

Effect of Oral and Intramuscular Administration of Ivermectin in Guinea Pigs on Survival of Blood-feeding *Anopheles stephensi* under Insectary Conditions

Nima Danaei¹,
Seyed Hassan Moosa-Kazemi²,
Mohammad Mehdi Sedaghat³,
Hamid Reza Basseri³,
Safdar Masoumi⁴

¹ MSc Student in Medical Entomology and Vector Control, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Associate Professor, Department of Medical Entomology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Professor, Department of Medical Entomology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ MSc Student in Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received June 13, 2019 ; Accepted July 19, 2020)

Abstract

Background and purpose: Insecticide resistance in mosquitoes particularly *Anopheles stephensi* may lead to reemergence of malaria epidemics. This study aimed to investigate the effect of oral and intramuscular administration of ivermectin on guinea pigs exposed to *Anopheles stephensi* mosquitoes, the main malaria vector.

Materials and methods: The effect of ivermectin was studied in oral and intramuscular administrations (treatment groups), and untreated (control group), on guinea pigs exposed to 750 *Anopheles stephensi* mosquitoes. The experiments were done at larval, hatching eggs and pregnancy stages in insectary condition at the School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, 2018.

Results: After 24-hours of blood feeding, the mortality rates of *An. stephensi* were 74.19% and 66.4% in animals with intramuscular and oral administration of ivermectin, respectively, which were significantly different with that of the control group (2.80%) ($P < 0.001$). The rates of infertility in two experimental groups were 63.63% and 45.23%, respectively and in control group it was 19.42% ($P < 0.001$). Infertility was found to be significantly different between the experimental groups and the control group ($P < 0.001$).

Conclusion: According to this study, ivermectin was effective in decreasing the survival of *Anopheles stephensi*. therefore, it is suggested to be evaluated in field conditions.

Keywords: Ivermectin, *Anopheles stephensi*, Malaria, Iran

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (189): 14-23 (Persian).

* Corresponding Author: Seyed Hassan Moosa-Kazemi - School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: moosakazemi@tums.ac.ir)

تاثیر ایورمکتین خورنده شده و تزریقی به خوکیچه هندی بر بقا، آنوفل استغفنی خون خواری کرده از آن‌ها در شرایط انسکتاریوم

نیما دانایی¹سید حسن موسی کاظمی²محمد مهدی صداقت³حمید رضا باصری³صفدر معصومی⁴

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به مقاوم شدن پشه‌ها به حشره کش و امکان اپیدمی دوباره مالاریا، هدف از این مطالعه بررسی تاثیر داروی ایورمکتین خورنده شده و تزریقی به خوکیچه هندی بر روی پشه آنوفل استغفنی خونخواری کرده از آن‌ها در شرایط انسکتاریوم در سال 1397 می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تاثیر ایورمکتین در حالت خوراکی، تزریقی بعنوان گروه تیمار و عدم استعمال دارو بعنوان گروه شاهد در مرحله ی لاروی، تفریح تخم‌ها و میزان بارداری بر روی 750 پشه ماده آنوفل استغفنی خون خورده از خوکیچه هندی تیمار شده با ایورمکتین در این یک مطالعه کاربردی در شرایط انسکتاریوم دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال 1397 صورت گرفت.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که پس از 24 ساعت خون‌خواری، میزان مرگ و میر پشه‌های آنوفل استغفنی در گروه تزریقی، گروه خوراکی و شاهد به ترتیب 74/19 درصد، 66/40 درصد و 2/80 درصد بوده که با گروه شاهد اختلاف معنادار داشتند ($P < 0/001$). میزان ناباروری در گروه تزریقی، خوراکی و شاهد نیز به ترتیب 63/63 درصد، 45/23 درصد و 19/42 درصد بوده که با گروه شاهد اختلاف معنادار دارد ($P < 0/001$). به علاوه، میزان تخم‌های تفریح نشده در گروه تزریقی، خوراکی و شاهد اختلاف معنی‌دار دارد ($P > 0/001$).

استنتاج: بر طبق نتایج، ایورمکتین روی کاهش بقای پشه آنوفل استغفنی در شرایط انسکتاریوم موثر بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود که در شرایط فیلد، مورد ارزیابی قرار گیرد.

