهت لانه گزینی و استراحت ارائه داده می شوند. ،

کنترل های موازی در دوتکرار، 25 پشه در هر تکرار 50 پشه). (نورد هی ها معمولاً برای یک ساعت طراحی می شوند و پس از آن دوره نگهداری 24 ساعته، مگر اینکه به طور متفاوتی مشخص شده باشد.



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

نرخ ناک داون و مرگ و میر **Knockdown and mortality rates** در گونه ها و مرگ و میر های اصلاح شده برای تست های حساسیت بزرگسالان همانطور که در بالا توضیح داده شد محاسبه و تفسیر میشوند.

### 5.3 تست حساسیت لاروها

لاروها در معرض غلظت متمایز کننده سازمان جهانی بهداشت WHO قرار می گیرند یا همانطور که در (2005) WHO توضیح داده شده است عمل می کنند. لیوان های کاغذی یکبار مصرف 100 تا 125 میلی لیتری هر کدام یا لیوان های شیشه ای با حجم 500 میلی لیتر هر کدام را میتوان برای سنجش زیستی استفاده کرد.

در زیست سنجی آزمایشگاهی، محدوده فعالیت مواد آزمایشی با افزایش لارو های اولیه سن (25 / IV تکرار) برای هر دوز تعیین میشود. لارو ها در معرض محلول های حشره کش با غلظت متمایز کننده WHO یا رقت های سریالی غلظت حشره کش قرار می گیرند. به طور مشابه، تکرار های کنترل با اتانول / استون تهیه میشوند.

پس از دوره مواجهه 24 ساعته، درصد مرگ و میر با شمارش لارو های مرده و در حال مرگ در تکرار های آزمایش محاسبه میشود. لارو های در حال مرگ (moribund) آن هایی هستند که قادر به بالا آمدن به سطح نیستند یا در هنگام مختل شدن آب، عملکرد غواصی و غوطه وری مشخصی را نشان نمی دهند.

اگر بیش از 10 درصد شفییره لارو یا بیش از 20 درصد مرگ و میر لارو در گروه شاهد رخ دهد، آزمایش باید منقضی شود. مرگ و میر در تکرار های آزمایشی (اگر ضروری باشد) که کمتر از 80٪ است، نشان می دهد که گونه ناقل آزمایش شده در برابر دوز های تشخیصی تجویز شده توسط سازمان جهانی بهداشت WHO مقاوم است.

روش دیگر، شاخص های کشنده برای ارزیابی وضعیت حساسیت به حشره کش ها، با استفاده از حشره کش های درجه فنی **technical-grade** برای شناسایی رابطه دوز-پاسخ لارو کش علیه گونه های ناقل هدف استفاده می شود

، برای تعیین مقادیر LC50 و LC99.9 محاسبه شده از رگرسیون خطی مرگ و میر بایک پروبیت دوز مشخص **dosage-probit mortality**، تعیین می شوند ،



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

با استفاده از یک برنامه نرم افزار ی کامپیوتری یابا استفاده از مقاله یا مطلب منتشر شده در این خصوص.  $\log$ -probit دوبرابر 9.9 LC دوز ممیزه برای حشره های حساس در نظر گرفته میشود

#### 5.4 سنجش های بیوشیمیایی و مولکولی

اطلاعات مربوط به مکانیسم یا مکانیسم های مقاومت به حشره کش را میتوان از روش های بیوشیمیایی و مولکولی به دست آورد. سنجش های بیوشیمیایی برای شناسایی مکانیسم های مقاومت متابولیک یا محل هدف، با استفاده از سنجش میکروپلیت در صفحات ELISA انجام می شوند، در حالی که سنجش های مولکولی مکانیسم / های مقاومت را بر اساس جهش هایی که مقاومت سایت هدف را ایجاد می کنند، شناسایی می شوند.

سنجش های بیوشیمیایی سنجش هابر روی پشه های تازه بیرون آمده از تخم (تغذیه نشده) انجام می شوند که از لارویا نتایج (F1 غذا نشده)

ماده های جمع آوری شده وحشی (تعداد 100 = مشتق شده اند. سنجش غیر حساس استیل کولین استراز، استراز، GST و آنزیم منواکسیژناز اساسا با پیروی از دستورالعمل های سازمان جهانی بهداشت (WHO) ، 1998b انجام میشود و سنجش آنزیم گلوکوتاتیون - S ترانسفراز به دنبال Chareonviriyaphap و همکاران، 2003. با تغییرات جزئی انجام میشود. نتایج همانطور که در دستورالعمل ها توضیح داده شده است بیان میشود.

سنجش های مولکولی تشخیص مقاومت به حشره کش با استفاده از سنجش های مولکولی می تواند هشدار اولیه در مورد ایجاد مقاومت به حشره کش و مکانیسم زیربنایی ارائه دهد، که امکان تصمیم گیری دقیق تر در مورد انتخاب حشره کش ها را فراهم می کند.

جهش های مقاومت به  $kdr$  را میتوان در بسیاری از حشرات مقاوم به DDT و/یا پیرتروئیدشناسایی کرد. سنجش های مولکولی متعددی برای تشخیص جهش های  $kdr$  توسعه یافته اند ،

مانند آنالیز توالی یابی مستقیم DNA.PCR اختصاصی آلل، (PCR-AS) روش بستن الیگونوکلئوتیدی گرم شده، (HOLA) سنجش ایمونوسوربنت مرتبط با آنزیم پروب الیگونوکلئوتیدی توالی خاص ، Blot Dot-PCR ، ELISA-SSOP. (آنالیز منحنی انتقال انرژی / ارزونانس فلورسانس، (MCA/FRET) مذا ب با وضوح بالا (HRM) و سنجش PCR بلادرنگ





## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

،TaqMan در طیف وسیعی از آفات حشرات. در میان تکنیک های فوق، سنجش ASPCR بیشتر برای تشخیص جهش استفاده میشود.

## 6 گزارش های کشوری

گزارش های کشوری ارائه شده است و شامل داده های اپیدمیولوژیک برجسته، شیوع ناقل، روش های کنترل ناقل و داده های مقاومت به حشره کش است. اطلاعات گزارش شده در مورد داده های حساسیت از نظر حشره کش و مکانیسم یا مکانیسم های مقاومت اساسی در صورت وجود ارائه میشود.

### 6.1 بنگلادش

دو کشور به هم پیوسته، هند و میانمار، بنگلادش را از هر طرف احاطه کرده اند. این کشور در معرض خطر ابتلای مکرر به دنگی به دلیل مهاجرت است (شارمین و همکاران، 2015). در سال 2018، تقریباً 6500 مورد، ظاهراً به دلیل گردش سروتیپ -DENV3 در کشور (al et Salje, 2019) شناسایی و گزارش شد.

در سال 2019، بنگلادش بزرگترین طغیان تب دنگی را با 101354 مورد تایید شده و 164 مرگ تجربه کرد (آل امین و همکاران، 2020).

ابتلا ویروس زیکا (ZIKAV) به شکل بومی (در سال 2016 در چیتاگونگ گزارش شد و گردش ویروس چیکونگونیا (CHIKV) در سال 2017 ثبت و گزارش شد. توزیع گسترده هر دو نوع پشه آئدس آلبوپیکتوس و ایچیتی در سراسر کشور با خطر انتقال بیماری های آربوویروسی و طغیان سرکش بیماری های منتقله از این ناقل را به طور جدی مطرح می کند. داده های حساسیت به حشره کش در مناطق مختلف در زیر ارائه شده و در جدول 1 و شکل 2 خلاصه شده است.

Haque و همکاران، در سال 2004 مطالعه ای را در مورد حساسیت لارو پشه آئدس به حشره کش های ارگانوفسفرها جمع آوری شده از محیط بیرونی گزارش کردند. لارو پشه آئدس ایچیتی از شهر داکا و در نتیجه مشخص شد که کلروپیریفوس بیشترین سمیت و مالتیون



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

کمترین دارد، در حالی که برای پیرتروئیدها، دلتامترین بیشترین و پرمترین کمترین سمیت را نشان دادند.

Hussen و همکاران، 2006 موارد متعددی از مقاومت به حشره کش های دسته های مختلف را در پشه های آئدس جمع آوریشده از محیط بیرونی گزارش کردند. مطالعه Amin-Al و همکاران، 2020 داده هایی را در مورد مقاومت به حشره کش در پشه آئدس ایچیتی از پنج استان بنگلادش و از محلات مختلف داکا انجام دادند

پشه های مورد بررسی از منطق با گردش بالای آربو ویروس ها (شهر داکا و بندر چیتاگونگ) و انتقال کم آربو ویروس ها (شهر راجشاهی و منطقه چپای نوابگانج) و یک منطقه بومی مالاریا، بندربان، که توزیع منظم دلتامترین LLIN و گاه به گاه دلتامترین IRS داشت انتخاب شده بودند.

آئدس ایچیتی در داکا، در برابر پرمترین (0٪ تا 6.7٪) در سنجش بطری دوز تشخیصی بسیار مقاوم گزارش شد در حالی که در سنجش زیستی با شدت، دو برابر X2 مرگ و میر کمتر از 50٪ بود که نشان دهنده مقاومت بالا بود.

در مقابل، آئدس ایچیتی درجه حساسیت متغیری (49٪ تا 100٪) به دلتامترین و مالتیون مرگ و میر 62.9٪ تا 100٪ داشته و در ضمن 100٪ حساسه Bendiocarb گزارش شده بود.

جمعیت پشه آئدس ایچیتی، نمونه برداری شده از مکان های مختلف در مناطق، در سنجش های زیستی شدت با غلظت پرمترین به مرگ و میر مثبت کننده پرمترین در محدوده 0٪ تا 14.8٪ مقاوم بودند.

