

Effective and Safe Control of Plague-Carrying Fleas Using Insect Growth Regulators: A Review Study

Mehdi Khoobdel¹, Reza Ranjbar², Jalal Jalali Sendi³, Davood Shayegan^{3*}

¹ Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Plant Protection, Faculty of Agricultural Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

Received: 27 December 2020 Accepted: 4 September 2021

Abstract

The use of blood-sucking insects is one of the most important methods for pathogen prevalence in biological warfare. Fleas are one of the most important insects in transmitting microbial agents. Developing and updating new and specific methods of insect control is essential for passive defense and preparation of biological attacks as well as unexpected disease epidemics. For successful flea management, the used strategies must be selective and have minimal impact on the environment and humans. In the current study, effects of hormone-like compounds and IGRs on fleas control have been reviewed. Data bases including EMBASE, PubMed, Scopus, Science direct, Citation Index, and Google Scholar were used as authentic sources. To retrieve the data, the search strategy and selection of articles was based on the keywords including Control, Fleas, Siphonaptera, Insect growth regulator, Insect hormone mimics, with different possible combinations were performed. We also used the keywords mainly mentioned in the titles of the articles without time limit but limited to 2020. The results of the study demonstrated that among the commercial growth regulators including juvenile hormone analogues, ecdysteroid agonists, and chitin synthesis inhibitors, the juvenile hormone analogues and chitin synthesis inhibitors have been most effective against fleas. In addition to their specificity, the growth regulators apart their safety are also considered persistent than their counterparts. These compounds can suppress flea populations and prevent the continued use of chemical pesticides. On the other hand, they impair resistance development in fleas. When fleas are used in biological warfare, growth regulators such as pyriproxyfen and lufenuron can disrupt flea survival and reproduction and control flea populations in a short while without harming own forces.

Keywords: Biological warfare, Flea, Insect growth regulators, Insect control.

*Corresponding author: Davood Shayegan, Email: davoodsh1365@yahoo.com

کنترل موثر و ایمن کک‌های ناقل طاعون با استفاده از تنظیم‌کننده‌های رشد حشرات: یک مطالعه مروری

مه‌دی خوبدل^۱، رضا رنجبر^۲، جلال جلالی سندی^۳، داود شایگان^{۳*}

^۱ مرکز تحقیقات بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

^۳ گروه گیاهپزشکی، دانشکده علوم کشاورزی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

چکیده

از مهم‌ترین روش‌های گسترش عوامل بیماری‌زا در جنگ‌های بیولوژیک، استفاده از حشرات ناقل خونخوار است. کک‌ها از مهم‌ترین حشرات مورد توجه در انتقال عوامل میکروبی هستند. تدوین و به‌روزرسانی روش‌های نوین و اختصاصی کنترل حشرات از ضروریات پدافند غیرعامل و آماده‌سازی برای مقابله با حملات بیولوژیک و همچنین اپیدمی‌های غیرمنتظره بیماری است. برای مدیریت موفق کک‌ها، راهبردهای مورد استفاده باید به صورت انتخابی عمل کنند و کمترین تاثیر روی محیط زیست و انسان را داشته باشند. در این مطالعه مروری تاثیر ترکیبات شبه هورمونی و تنظیم‌کننده‌های رشد حشرات در کنترل کک‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. برای انتخاب مقالات، پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر علمی نظیر PubMed، EMBASE، Scopus، Science direct، Citation Index و Google Scholar مورد استفاده قرار گرفتند. برای بازیابی مطالعات، راهبرد جستجو و انتخاب مقالات بر اساس کلمات کلیدی Siphonaptera، Fleas، Control، Insect hormones mimics، Insect growth regulator، با ترکیبات احتمالی مختلف انجام گرفت. جستجو بر اساس کلمات کلیدی در عنوان مقالات و بدون محدودیت زمانی تا سال ۲۰۲۰ انجام شد. نتایج مطالعه نشان داد در بین سه گروه اصلی تنظیم‌کننده‌های رشد که به تولید تجاری رسیده‌اند شامل آنالوگ‌های هورمون جوانی، آگونیست‌های اکدایستروئید و بازدارنده‌های سنتز کیتین، آنالوگ‌های هورمون جوانی و بازدارنده‌های سنتز کیتین بیشترین کارایی را علیه کک‌ها داشته‌اند. تنظیم‌کننده‌های رشد حشرات علاوه بر اختصاصی بودن علیه حشرات، ماندگاری بالاتری در محیط، نسبت به سایر سموم ایمن دارند. این ترکیبات می‌توانند جمعیت کک‌ها را سرکوب کنند و از مصرف مداوم سموم شیمیایی جلوگیری کنند. همچنین این ترکیبات بروز مقاومت در جمعیت کک‌ها را مختل می‌کنند. در صورت انجام حملات بیولوژیک با استفاده از کک‌های ناقل طاعون در جنگ‌های بیولوژیک، تنظیم‌کننده‌های رشد مانند پایروپروکسی فن و لوفنورون می‌توانند، بدون آسیب به نیروهای خودی، بقا و تولیدمثل کک‌ها را مختل کرده و جمعیت کک را در زمان کوتاهی کنترل کنند.

کلیدواژه‌ها: جنگ بیولوژیک، کک، تنظیم‌کننده‌های رشد حشرات، کنترل ایمن.

* نویسنده مسئول: داود شایگان. پست الکترونیک: davoodsh1365@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۰/۰۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۶/۱۳

مقدمه

در انتقال برخی از عوامل بیماری‌زا و انتقال بیماری‌هایی نظیر طاعون و تیفوس آندمیک و همچنین در انتقال بیماری تولارمی و بعضی از کرم‌های نواری (سستودها) نیز نقش دارند (۳). در سال‌های اخیر هم نقش کک به‌عنوان منبع و تا حدی ناقل برخی از بارتونلاها از جمله بارتونلا هنسله (*Bartonella henselae*) به تایید رسیده است (۵۶). بارتونلا هنسله و بارتونلا کلاریدجیه (*B. clarridgeiae*) عامل ایجاد بیماری پنجول‌زدگی گربه در انسان هستند و کک گربه حامل و ناقل آن در بین گربه‌ها است (۵). کک چیگو یا تونگا پنترانس (*Tunga penetrans*) نیز پوست پای انسان را سوراخ کرده و وارد پوست می‌شود (۳).

بهره‌گیری از *Yersinia pestis* عامل طاعون به عنوان جنگ افزار بیولوژیک تهدیدی بزرگ برای بهداشت جهان بوده است. این بیماری از محدود بیماری‌هایی است که اگر در سطح کوچکی بروز کند به سرعت به سایر نقاط انتقال می‌یابد. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی در صورت رهاسازی ۵۰ کیلوگرم از عامل بیماری بر فراز شهری با جمعیت پنج میلیون نفر حدود ۱۵۰ هزار نفر دچار پنومونی طاعون شده و ۳۶ هزار نفر تلف خواهند شد. بر اساس اطلاعات موجود روسیه، آمریکا، انگلیس و فرانسه ذخایر قابل توجهی از این باسیل را دارند (۷).

در شروع جنگ جهانی دوم، در سال ۱۹۴۱ هواپیماهای ژاپنی، کک‌های آلوده به طاعون را در قسمت‌هایی از چین پراکنده ساختند. هواپیماهای ژاپنی در هر مرحله ۱۵ میلیون کک را اسپری می‌کردند که در نهایت منجر به اپیدمی طاعون بین سال‌های ۱۹۳۷ تا ۱۹۴۷ و مرگ بیش از ۹۴ هزار نفر شد (۸). نیروهای نظامی با توجه به نوع فعالیت و مأموریت خود، بیشتر از مردم عادی در محیط زیست طبیعی حشرات و منابع حضور دارند و به همان نسبت بیشتر در معرض بیماری‌هایی که به وسیله حشرات منتقل می‌شوند قرار می‌گیرند. بسته به نوع جغرافیای جانوری هر منطقه و فون (مجموع جانوران) بندپایان موجود در آن، هرکدام از ارتش‌های جهان با گروهی از گونه‌های حشرات و بیماری‌های ناشی از آن مواجه هستند و لذا اقدامات گسترده را برای حفاظت نیروهای نظامی خود از گزند بندپایان انجام می‌دهند (۱).