واژه های کلیدی: ایورمکتین، آنوفل استغفنی، مالاریا، ایران

مقدمه

مالاریا از مهم‌ترین بیماری‌های عفونی است که سلامت جمعیت بسیاری را در جهان تهدید می‌کند این بیماری در ایران دارای ناقلین مختلفی مانند آنوفل سوپربیکتوس¹، آنوفل ماکولی‌پنیس²، آنوفل ساکاریوی³

1 *Anopheles superpictus*
2 *Anopheles maculipennis*
3 *Anopheles sacharovi*

E-mail: moosakazemi@tums.ac.ir

مؤلف مسئول: سید حسن موسی کاظمی - تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت

1. دانشجوی کارشناسی ارشد حشره شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

2. دانشیار، گروه حشره شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

3. استاد، گروه حشره شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

4. دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

© تاریخ دریافت: 1398/4/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/4/24 تاریخ تصویب: 1399/4/29

آنوفل کولیسیفازیس¹، آنوفل استفنسی²، آنوفل فلوویاتیلیس³ و آنوفل دتالی⁴ می باشد. از ناقلین اصلی مالاریا در جهان و به خصوص ایران، آنوفل استفنسی می باشد. این گونه دارای پراکندگی گسترده ای در جنوب غرب آسیا و غرب هند می باشد (1) و همچنین در کشورهای هم چون افغانستان، بحرین، بنگلادش، چین، مصر، هند، ایران، عراق، کویت، عمان، پاکستان، قطر، امارات متحده عربی، یمن، عربستان سعودی، تایلند، جیبوتی و اتیوپی انتشار این گونه گزارش شده است. آنوفل استفنسی در مناطق جنوبی ایران شامل خلیج فارس و سواحل دریای عمان، از آبادان تا بندرعباس و چابهار (2،3) و همچنین استان های لرستان (4)، سیستان و بلوچستان (5)، خوزستان، هرمزگان، فارس، کرمان، ایلام، بوشهر، خراسان جنوبی (6) و هرمزگان (7) مشاهده شده است. محل زندگی این پشه غالباً آب و هوای گرم و مرطوب و آب های راکد می باشد (8).

مطالعه ای در سال 1387، در چابهار در جنوب استان سیستان و بلوچستان در خصوص بررسی وضعیت بیماری مالاریا و سنجش حساسیت ناقلین منطقه نسبت به حشره کش ها انجام گردید و نتایجی که به دست آمد حاکی از پیش رفتن این ناقل به سمت مقاومت (تحمل) در مقابل سموم ددت، مالتیون، پروپوکسور و حساسیت آن نسبت به دلتامترین، لمبدا سی هالوترین و سی فلوترین بود (9). در نتیجه شناخت مورفولوژی و نحوه زندگی و نحوه مبارزه با این گونه، جهت جلوگیری از اثرات مضر بهداشتی آن یک الزام بهداشتی می باشد. انگل مالاریا بعد از خون خواری، وارد بدن پشه ماده آنوفل شده و در هنگام خون خواری این پشه از میزبان، وارد سیستم گردش خون انسان شده و بعد از حمله به گلبول های قرمز، علائم بیماری شامل تب، لرز و بی قراری ظاهر می شود (10). حدود 30 الی 40 درصد مبتلایان به مالاریا در دنیا طی سال های اخیر فوت نموده اند (11). برای

جلوگیری از اپیدمی شدن بیماری مالاریا با این پشه از روش سم پاشی یا از بین بردن مکان های زاد و ولد استفاده می شود (12). از آنجایی که سمپاشی اماکن بر روی حشره ای بالغ موثر بوده اما بر روی مرحله لارو و تخم گذار تأثیر کمتری دارد، بنابراین کنترل این ناقلین همیشه یک چالش بهداشتی بوده است (12). اما در سال های اخیر با پیدا شدن درمان های نوین و داروهای متنوع شامل کلروکین و سولفادوکسین - پریمتامین، عارضه ناشی از این بیماری کاهش یافته است (13). ایورمکتین می تواند از داروهای موثر در مبارزه با پشه آنوفل باشد که بر مراحل مختلف رشد این گونه تأثیر می گذارد. شناخت دقیق خصوصیات رفتاری ناقلین توأم با اکولوژی آن ها، از فاکتورهای مهم در برنامه ریزی و تعیین استراتژی های مبارزه با ناقلین مالاریا می باشد. در سال 2017، 960 مورد ابتلا به مالاریا ثبت شده است که به ترتیب نسبت به 15378 مورد و 2963 مورد در سال های 2000 و 2010، کاهش چشمگیری را نشان می دهد (14). همچنین تعداد ابتلا به مالاریای وارد شده در سال 2017 به کشور ایران برابر 71 نفر بوده است (14). در ایران مطالعات محدودی در زمینه تأثیر داروی ایورمکتین بر کولیسیده ها انجام گرفته است. اما در سطح بین المللی، مطالعات متعددی بر روی ناقلین بیماری مالاریا، تب زرد، تب دانگ و تب نیل غربی انجام شده است. ایورمکتین داروی نیمه سنتزی از مشتقات آورمکتین B₁ است که توسط اکتینومیسیتی به نام استریتومایسس⁵ تولید می شود (15). این دارو به عنوان گابا یا گاما آمینوبوتریک اسید⁶ (گابا) عمل می کند و موجب تحریک آزادسازی میانجی عصبی فوق از محل پیش سیناپسی و اتصال آن به گیرنده های مربوطه می گردد (15). از آنجاکه نماتودها و بندپایان از گابا به عنوان میانجی عصبی بهره می جویند، تحت تأثیر این دارو قرار می گیرند، در حالی که کرم های پهن و نواری که از گابا استفاده