آئدس ایچیتی در آزمایش غلظت دو برابر X2 با ثبت کمتر از 50 درصد مرگ و میر در ناحیه چیتاگونگ مقاوم بودند با این حال، هنگامی که غلظت پرمترین به 5X افزایش یافت، جمعیت آئدس ایچیتی در بندربان به طور کامل حساس بودند (100٪ مرگ و میر).

جمعیت پشه آئدس ایچیتی از چپای نوابگانج به دلتامترین حساس بودند در حالی که جمعیت بندربان به دلتامترین مقاوم بودند (مرگ و میر 67٪) - اما در سنجش شدت X2 حساس



### مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

#### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

بودند 99.1٪) مرگ و میر). جمعیت بندربان نیز نسبت به دوز تشخیصی مالتیون مقاوم بودند (75.7 درصد مرگ و میر)، اما بیشتر مستعد دوبرابر دوز تشخیصی مالتیون بودند.

Ae. ti سطوح MFO و  $\beta$ -est به طور قابل توجهی بالاتری را نشان داد. ( $p > 0.0001$ ) (طور فعالیت به سطوح Karail ( $p < 0.0001$ ) و Gulshan و Azimpur ( $p < 0.042$ )، Chittagong ( $p < 0.019$ ) از AChE فعالیت قابل توجهی بالاتر از سویه مرجع ROCK داشتند، در حالی که در Dhanmondi و محمدپور به طور قابل توجهی کمتر بود. ( $p < 0.001$ ) (و مالیباغ). ( $p < 0.001/0$ ) (سطوح تخمینی AChE به طور قابل توجهی بالاتر بود ( $p < 0.0001/0$ ) در جمعیت گلشن و کارایل،

در مقایسه با سویه ROCK و نشان دهنده عدم حساسیت AChE بود، اما در جمعیت های باقی مانده کمبود. با این حال، قابل توجه است که سطوح به طور قابل توجهی پایین تر از سویه ROCK در بندربان، چپای نوابگانج، میرپور و اوتارابود. ( $p < 0.001/0$ )

محتوای پروتئین کل در تمام جمعیت های پشه های مورد بررسی از کولونی های خاص به طور قابل توجهی ( $p < 0.026/0$ ) کمتر از سویه سنگ مرجع بود، که نشان می دهد اندازه بدن به طور کلی برای اکثر جمعیت های بررسی شده از محیط کوچکتر بود

برای درک همبستگی بین مقاومت فنوتیپ و ژنوتیپ، پشه های زنده و مرده که در آزمایش های زیستی در معرض پرمترین و دلتامترین قرار گرفته بودند، توسط PCR ریل تایم و حضور آلل های kdr برای جهش های G1016V مورد سنجش قرار گرفتند (Yanola (از 2018).

همکاران (Saavedra-Rodriguez و V410L و 2011)، همکاران (Saavedra- (2007) F1534C. alRodriguez. جمعیت شهر داکا، در معرض پرمترین، 37.8٪ از بازماندگان



### مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

#### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

هموزیگوت های جهش یافته (GG) و (29.7٪ هموزیگوت های نوع وحشی (VV) بودند و از نظر آماری معنی دار بودند. ( $P < 0.0001$ )

(بیشترپشه های مرده هموزیگوت های نوع وحشی (85/7٪) بودند در حالی که بازماندگان پرمترین هتروزیگوت ها (VG) بودند. (52/3٪ 23/44)، تعداد مساوی (10/5) هموزیگوت نوع وحشی و هتروزیگوت در بین پشه های مرده وجود داشت.

در مورد جمعیت پشه آئدس ایچیتی از مناطق مختلف نشان داده است که بیش از نیمی از بازماندگان پرمترین هتروزیگوت بودند و نیمی از هموزیگوت ها و هتروزیگوت های نوع وحشی جزو پشه های مرده بودند. برای جهش C1534F در میان Ae Dhaka با فنوتیپ پرمترین. پشه آئدس ایچیتی) تعداد 54.1٪، (110 = از پشه های مقاوم 1534 هموزیگوت جهش یافته (CC) و 41.0٪ هموزیگوت نوع وحشی (FF) بودند. در پشه های حساس به پرمترین، 90.0٪ FF نوع وحشی و بقیه CC بودند.

از جمعیت مناطق، 37.9٪ پشه های مقاوم به پرمترین هموزیگوت CC و 27.6٪ هتروزیگوت (FC) بودند. هیچیک از پشه های حساس به پرمترین، FF عمدتاً CC بودند.

همبستگی بین ژنوتیپ ها و فنوتیپ های پشه های در معرض پرمترین در هر دو جمعیت از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.016$ ) (برای داکا و  $p < 0.043$  برای مناطق). بیشتر پشه های مرده هموزیگوت های نوع وحشی (65.5٪ - FF) در داکا بودند، برخلاف سایر مناطق.

جمعیت آئدس ایچیتی با نسبت مشابه CC. زیست سنجی پرمترین و دلتامترین ( $1 \times$ ) و ( $2 \times$ ) ژنوتیپ شده برای بود (GG/FF/VV آن از س و پ VV/CC/VV ( $n = 158/53$ ) (1016/1534/410) لوکوس هنگامی که ژنوتیپ کلیبسه فنوتیپ مرتبط شد، بازماندگان پرمترین معمولاً VV/FF/GG بودند. ( $n = 87/33$ ) (برای پشه هایی که از نظر فنوتیپی حساس بودند، رایج ترین ژنوتیپ برای پشه هایی که توسط دلتامترین و پرمترین کشته شدند VV/CC/VV بود.



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

جهش های *kdr*، *Gly 1016*، *Cys 1534* با فراوانی مختلف در جمعیت های پشه های جمع آوری شده در مناطق شهر داکا یافت و گزارش شدند که بیشتر باقی در سنجش های زیستی پرمترین مرتبط بودند.

جمعیت پشه آئدس ایجیتی از محله شهر داکا در میرپور هنوز حساس به دلتامترین بود، با فراوانی بالایی از هموزیگوت های نوع وحشی *G1016V* و *C1534F* جالب توجه است، جهش *L410V* در هیچیک از جمعیت های پشه شناسایی نشد، زیرا، به طور کلی، این جهش در موقعیت های *1016* و *1534* به طور همزمان تکامل (Saavedra-Rodriguez et al., 2018) می یابند.

یک مطالعه پایه (2021 و همکاران، Amin-Al.) در سال 2017-2018 برای ارزیابی وضعیت حساسیت آئدس در برابر حشره کش ها با استفاده از روش سنجش بطری انجام شد. فقط در شرکت شهر چیتاگونگ، یک محیط پرانتقال، و در ناحیه روستایی روانگ چهاری در ناحیه بندربان، یک محیط کم انتقال برای بیماری های آربوویروسی منتقله از طریق پشه آئدس، اما یک منطقه با شیوع بسیار بالای مالاریا، یافت شد.

آئدس آلبوپیکتوس بالغ به طور کامل به دلتامترین، مالاتیون و بندیکارب حساس بود، به جز پرمترین در هر دوساییت و مرگ و میر در محدوده 18.8٪ در چیتاگونگ و 65.5٪ در Rowandchari بود.

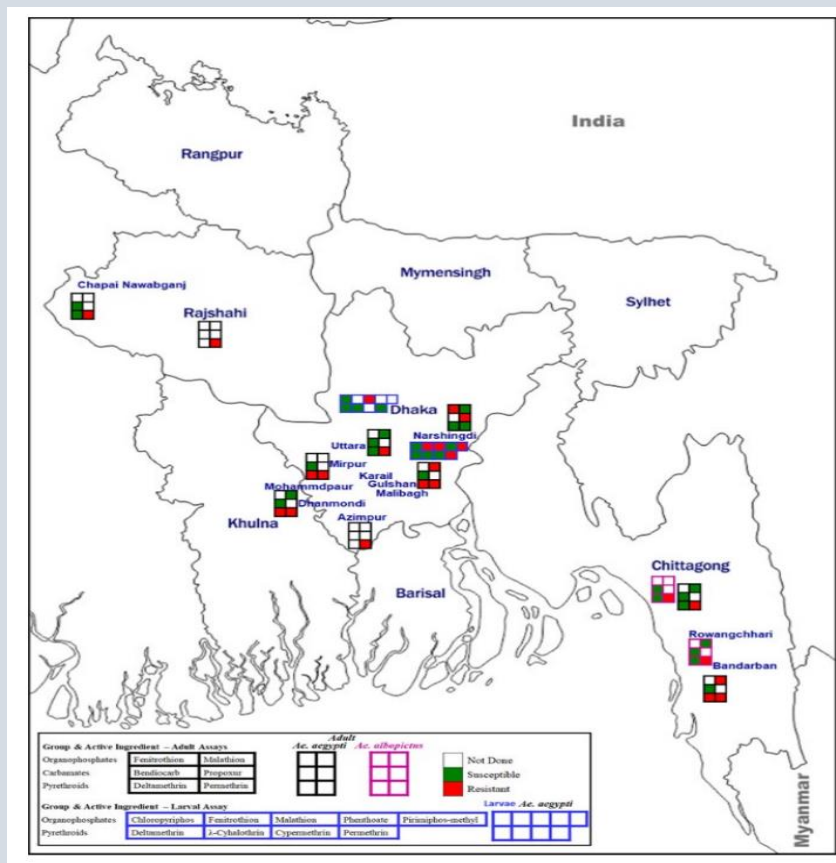
مطالعات کمی در مورد مقاومت به حشره کش ها انجام و گزارش شده است. پشه آئدس ایجیتی حساس به دلتامترین، مقاوم به پرمترین می باشد و درجات تغییری از مقاومت نسبت مالاتیون هم گزارش شده است. افزایش سطح آنزیمی استراز ها و MFO ها در نواحی شهری داکا گزارش شده است در حالی که در مناطق روستایی سطح آن ها اندک می باشد ولی همچنان مقاوم به پرمترین و حساس به مالاتیون می باشند.