تا کنون در حدود ۲۵۷۴ گونه و زیرگونه از کک‌ها در دنیا شناخته شده است که در ۱۶ خانواده و ۲۳۸ جنس هستند، ولی فقط تعداد کمی از آن‌ها (در حدود ۱۲ گونه) به انسان حمله می‌کنند (۹). مهمترین گونه‌های کک‌های ناقل بیماری در جنس گزنوپسیلا (*Xenopsylla*) قرار دارند و در بین آن‌ها گزنوپسیلا کتوپیس (*X. cheopis*) ناقل طاعون و تیفوس اندمیک منتقله به‌وسیله کک است. گونه‌های کتنوسفالیدس نیز میزبان واسط سستودها شامل دیپلیدیوم کانبیوم، هیمنولپیس دیمونوتا و احتمالاً هیمنولپیس نانا می‌باشند. لازم به ذکر است، پراکنش انواع کک‌ها در بسیاری از مناطق ایران از جمله تهران، گیلان، اصفهان، فارس، آذربایجان شرقی و غربی، کهگیلویه و بویراحمد و غیره مورد توجه محققین

استفاده از سلاح بیولوژیک و مطالعات و آزمایش‌های مربوط به آن همواره مورد توجه کشورهای مختلف بوده است. افزایش آگاهی نیروهای نظامی نسبت به این عوامل علاوه بر ایجاد آمادگی در نیروها باعث افزایش توان بازدارندگی کشورمان نسبت به کاربرد این عوامل توسط دشمن می‌شود (۱). از مهم‌ترین روش‌های گسترش عوامل بیماری‌زا در جنگ‌های بیولوژیک استفاده از حشرات ناقل خونخوار است. گونه‌های مختلفی از حشرات و بندپایان مانند کک، مگس، شپش، پشه، پشه خاکی و کنه و سایر بندپایان در ایران وجود دارند که هر کدام از آن‌ها می‌توانند با انتقال عوامل بیماری‌زای مختلف، سلامتی و بهداشت جامعه را به خطر اندازند. برخی از این حشرات بسته به نوع رفتار و همچنین عوامل بیماری‌زایی که می‌توانند منتقل کنند، می‌توانند مورد توجه ابزار جنگ بیولوژیک واقع شوند. در فرایند مدیریت چرخه بیماری‌هایی که به وسیله حشرات منتقل می‌شوند، یکی از راه‌های موثر و مهم، کنترل حشرات ناقل است که به‌طور موثر می‌تواند به قطع چرخه انتقال منجر شود. بنابراین، تدوین و به‌روزرسانی روش‌های نوین و اختصاصی کنترل حشرات از ضروریات پدافند غیرعامل و آماده سازی برای مقابله با حملات بیولوژیک و همچنین اپیدمی‌های غیرمنتظره بیماری است (۲). پیش‌بینی حشره‌کش‌های مناسب در جهت از بین بردن سریع حشرات در حداقل زمان می‌تواند از ریسک ابتلای افراد به عوامل میکروبی بکاهد (۱).

کک‌ها حشرات خونخوار کوچک (۴-۱ میلی‌متر) از راسته سیفونپترا (*Siphonaptera*)، بدون بال و کمابیش بیضی شکل بوده و بدن آن‌ها در طرفین فشرده شده است. بال‌ها در این حشرات تحلیل رفته و در عوض سه جفت پای قوی دارند و پای عقبی برای جهیدن تخصص یافته است. پاها و قسمت‌های مختلف بدن با موها و خارهای کوچک پوشیده شده است. سر حشره، تقریباً سه گوش و مثلثی و دارای یک جفت چشم سیاه مشخص (چند گونه بدون چشم است) و یک جفت شاخک سه‌بندی و کمابیش چماقی شکل است. شاخک در فرورفتگی عقب چشم‌ها قرار می‌گیرد و قطعات دهانی گزنده نیز به طرف پایین قرار گرفته است (۳،۴). کک‌ها دارای دگردیس کامل هستند و لارو آن‌ها از هر گونه از مواد آلی موجود در محیط و مواد در حال پوسیدن تغذیه می‌کنند. هر دو جنس نر و ماده، با گزش و خونخواری از انسان و حیوانات و همچنین پرندگان، باعث آزار و اذیت و در برخی موارد بروز علائم آلرژیک جلدی و حتی درماتیت می‌شوند. کک‌ها در مقابل گرسنگی و خشکی هوا بسیار مقاوم هستند و می‌توانند تا ۶ ماه گرسنگی را تحمل کنند (۳).

کک‌ها از مهمترین حشرات مورد توجه در انتقال عوامل میکروبی هستند. عوامل مختلفی نظیر ویروس‌ها، باکتری‌ها، ریکتزیاها (*Rickettsia*) و برخی کرم‌های انگلی می‌توانند از طریق گزش، مدفوع و یا له شده آن‌ها منتقل شوند. این حشرات

قرار گرفته است و در مجموع ۶۶ گونه کک برای ایران معرفی شده است و از جنس گزنوپسیلا که از لحاظ پزشکی بسیار حائز اهمیت می‌باشد، جمعاً ۷ گونه و از جمله گزنوپسیلا کنوپیس و گزنوپسیلا آستیا نام برده شده است (۱،۳،۱۱،۱۲،۱۳).

در مطالعه‌ای نکات اصلی در پیشگیری از خطرات کاربرد عوامل بیولوژیک در حملات میکروبی فهرست شد که مبارزه علمی با حشرات ناقل از مهمترین آن‌ها بود (۱). برای کنترل کک‌ها از روش‌های مختلفی استفاده می‌شود. استفاده از روش‌های شیمیایی، رایج‌ترین روش برای کنترل کک‌ها به شمار می‌رود. اما استفاده از این روش مخاطرات جدی در پی دارد. خطرات زیست‌محیطی، سمیت برای انسان و حیوانات اهلی و بروز مقاومت در کک‌ها از جمله محدودیت‌های استفاده از سموم شیمیایی علیه کک‌ها هستند. برای مدیریت موفق کک‌ها، روش‌های مورد استفاده باید به صورت انتخابی عمل کنند و حداقل تاثیر روی محیط زیست و انسان را داشته باشند. تنظیم‌کننده‌های رشد حشرات (IGR) ترکیبات شبه هورمونی هستند که علیه آفات کشاورزی و بهداشتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. مزیت بزرگ این ترکیبات اختصاصی بودن آن‌ها علیه حشرات است. از طرفی خطری برای انسان و حیوانات و محیط زیست ندارند. همچنین در بررسی‌های مختلف مقاومت به آن‌ها کمتر بروز کرده است. این مطالعه به بررسی کارایی و میزان تاثیر این ترکیبات بر کک‌ها پرداخته است و نشان داده هر کدام از ترکیبات شبه هورمونی تا چه میزان جمعیت کک‌ها را کنترل می‌کنند.

روش‌ها

در این پژوهش پیشینه استفاده از ترکیبات شبه هورمونی علیه کک‌ها مورد بررسی و تجزیه تحلیل قرار گرفت. برای انتخاب مقالات، پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed، EMBASE، Science direct، Citation Index و Google Scholar مورد استفاده قرار گرفتند. برای بازیابی مطالعات، استراتژی جستجو و انتخاب مقالات بر اساس کلمات کلیدی Control، Fleas، Insect، Insect growth regulator، Siphonaptera، hormone mimics، با ترکیبات احتمالی مختلف انجام گرفت. جستجو بر اساس کلمات کلیدی در عنوان مقالات و بدون محدودیت زمانی تا سال ۲۰۲۰ انجام شد. همچنین از نشریات علمی پژوهشی داخلی و کتب مرتبط بهره‌گرفته شد. مطالعات در سه مرحله بررسی و انتخاب شد. در مرحله اول، اطلاعات استنادی به همراه خلاصه مقاله تمام مقالات استخراج شده از پایگاه‌های داده به نرم‌افزار Endnote منتقل شد. سپس عناوین مقالات انتخاب شده بررسی و مقالات بی‌ارتباط حذف شدند. در مرحله دوم با مطالعه مقالات باقی‌مانده، مقالات انتخاب شدند. در مرحله سوم با مطالعه متن مقالات، اطلاعات مورد نیاز مطالعه از مقالات انتخابی استخراج و مورد استفاده قرار گرفت. معیارهای انتخاب

مقالات شامل مطالعاتی بود که از اهداف کار بود یا با استفاده از روش‌های آماری عوامل هورمونی تاثیرگذار بر جمعیت عامل را بررسی کرده بود. تعداد ۴۲۶ مقاله با کلیدواژه‌ها به‌دست آمد که از مجموع مقالات جستجو شده، تعداد ۲۰۲ مقاله مربوط به ترکیب تنظیم‌کننده‌ها با سایر سموم، تعداد ۱۲۱ مقاله مربوط به ترکیبات گیاهی موثر روی حشرات و ۲۳ مقاله موضوعات مولکولی و ژنتیکی و سایر مباحث نامربوط از مطالعه خارج شد. اطلاعات به‌دست آمده از مستندات علمی، شامل ۸۰ مقاله، کتاب دسته‌بندی و ارائه شد. در نهایت مطالب مطابق با اهداف مطالعه دسته‌بندی و در قالب مقاله مروری تنظیم و ارائه شد.