5. *Streptomyces*
6. γ -Amino butyric acid (GABA)

1. *Anopheles culicifacies*
2. *Anopheles stephensi*
3. *Anopheles fluviatilis*
4. *Anopheles dthali*

تزریقی طی 4 نسل در انسکتاریوم با دمای 26-28 درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی 69-75 کولیسیده گروه انجام گرفت.

تاثیر ایورمکتین خورانده شده و تزریقی به خو کچه هندی بررسی شد. تعداد 250 عدد پشه ماده آنوفل استفسی به ازای هر کدام از گروه های تیمار (تزریقی و خوراکی) و شاهد استفاده شد. علاوه بر آن 10 عدد خو کچه هندی نر همسان و همرنگ و تقریباً یک وزن را انتخاب نموده و آن ها را درون قفس های مخصوص برای هر گروه انتخاب نمودیم. هر تست را به صورت همزمان روی گروه های تیمار و گروه کنترل در شرایط یکسان انجام گرفت. در گروه شاهد نیز همان خصوصیات ذکر شده در مورد گروه تیمار، در نظر گرفته و سپس درون قفس های مجزا قرار گرفتند. بر اساس دستورالعمل، 1/0 سی سی برای هر کیلو گرم وزن بدن خو کچه از داروی ایورمکتین 0/2 درصد به صورت خوراکی همراه آب آشامیدنی استفاده شد. در هر بار تست، تعداد حداقل 250 عدد آنوفل استفسی ماده در قفس، تست و به همین تعداد در قفس شاهد به ازای هر خو کچه گذارده شد (18). سپس طول عمر، میزان تخمگذاری، میزان تخم های باز شده، طول دوره لاروی و تعداد تخم های نارس پشه های تیمار در مقایسه با شاهد مقایسه شده و نتایج بر اساس آزمون آماری آنالیز واریانس مقایسه شدند. به صورت مشابه 1/0 سی سی برای هر کیلو گرم وزن بدن خو کچه از داروی یورمکتین 0/1 درصد، تزریق داخل عضلانی انجام شد و همین اقدام نیز در گروه شاهد انجام گرفت.

آنالیز داده ها

برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد برای مقایسه دو گروه تیمار با گروه شاهد از آزمون آماری Chi square استفاده شد. از نرم افزار نسخه

نمی کنند، از آن متاثر نمی شوند. تفاوت در محل گیرنده های گابا در انگل ها با پستانداران که فقط در سیستم اعصاب مرکزی موجود است و ضمن اینکه سد خونی مغزی در پستانداران از تاثیر دارو بر مغز ممانعت به عمل می آورد، باعث شده که تجویز ایورمکتین به پستانداران به جز در حالت استثنایی نظیر مصرف زیاد دارو، اثر سوء ایجاد نکند (16). علاوه بر این یکی دیگر از مکانیسم های عمل این دارو در انگل ها، باندشدن با کانال های کلر فعال شده توسط گلو تامات و ممانعت از بسته شدن آن ها و در نتیجه هایپرپلاریزاسیون غشا است که پستانداران فاقد کانال های مذکور می باشد. این داروی ضد انگلی، بر گستره وسیعی از نمادهای دستگاه گوارش و تنفس و بسیاری از بندپایان انگلی دام های اهلی همچون جرب ها، کنه ها، مگس های گزنده و لارو مگس بسیار موثر است. بیشترین استعمال دارو در شکل تزریقی، خوراکی و کمترین آن در روش موضعی می باشد (15). امروزه مقاومت دارویی انگل های مالاریا، یکی از چالش هایی است که استراتژی کنترل مالاریا با آن مواجه است (17) و در نتیجه استفاده از داروهای جدید علیه این پشه می بایست به عنوان استراتژی غیر قابل انکار در نظر گرفته شود. با توجه به مقاوم شدن پشه های آنوفل استفسی نسبت به اکثر حشره کش های موجود، کنترل مالاریا با مشکل مواجه شده است (9). این مطالعه برای سنجش میزان اثر گذاری این دارو بر بقای آنوفل استفسی در محیط آزمایشگاهی در سال 1397 در انسکتاریوم کولیسیده های دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