موتاسیون های کشنده *kdr* از نوع های *V1016G* و *F1534C* با فراوانی تغییری در شهر داکا گزارش شده است. با آن که مطالعات انجام شده گسترده نیستند ولی با همین ها می توان نتیجه گرفت در مناطق شهری و روستایی به طور گسترده ای مقاومت به پرمترین وجود دارد ولی در مورد دلتا مترین این طور نیست.



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance



در شکل روبه رو نقشه مقاومت به حشره کش ها در پشه های آئدس و آلبویکتوس در مناطق مختلف شهری و روستایی بنگلادش نشان داده شده است



Table 1. Insecticide susceptibility status of *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* in different districts/locations in Bangladesh

Species	Larvae/ adult	Bioassay	Study site	Generation	Organophosphates					Carbamates		Pyrethroids			Reference		
					Chlorpyrifos	Fenitrothion	Malathion	Phenthoate	Pirimiphosmethyl	Bendiocarb	Propoxur	Cypermethrin	Deltamethrin	$\lambda$ -cyhalothrin		Permethrin	
<i>Ae. aegypti</i>	Larvae	Larval bioassay	Dhaka city	F <sub>1</sub>	S		R						S	S	S	Haque et al., 2004	
	Adult	Adult susceptibility test	Rural area of Narshingdi district and Dhaka city	F <sub>2</sub>		R	S				R		S		S	Hossain et al., 2006	
	Larvae	Larval bioassay				S	R	R	S	R			S	S	S	R	
	Adult	CDC bottle assay	Azimpur, Dhaka	F <sub>1</sub>												R	Al-Amin et al., 2020
			Dhanmondi, Mohammadpur, Dhaka	F <sub>0</sub> -F <sub>2</sub>			S				S			R		R	
			Gulshan, Karail, Dhaka	F <sub>0</sub> -F <sub>2</sub>				R			S			R		R	
			Mirpur, Dhaka	F <sub>1</sub> -F <sub>2</sub>							S			R		R	
			Uttara, Dhaka	F <sub>1</sub> -F <sub>2</sub>				S			S			S		R	
			Rajshahi	F <sub>2</sub>												R	
			Chapai Nawabganj	F <sub>2</sub>							S			S		R	
	Bandarban		F <sub>0</sub> -F <sub>2</sub>				S (2x), R			S			S (2x), R		S (5x), R (2x)		
	Chittagong	F <sub>0</sub> -F <sub>2</sub>				S			S			S		R (2x)			
<i>Ae. albopictus</i>			Chittagong city corporation (city areas only)	F <sub>0</sub> -F <sub>2</sub>						S			S		R	Al-Amin et al., (2021)	
			Rowangchhari subdistrict (rural areas)	F <sub>0</sub> -F <sub>2</sub>			S			S			S		R		
			Bandarban district														

F<sub>0,1,2</sub>, F = generation number; S = Susceptible; R = Resistant; (2x/5x)-2x/5x the discriminating concentration

## 2 کشور بوتان :

نخستین طغیان تب دنگی در منطقه فونت شولینگ Phuntsholing در شهر چوکا در منطقه در سال 2004 با بیش از 2500 مورد ابتلا گزارش شد. Tsheten (و همکاران، 2021) اسپری فضایی دلتامترین از سال 2004 برای کنترل ناقل استفاده شده است. از سال 2013، موارد دنگی در نواحی مرزی مجاور هندوستان با هر دو نوع پشه آئدس آلبویکتوس و ایجیتی گزارش شده است. سرو تیپ های 1، 2، 3 - DENV به تناوب در گردش می باشند. بزرگ ترین اپیدمی کشور با 5935 مورد ابتلا با غلبه سرو تیپ 3 - DENV در سال 2019 رخ داد.

اطلاعات در مورد حساسیت به حشره کش ها کمیاب بود، تنها یک گزارش وجود داشت که در این گزارش وزارت بهداشت بوتان تست های مقومت دارویی در برابر حشره کش ها را انجام داده بود که در آن در آئدس ایجیتی مقاومت به حشره کش های هیپرتروئید دلتامترین، سیفلوترین و کاربامات پروپوکسور وجود جهش kdr از نوع G1016V در سال 2011 گزارش شد.



مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
 مروری بر مقاومت پشه آندس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

**Table 2.** Insecticide susceptibility status and *kdr* mutations in *Ae. aegypti* in Phuntsholing, Bhutan

Insecticide – concentration	KdT <sub>50</sub> (min.)		<i>kdr</i> Mutation	Reference
Deltamethrin – 0.05%	42.37	38.84		Tenzin Wangdi personal communication
Cyfluthrin – 0.15 %	69.23	30.35		
Propoxur – 0.1 %	11.36	ND		
			V1016G	Yanola et al., 2011

KdT<sub>50</sub> = Time to knock 50% of exposed mosquitoes

### 3 جمهوری دموکراتیک خلق کره ( کره شمالی )

کره شمالی برای بیماری تب دنگی غیر بومی در نظر گرفته می شود. وجود پشه آندس آلبوپیکتوس گزارش شده است. اطلاعات دقیقی از موارد ابتلا به تب دنگی و نیز مقاومت به حشره کش ها در دسترس نمی باشد. روش های کنترل پشه ناقل در این کشور عبارتند از اسپری باقی مانده حشره کش، اسپری فضایی و استفاده از لارو کش ها

کمبود داده در مورد بروز بیماری های منتقله از ناقلین VBD وجود دارد در حالی نیاز مبرم به اطلاعات در مورد جنبه های مختلف مدیریت برنامه مدیریت اپیدمیولوژیک تب دنگی و مراقبت حشره شناسی و مقاومت به حشره کش ها کاملاً محسوس می باشد

### 4 هندوستان

اولین اپیدمی بیماری بالینی شبه دنگی dengue-like illness در مدرس (اکنون Chennai)) در سال 1780 ثبت شد و ویروس تب دنگی برای نخستین بار در سال 1945 شناسایی و به طور قطعی گزارش شد.

نخستین اپیدمی تب دنگی در سال 1956 از چنای و بعداً در سال 1963 در کلکته رخ داد. تعداد موارد ابتلا سیر فزاینده داشت به طوری که در سال 1991 حدود 6233 بیمار و دو سال بعد ( 1993 ) تعداد بیماران به 11115 نفر افزایش یافت. در سال 2021 تعداد موارد مرگ میر به 306 نفر و بیماران به 1/93 میلیون نفر رسید.

هر چهار سروتیپ ویروس تب دنگی در هندوستان در گردش می باشند. گزارش وضعیت تب دنگی در هندوستان در آدرس لینک زیر [nvbdcp.gov.in](http://nvbdcp.gov.in) در دسترس می باشد.





## مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

برنامه ملی کنترل بیماری منتقله از طریق ناقل "راهنماهایی برای مدیریت یکپارچه ناقل برای کنترل تب خونریزی دهنده دانگ/دنگی" (nes/in.gov.nvbdc) معرفی و ارائه کرد. روش های پیشنهادی شامل کنترل بیولوژیکی توسط ماهی لاروخور و آفت کش های باکتریایی و کنترل شیمیایی توسط تمفوس به عنوان لاروکش و اسپری های پیرتروم برای فضای بسته (داخلی) و مه پاشی مالتیون در فضای باز است.

اخیراً حشره کش ها پیرتروئید برای اسپری فضایی تایید شده اند. علاوه بر این، حشره کش های خانگی توسط جامعه استفاده می آشد. داده های حساسیتبه حشره کش در ایالت های مختلف/مناطق اتحادیه در زیر ارائه شده و در جدول 3 و شکل 3 خلاصه شده است.

مطالعات کمی قبل از سال 2000 در دسترس بود و داده 76% های مطالعات قبلی نشان داده بود که جمعیت *Aedes* به دلیل قرار گرفتن در معرض اسپری های حشره کش ضد مالاریا به DDT مقاوم هستند، اما نسبتبه حشره کش های ارگانوفسفره تمفوس و مالتیون حساس بودند که بیشتر برای لاروکشی و اسپری های فضایی استفاده می شوند. و پیرتروئید ها که بعداً آنها مقاوم شدند.

پس از سال 2000، یک مطالعه حساسیت به حشره کش در آندراپرادش توسط Mukhopadhyay (و همکاران، در سال 2006 بر روی آئدس ایچپتی انجام شد. در شهر Rajahmundry بین اکتبر 2004 و ژانویه 2005. لارو ها کاملاً حساس به تمفوس و فنتیون بودند و در برابر کشندگی با DDT 20% و مالتیون (76.6% - مقاوم بودند.

در مطالعه ای در ایالت جارکند در شرق هند طی ماه های آگوست تا سپتامبر 2008 (سینگ و همکاران، 2011) بالغ و نابالغ انواع پشه آئدس از چهار PHC جمع آوری شد و هر دو گونه مقاوم به DDT و حساس به مالتیون و پیرتروئید ها بودند. حساسیت آئدس ایچپتی بالغ و لارو در برابر حشره کش ها در سال 2008 مورد مطالعه قرار گرفت.

آئدس ایچپتی بالغ به DDT مقاوم بود (مرگ و میر 19.5% - و افزایش مرگ و میر به ترتیب 90% و 88% و 93% با توجه به مالتیون، دلتامترین و سیفلوترین ثبت شد. گزارش شده است که لارو ها در چهار محل به نام های پیاندر، دورندا، کاروالا و کادروبه تمفوس حساس هستند (تلفات 97.33% - تا 1).



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

مطالعه ای در ناحیه اوداپپور در جنوب راجستان (توسط پراساد و کومار، (2020) در آئدس ایچیتی بالغ . مقاومت به 4.0٪ DDT) مرگ و میر 34.0٪ VR - برای مالتیون، (97٪) 5.0٪ - و 100٪ حساسیت به دلتامترین 0.05٪ - بیشتر به مالتیون و دلتامترین حساس بود.