نتایج

تنظیم‌کننده‌های رشد موثر علیه کک‌ها

هورمون‌های طبیعی موجود در بدن حشرات به قدری ناپایدار هستند که نمی‌توانند به عنوان عامل کنترل به کار گرفته شوند، اما با تغییرات ساختمانی در برخی از آن‌ها ترکیباتی جدید و پایدار به وجود آمده‌اند که به عنوان عامل کنترل بسیاری از آفات مورد استفاده قرار می‌گیرند. تنظیم‌کننده‌های رشد حشرات براساس هورمون‌های موجود در بدن حشرات ساخته شده‌اند و انتخابی عمل می‌کنند و فعالیت فیزیولوژیکی خاص بدن حشرات که باعث رشد و نمو طبیعی کک می‌شود را تحت تاثیر قرار می‌دهند و باعث مرگ حشره می‌شوند (۱۱). همچنین در مقایسه با سایر سموم مقاومت به تنظیم‌کننده‌های رشد که از سال ۱۹۹۰ وارد بازار شده‌اند کمتر دیده شده است (۱۴،۱۵). در مجموع مزایای استفاده از تنظیم‌کننده‌ها عبارتند از: (۱) سمیت پایین برای پستانداران، (۲) فعالیت بیولوژیکی بالا علیه کک‌ها، (۳) تاثیر زیست‌محیطی حداقلی، (۴) سهولت کاربرد، (۵) قابلیت استفاده توامان با سایر سموم و (۶) شکستن مقاومت در جمعیت‌های مقاوم کک (۱۶،۱۷،۱۸).

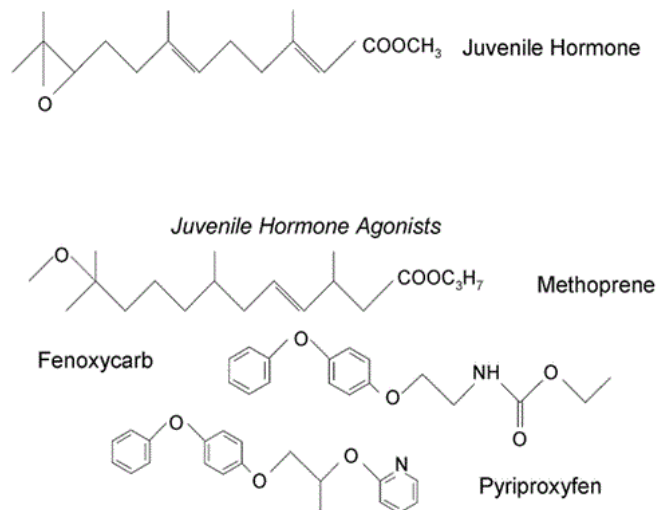
تنظیم‌کننده‌های رشد برای کاهش مصرف سموم در کنترل آفات انباری به ویژه در انبارهای نظامی مورد تاکید قرار گرفته‌اند (۱۱). در بین تنظیم‌کننده‌های رشد سه گروه اصلی که به تولید تجاری رسیده‌اند عبارتند از: آنالوگ‌های هورمون جوانی، آگونیست‌های اکداپستروئید و بازدارنده‌های سنتز کیتین. در بررسی‌ها مشخص شد از این سه گروه آنالوگ‌های هورمون جوانی و بازدارنده‌های سنتز کیتین بیشترین کارایی را علیه کک‌ها داشته‌اند (۱۸). سازمان بهداشت جهانی (WHO) تنظیم‌کننده‌های رشد حشرات را یکی از گروه‌های اصلی در مبارزه با حشرات ناقل بیماری‌های همه‌گیر معرفی کرده است (۱۹).

آنالوگ‌های هورمون جوانی

هورمون جوانی ترکیبی تریپتوئیدی است که از غدد درون ریز اجسام آلاتا ترشح می‌شود و دگرذیسی حشرات را تنظیم می‌کند. فعالیت‌های فیزیولوژیکی متعددی مانند دگرذیسی، تولیدمثل و

نبود (۲۷،۲۸) اگرچه علیه پشه‌ها و سایر دوبالان کارایی داشت (۲۹،۳۰،۳۱). از متوپرن در کنترل آفات انباری نیز استفاده می‌شود و فرمولاسیون آئروسول آن به سبب قدرت نفوذ بالا در انبارها به ویژه انبارهای نظامی توصیه شده است. همچنین می‌توان از متوپرن در صنعت بسته‌بندی استفاده کرد (۱۱). این ترکیب در کنترل کک‌ها نیز موثر واقع شده است (۳۲،۳۳،۳۴). LD₅₀ این ترکیب برای پستانداران ۵۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم است (۳۵). کشف فنوکسی‌کارب (Fenoxycarb) یک مرحله اساسی و مهم در توسعه ترکیبات شبه هورمونی بود چراکه دامنه وسیعی از حشرات را تحت تاثیر قرار داد و از طرفی در برابر نور مقاومت بالایی داشت. این ترکیب روی انواع کنه‌ها، حشرات مکنده، پشه‌ها، سوسری‌ها و البته کک‌ها موثر بود. یکی از اثرات مهم این ترکیب خاصیت تخم‌کشی آن است (۳۶). در ادامه پایروپروکسی‌فن (Pyriproxyfen) وارد بازار شد و تاثیر آن علیه بسیاری از آفات موثر گزارش شد. این ترکیب بر پایه پیریدین است و به نسبت پایدارتر است و به عنوان قوی‌ترین آنالوگ هورمون جوانی در دسترس می‌باشد (۳۷،۳۸،۳۹). LD₅₀ دهانی این ترکیب برای موش‌ها بالای ۵۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم است (۱۴). پایروپروکسی‌فن علیه حشرات بالغ کک سمیت بالایی دارد (۴۰). ساختار پایروپروکسی‌فن به فنوکسی‌کارب نزدیک است اما با متوپرن و هورمون جوانی تفاوت دارد (شکل ۱).

رفتارهای حشرات را تحت کنترل دارد ولی مهمترین وظیفه این هورمون حفظ مرحله جوانی یا لاروی حشرات است. در حشرات بالغ این هورمون وظیفه کنترل دیابوز را بر عهده دارد به طوری که در غیاب این هورمون تخمدان‌ها رشد نکرده و توانایی تولیدمثل را مختل می‌کنند. این هورمون در دوره لاروی کک‌ها در بدن وجود دارد و در یک زمان ویژه قبل از بلوغ میزان این ماده در بدن حشره کم می‌شود و حشره به مرحله بعد وارد می‌شود (دگرذیسی). البته هورمون جوانی در بدن حشرات بالغ نیز وجود دارد و اعمال خاصی از جمله تولیدمثل را تنظیم می‌کند (۲۱،۲۲،۲۰،۱۹). سنتز هورمون جوانی فرایند پیچیده‌ای هست و تولید آن به صرفه نیست اما ترکیبات مشابه و آنالوگ‌های آن تجاری شده‌اند و در کنترل آفات مورد استفاده قرار می‌گیرند. ترکیباتی که ساختار مشابه با هورمون جوانی دارند و یا عمل آن را تقلید می‌کنند باعث اختلال در تعادل هورمونی حشره می‌شوند (۲۳،۲۴،۱۵). این ترکیبات در دگرذیسی اختلال ایجاد می‌کنند چراکه در زمانی که نباید هورمون جوانی وجود داشته باشند حضور دارند (۲۵). از طرفی بسیاری از این ترکیبات باعث تخریب بافت گوارشی و تحریک سیستم ایمنی حشره می‌شوند (۲۶). اولین ترکیب شبه هورمون جوانی که به‌صورت تجاری وارد بازار شد متوپرن (Methoprene) بود. این ترکیب یک هیدروکربن استری زنجیر بلند است که در کنترل آفات کشاورزی چندان موفق



شکل-۱. ساختار شیمیایی هورمون جوانی، متوپرن، پایروپروکسی‌فن و فنوکسی‌کارب

تاثیر آنالوگ‌های هورمون جوانی بر کک‌ها

متوپرن به‌طور عمده مرحله شفیرگی کک را تحت تاثیر قرار می‌دهد در حالی که فنوکسی‌کارب هم مرحله لاروی و هم مرحله شفیرگی کک را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۴۱). غلظت‌های پایین پایروپروکسی‌فن (۰/۰۰۳۳ پی‌پی‌ام) و متوپرن (۰/۰۱۷ پی‌پی‌ام) از رشد و نمو لاروهای کک گربه، کتنوسفالیدس فلیس (*Ctenocephalides felis*) به کک‌های بالغ جلوگیری می‌کنند (۴۲). در مطالعه‌ای تاثیر فرمولاسیون مقاوم به نور متوپرن با

تاثیر ترکیبات شبه هورمونی علیه ناقلین بیماری‌های همه‌گیر در مطالعات زیادی بررسی شده است. در مطالعه‌ای مشخص شد ترکیبات شبه هورمون جوانی مانند پایروپروکسی‌فن درصد کشدگی بالایی علیه پشه *Culex quinquefasciatus* دارند به‌طوری که درصد کشدگی آن از ترکیبات ارگانوفسفره بالاتر بود (۳۰). پشه‌های *Culex* و *Aedes* از جمله جنس‌های ناقل بیماری‌های واگیر هستند. در تحقیقی مشخص شد پایروپروکسی‌فن خاصیت تخم‌کشی بالایی علیه این حشرات دارد (۳۰).