مواد و روش ها

این پژوهش، پژوهشی جامعه نگر (HSR) است که در آزمایشگاه دانشکده بهداشت تهران انجام شد. پرورش آنوفل استفسی سوش بندرعباس موجود در انسکتاریوم و تامین خو کچه هندی پرورش آنوفل استفسی تا 4 نسل برای تست های ایورمکتین خوراکی و

SPSS 16 استفاده شد. سطح معنا داری کم تر از 0/05
($P < 0/05$) معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مجموع 750 عدد پشه بالغ آنوفل استنفسی با چهار تکرار در سه گروه (تزریقی، خوراکی و شاهد - هر گروه شامل 250 عدد پشه ماده) در شرایط آزمایشگاهی از خوکچه آلوده به سم ایورمکتین خون خواری کردند. نتایج نشان داد که پس از 24 ساعت خون خواری، میزان مرگ و میر پشه های آنوفل استنفسی در گروه تزریقی و گروه خوراکی به ترتیب ($77/05 - 71/33$ ، 95CI) و ($68/51 - 64/29$ ، 95CI) درصد $74/19$ می باشد و در گروه کنترل ($2/18 - 3/42$ ، 95CI) درصد به دست آمد. میزان مرگ و میر 24 ساعت در گروه تزریقی و خوراکی با گروه شاهد اختلاف معنادار داشت ($P < 0/001$). جدول شماره 1، نتایج تاثیر ایورمکتین تزریقی و خوراکی بر مرگ و میر پشه های آنوفل استنفسی را نشان می دهد.

میزان ناباروری در گروه تزریقی و خوراکی به ترتیب ($61/81 - 65/45$ ، 95CI) درصد $63/63$ و ($43/73 - 46/73$ ، 95CI) درصد $45/23$ و این مقدار در گروه شاهد ($18/58 - 20/26$ ، 95CI) درصد $19/42$ درصد می باشد. درصد میزان ناباروری در دو گروه تزریقی و خوراکی با گروه کنترل اختلاف معنادار دارد.

($P < 0/001$). درصد میزان تخم های تفریح نشده در گروه تزریقی و خوراکی به ترتیب ($15/56 - 16/68$ ، 95CI) درصد $16/12$ و ($90/21 - 23/62$ ، 95CI) درصد $22/76$ در گروه کنترل ($3/68 - 3/92$ ، 95CI) درصد $3/68$ درصد می باشد. میزان درصد تخم های تفریح نشده در دو گروه تزریقی و خوراکی با گروه شاهد اختلاف معنی دار دارد ($P < 0/001$). جدول شماره 2، نتایج تاثیر ایورمکتین تزریقی و خوراکی بر بارداری و تفریح تخم پشه های آنوفل استنفسی پس از خون خواری را نشان می دهد.

درصد میزان مرگ و میر دوره لاروی در نمودار شماره 1 آورده شده است و میزان مرگ و میر دو گروه تزریقی و خوراکی در سن 3 و 4 با گروه شاهد اختلاف معنی دار داشته و در سنین 1 و 3 این اختلاف معنادار بود ($P < 0/001$).

جدول شماره 1: نتایج تاثیر ایورمکتین تزریقی و خوراکی بر مرگ و میر پشه های آنوفل استنفسی پس از خون خواری در شرایط انسکتاریوم سال 1397 (تعداد در میانگین 4 تکرار بیان شده است).