وضعیت حساسیت به حشره کش در Nicobar Car در جزایر آندامان و نیکوبارد در پشه های آئدس آلبویکتوس جمع آوری شده مورد ارزیابی قرار گرفت (خان و همکاران، (2017 تقریباً به DDT) مرگ (95٪ - و مالتیون (مرگ 80٪ - مقاوم است و 100٪ به دلتامترین حساس است. مقاومت گزارش شده به مالتیون در این گونه برای استفاده بیشتر از آن در کنترل ناقل به دلیل از دست دادن مجدد اثربخشی بایست محتاطانه عمل کرد.

سیوان و همکاران، 2015 مطالعاتی را در سه ناحیه فرعی در ناحیه آندامان جنوبی، یعنی بلر، فراگونج و آندامان کوچک انجام داده اند. نتایج نشان داد که آنها نسبت به دلتامترین، پروپوکسور و دیلدین حساس بودند (مرگ و میر 98 > درصد)، مقاومت پایینی به سیفلوترین (مرگ و میر 90.48٪ - و مالتیون (مرگ و میر 96٪ - داشتند و به Bendiocarb) مرگ و میر (79٪ - مقاوم بودند.

آئدس آلبویکتوس به فنیتروتیون، (74٪) DDT، (74٪) (لامبدا سی هالوترین (80.95٪) و پرمترین (مرگ و میر 84.76٪). و نیز به دلتامترین، پروپوکسور، فنیتروتیون، DDT و لامبدا سی هالوترین، دیلدین و مالتیون حساس بود (مرگ و میر < 98٪) مقاومت پایینی نسبت به سیفلوترین داشت (مرگ و میر 92.38٪ -

در حالی که به پرمترین (مرگ و میر 73٪ - مقاوم بود. (مرگ و میر 85.71٪ - این مطالعه بر بلاثر بودن استفاده از تمفوس به عنوان لاروکش و امکان پذیر بودن استفاده از مالتیون و دلتامترین در اسپری های فضایی برای کنترل ناقل تأکید کرد.

مطالعه ای در سال 2012 توسط Kushwah و همکاران انجام شد. (2015a) در آئدس ایچیتی از 4 محل هر کدام از سه منطقه دهلی، یعنی دهلی جنوبی 1، دهلی جنوبی دوم و دهلی غربی از مهتا اکتبر 2012 جمع آوری شدند

. آئدس ایچیتی به DDT (مرگ 48.1٪ - 30.2٪ - و به 2 Pyrethroids یعنی دلتامترین (مرگ 74.3٪ - 64.4٪ و پرمترین (مرگ 82.3٪ - 66.8٪ مقاوم بود.



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

جهش C1534 در محدوده 41٪ تا 69٪ بالابود. توالی یابی نمونه ها همچنین حضور یک جهش جدید C>T را در کدون دوم باقیمانده (1520T) ACC نشان داد که منجر به جایگزینی اسید آمینه T به A شد.

با این حال، kdr-C1534F برخلاف سایر جمعیت ها در جا های دیگر، محافظت قابل توجهی در برابر پرمترین نشان نداد. آئدس ایچیتی در برابر DDT و پیرتروئید ها بسیار مقاوم بود و جهش kdr-C1534F محافظت بیشتری در برابر DDT ایجاد کرد.

مطالعات میدانی در مناطق ایستگاه نظامی ایالت آسام در شمال شرقی هند برای ارزیابی وضعیت حساسیت آئدس آلبوپیکتوس به حشره کش ها انجام شد. در تست های حساسیت بزرگسالان، آئدس آلبوپیکتوس به DDT مقاوم بود (مرگ) 57.4٪ - در حالیکه به دلتامترین (98.8٪) و مالاتیون (98.6٪) مرگ و میر حساس بود.

در مطالعه دیگری که نه مکان در منطقه سونیتپور آسام، وضعیت حساسیت با توجه به تمفوس، DDT، مالاتیون و دلتامترین، توسط Yadav و همکاران، 2015 مورد ارزیابی قرار گرفت. و در نتیجه مشخص شد آئدس آلبوپیکتوس در مناطق هواجان، باغمری، سوتیا و کتولبری به تمفوس لاروکش و مالاتیون حساس بود. برای دلتامترین، مقادیر knockdown 50RR و 99R knockdown برای هر دو گونه زیر (کمتر از) 2 بود یعنی به دلتامترین حساس بودند.

بهاراتی و ساها (2018) مطالعات میدانی را روی آیدس ایچیتی در پنج ناحیه در بخش شمالی بنگال غربی، انجام دادند که در نتیجه مشخص شد در پنج منطقه به تمفوس حساس هستند و به ددت، دلتامترین و امبداسی هالوترین مقاومت داشتند.

فعالیت گروه های آنزیمی سم زدایی عمده در میان جمعیت های مختلف پشه آئدس صید شده متفاوت بود. فعالیت CCEs-β در جمعیت ها آئدس ایچیتی از 0.181 تا 0.406 میکرومول / میلی گرم پروتئین ECCα ها از 1.12 تا 3.12 برابر سویه حساس، SP یعنی 0.241 تا 0.668 میکرومول بر میلی گرم پروتئین در دقیقه متغیر بود

سطح فعالیت مونواکسیژناز CYP450 و فعالیت GST در همه جمعیت ها مشابه بود، از 0.044 تا 0.063 نانومول میکرومول بر میلی گرم پروتئین در دقیقه. و 0.32 تا 0.42 CDNB-GSH مزدوج میکرومولار میکرومول / میلی گرم پروتئین در دقیقه بودند.



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

نتیجه این مطالعه این بود که استفاده از دلتامترین و لامبداسی هالوتترین به نظر می رسد انتخاب بهتری نسبت به مالاتیون باشد.

بررسی ها در مناطق شهری در مناطق سیلیگوری و بنگال غربی انجام شد، که نشان دهنده مقاومت نسبی لارو آئدس ایچیتی به تمفوس ولی پشه بالغ مقاوم به د.د.ت و حساس به دلتامترین، سیپرومترین و مالاتیون بودند (2017 ساها و همکاران)

سنجش های بیوشیمیایی روی پشه های بالغ افزایش قابل توجهی در فعالیت های استراز ها غیراختصاصی نشان داد جمعیت های JS، PU، KU، DH و KH فعالیت سیتوکروم P450 اکسیداز و GST افزایش یافته داشتند در حالی که KL، PU، KH و DH فعالیت قابل توجهی از این آنزیم ها نداشتند و در نظر گرفته می شود که نسبتاً مقاومت داشته باشند. جمعیت های بالغ با مقاومت به DDT سطوح بالایی از GST را نشان دادند و لارو ها فعالیت MFO مشابه افراد حساس را نشان دادند. جمعیت های PU و JS تغییرات قابل توجهی در فعالیت آنزیمی برای  $\alpha$ - و  $\beta$ - استراز ها در مقایسه با جمعیت حساس نشان دادند.

تعداد کلی F/F وحشی هموزیگوت، C/F هتروزیگوت و C/C هموزیگوت در پشه های زنده (n=180) (بهتر تیب 10 110، و 60 پشه و فراوانی آلل جهش یافته 0.64 (محدوده 0-0.71) بود.

در پشه مرده (n=920) (این تعداد به ترتیب به 822 31 و 67 فراوانی آلل 0/06 (0/09 C تا 0/15) بود. به cyfluhtrin, albopictus بسیار حساس بود، فراوانی آلل C برای پشه های زنده 0/89 و برای پشه های مرده 0/01 (برای پشه های زنده 1091 نفر) بود. فراوانی آلل های جهش یافته در افراد زنده 94/4 درصد و در گروه 4 درصد DDT در افراد مرده 10/65 درصد، در گروه سیفلوترین 0/15 درصد در پشه های زنده 100 درصد و در پشه های مرده 1/1 درصد بود.

همبستگی معنی دار بین جهش های kdr و فنوتیپ های DDT یا مقاوم به سیفلوترین با آزمون کای مشاهد شد. (<0/05 p) (این مطالعات را نشان داد. لارو های albopictus تمفوس مقاوم بودند و در حالی که بالغین به DDT مقاوم بودند اما به پیرتروئید ها حساس بودند.

مطالعه ای در سه ناحیه از ایالت جنوبی تامیل نادو، یعنی دارماپوری، (DPI) (سالم) (SLM) و (Namakkal) (NKL) برای تعیین حساسیت به حشره کش ها در لارو و پشه بالغ آئدس ایچیتی انجام شد. مکانیسم یا مکانیسم های مقاومت بیوشیمیایی و تعیین نقاط جهش خاص spotting (S119G) (که مقاومت ارگانوفسفره و کاربامات را از آوریل 2011 تا مه 2012 ایجاد می کند



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

ثبت شده به ترتیب DPI، LC90 و SLM، NKL جمعیت لاروسه زیستی (سنجش) (Muthuswamy and Shivkumar, 2015).

LC90 ppm 0.830 و 0.643 1.520 (RR90 میدان / LC90 سویه حساس) به ترتیب به میزان 7 16.7، و 9.7 و 9.10 برای LC010 حساس بود. ppm افراد از SLM و DPI تغییر کم تا متوسط فعالیت آنزیم را در مقایسه با کلنی حساس نشان دادند. NKL فعالیت استراز و MFO بالاتری نسبت به گروه حساس نشان داد. (<math>p05/0</math> قطعاً 480 جفت باز از ژن - ace1 تکثیر شد (مربوطه نوکلئوتید های (ORF AChE 1288-1708 چهار فرد هموزیگوت برای جهش S119G در NKL، با فرکانس 0.24 - ace1 شناسایی شدند.