فنوکسی کارب و پایروپروکسی فن در جلوگیری از ظهور حشرات کامل کک کنتوسفالیدس فلیس در خاک مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد تاثیر متوپرن روی کک ها تا ۴۲ روز همانند دو ترکیب دیگر است اما بعد از این مدت تاثیر آن کاهش می یابد اما در مورد دو ترکیب دیگر تاثیر بازدارندگی از ظهور حشرات کامل تا ۶۳ روز باقی می ماند. در این مطالعه مقدار LC₅₀ متوپرن، فنوکسی کارب و پایروپروکسی فن به ترتیب ۰/۶۴۳، ۰/۰۳۱، و ۰/۰۲۸ پی پی ام به دست آمد (۴۳). بررسی میزان تاثیرگذاری متوپرن، فنوکسی کارب و پایروپروکسی فن به صورت آتروسول علیه کنتوسفالیدس فلیس مشخص کرد، فنوکسی کارب و غلظت های بالای پایروپروکسی فن بیش از هشتاد درصد از ظهور حشرات بالغ جلوگیری می کند (۴۴). تیمار لاروهای کک گربه با غلظت های ۰/۱۲۷ تا ۱۲۷۰ نانوگرم بر سانتی مترمربع از متوپرن باعث عدم ظهور حشرات بالغ شد و بیشتر لاروها در سن سوم از بین رفتند اما تحت غلظت ۰/۱۲۷ به شکل بینابین لارو و شفیره درآمدند (۴۵). متوپرن به طور گسترده در قلاذهای حیوانات اهلی برای از بین بردن کک ها استفاده می شود (۴۶). پاشش آنالوگ های هورمون جوانی روی کک کنتوسفالیدس فلیس باعث مرگومیر حشرات بالغ به ویژه ماده ها شد و کاربرد پایروپروکسی فن، تولیدمثل کک ها را تا هفت هفته به طور کامل مختل می کند (۴۷، ۴۸). بررسی کاربرد پایروپروکسی فن علیه جمعیت کک ها نشان داد، کاربرد موضعی غلظت ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم از این ترکیب روی حیوانات ناقل به طور معنی داری جمعیت کک ها را کاهش می دهد (۴۹). Hirano و Kawada (۲۰۱۴) نشان دادند غلظت ۴ میکروگرم بر سانتی متر مربع متوپرن روی فرش برای چندین ماه از رشد و نمو کک ها جلوگیری می کند (۵۰). در مطالعه ای مشخص شد پایروپروکسی فن علیه ناقلین مالاریا خاصیت لاروکشی بالایی دارد و می تواند مورد استفاده قرار گیرد (۶۰).

در بررسی تاثیر پایروپروکسی فن روی اندام های داخلی کک ها مشخص شد این ترکیب باعث شکست و تخریب سلولی در سلول های پوششی می شود. تیمار کک گربه با پایروپروکسی فن به مدت ۸ تا ۱۰ روز انجام و مشخص شد بافت چربی، لوله های مالپیگی، سلول های پوششی معده و غدد بزاقی دچار آسیب می شوند. همچنین بافت تخمدان حشرات بالغ دچار تغییراتی شد و در یافت زرده توسط تخمک ها و سایر فرایندهای فیزیولوژیکی آن ها مختل شده بود. تخم های حاصل از کک ها فاقد هسته و غیرطبیعی بودند. تیمار این ترکیب روی حیوان ناقل کک باعث تولید تخم های غیرزنده از کک ها شد و حشرات بالغ در نهایت از بین رفتند (۵۰). تخریب بافت پوششی معده با تاثیر ترکیبات شبه هورمونی می تواند به سبب ماهیت شیمیایی آن ها باشد (۲۶). لاروهای تیمار شده با آنالوگ های هورمون جوانی قادر به شفیره شدن نبودند در حالی که حشرات کامل به ویژه ماده ها نیز حساسیت نشان دادند (۵۱).

تیمار حیوانات آلوده به کک با فرمولاسیون یک درصد (W/V) از تولید تخم های زنده تا هشت هفته بعد از تیمار جلوگیری کرد (۵۲). کاربرد موضعی متوپرن در غلظت نه درصد (W/V) روی سگ های آلوده به کک کنتوسفالیدس فلیس باعث کاهش ۹۸/۹ درصدی ظهور حشرات بالغ تا یک ماه شد (۵۳). نایلار (Nylar) که فرمولاسیون قابل امولسیون غلیظی از پایروپروکسی فن است در غلظت ۳۲ میلی گرم بر مترمربع تا ۸۰ درصد از رشد و نمو کک ها تا سه هفته جلوگیری کرد (۵۴). در تحقیقی تاثیر نایلار به سه شکل پاشش، پودر و طعمه روی سگ های آلوده به کک اروپسیلا هیرسوتا (*Oropsylla hirsuta*) (ناقل طاعون) بررسی و مشخص شد اسپری و پودر تاثیر معنی داری روی جمعیت کک ها ندارند اما طعمه حاوی این ترکیب به طور معنی داری جمعیت کک ها را روی حیوانات آلوده کاهش می دهد (۵۵). تیمار پایروپروکسی فن روی گربه ها باعث شد تولیدمثل کک ها برای هفت هفته به طور کامل مختل شود (۵۶). تاثیر آنالوگی از هورمون جوانی با نام CGA-255⁷²⁸ نیز نشان داد در غلظت های ۱۰ و ۱۰۰ (ppb) فقط ۷ درصد از تخم ها تفریح شدند و مطالعات بافت شناسی مشخص کرد تخم ها بعد از تشکیل کامل جنین تلف شده اند (۵۷). در مطالعه ای مشخص شد فنوکسی کارب فعالیت جنینی را در تخم های تخم های کک گربه باز می دارد و در تشکیل بلاستودرم اختلال ایجاد می کند. از طرفی مطالعات بافت شناسی نشان داد بافت های جنین دچار آسیب می شوند و غشای سلولی تحلیل می رود و میتوکندری دچار اضمحلال می شود (۵۸). در تحقیقی مشخص شد تیمار هورمون جوانی و آنالوگ های آن باعث می شود انتقال اسپرم در کک های نر بدون وعده خونی انجام گیرد (۵۹). بررسی تاثیر فنوکسی کارب روی گزنوپسیلا کتوپیس نشان داد این ترکیب باعث ضخیم تر شدن کوتیکول لارو سن ۳ و سلول های تولیدمثلی تخمدان چروکیده شده بودند. پلاکین تستیس حشرات بالغ نر ناپدید و سلول های غدد بزاقی به طور جدی آسیب دیده بودند و همچنین سلول های پوششی معده تحلیل رفته بودند و در نهایت این آسیب ها باعث مرگومیر حشرات بالغ می شود (۶۰).

یکی از روش های افزایش تاثیرگذاری آنالوگ های هورمون جوانی ترکیب آن ها با یکدیگر است. آنالوگ های هورمون جوانی در استفاده همزمان تاثیر سینرژیستی دارند به طوری که LC₅₀ متوپرن و پایروپروکسی فن به ترتیب ۰/۳۹ و ۰/۱۹ پی پی ام بود در حالی که LC₅₀ ترکیب آن ها به نسبت یک به یک و پنج به یک به ترتیب ۰/۰۶ و ۰/۰۹ پی پی ام به دست آمد. البته بالا بردن غلظت هر کدام از آن ها از این اثر می کاست به طوری که LC₅₀ نسبت چهل به یک متوپرن به پایروپروکسی فن ۰/۴۲ پی پی ام بود (۱۶).

در مجموع بررسی این مطالعات نشان می دهد آنالوگ های هورمون جوانی کارایی بالایی علیه کک ها دارند و با اختلال در

و مشخص شد این ترکیب تاثیر بالایی دارد و در صورت استفاده کارایی بالایی دارد (۳۰).