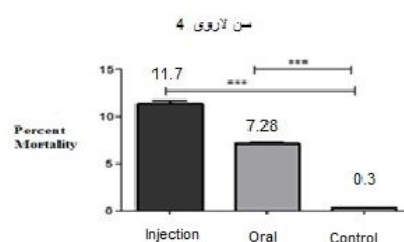
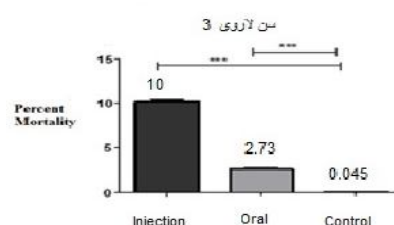
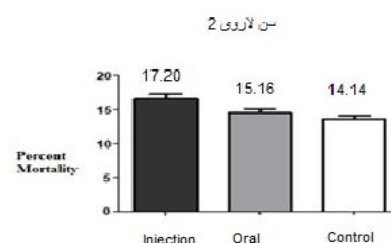
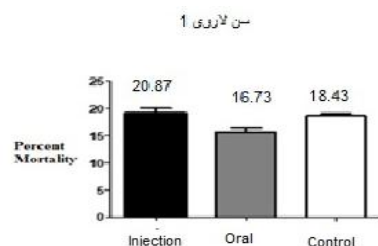
گروه ها	تعداد کل	تعداد کل خون خورده	تعداد مرگ و میر	درصد مرگ و میر (بازه اطمینان 95 درصد)	سطح معنی داری
تزریقی	250	248	184	$74/19$ ($71/33 - 77/05$)	$< 0/001$ $X^2 = 264/60$ $df = 1$
خوراکی	250	250	166	$66/40$ ($64/29 - 68/51$)	$< 0/001$ $X^2 = 222/70$ $df = 1$
شاهد	250	249	7	$2/80$ ($2/18 - 3/42$)	

جدول شماره 2: نتایج تاثیر ایورمکتین تزریقی و خوراکی بر بارداری و تفریح تخم پشه های آنوفل استنفسی پس از خون خواری در شرایط انسکتاریوم سال 1397 (تعداد در میانگین 4 تکرار بیان شده است).

گروه ها	باروری		تفریح تخم ها	
	درصد ناباروری (بازه اطمینان 95 درصد)	سطح معنی داری	درصد تخم های تفریح نشده (بازه اطمینان 95 درصد)	سطح معنی داری
تزریقی	$63/63$ ($61/81 - 65/45$)	$< 0/001$ $X^2 = 93/34$ $df = 1$	$16/12$ ($15/56 - 16/68$)	$< 0/001$ $X^2 = 392/80$ $df = 1$
خوراکی	$45/23$ ($43/73 - 46/73$)	$< 0/001$ $X^2 = 21/56$ $df = 1$	$22/76$ ($21/90 - 23/62$)	$< 0/001$ $X^2 = 724/36$ $df = 1$
شاهد	$19/42$ ($18/58 - 20/26$)		$3/80$ ($3/68 - 3/92$)	-

وسیع در دامپزشکی و پزشکی انسانی می‌باشد. بر طبق نتایج این مطالعه، میزان مرگ و میر پشه‌های ماده بالغ آنوفل استغفنی بعد از خون خواری از خوکیچه هندی آلوده به ایورمکتین تزریقی بیش تر از خوراکی بود که درصد مرگ و میر در روش‌های مذکور به ترتیب 74/19 و 66/4 درصد بودند (جدول شماره 1). از نظر آماری اختلاف معناداری بین میزان مرگ و میر پشه‌ها در حالت تزریقی و خوراکی ایورمکتین با گروه شاهد مشاهده گردید ($P < 0/001$) میزان مرگ و میر در گروه شاهد نیز 2/8 درصد مشاهده گردید. بنابر این نتایج، می‌توان گفت که ایورمکتین تاثیر معنی‌داری بر مرگ و میر پشه‌های آنوفل استغفنی در شرایط انسکتاریوم دارد (جدول شماره 1).