هر دو نوع آلبوپیکتوس و ایچپتی در هندوستان در گردش می باشند. روش های پیشنهادی جهت کنترل پشه آئدس و بیماری های منتقله از آن عبارتند از: کنترل بیولوژیکی توسط ماهی لارو خوار و آفت کش های باکتریایی و کنترل شیمیایی توسط تمفوس به عنوان لاروکش و اسپری های بیوتروم داخل فضای بسته و مه پاشی مالتیون در فضای باز. اخیراً تنظیم کننده های رشد حشرات، دی فلوپنوزرون و پیر پروکسی فن برای لاروکشی و دلتامترین برای اسپری فضایی مورد تایید قرار گرفتند.

اکثر مطالعات گزارش شده در مورد مقاومت فنوتیپی بودند در حالی که در معدودی از مطالعات به مکانیسم های مقاومت در برابر حشره کش ها اشاره شده بود. در غالب مطالعات مکانیسمی انجام شده مقاومت هر دو گونه پشه آئدس در برابر به د.د.ت گزارش شده بود در جاتی از مقاومت به مالتیون از کم تا متوسط در هر دو نوع پشه آئدس گزارش شد در حالی که نسبت به دلتامترین مقاومت نسبی در آئدس ایچپتی و حساسیت در آئدس آلبوپیکتوس گزارش شد. آئدس ایچپتی نسبت به پرمترین مقاومت نسبی دارد در حالی که آئدس آلبوپیکتوس حساس می باشد. هر دو نوع پشه آئدس در برابر لاروکش تمفوس تقریباً حساس می باشند

مطالعات بیوشیمیایی دهه 1990 در ماهاشترا سطوح بالایی از GST ها را نشان داد که با مقاومت در برابر د.د.ت DDT همخوانی ندارد. هیچ افزایش فعالیت آنزیم استراز مشاهده نشد. هیچ افزایش فعالیت در آنزیم استراز در پشه های آئدس که عمدتاً نسبت به دلتامترین و مالتیون حساس بودند، مشاهده نشد. با افزایش موارد در دهه نخست 2000 استفاده از اسپری مالتیون و دلتامترین در سطح گسترده ادامه یافت که عملاً منجر به بروز مقاومت نسبی پشه آئدس در برابر این حشره کش ها گردید.

مطالعات در سال های 100 تا 20015 نشان داد که عملاً از حشره کش های دلتامترین و مالتیون نمی توان در سطح گسترده و برای حل مشکلات بهداشت عمومی استفاده کرد ولی همچنان در سطح خانگی می توانند با دوز بالاتر کاملاً موثر باشند. مطالعات موکولی جهش های G1016V، kdr و C1534F را در چند ایالت شناسایی کرد، اما نمی توان آن را با فنوتیپ خاصی مرتبط کرد. ولی جهش F1534C با بروز مقاومت به د.د.ت مرتبط می باشد.



مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

نقشه مقاومت در برابر انواع مختلف حشره کش ها در هر دو نوع پشه آئدس ایچیتی و آلبویکتوس در مناطق مختلف جغرافیایی هندوستان

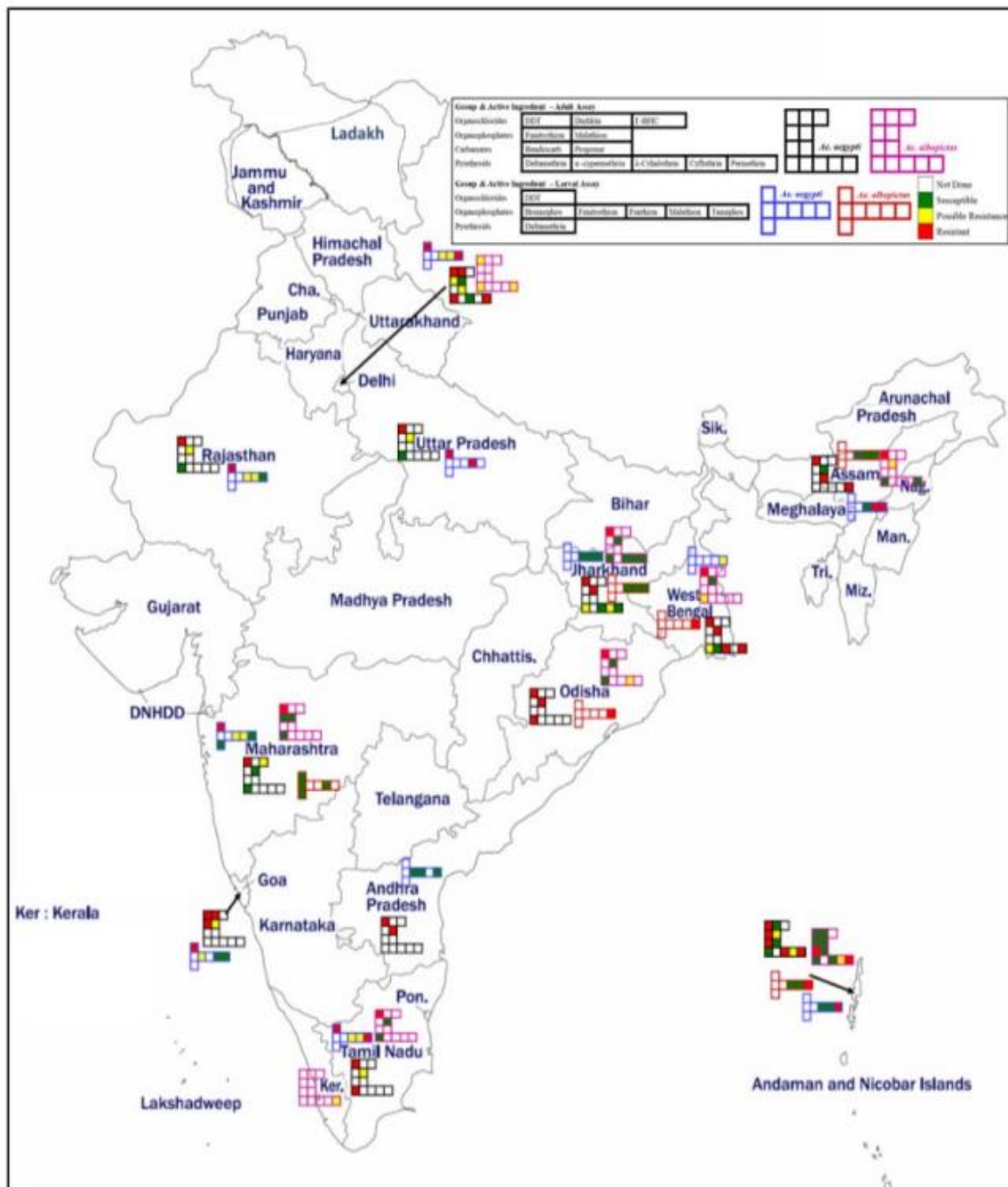


Table 3. Susceptibility status of *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* to different insecticides in different states/Union Territories of India

State	Species	Adult assay										Larval assay						References
		OC		OP		C		SP				OC		OP			SP	
		DDT	Fenitrothion	Malathion	Bendiocarb	Propoxur	Deftamethrin	$\alpha$ -cypermethrin	$\lambda$ -Cyhalothrin	Cyfluthrin	Permethrin	DDT	Bromophos	Fenthion	Fenitrothion	Malathion	Temephos	
Delhi	<i>Ae. aegypti</i>	R	VR	S		VR	R		S		R	R		VR		VR	R	Katyal et al., 2001
	<i>Ae. albopictus</i>	PR					PR				PR							Kushwah et al., 2015a
Uttar Pradesh	<i>Ae. aegypti</i>	R		VR			S				R					R		Mourya et al., 1994;
Jharkhand	<i>Ae. aegypti</i>	R		R			VR		S	VR	S			S		S	S	Singh et al., 2011; Das et al., 2011
	<i>Ae. albopictus</i>	R		S			S		S	S	S			S		S	S	Singh et al., 2011
Assam	<i>Ae. aegypti</i>	R		S			R				R			S		R	R	Soni et al., 2018; Dev et al., 2014
	<i>Ae. albopictus</i>	R		PR			S				S			S		S	S	Dhiman et al., 2014; Dev et al., 2014; Yadav et al., 2015; Soni et al., 2018
West Bengal	<i>Ae. aegypti</i>	R		R		R	PR	S	R		R						PR	Bharati and Saha, 2018
	<i>Ae. albopictus</i>	R		S			PR										R	Bharati and Saha, 2019; Chatterjee et al., 2018
Odisha	<i>Ae. aegypti</i>	R		PR			R											Baig et al., 2021
	<i>Ae. albopictus</i>	R		S			S			PR							R	Rath et al., 2018; Baig et al., 2021
Andhra Pradesh	<i>Ae. aegypti</i>	R		R										S	S		S	Mukhopadhyay et al., 2006
Tamil Nadu	<i>Ae. aegypti</i>	R		PR			R				R			PR		PR	R	Muthuswamy and Shivkumar, 2015
	<i>Ae. albopictus</i>	R		S			S											Shukla et al., 2020
Kerala	<i>Ae. albopictus</i>										PR							Kushwah et al., 2015a
Goa	<i>Ae. aegypti</i>	R	R	PR							R			PR	S	S		Thavaselvam et al., 1993
Maharashtra	<i>Ae. aegypti</i>	R		S			S				R			PR		PR	S	Kaul et al., 1976; Mourya et al., 1993
	<i>Ae. albopictus</i>	R	S	S		S	S				S	S				S	S	Chakraborti et al., 1993
Rajasthan	<i>Ae. aegypti</i>	R		PR			S				R			PR		PR	S	Prasad and Kumar, 2020
Andaman & Nicobar Islands	<i>Ae. aegypti</i>	R	R	PR	R	S	S		R	PR	R			S		S	R	Khan et al., 2017; Sivan et al., 2015
	<i>Ae. albopictus</i>	S	S	S	R	S	S		S	PR	R			S		S	R	