تاثیر بازدارنده‌های سنتز کیتین بر کک‌ها

فعالیت سه بازدارنده سنتز کیتین علیه کک گربه بررسی و مشخص شد LC₅₀، آلیستین، دیفلوبنزورون و کایرومازین به ترتیب ۰/۳۶، ۰/۰۹، و ۰/۹۴ پی‌پی‌ام است و با افزایش سن لاروی حساسیت کمتر می‌شود (۶۷). در مطالعه‌ای تاثیر کایرومازین که از پرکاربردترین تنظیم کننده‌های رشد روی دوبالان است، روی کک سگ بررسی و مشخص شد LC₅₀ و LC₉₅ آن به ترتیب ۲/۱۱ و ۴/۳۹ پی‌پی‌ام است (۶۸). در تحقیقی تاثیر دیفلوبنزورون و نووفلومورون علیه کک‌ها طی سال‌های ۲۰۱۶ تا ۲۰۱۸ بررسی شد و مشخص این دو ترکیب در مقایسه با سایر سموم مورد آزمایش مانند آزادیراکتین، دینوتوان، تتراکلرووینفوس و تیمتوکسام سمیت بالاتری علیه کک‌ها دارند (۶۹). تیمار غلظت‌های ۰/۱۲۷ تا ۱۲۷۰ نانوگرم بر سانتی‌متر مربع دیفلوبنزورون در هر سه مرحله لاروی کتنوسفالیدس فلیس باعث مرگ و میر لاروها شد. از طرفی ظهور حشرات کامل تا ۱۵ درصد کاهش یافت (۴۵). کاربرد دیفلوبنزورون روی فرش، رشد و نمو تخم‌های کک گربه را به مدت ۱۲ ماه مختل کرد. تیمار این ترکیب روی خاک نیز نتایج مشابهی داشت (۷۰). کاربرد لوفنورون روی حیوانات ناقل از رشد و نمو تخم و لاروها تا یک ماه مانع کرد (۷۱). کک‌های ماده‌ای که حیوانات تیمار شده با لوفنورون را گزیده بودند تخم‌های نابارور تولید می‌کردند. در مطالعه‌ای تاثیر مصرف خوراکی لوفنورون روی سنجاب‌های آلوده به کک‌های اروپسیلا مونتانا *Oropsylla montana* و هاپلوسیلیوس انومالوس *Hoplopsyllus anomalus* (هر دو از ناقلین عامل طاعون هستند) بررسی و مشخص شد شاخص کک که در ابتدای آزمایش ده بود در فصل اول بعد از دو تیمار به ۱/۳ و در فصل دوم به ۰/۲ رسید. همچنین این مطالعه نشان داد استفاده از این ترکیب صرفه اقتصادی دارد و تا ۹۰ درصد هزینه‌های کنترل را کاهش می‌دهد و در کل باعث کاهش ریسک انتقال بیماری طاعون می‌شود (۷۲). استفاده از لوفنورون علیه لاروهای کتنوسفالیدس فلیس باعث اختلال در سنتز کیتین شد و مرگ کک‌ها را در پی داشت. اگرچه کک‌های بالغ دفعتا از بین نرفتند اما بعد از گذشت شش تا هشت هفته جمعیت کک‌ها کاهش یافت (۱۵). کاربرد غلظت‌های ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ پی‌پی‌ام از لوفنورون تفریح لاروها را به ترتیب به ۶۴، ۱۵ و ۴ درصد رساند. از طرفی تفریح لاروها از تخم‌های گذاشته شده توسط بالغ‌های تیمار شده با غلظت‌های ۰/۰۲۵، ۰/۰۸، و ۰/۱۲۵ پی‌پی‌ام با شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت اما در غلظت‌های بالاتر از ۰/۰۸ لاروها در سن اول از بین رفتند. این مطالعه نشان داد این لاروها در پوست‌اندازی دچار اختلال شده‌اند و تشکیل اندوکوتیکول مختل شده بود. همچنین لاروهایی که توانسته بودند اندوکوتیکول

فرایندهای طبیعی فیزیولوژیک در بدن کک‌ها، باعث کاهش سریع جمعیت و کنترل موفق آن‌ها می‌شوند. این ترکیبات به ویژه پاپروپروکسی فن با توجه به عدم آسیب آن‌ها به محیط زیست و انسان، می‌توانند در محیط نظامی و غیرنظامی مورد استفاده قرار گیرند.

بازدارنده‌های سنتز کیتین

جلد لایه خارجی حشرات و شامل اپیدرم و کوتیکول است. کوتیکول ساختار ویژه بندپایان است و با گسترش خود مسئول موفقیت حشرات به عنوان حیوانات خشکی‌زی است. کوتیکول از ترشحات اپیدرم است و تمام بخش بیرونی بدن و آستر و چین خوردگی‌های اکتودرمی بخش جلو و عقب دستگاه گوارش و تراشه‌ها را پوشش می‌دهد. کوتیکول جلد به دو بخش اصلی تقسیم می‌شود: ناحیهٔ درونی با ضخامت بیش از ۲۰۰ میکرومتر که ویژگی آن داشتن کیتین و توده اصل کوتیکول حلقه است و ناحیهٔ بیرونی باریک با ضخامت ۴-۱ میکرومتر که فاقد کیتین است. کیتین جزء اصلی کوتیکول درونی حشرات است و عموماً ۲۰-۵۰٪ وزن خشک حشره را تشکیل می‌دهد (۶۱).

بازدارنده‌های سنتز کیتین، با اختلال در فرایند سنتز کیتین باعث اختلال در روند پوست اندازی، تشکیل کوتیکول غیرطبیعی و در نهایت باعث مرگ حشره می‌شود (۶۲). از طرفی دیگر این بازدارنده‌ها روی تخم و به دنبال آن روی فراوانی حشره تاثیر می‌گذارد (۶۳). به طور کلی، این ترکیبات بیشتر گوارشی هستند اما تاثیر تماسی نیز گزارش شده است (۶۴). استفاده از ترکیبات بازدارنده کیتین در غذای پستانداران باعث کاهش فراوانی کک‌ها شد (۶۵). دیفلوبنزورون (Diflubenzuron) و کلرفلوزورون (Chlorfluazuron) از اولین ترکیب‌های بازدارنده کیتین محسوب می‌شوند که وارد بازار شدند (۶۶). ترکیباتی مانند کلرفلوزورون سمیت تماسی بیشتری دارند و از ترکیبات قدیمی‌تر دامنه تاثیر فراوان‌تری دارد (۲۷، ۲۸). دیفلوبنزورون قدیمی‌ترین و کارآمدترین ترکیب این گروه است (۶۵). از دیگر ترکیبات این گروه می‌توان به کایرومازین، دی‌سیکلانیل، نووفلومورون و فلوزورون اشاره کرد. اما مهمترین ترکیب بازدارنده سنتز کیتین علیه کک‌ها، لوفنورون (Lufenuron) است. این ترکیب یک بنزوئیل فینیل اوره است و باعث اختلال در سنتز کیتین می‌شود و روی رشد تخم و لاروها موثر است. باوجود مقاومت کک‌ها به بسیاری از سموم شیمیایی اما مقاومت به این سم کمتر گزارش شده است (۱۵). تاثیر ترکیبات بازدارنده سنتز کیتین علیه حشرات ناقل بیماری‌های همه‌گیر مورد بررسی قرار گرفته است. پشه‌ها به سبب توانایی انتقال عوامل بیماری‌زا در بیوتروزیسم و جنگ‌های بیولوژیک مورد توجه هستند. در مطالعه‌ای مشخص شد این ترکیب‌ها سطوح بالایی از تاثیرگذاری علیه پشه *Culex quinquefasciatus* دارند. خاصیت تخم‌کشی دیفلوبنزورون علیه پشه‌های جنس *Culex* و *Aedes* مورد مطالعه قرار گرفت