در همین زمینه، Jones و همکاران در سال 1992 اثر داروی ایورمکتین بر روی آنوفل کوادریماکولاتوس⁷ خون خورده از روی سگ تغذیه شده با دوزهای 10، 500، 1000، 2500 میکروگرم بر کیلوگرم ایورمکتین در مقایسه با شاهد را مورد ارزیابی قرار دادند. در مطالعه آن‌ها مرگ و میر آنوفل در تمام گروه‌های تیمار با ایورمکتین بیش از 90 درصد مشاهده شد و همچنین اختلاف معنی‌داری بین میزان مرگ و میر آنوفل پس از تغذیه از خون حاوی 10 میکروگرم بر کیلوگرم ایورمکتین با گروه شاهد مشاهده نشد (19). به علاوه Foley و همکاران در سال 2000 اثر ایورمکتین خوراکی با دوز 250 میکروگرم بر کیلوگرم را بعد از خون‌خواری آنوفل فارایوتی⁸، ناقل عمده مالاریا مناطق ساحلی جنوب غربی اقیانوس آرام، مورد بررسی قرار دادند که در طی هفته اول، مرگ و میر 80 تا 100 درصد در پشه‌های تغذیه شده، مشاهده شد. این نشان می‌دهد که درمان ایورمکتین حیوانات می‌تواند نقش مهمی در کنترل مالاریا داشته باشد. بهبود سلامت انسان و حیوانات خانگی از طریق کنترل ناقلین می‌تواند با مشارکت جامعه در استفاده موثر از ایورمکتین به عنوان یک استراتژی



نمودار شماره 1: میزان مرگ و میر سنین مختلف لارو آنوفل استغفنی پس از خون خواری پشه از خون آلوده به ایورمکتین در شرایط انسکتاریوم

بحث

در این مطالعه، اثر ایورمکتین به میزان 1ppm در دو مسیر تزریقی (ایورمکتین 2 درصد) و خوراکی (1 درصد) بر میزان مرگ و میر در یک نسل از گونه ماده آنوفل استغفنی در سه مرحله: 1) پشه بالغ، 2) تخم و 3) لارو پس از خون‌خواری از خوکیچه هندی در شرایط انسکتاریوم مورد بررسی قرار گرفت. به‌طور کلی، ایورمکتین یکی از مفیدترین بیوداروها جهت استفاده در مقیاس

1. *Anopheles quadrimaculatus*
2. *Anopheles farauti*

مهم در برنامه کنترل ناقلین اهمیت یابد (20). همچنین در مطالعات دیگری که با موضوع تاثیر داروی ایورمکتین بر گونه‌هایی از آنوفل انجام گرفت، نتایج به دست آمده همسو با نتیجه مطالعه حاضر بود (17، 21-23).

همچنین در مطالعه حاضر، اثر ایورمکتین تزریقی و خوراکی بر میزان تخم‌های تفریح نشده پشه‌ها و نیز درصد ناباروری پشه ماده بالغ آنوفل استفسنی که پس از خون‌خواری که تخم‌ریزی کرده‌اند، زیر میکرولوپ تخم‌هایی که تفریح نشده‌اند، شمارش شده در شرایط انسکتاریوم مطالعه شد. این عمل با مشاهده مستقیم شمارش تعداد تخم‌ها در گروه‌های تیمار در مقایسه شاهد انجام شد. بر اساس نتایج، میزان تخم‌های تفریح نشده پشه‌ها در حالت تزریقی و خوراکی ایورمکتین به ترتیب 16/12 درصد و 22/76 درصد و در گروه شاهد 3/80 درصد بود که نشان‌دهنده این است که میزان تخم‌های تفریح شده در پشه‌هایی که تحت تاثیر ایورمکتین قرار گرفته‌اند به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کم‌تر شده است (جدول شماره 2). همچنین میزان تخم‌های تفریح شده در حالت تزریقی بیش‌تر از حالت خوراکی می‌باشد و نشان‌دهنده‌ی این مورد می‌باشد که تاثیر ایورمکتین با توجه به فراوری زیستی پایین این دارو در حالت خوراکی کم‌تر می‌باشد (24).

در مطالعه Lyimo و همکاران ایورمکتین 1 درصد به گاو تزریق شد و اثر آن بر روی آنوفل عربینس‌های خون‌خواری شده، مورد بررسی قرار گرفت. بر طبق نتایج، بعد از خون‌خواری، میزان هضم خون در معده این گونه از آنوفل به نصف کاهش یافت که در نتیجه منجر به کاهش تعداد تخم‌ها به مدت 15 روز و همچنین کاهش طول عمر گردید و به‌علاوه میزان مرگ و میر پشه آنوفل عربینس به میزان 5 برابر نسبت به گروه شاهد افزایش یافت (17).