S = Susceptible; PR = Verification required/possible resistance; R = Resistant

جدول مقاومت پشه های آئدس آلبوبیکتوس و ایجیتی در برابر انواع حشره کش ها در نقاط مختلف هندوستان



## 6.5 اندونزی

اندونزی با 245 میلیون جمعیت بزرگترین کشور منطقه است و حدود 60 درصد از جزیره جاوه منطقه اصلی آسیب دیده تب دنگی است. اولین طغیان تب دنگی در سال 1968 در جاکارتا (96 مورد و 16 مرگ) در سالهای 1969-1970 در باندونگ (268 مورد و مرگ صفر) و در سالهای 1973-1974 حدود 104 مورد مشکوک، 81 بیمار و 8 مرگ) در جاکارتا ثبت شد. و هر چهار سروتیپ -1-DENV4 جدا شدند. اپیدمی تب دنگی DF در تمام 27 استان اندونزی گزارش شده است. (al et Setiati E., 2006) (از مجموع 497 شهر و ناحیه در اندونزی، حدود 80 درصد موارد تب دنگی را در سال 2017 گزارش کرده اند

بزرگترین اپیدمی در سال 2010 با بروز 85.7 در 100000 جمعیت رخ داد که هر دو نوع پشه آلبویکتوس و آئدس ایچیتی گزارش شدند (Haryanto, 2018, aegy) در اندونزی، در اوایل دهه 1970، ارگانوفسفرها (تمفوس و مالاتیون) و در دهه 1980، پیرتروئیدها (پرمترین و دلتامترین) برای کنترل پشه آئدس پیشنهاد و مورد استفاده گسترده قرار گرفتند

داده های حساسیت به حشره کش ها در استان های مختلف در زیر ارائه شده و در جدول 4 و شکل 4 خلاصه شده است.

مطالعه ای در منطقه شهری سمارنگ که حدود نیمی از مردم برای دفع حشرات از حشره کش های خانگی استفاده می کردند در مورد مقاومت پشه آئدس ایچیتی نسبت به حشره کش ها انجام شد (al et Susilowati., 2018) که نشان دهنده مقاومت نسبی در برابردی دلتا مترین (متوفلوترین) بود.

مطالعه 2018 در مناطق جزایر شش گانه اندونزی نشان دهنده مقاومت نسبی در برابر لاور کش تمفوس بود

یک نظرسنجی مبتنی بر پرسشنامه از آوریل تا نوامبر 2015 برای ارزیابی تأثیر حشره کش های خانگی بر آلودگی پشه در جامعه (al et Widiastuti., 2018) در سه منطقه Bantul، Sleman و Gunung انجام شد. استفاده از آئروسول، کویل و وسایل الکتریکی کمتر از 50٪ و 92٪ - 80٪ بود، استفاده در طول شب بود که برای کنترل پشه آئدس Aedes موثر نبود، چرا که نیش زدن پشه در طول روز و اوقات روشنایی هم ادامه داشت. استفاده از حشره کش های خانگی تأثیر قابل توجهی بر آلودگی ها نداشت و بر اهمیت حذف زیستگاه های تولید مثل برای مدیریت ناقل تأکید کرد.





هر دو نوع آلبوپیکتوس و ایجپتی پشه آئدس در اندوزی در حال گردش می باشند. اطلاعات مقاومت به حشره کش ها در پشه آئدس هم در مورد لارو و پشه بالغ در 18 استان اندونزی موجود می باشد. ( اندونزی 33 استان دارد) .

مطالعات انجام شده از نوع مقاومت فنوتیپی ، مقاومت مولکولی و بیوشیمیایی و تاثیر حشره کش های خانگی می باشد.

طبق نتایج مطالعات موجود هر دو گونه پشه آئدس نسبت به لاروکش تمفوس مقاوم هستند.

هر دو گونه پشه آئدس در برابر د.د.ت مقاوم هستند و از مقاومت متوسط روبه بالایی در برابر مالتیون برخوردارند. در حالی که نسبت به دلتامترین و پرمترین مقاومت از کم تا متوسط گزارش شده است.

مقاومت در برابر پتروویید ها مانند مت فلوتترین (Metofluthrin) ترانس فلو ترین (Transfluthrin) و دی-آلترین (D-Altherin) و حشره کش های خانگی از متوسط تا زیاد گزارش شد. طبق بررسی و خود اظهاری ها ساعات استفاده از حشره کش های خانگی عمدتاً نامتناسب با اوج فعالیت پشه آئدس و ماندگاری عمر نیمه حشره کش شیمیایی مورد استفاده بود.

در مطالعات آنزیمی و بیوشیمیایی ، استراز ها و مونواکسیژناز ها فعالیت های بالایی را نشان داده اند و دارند در نتیجه مقاومت متقاطع بین مالتیون ارگانوفسفره و آلفاسیپرمتترین پیرتروئید با پیوند های استری را نشان داد. AChE به عنوان عامل مقاومت احتمالی در برابر لاروکش تمفوس شناسایی شد.

جهش های ژنی V1016G و F1534C با تناوبی متغیری در بروز شناسایی شدند. مطالعات بیوشیمیایی در دهه 1990 در ما هاراشترا سطوح بالایی از GST ها را نشان داد ولی با مقاومت در برابر د. د. ت ارتباطی نداشتند در ضمن افزایش فعالیت در انزیم استراز مشاهده نشد.

فنوتیپ های هتروزایگوت از پراکندگی گسترده ای برخوردار بودند در حالی که هموزایگوت CC نادر بود. وفورهای پلوتیپ های G1016V بیشتر از P989S بود و کمترین وفور به F1534C اختصاص داشت

در یک مطالعه مشخص شد بین شهرنشینی و تراکم جمعیت شهری و بروز مقاومت نسبت به حشره کش ها و بروز تی دنگی شدید ارتباط وجود دارد.

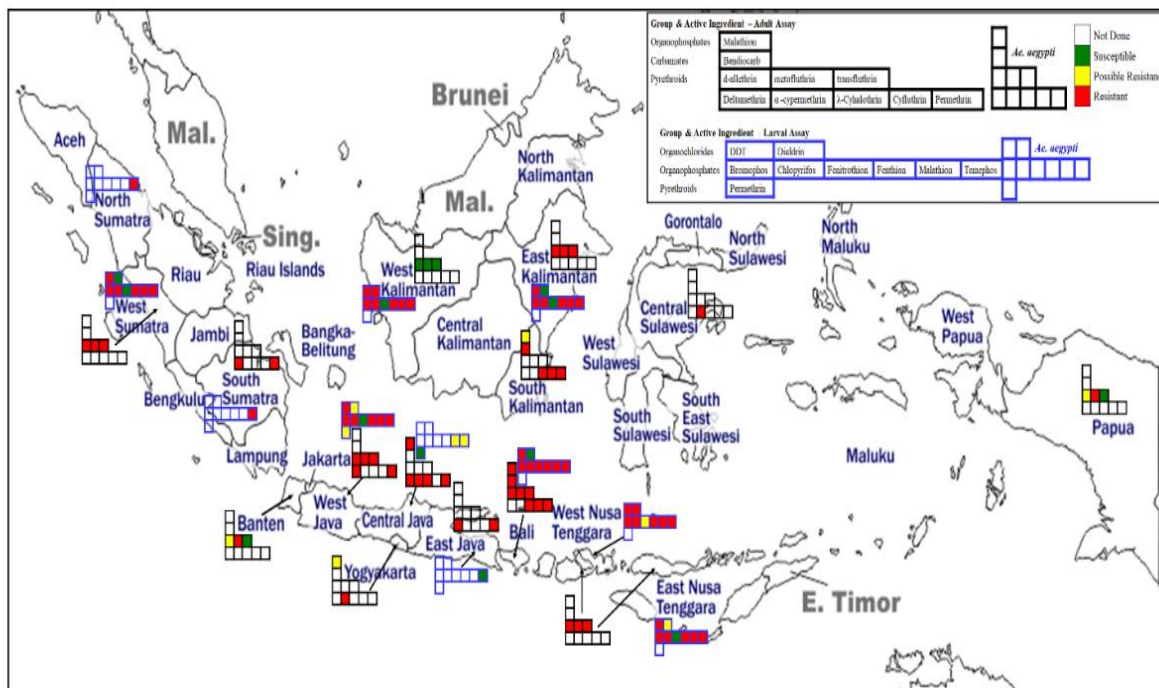


مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

مروری بر مقاومت پشه آندس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

نقشه انواع مقاومت به حشره کش ها در پشه آندس ایجیتی مناطق مختلف مختلف اندونزی

Fig. 4. Map showing the insecticide susceptibility status of *Ae. aegypti* with regard to different insecticides in different provinces of Indonesia