را تشکیل بدهند، در دور انداختن کوتیکول قبلی یا تولید پروکوتیکول جدید بعد از آپولیز (Apolysis) دچار مشکل بودند (۷۳). مطالعه دیگری نشان داد، تغذیه از لوفنورون به صورت وابسته به دوز باعث افزایش مرگومیر کک های بالغ می شود. در این مطالعه مشخص شد این ترکیب باعث تخریب سلول های اپیدرمی می شود و میزان سیتوپلاسم اپیدرم را کاهش می دهد و اندام های سلولی مانند میتوکندری دچار تخریب می شوند. همچنین سلول های گوارشی معده با تیمار این ترکیب تغییر شکل می دهند (۷۴). استفاده از فرمولاسیون تزریقی لوفنورون روی گربه های آلوده به کک نشان داد این فرمولاسیون جایگزین مناسبی برای قرص های خوراکی است چرا که در غلظت های ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش ۹۰ درصدی جمعیت کک ها تا شش ماه می شود (۷۵). از طرفی تغذیه کک گربه از رژیم خونی حاوی غلظت ۰/۰۸ پی پی ام از لوفنورون با شاهد تفاوت معنی داری نداشت اما با افزایش غلظت از ۰/۱۲۵ تا ۱ پی پی ام تفریح تخم به ۶۴٪ و ۲٪ کاهش یافت. مطالعات میکروسکوپی نشان داد سلول های اپیدرمی، کوریون و غشای ویتلین تحت تاثیر تیمار لوفنورون قرار گرفته اند و لاروها بیشتر دو کوتیکول جداگانه تشکیل داده اند (۷۶). در آزمایشی تاثیر لوفنورون به صورت خوراکی (سوسپانسیون ۷ درصد) روی گربه های آلوده به کک گربه مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد این ترکیب در تمام غلظت های مورد آزمایش (۱۵، ۳۰ و ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به مدت ۱۱ روز به طور صددرصدی تاثیر بازدارندگی داشت. در روز انتهایی آزمایش یعنی روز ۳۲ تاثیرگذاری دوزها به ترتیب ۹۵/۲٪، ۹۸/۲٪ و ۹۹/۶٪ بود. این در حالی بود که عوارض جانبی روی حیوانات مورد آزمایش مشاهده نشد (۷۷). فلوزورون و لوفنورون در کنترل کک های موش های وحشی موثر بود و در کنترل طاعون در کالیفرنیا مثبت ارزیابی شد (۷۸). در مطالعه ای در مصر تاثیر خوراکی لوفنورون روی سگ و گربه برای کنترل کتنوسفالیدس فلیس مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص شد که جمعیت کک ها بسیار پایین آمد و تا پایان آزمایش (۹۱ روز) جمعیت پایین باقی ماند و از رشد و نمو نسل جدید جلوگیری شد (۷۹). سایر ترکیبات این گروه اگرچه علیه آفات مانده دابلان، موریانه ها و آفات کشاورزی مورد استفاده قرار می گیرند اما به صورت میدانی علیه کک ها استفاده نشده اند. در تحقیقی تاثیر چند ترکیب شبه هورمونی مانند کلروفلوزورون، کایرومازین، دایسیکلانیل، و پروکسن در مقایسه با لوفنورون مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد LC₅₀ این ترکیبات علیه کک ها به ترتیب، ۰/۱۹، ۲/۶۶، ۰/۰۴، ۱۰/۹۷ پی پی ام به دست آمد در حالی که این مقدار در لوفنورون ۰/۲۰ پی پی ام بود. نتایج این مطالعه نشان داد دایسیکلانیل و کلروفلوزورون می توانند در کنترل کک ها موثر باشند (۸۰).

ترکیبات این گروه علیه سایر حشرات مهم از نظر بهداشتی توصیه می شوند و به سبب نحوه تاثیر منحصر به فردشان خطری برای انسان، حیوانات و محیط زیست ندارند. از این رو می توان از این ترکیبات در هنگام طغیان کک ها به دلیل نظامی یا غیر نظامی بهره گرفت. لوفنورون نسبت به سایر ترکیبات این گروه کارایی بالاتری دارد و می تواند در محیط های آلوده مورد استفاده قرار گیرد.

نتیجه گیری

دلایلی مانند تولید ارزان، خودتکثیری، نیاز نسبی به علم و مهارت، تاثیرگذاری وسیع، عدم تشخیص سریع و راحت، قابلیت مخفی نگه داشته شدن باعث شده عوامل بیوتوروسم همواره مورد توجه تروریست ها باشد (۸۱). پیچیدگی یک تهدید زیستی بالقوه مستلزم توجه به جنبه های مختلف است. طبقه بندی گسترده این جنبه ها شامل ارزیابی خطر و نظارت، مدیریت خطر متشکل از آمادگی، پیشگیری و درمان و پاکسازی آلودگی است (۸۲). به دنبال افزایش استفاده از این عوامل طی دو دهه گذشته، افزایش تقاضا برای ارزیابی خطر و نظارت افزایش یافته است. علاوه بر ارزیابی خطر و نظارت به حمله احتمالی بیوتوروسم در آینده، آمادگی همچنان یک هدف اصلی در حوزه پدافند غیرعامل زیستی است (۸۲). آمادگی برای مقابله با جنگ های بیولوژیک باید بر پایه اصول علمی باشد. اقدامات ایمنی بایستی به گونه ای باشد که خطر عامل به کار رفته کاهش یابد و همزمان خود اقدامات باید ایمن و برای انسان و محیط زیست بی ضرر باشند. تنظیم کننده های رشد نسبت به حشره کش های معمول برای موجودات غیرهدف مانند بی مهرگان، ماهی ها، پرندگان، سایر حیوانات وحشی و اهلی و البته انسان، ایمن و بی خطر هستند. تنظیم کننده های رشد حشرات علاوه بر اختصاصی بودن علیه حشرات، ماندگاری بالاتری در محیط نسبت به سایر سموم ایمن دارند. این ترکیبات می توانند جمعیت کک ها را سرکوب کنند و از مصرف مداوم و سموم شیمیایی جلوگیری کنند. همچنین این ترکیبات بروز مقاومت در جمعیت کک ها را مختل می کنند. در صورت استفاده از کک ها در جنگ های بیولوژیک، تنظیم کننده های رشد می توانند، بدون آسیب به نیروهای خودی، بقا و تولیدمثل کک ها را مختل و جمعیت کک را در زمان کوتاهی کنترل کنند. بررسی مطالعات نشان داد از بین ترکیبات شبه هورمونی، ترکیبات پیروپروکسی فن و لوفنورون کارایی بالایی علیه مراحل مختلف کک ها دارند و می توانند هنگام بروز آلودگی در پی جنگ های بیولوژیک بدون آسیب به نیروهای خودی باعث کاهش جمعیت و نابودی کک ها شوند. از این رو می توان این ترکیبات را به ستاد بحران و سازمان های پدافند زیستی و پدافند غیرعامل و مرکز کنترل آفات کشور توصیه کرد.

تشکر و قدردانی: این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی دانشگاه بقیه‌الله (عج)، مرکز تحقیقات بهداشت نظامی با کد طرح ۹۱۰۰۳۳۱۸ و کد اخلاق IR.BMSU.REC.1397.135 است. از مرکز تحقیقات بهداشت نظامی که امکان دسترسی و جستجوی منابع این مطالعه را فراهم کرد، قدردانی می‌شود.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

- Mehrabi Tavana AJ. 46 health tips in preventing the dangers of using biological agents in microbial attacks. *Journal of Military Medicine*. 2001;3(3):113-7. [In Persian]
- Khoobdel M, Dehghan O, Bakhshi H, Moradi M. Control and management of vector-borne diseases in disaster conditions. *Journal of Military Medicine*. 2020;22(8):778-98. [In Persian] doi:10.30491/JMM.22.8.778
- Kaufman PE. *Medical and Veterinary Entomology*. Florida Entomologist. 2019;102(3):666. doi:10.1653/024.102.0321
- Eldridge BF, Edman JD, editors. *Medical entomology: a textbook on public health and veterinary problems caused by arthropods*. Springer Science & Business Media; 2012. doi:10.1007/978-94-007-1009-2
- Chomel BB, Boulouis HJ, Maruyama S, Breitschwerdt EB. *Bartonella spp. in pets and effect on human health*. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(3):389-94. doi:10.3201/eid1203.050931
- Reeves WK, Rogers TE, Durden LA, Dasch GA. Association of *Bartonella* with the fleas (Siphonaptera) of rodents and bats using molecular techniques. *Journal of Vector Ecology*. 2007;32(1):118-22. doi:10.3376/1081-1710
- Taj shariffar S. Dealing with the plague as a biological weapon. *Journal of the School of Army Nursing*. 2011;18:6-12. [In Persian]
- Koblentz G. Pathogens as weapons: the international security implications of biological warfare. *International Security*. 2004;28(3):84-122. doi:10.1162/016228803773100084
- Lewis RE. Résumé of the Siphonaptera (Insecta) of the world. *Journal of Medical Entomology*. 1998;35(4):377-89. doi:10.1093/jmedent/35.4.377
- Medvedev SG, Kotti BK. Host associations and origin in the formation of the Caucasian fauna of fleas (Siphonaptera). *Entomological Review*. 2013;93(3):293-308. doi:10.1134/S0013873813030032
- Pourian H, Khoobdel M, Alizadeh M. Stored-grains pests and their control with emphasis on military food warehouses in Iran: a review. *Journal*

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- پیشگیری از تجمع و تکثیر کک‌های ناقل عوامل بیماری‌زا در داخل و خارج از اماکن مسکونی و استراحت‌گاه‌ها با ترکیبات شبه هورمونی نظیر پایروپروکسی فن و لوفنورون.
- ترکیبات جدید حشره‌کش مانند پایروپروکسی فن و لوفنورون با کارایی بالا علیه حشرات و با کمترین آسیب به محیط زیست و انسان در برنامه‌های پدافند غیرعامل و سایر ارگان‌های مربوط مورد توجه قرار گیرند.
- دور ساختن و کنترل کک‌ها در بدن حیوانات حیوانات اهلی و وحشی با استفاده از ترکیبات شبه هورمونی.
- تشکیل کمیته یا زیر کمیته تخصصی حشره‌شناسی پزشکی و کنترل ناقلین در ارگان‌های پدافندی و سازمان مدیریت بحران کشور پیشنهاد می‌شود.