در ارتباط با بررسی ناباروری در مطالعه حاضر، نتایج نشان داد که میزان ناباروری پشه‌ها بعد از خون‌خواری با خون حاوی ایورمکتین تزریقی (63/63)

درصد) بیش‌تر از خوراکی (45/23 درصد) بود و از نظر آماری میزان بارداری در دو حالت تزریقی و خوراکی با گروه شاهد اختلاف معنی‌دار دارد ($P < 0/001$). (جدول شماره 2) که به‌طور کلی می‌توان گفت که داروی ایورمکتین در دو حالت تزریقی و خوراکی بر بارداری پشه‌های آنوفل استفسنی تاثیر معنی‌داری دارد. در یک مطالعه مشابه Robert و همکاران در سال 1990 گزارش نمود که تغذیه گونه‌های آداس اجیپی⁹، آداس آلیپیکتوس¹⁰ و کولکس کونکوفا¹¹ از خون انسان که حاوی غلظت‌های مختلفی از ایورمکتین بود، باعث کاهش باروری و تخم‌ریزی گردید که بسته به میزان غلظت ایورمکتین خورده شده، میزان LD50 در خون انسان برای 3 گونه پشه به ترتیب 126، 208 و 698 نانوگرم در میلی‌لیتر بود (22).

همچنین مطالعه Iakubovich و همکاران بر روی آیومک¹²، محصولی تجاری از ایورمکتین، نشان داد تغذیه پشه‌ها از خون حاوی آیومک از طریق غشای بیولوژیک باعث مرگ و میر 100 درصد در گونه آنوفل استفسنی با دوز 1 ppm گردید (25). همچنین در بررسی میزان مرگ و میر سنین مختلف، لاروهای چهار سن از آنوفل استفسنی پس از خون‌خواری پشه از خون آلوده به ایورمکتین در شرایط انسکتاریوم در مطالعه حاضر، نتایج نشان داد میزان مرگ و میر لاروهای سن 1 متعلق به پشه‌های خون‌خورده از خون حاوی ایورمکتین از مسیر تزریقی بیش‌تر از مسیر خوراکی می‌باشد. از نظر آماری میزان مرگ و میر لاروهای سن 1 در دو حالت تزریقی و خوراکی با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = 0/055$). به طور کلی می‌توان گفت که سم ایورمکتین در دو حالت تزریقی و خوراکی بر میزان مرگ و میر لاروهای سن 1 پشه‌های آنوفل استفسنی تاثیر معنی‌دار نداشت. میزان مرگ و میر لاروهای سن 2 متعلق به پشه‌های خون‌خورده از خون حاوی ایورمکتین

1. *Aedes albopictus*
2. *Aedes aegypti*
3. *Cx. quinquefasciatus*
4. *Ivomec*

در مسیر تزریقی کم‌تر از مسیر خوراکی بود. از نظر آماری میزان مرگ و میر لاروهای سن 2 در حالت تزریقی با گروه کنترل اختلاف معنادار نداشت ($P=0/053$)، اما در حالت خوراکی با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار دارد ($P>0/001$) به‌طور کلی می‌توان گفت که سم ایورمکتین در حالت تزریقی بر میزان مرگ و میر لاروهای سن 1 پشه‌های آنوفل استغفسی تاثیر معنادار ندارد ولی در حالت خوراکی این اثر معنادار است. در مورد نسل‌های 3 و 4 نیز، ایورمکتین در هر دو مسیر تزریقی و خوراکی بر میزان مرگ و میر لاروها تاثیر معنادار داشت ($P=0/053$).

در مطالعه ای که توسط Yahya و همکاران در سال 2004 با موضوع تاثیر ایورمکتین بر لارو آنوفل گامبیانه و کولکس کوینکواسیفاتوس *Culex quinquefasciatus* صورت گرفت، نتایج نشان داد که با مصرف ایورمکتین در دو بازه زمانی 24 و 48 ساعته، طول عمر این دو گونه به میزان قابل ملاحظه ای کاهش می‌یابد (26). با توجه به این که تاثیر ایورمکتین روی پشه‌های آنوفل استغفسی برای اولین بار در ایران انجام می‌گیرد و چون این پشه شرایط زیستگاهی و تولید مثلی متفاوتی نسبت به پشه‌های دیگر دارد (27)، امکان مقایسه نتایج با مطالعات دیگری که تاثیر ایورمکتین را روی گونه‌های دیگر پشه آنوفل بررسی کرده بودند، وجود نداشت. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، تاثیر ایورمکتین روی پشه آنوفل استغفسی به‌صورت فیلدی و در شرایط زیستگاهی پشه انجام شود. از نکات مثبت این مطالعه، کافی بودن تعداد نمونه‌ها و همچنین کاربرد مسیرهای مواجهه تزریقی و