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

## مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

جدول 4. وضعیت حساسیت Ae. مصر به حشره کش های مختلف در استان های مختلف اندونزی

استان	صحنه	OC		OP						پیتروئیدها						منابع			
		DDT	دی‌دین	کلوپیردوس	کلومپیردوس	فینتروپین	فنتون	مالاتیون	لنفوس	Bendiocarb	دی‌آکسین	سیفلوتازین	سیفلوتازین	سیفلوتازین	سیفلوتازین		سیفلوتازین	سیفلوتازین	سیفلوتازین
سوماترای شمالی	آبروها									آز									مرجع.....
سوماترای جنوبی	آبروها									آز									احمد و همکاران، 2007
	بالغ														آز		آز		
بالن	بالغ																آز	اس	Susilowati و همکاران، 2018
جاوا شرق	آبروها									آز									احمد و همکاران، 1386; Mulyatno و همکاران، 2012
	بالغ																آز		
جاوا مرکزی	آبروها																	اس	پوترا و همکاران، 2016
	بالغ									آز								RRS	سایانو و همکاران، Widiastut و همکاران، 2016; Susilowati و همکاران، 2018; 2018 ساتوتو و همکاران، 2019
جاوا غربی	آبروها	آز			RR RR	اس		RR	آز									اس	احمد و همکاران، 1386; پوترا و همکاران، 2016
	بالغ																	آز	احمد و همکاران، 2007
یوگاکارتا	بالغ																	آز	Mulyaningsih و همکاران، 2018
کالیمانتان شرقی	آز	اس			RR	آز	RR	آز											پوترا و همکاران، 2016; املیا باب و همکاران، 2018
کالیمانتان غربی	آز	آز			RR	آز	RR	آز											پوترا و همکاران، 2016; املیا باب و همکاران، 2018
کالیمانتان جنوبی					بالغ					آز								آز	حمید و همکاران، 2018
سولاوسی مرکزی					بالغ													آز	پوروانینگسیه و همکاران، 2019
بالی	آز	اس			RR	آز	RR	آز											پوترا و همکاران، 2016; املیا باب و همکاران، 2018
					بالغ					آز								آز	حمید و همکاران، 1396 الف
	آز				آز		RR RR	آز											پوترا و همکاران، 2016; املیا باب و همکاران، 2018
	آز				آز		RR RR RR	آز											پوترا و همکاران، 2016; املیا باب و همکاران، 2018
	آز				آز		RR	آز											پوترا و همکاران، 2016; هاسمیواتی و همکاران، 2018; رهاپو و همکاران، 2018
					آز			آز											Susilowati و همکاران، 2018

S = مستعد؛ PR = مقاومت احتمالی، R = مقاوم

## 6.6 مالدیو

مالدیو در اقیانوس هند از حدود 1192 جزیره تشکیل شده است. جمعیت آن 417492 نفر (در سال 187، جزیره مسکونی) (جزیره های ساکنان ملی) به اضافه 126 جزیره تفریحی است که همه در 20 جزیره مرجانی گروه بندی شده اند [وزارت دارایی و خزانه داری مالدیو، 2014/ http://statistics.maldives.gov .releases-statistical/mv.gov دسترسی به [28]-2012-2021 اولین طغیان دنگی در سال 1979 گزارش شد و به دنبال آن طغیان های مکرر در سال های بعد مشاهده شد. در سال 2004، مالدیو به یک کشور بومی دنگی تبدیل شد. شیوع



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

### مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

دنگی در سال 2011 شدید بود و 2909 مورد ابتلا و 12 مرگ را گزارش کرد (ناگیال و همکاران، 2018)

هر چهار سروتیپ -4، 3، 2، 1 DENV در مالدیو در حال گردش هستند و موجب بیماری تب دنگی توسط هر دو گونه پشه آئدس یعنی آلبوپیکتوس و ایجیتی می شوند. بنگرت و همکاران، (2018) یکی از ابتکارات مالدیو حذف زباله و مدیریت منابع آب را برای مدیریت ناقل پیشنهاد شده است به علت اهمیت و جایگاه گردشگری در اقتصاد این کشور، از جمله سایر روشهای کنترل ناقل مرسوم و نوآورانه، مانند استفاده از لاروکش های Bti و تمفوس (از سال، 2016) ماهی لارو خوار و سمپاشی فضایی در طول طغیان بیماری و آموزش جامعه برای مدیریت بیماری در خانه و محیط اطراف خانه پیشنهاد شده است. (ناگیال و همکاران، 2018)

تداوم اجرای برنامه های کنترل ناقل ساختاریافته در جزایر در طول دوره عدم انتقال با شناسایی ظروف یا منابع کانونی/کلیدی اصلی برقرار کننده چرخش و بقای پشه در آن اقلیم پیشنهاد و اجرا شده است. اطلاعاتی در مورد حساسیت حشره کش در ناقلین *Aedes* در این کشور در دسترس نیست

روش اصلی کنترل ناقل در اجرا شامل :

مدیریت زیست محیطی و شامل لاروکش ها و سمپاشی فضایی است

با این حال، نیاز فوری به برقراری نظام مراقبت ناقل **structured vector surveillance** ساختاریافته ناقل و مطالعات

مقاومت به حشره کش برای مدیریت موثر ناقل و بیماری وجود دارد.



مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

مروری بر مقاومت پشه آندس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

6.7 میانمار

طی سال های 2010 تا 2015، در مجموع 89832 مورد ابتلا و 393 مورد مرگ گزارش شده است. طبق گزارش وزارت بهداشت و ورزش 4121 مورد تب دنگی و 32 مرگ را در سراسر میانمار تا اواسط سال 2020 ثبت شده است. (al et Gan., 2021)

طغیان هر دو گونه پشه آندس یعنی آلبوپیکتوس و ایجپتی در این کشور گزارش شده است. کنترل ناقل شامل استفاده از روش های شیمیایی، بیولوژیکی و محیطی است. (WHO 2012)

**Table 5.** Larval susceptibility index as per simplified larval bioassay in *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* against d-allethrin and *kdr* mutations in *Ae. aegypti* in Myanmar

Larval susceptibility index to d-allethrin (KdT <sub>50</sub> )*		<i>kdr</i> mutations <i>Ae. aegypti</i>			Reference
<i>Ae. aegypti</i>	<i>Ae. albopictus</i>	Domain II	Domain III	Co-occurrence of mutations	
36 (Resistant)	18 (Moderate resistance)	V1016G (84.4%) S989P (78.8%)	F1534C (21.2%)	V1016G/S989P (65.7%) V1016G/F1534C (2.9%) V1016G/F1534C/S989P (0.98%)	Kawada et al., (2014)
-	-	V1016G (73.5%) S989P (68.6%)	F1534C 40.1%) T1520I (8.1%)	V1016G/S989P (55.0%) V1016G/F1534C (30.1%) V1016G/F1534C/S989P (23.5%)	Naw et al., 2020
		<b>Novel mutations</b>			
		L963Q M976I V977A M994T L995F V996M/A D998N V999A N1013D F1020S	K1514R Y1523H V1529A F1534L F1537S V1546A F1551S G1581D K1584R		

\* Median knockdown time



طغیان هر دو گونه پشه یعنی آلبویکتوس و ایجیتی گزارش شده است و روش های کنترل ناقل شامل لارو کشی با مواد شیمیایی و بیوسید ها، اسپری های باقیمانده داخل ساختمان و اسپری فضای به عنوان کشنده بالغ، و روش های کنترل بیولوژیکی و مدیریت محیط زیست بود.

در یک سنجش زیستی لاروساده شده با استفاده از آلتترین، T-d به پیرتروئید ها مقاوم بود در حالی که 80٪ نسبتاً حساس بود. جهش های P982S و G1016V Kdr، C1534F شناسایی شدند که با مقاومت فنوتیپی آگزارش شده و در هتروزیگوت و هموزیگوت، همزمان به عنوان جهش یافته مضاعف و همچنین به عنوان جهش های سه گانه در نسبت های مختلف، مرتبط بودند.

نیاز به بررسی های گسترده برای تشخیص مقاومت به حشره کش ها در ناقلین در مناطق مختلف کشور، با رعایت روش های استاندارد، به منظور اجرای استراتژی های کنترل ناقل مناسب برای مهار بیماری وجود دارد، چراکه کشور در حال دریافت گزارش طغیان های شدید متناوب تب دنگی است.



## 6.8 نیپال

تب دنگی اولین بار در سال 2004 در نیپال گزارش شد (پانندی و همکاران، 2004) - (DENV1،2،3،4). در گردش هستند. یک طغیان بزرگ در سال 2010 با 917 مورد ابتلا، و پنج مورد مرگ، رخ داد که 12 منطقه از مرکز و غرب نیپال را تحت تاثیر قرار داد

طغیان بیماری در سال 2013 و 2016 به ترتیب منجر به 683 مورد از 15 ولسوالی و 1527 مورد از 30 ولسوالی شد. در سال 2018، در مجموع 3425 مورد ابتلا و یک مورد مرگ شناسایی شد و تا سپتامبر 2019، بیش از 10000 مورد ابتلا به تب دنگی و شش مورد مرگ به طور رسمی توسط بخش اپیدمیولوژی و کنترل بیماری، وزارت بهداشت، کاتماندو، نیپال گزارش شد (al. . 2019).

اسپری با دلتامترین مداخله اصلی کنترل ناقل بود. در یک مطالعه تعیین حساسیت با استفاده از d-T80 Altehrinn درجات متغیری از مقاومت در نقاط مختلف کشور گزارش شد که در کل چشمگیر نبودند. جهش های kdr از انواع V1016G و F1534C در لاروه به شکل هتروزیگوت دیده شد ولی به شکل هموزیگوت مشاهده و گزارش نشد. هنز اطلاعات دقیقی در مورد شدت انواع و تاثیر گذاری مقاومت پشه آئدس در برابر انواع حشره کش ها در این جا انجام نشده است و تا انجام آزمایش های تکمیلی قضاوت در مورد شدت و وسعت مقاومت در برابر حشره کش ها زود به نظر می رسد.

## 6.9 سریلانکا

شیوع تب دنگی در سال 1962 از نظر سرولوژیکی مورد تایید قرار گرفت. طغیان چیکون گونیا در سال 1965 گزارش شد. در بازه زمانی 1965-1968 سروتیپ های 1 و 2 ویروس تب دنگی گزارش و در گردش بودند.

از سال 1989، بومی شد. هر دو نوع پشه آئدس یعنی ایچیتی و آلبوپیکتوس در کشور در گردش هستند. اسپری فضایی با مالاتیون، 161 (FG Pesguard) (تترامترین 4.4٪ وزنی + سیفنوترین 13.2٪ وزنی) و دلتا سید bioallethrin-s (و synergist) butoxide piperonyl کاربرد لاروکش تمفوس از حشره کش های اصلی در برنامه کنترل ناقل هستند.