- of *Military Medicine*. 2019;21(4):313-24. [In Persian]
- Khoobdel M, Shayeghi M, Alamdar K, Piazak N, Bazrafkan S. Diversity and relative abundance of medically important fleas in the rural areas of Kohgiluyeh-and-Boyerahmad, Iran. *Journal of School of Public Health & Institute of Public Health Research*. 2012;9(3):1-10. doi:10.1016/S2222-1808(14)60321-2
- Maleki-Ravasan N, Solhjoui-Fard S, Beaucournu JC, Laudisoit A, Mostafavi E. The fleas (Siphonaptera) in Iran: diversity, host range, and medical importance. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2017;11(1):e0005260. doi:10.1371/journal.pntd.0005260
- Rust MK. Insecticide resistance in fleas. *Insects*. 2016;7(1):10. doi:10.3390/insects7010010
- Rust MK. The biology and ecology of cat fleas and advancements in their pest management: a review. *Insects*. 2017;8(4):118. doi:10.3390/insects8040118
- Rust MK, Lance W, Hemsarth H. Synergism of the IGRs methoprene and pyriproxyfen against larval cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2016;53(3):629-33. doi:10.1093/jme/tjw010
- Blagburn BL, Dryden MW. Biology, treatment, and control of flea and tick infestations. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2009;39(6):1173-200. doi:10.1016/j.cvsm.2009.07.001
- Subramanyam B, Hagstrum DW, editors. *Alternatives to pesticides in stored-product IPM*. Springer Science & Business Media; 2012. doi:10-1007/978-1-4615-4353-4
- Goodman WG, Cusson ML. The juvenile hormones. In *Insect endocrinology* 2012:310-65. Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-384749-2.10008-1
- Sláma K. Insect hormones: more than 50-years after the discovery of insect juvenile hormone analogues (JHA, juvenoids). *Terrestrial Arthropod Reviews*. 2013;6(4):257-333. doi:10.1163/18749836-06041073
- Pener MP, Simpson SJ. Locust phase polyphenism:

- an update. *Advances in Insect Physiology*. 2009;36:1-272. doi:10.1016/S0065-2806(08)36001-9
22. Shayegan D, Sendi JJ, Sahragard A, Zibae A. Immunological and antioxidant responses of larval *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) to gibberellic acid in the diet. *Invertebrate Survival Journal*. 2019;48-59. doi:10.25431/1824-307X/isj.v0i0.48-59
23. Cossi PF, Herbert LT, Yusseppone MS, Pérez AF, Kristoff G. Toxicity evaluation of the active ingredient acetamiprid and a commercial formulation (Assail® 70) on the non-target gastropod *Biomphalaria straminea* (Mollusca: Planorbidae). *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;192:110248. doi:10.1016/j.ecoenv.2020.110248
24. Shayegan D, Sendi JJ, Sahragard A, Zibae A. Influence of gibberellic acid on life table parameters of *Helicoverpa armigera* Hübner (Lepidoptera: Noctuidae) in laboratory conditions. *International Journal of Tropical Insect Science*. 2019;39(3):195-202. doi:10.1007/s42690-019-00004-x
25. Slama K. A new look at the nature of insect juvenile hormone with particular reference to studies carried out in the Czech Republic. *EJE*. 2015;112(4):567-90. doi:10.14411/eje.2015.073
26. Shayegan D, Jalali Sendi J, Sahragard A, Zibae A. Antifeedant and cytotoxic activity of gibberellic acid against *Helicoverpa armigera* (Hübner) (Lepidoptera: Noctuidae). *Physiological Entomology*. 2019;44(2):169-76. doi:10.1111/phen.12287
27. Henrick CA. Methoprene. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 2007;23(sp2):225-39. doi:10.2987/8756-971X(2007)23[225:M]2.0.CO;2
28. Siddall JB. Insect growth regulators and insect control: a critical appraisal. *Environmental Health Perspectives*. 1976;14:119-26. doi:10.1289/ehp.7614119
29. Mascari TM, Clark J, Gordon S, Mitchell MA, Rowton ED, Stout R, et al. Oral treatment of rodents with insecticides for control of sand flies (Diptera: Psychodidae) and the fluorescent tracer technique (FTT) as a tool to evaluate potential sand fly control methods. *Journal of Vector Ecology*. 2011;36:S132-7. doi:10.1111/j.1948-7134.2011.00122.x
30. Suman DS, Wang Y, Bilgrami AL, Gaugler R. Ovicidal activity of three insect growth regulators against *Aedes* and *Culex* mosquitoes. *Acta Tropica*. 2013;128(1):103-9. doi:10.1016/j.actatropica.2013.06.025
31. Erler F, Polat E, Demir H, Catal M, Tuna G. Control of mushroom sciarid fly *Lycoriella ingenua* populations with insect growth regulators applied by soil drench. *Journal of Economic Entomology*. 2011;104(3):839-44. doi:10.1603/EC10292
32. Moser BA, Koehler PG, Patterson RS. Effect of methoprene and diflubenzuron on larval development of the cat flea (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Economic Entomology*. 1992;85(1):112-6. doi:10.1093/jee/85.1.112
33. Chamberlain WF, Maciejewska J, Matter JJ. Response of the larvae and pupae of the oriental rat flea (Siphonaptera: Pulicidae) to chemicals of different chemical types. *Journal of Economic Entomology*. 1988;81(5):1420-5. doi:10.1093/jee/81.5.1420
34. Henrick CA. Methoprene. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 2007;23(sp2):225-39. doi:10.2987/8756-971X(2007)23[225:M]2.0.CO;2
35. Lawler SP. Environmental safety review of methoprene and bacterially-derived pesticides commonly used for sustained mosquito control. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2017;139:335-43. doi:10.1016/j.ecoenv.2016.12.038
36. Charmillot PJ, Pasquier D, Salamin C, Ter-Hovannesyian A. Ovicidal and larvicidal effectiveness of insecticides applied by dipping apples on the small fruit tortrix *Grapholita lobarzewskii*. *Pest Management Science: Formerly Pesticide Science*. 2007;63(7):677-81. doi:10.1002/ps.1373
37. Sullivan JJ, Goh KS. Environmental fate and properties of pyriproxyfen. *Journal of Pesticide Science*. 2008;33(4):339-50. doi:10.1584/jpestics.R08-02
38. Dhadialla TS, Retnakaran A, Smagghe G. Insect growth-and development-disrupting insecticides. In *Insect development: morphogenesis, molting and metamorphosis*. 2009:679-740. Academic Press. doi:10.1584/jpestics.R08-02
39. Bensebaa F, Kilani-Morakchi S, Aribi N, Soltani N. Evaluation of pyriproxyfen, a juvenile hormone analog, on *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae): Insecticidal activity, ecdysteroid contents and cuticle formation. *European Journal of Entomology*. 2015;112(4):625-31. doi:10.14411/eje.2015.084
40. Meola RW, Dean SR, Bhaskaran G. Effects of juvenile hormone on eggs and adults of the cat flea (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2001;38(1):85-92. doi:10.1603/0022-2585-38.1.85
41. El-Gazzar LM, Koehler PG, Patterson RS, Milio J. Insect growth regulators: mode of action on the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*. 1986;23(6):651-4. doi:10.1093/jmedent/23.6.651
42. Kobayashi Y, Ono Y, Yoshioka Y, Okano T. Effect of juvenile hormone analogues, pyriproxyfen and methoprene, against the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Bouche). *Japanese Journal of Sanitary Zoology*. 1994;45:245-51. doi:10.7601/mez.45.245
43. Rajapakse CN, Meola R, Readio J. Comparative evaluation of juvenoids for control of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) in topsoil. *Journal of Medical Entomology*. 2002;39(6):889-94. doi:10.1603/0022-2585-39.6.889
44. Hinkle NC, Koehler PG, Patterson RS. Residual effectiveness of insect growth regulators applied to carpet for control of cat flea (Siphonaptera: Pulicidae) larvae. *Journal of Economic Entomology*. 1995;88(4):903-6. doi:10.1093/jee/88.4.903
45. Moser BA, Koehler PG, Patterson RS. Effect of methoprene and diflubenzuron on larval development of the cat flea (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Economic Entomology*. 1992;85(1):112-6. doi:10.1093/jee/85.1.112
46. Dryden MW, Smith V, Davis WL, Settje T,

- Hostetler J. Evaluation and comparison of a flumethrin-imidacloprid collar and repeated monthly treatments of fipronil(s)-methoprene to control flea, *Ctenocephalides f. felis*, infestations on cats for eight months. *Parasites & Vectors*. 2016;9(1):1-6. doi:10.1186/s13071-016-1575-5
47. Miller RJ, Broce AB, Dryden MW, Hopkins T. Susceptibility to insect growth regulators and cuticle deposition of the cat flea (*Siphonaptera: Pulicidae*) as a function of age. *Journal of Medical Entomology*. 1999;36(6):780-7. doi:10.1093/jmedent/36.6.780
48. Jacobs DE, Hutchinson MJ, Krieger KJ, Bardt D. A novel approach to flea control on cats, using pyriproxyfen. *Veterinary Record*. 1996;139(23):559-61. doi:10.1136/vr.139.23.559
49. Maynard L, Houffschmitt P, Lebreux B. Field efficacy of a 10 per cent pyriproxyfen spot-on for the prevention of flea infestations on cats. *Journal of Small Animal Practice*. 2001;42(10):491-4. doi:10.1111/j.1748-5827.2001.tb02454.x
50. Kawada H, Hirano M. Insecticidal effects of the insect growth regulators methoprene and pyriproxyfen on the cat flea (*Siphonaptera: Pulicidae*). *Journal of Medical Entomology*. 2014;33(5):819-22. doi:10.1093/jmedent/33.5.819
51. Miller RJ, Broce AB, Dryden MW, Hopkins T. Susceptibility to insect growth regulators and cuticle deposition of the cat flea (*Siphonaptera: Pulicidae*) as a function of age. *Journal of Medical Entomology*. 1999;36(6):780-7. doi:10.1093/jmedent/36.6.780
52. Stanneck D, Larsen KS, Mencke N. Pyriproxyfen concentration in the coat of cats and dogs after topical treatment with a 1.0% w/v spot-on formulation. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;26(3):233-5. doi:10.1046/j.1365-2885.2003.00467.x
53. Young DR, Jeannin PC, Boeckh A. Efficacy of fipronil(S)-methoprene combination spot-on for dogs against shed eggs, emerging and existing adult cat fleas (*Ctenocephalides felis*, Bouche). *Veterinary Parasitology*. 2004;125:397-407. doi:10.1016/j.vetpar.2004.07.021
54. Palma KG, Meola RW. Field evaluation of Nylar for control of cat fleas (*Siphonaptera: Pulicidae*) in home yards. *Journal of Medical Entomology*. 1990;27(6):1045-9. doi:10.1093/jmedent/27.6.1045
55. Karhu R, Anderson S. Effects of pyriproxyfen spray, powder, and oral bait treatments on the relative abundance of fleas (*Siphonaptera: Ceratophyllidae*) in black-tailed prairie dog (*Rodentia: Sciuridae*) towns. *Journal of Medical Entomology*. 2000;37(6):864-71. doi:10.1603/0022-2585-37.6.864
56. Jacobs DE, Hutchinson MJ, Krieger KJ, Bardt D. A novel approach to flea control on cats, using pyriproxyfen. *Veterinary Record*. 1996;139(23):559-61. doi:10.1136/vr.139.23.559
57. Rasa CG, Meola RW, Schenker R. Effects of a new insect growth regulator, CGA-255' 728, on the different stages of the cat flea (*Siphonaptera: Pulicidae*). *Journal of Medical Entomology*. 2000;37(1):141-5. doi:10.1603/0022-2585-37.1.141
58. Marchiondo AA, Riner JL, Sonenshine DE, Rowe KF, Slusser JH. Ovicidal and larvicidal modes of action of fenoxycarb against the cat flea (*Siphonaptera: Pulicidae*). *Journal of Medical Entomology*. 1990;27(5):913-21. doi:10.1093/jmedent/27.5.913
59. Dean SR, Meola RW. Effect of juvenile hormone and juvenile hormone mimics on sperm transfer from the testes of the male cat flea (*Siphonaptera: Pulicidae*). *Journal of Medical Entomology*. 1997;34(4):485-8. doi:10.1093/jmedent/34.4.485
60. Abai MR, Vatandoost H, Parvin A, Bojd AA, Raeisi A. Malaria control activities in Iran and novel evaluation of pyriproxyfen as an insect growth regulator (IGR) against malaria vectors in a malarious area. *Journal of Entomology and Zoology Studies*. 2019;7(4):27-31.
61. Filshie BK. Fine structure of the cuticle of insects and other arthropods. In *Insect ultrastructure 1982* (pp. 281-312). Springer, Boston, MA. doi:10.1007/978-1-14615-7266-4-10
62. Cossi PF, Herbert LT, Yusseppone MS, Pérez AF, Kristoff G. Toxicity evaluation of the active ingredient acetamiprid and a commercial formulation (Assail® 70) on the non-target gastropod *Biomphalaria straminea* (*Mollusca: Planorbidae*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;192:110248. doi:10.1016/j.ecoenv.2020.110248
63. Acheuk F, Cusson M, Doumandji-Mitiche B. Effects of a methanolic extract of the plant *Haplophyllum tuberculatum* and of teflubenzuron on female reproduction in the migratory locust, *Locusta migratoria* (*Orthoptera: Oedipodinae*). *Journal of Insect Physiology*. 2012;58(3):335-41. doi:10.1016/j.jinsphys.2011.12.004
64. V Joseph S. Ingestion of novaluron elicits transovarial activity in *Stephanitis pyrioides* (*Hemiptera: Tingidae*). *Insects*. 2020;11(4):216. doi:10.3390/insects11040216
65. Pener MP, Dhadialla TS. An overview of insect growth disruptors; applied aspects. *Advances in Insect Physiology*. 2012;43:1-62. doi:10.1016/B978-0-12-391500-9.00001-2
66. Sun R, Liu C, Zhang H, Wang Q. Benzoylurea chitin synthesis inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015;63(31):6847-65. doi:10.1021/acs.jafc.5b02460
67. El-Gazzar LM, Patterson RS, Koehler PG. Activity of chitin synthesis inhibitors on the cat flea, *Ctenocephalides felis* Bouche. *Journal of Agricultural Entomology*. 1988;5(2):117-20.
68. Friedel T. Cyromazine inhibits larval development of the dog flea, *Ctenocephalides canis* (*Siphonaptera: Pulicidae*). *Journal of Economic Entomology*. 1986;79(3):697-9. doi:10.1093/jee/79.3.697
69. Rust MK, Hemsarh WL. Intrinsic Activity of IGRs and Insecticides Against Cat Fleas, 2016–2018. *Arthropod Management Tests*. 2020;45(1):tsz095. doi:10.1093/amt/tsz095
70. Henderson G, Foil LD. Efficacy of diflubenzuron in simulated household and yard conditions against the cat flea *Ctenocephalides felis*

- (Bouche)(Siphonoptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*. 1993;30(3):619-21. doi:10.1093/jmedent/30.3.619
71. Krämer F, Mencke N. Flea biology and control: the biology of the cat flea control and prevention with imidacloprid in small animals. Springer Science & Business Media; 2012. doi:10.1007/978-3-642-56609-7
72. Davis RM. Use of orally administered chitin inhibitor (lufenuron) to control flea vectors of plague on ground squirrels in California. *Journal of Medical Entomology*. 1999;36(5):562-7. doi:10.1093/jmedent/36.5.562
73. Dean SR, Meola RW, Meola SM, Sittertz-Bhatkar H, Schenker R. Mode of action of lufenuron on larval cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*. 1998;35(5):720-4. doi:10.1093/jmedent/35.5.720
74. Dean SR, Meola RW, Meola SM, Sittertz-Bhatkar H, Schenker R. Mode of action of lufenuron in adult *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*. 1999;36(4):486-92. doi:10.1093/jmedent/36.4.486
75. Blagburn BL, Dryden MW. Biology, treatment, and control of flea and tick infestations. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2009;39(6):1173-200. doi:10.1016/j.cvsm.2009.07.001
76. Meola RW, Dean SR, Meola SM, Sittertz-Bhatkar H, Schenker R. Effect of lufenuron on chorionic and cuticular structure of unhatched larval *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*. 1999;36(1):92-100. doi:10.1093/jmedent/36.1.92
77. Hovda LR, Hooser SB. Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2002;32(2):455-67. doi:10.1016/S0195-5616(01)00013-4
78. Davis RM, Cleugh E, Smith RT, Fritz CL. Use of a chitin synthesis inhibitor to control fleas on wild rodents important in the maintenance of plague, *Yersinia pestis*, in California. *Journal of Vector Ecology*. 2008;33(2):278-84. doi:10.3376/1081-1710-33.2.278
79. Fahmy MM, El-Dien NME. Control of *Ctenocephalides felis* on dogs and cats using the insect growth regulator (or chitin synthesis inhibitor) lufenuron Program®, in Egypt. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2002;32(1):99-108. doi:10.3390/insects8040118
80. Rust MK, Hemsarh WL. Intrinsic activity of IGRs against larval cat fleas. *Journal of Medical Entomology*. 2017;54(2):418-21. doi:10.1093/jme/tjw201
81. Shah Hosseini MH. Bioterrorism is the specter of biological warfare. *Journal of Military Medicine*. 2002;3(4):201-9. [In Persian]
82. Jalali Farahani A, Hosseini Zijoud SR. Management of biological threats and bioterrorism in massive human gathering. *Journal of Military Medicine*. 2019;21(5):425-6. [In Persian]