نسبت به لاروکش تمفوس مقاومت گزارش شده است



## مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم

## مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

هر دو نوع پشه آئدس یعنی آلبوپیکتوس و ایجیتی در گردش هستند. نسبت به لارکش تمفوس مقاومت وجود دارد. فعالیت آنزیم های کربوکسیل استراز، GST و منواکسیژناز افزایش یافته است که با مقاومت فنوتیپی در ارتباط است. جهش *kdr* نوع F1534C با فرکانس بالا با مقاومت در برابر پرمترین در ارتباط می باشد. استفاده از اسپری فضایی مالاتیون و دلتامترین می بایست با احتیاط تمام انجام شود. نیاز مبرم به انجام اطلاعات تکمیلی در مورد مقاومت پشه های آئدس در برابر حشره کش ها احساس می شود

**Table 6.** Insecticide susceptibility status of adult *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* in different districts of Sri Lanka

Species	Location	OC	OP		C	Pyrethroids					Reference
		DDT (4%)	malathion (0.8%)	malathion (5%)	propoxur (0.1%)	deltamethrin (0.03/0.05%)	cyfluthrin (0.15%)	λ-cyhalothrin (0.03%)	permethrin (0.25%)	permethrin (0.75%)	
<i>Ae. aegypti</i>	Badulla	R				S	PR	S	PR		Nugapola et al., 2021
	Batticaloa	R	S			S		R	R		Dharshini et al., 2011, Nugapola et al., 2021
	Colombo	R	PR			R	R	R	R	R	Hegoda et al., 2017; Fernando et al., 2020; Nugapola et al., 2021
	Galle		PR			R			R		Fernando et al., 2020
	Gampaha	R	PR		S				R		Karunaratne et al., 2013
	Hambanthota			S		R				R	Fernando et al., 2020
	Jaffna	R	R		S	S	S	S	PR		Karunaratne et al., 2013; Nugapola et al., 2021
	Kandy	R	PR		PR	PR	R	R	R		Nugapola et al., 2021
	Kurunegala	R	S		S				R		Karunaratne et al., 2013
	Puttalam	R	PR	S	S	PR			R	R	Karunaratne et al., 2013; Fernando et al., 2020
<i>Ae. albopictus</i>	Ratnapura	R	S		S				R		Karunaratne et al., 2013
	Trincomalee			S		R				R	Fernando et al., 2020
	Batticaloa	R	S						R		Dharshini et al., 2011
<i>Ae. albopictus</i>	Gampaha	R	PR		S				R		Karunaratne et al., 2013
	Kandy	R	PR		S				R		
	Kurunegala	R	S		S				R		
	Puttalam	R	PR		S				R		
	Ratnapura	R	S		S				R		

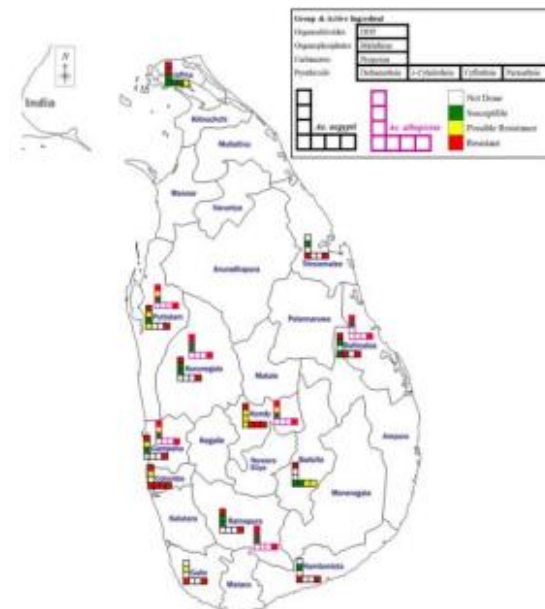
S = Susceptible; PR = Possible resistance; R = Resistant





مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
 مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

شکل 5. نقشه ای که وضعیت حساسیت Ae را نشان می دهد. Ae. albopictus و Ae. aegypti با توجه به حشره کش های مختلف در مناطق مختلف سریلانکا



اولین مورد دنگی در سال 1949 گزارش شد و اولین طغیان عمده تب خونریزی دهنده دنگی (DHF) در سال 1958 در بانکوک با 2158 مورد ابتلا و 300 مرگ گزارش شد. گردش چهارسروتیپ در اوایل دهه 1960 در بانکوک ثبت و گزارش شد. (al et Halstead, 1969).

گزارش آماری اخیر در مورد موارد تب دنگی در تایلد از سال 2005 تا 2019 بیان کرد که تعداد مبتلایان از 44725 مورد در سال 2005 به 113017 مورد در سال 2010 و 153765 مورد در سال 2013 و 141175 مورد در سال 2015 افزایش یافته است.

پیرتروئید دلتامترین رایج ترین حشره کش مورد استفاده برای پشه آئدس بالغ بوده است. از سال 1994 برای کنترل لارو آئدس *aegypti* همراه با تمفوس ارگانوفسفره از مه پاشی بسیار کم حجم (ULV) (با ارگانوفسفره های فنیتروتیون و مالاتیون استفاده شده است).

در مطالعه سال 2003 مشخص شد لارو آئدس ایجیتی به تمفوس و پرمترین مقاوم است. شدت این مقاومت در آئدس آلبوپیکتوس کمتر گزارش شد که به نظر می رسد به علت رفتار اندوفیلیک نسبتا بالای آئدس ایجیتی باشد.

isupakorn و همکاران، مطالعه ای را در مورد تأثیر آفت کش های کشاورزی که در خانه ها و در طبیعت وجود دارد بر تشدید مقاومت به حشره کش ها در درپشه آئدس آلبوپیکتوس در سال 2021 انجام دادند.

این مطالعه در باغ های میوه دوریان انجام شد و برای حفاظت از گیاهان از حشره کش های شیمیایی کشاورزی، ارگانوفسفره ها (کلرپیریفوس، متیداتیون)، پیرتروئیدها - (سیهالوترین، سیپرمترین)، کارباماتاها (کارباریل، کربوسولفان) و آمیتراز استفاده شد.

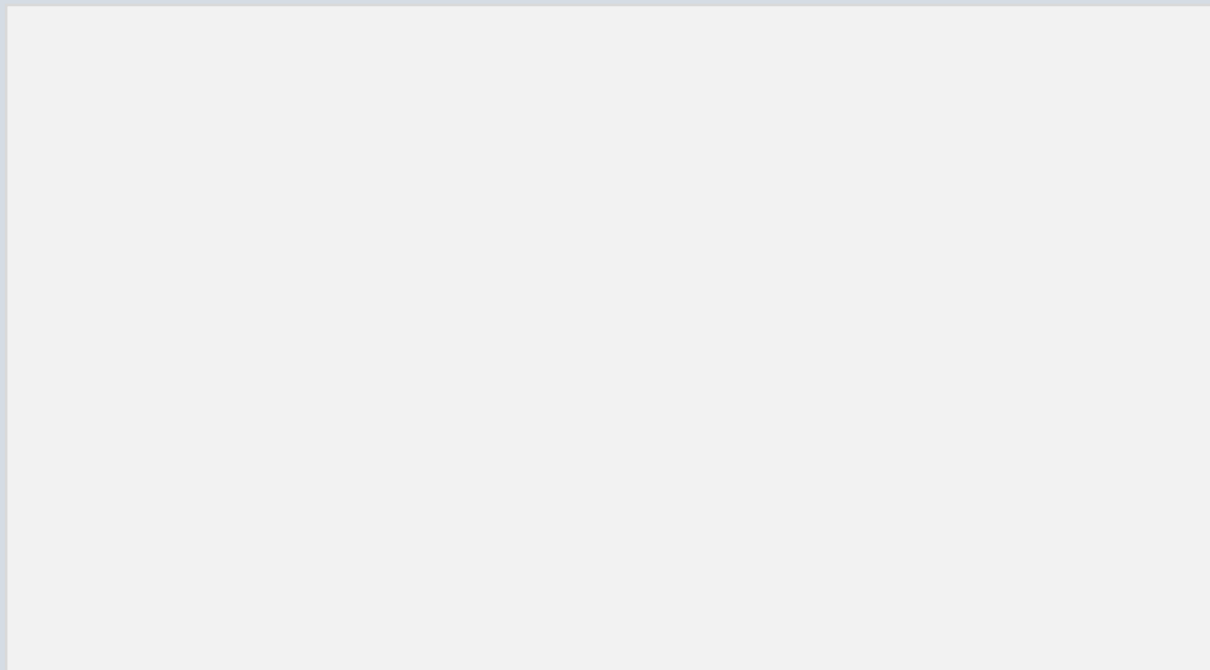
وجود این ناقلان بیماری در چنین مناطق تحت درمان با مواد شیمیایی کشاورزی ممکن است به انتخاب ژن های مقاومت به حشره کش درپشه ها کمک کند که ممکن است منجر به ناکارآمدی آفت کش های بهداشت عمومی مورد استفاده برای کنترل ناقل شود.

جمعیت پشه ها در مناطق کشاورزی، به طور کلی، مستعد ابتلا به پیرتروئیدها هستند، اما میتوانند تهدید ی برای کنترل ناقل در آینده باشند. (al et., 2005)

)



مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance



مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance



مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance



مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance



مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance



مجموعه مطالب آموزشی در مورد مدیریت بیماریهای منتقله از ناقلین شماره پنجم  
مروری بر مقاومت پشه آئدس در برابر حشره کش ها به عنوان بخشی از نظام مراقبت ناقل Vector Surveillance