خوراکی و مقایسه با گروه کنترل می‌باشد که نتایج را قابل اعتماد می‌کند. با توجه به نتایج به دست آمده از داده‌ها می‌توان نتیجه گرفت که ایورمکتین در خون خوکچه هندی روی پشه‌های آنوفل استغفسی در مراحل لاروی، تخم‌گذاری و باروری تاثیر دارد و همچنین تاثیر شکل تزریقی ایورمکتین نسبت به شکل خوراکی در خون خوکچه هندی بر آنوفل استغفسی خون‌خواری کرده از خوکچه هندی بیش‌تر است. نتایج این پژوهش موید تاثیر ایورمکتین بر کاهش بقای آنوفل استغفسی در شرایط آزمایشگاهی است. بنابراین ارزشیابی این دارو در شرایط نیمه صحرایی و صحرایی در یک منطقه مالاریا خیز در جنوب کشور توصیه می‌شود.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به شرایط آزمایشگاهی مطالعه اشاره کرد. در صورتی که پشه‌ها باید به‌طور مستقیم در محل زیست گاه طبیعی تحت تاثیر ایورمکتین قرار گیرند. انجام این تحقیق در شرایط طبیعی و نتایج مربوط به تاثیر ایورمکتین بر پشه‌های آنوفل استغفسی فیلد به‌طور عملی و واقعی‌تر خواهند بود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از زحمات پرسنل انسکتاریوم کولیسیده دانشکده بهداشت تقدیر و تشکر می‌نمایند. این پژوهش با کد اخلاق 1397.074.ir.tums.sph.rec و شماره کد پژوهش 9511263006 در سایت معاونت پژوهشی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران ثبت شده است.

References

1. Miguel E, Fournet F, Yerbanga S, Moiroux N, Yao F, Vergne T, et al. Optimizing public health strategies in low-income countries: epidemiology, ecology and evolution for the control of malaria. Ecology and Evolution of Infectious Diseases: Pathogen Control and Public Health Management in Low-income Countries; 2018. p. 253-268.
2. Hanafi Bojd AA, Azari Hamidian S, Hassan V, Zabihollah C. Spatio-temporal distribution of malaria vectors (Diptera: Culicidae) across different climatic zones of Iran. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2011; 4(6): 498-504 (Persian).
3. Azizi MH, Bahadori M. Brief historical

- perspectives of malaria in Iran. Archives of Iranian medicine 2013; 16(2): 131-135 (Persian).
4. Zahirnia AH, Rastgar H, Azarhimidian S, Salehzadeh A. Determination of mosquitoes fauna (culicidae: diptera) in poldokhtar county of lorestan province 2015. Avicenna Journal of Clinical Medicine 2017; 24(2): (Persian).
 5. Moosa Kazemi Sh, Vatandoost H, Nikookar H, Fathian M. Culicinae (Diptera: culicidae) mosquitoes in chabahr County, sistān and baluchistan Province, southeastern Iran. J Arthropod Borne Dis 2009; 3(1): 29-35.
 6. Doosti S, Yaghoobi Ershadi MR, Schaffner F, Moosa Kazemi SH, Akbarzadeh K, Gooya MM, et al. Mosquito surveillance and the first record of the invasive mosquito species *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) in southern Iran. Iran J Public Health 2016; 45(8): 1064-1073 (Persian).
 7. Hanafi Bojd AA, Khoobdel M, Soleimani Ahmadi M, Azizi K, Aghaei Afshar A, Jaberhashemi SA, et al. Species composition of sand flies (Diptera: Psychodidae) and modeling the spatial distribution of main vectors of cutaneous leishmaniasis in Hormozgan Province, Southern Iran. J Med Entomol 2017; 55(2): 292-299 (Persian).
 8. Moosa Kazemi SH, Zahirnia AH, Sharifi F, Davari B. The fauna and ecology of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Western Iran. Journal of Arthropod-borne Diseases 2015; 9(1): 49-59 (Persian).
 9. Azizi K, Poudat A, Soltani A, Mehranzade M. Fauna and some biologic characteristics of *Anopheles* mosquitoes (Diptera: Culicidae) in malaria high risk regions: Hormozgan Province, 2007-2008. Hormozgan Medical Journal 2012; 16(4): 273-282 (Persian).
 10. Stresman GH. Beyond temperature and precipitation: ecological risk factors that modify malaria transmission. Acta Trop 2010; 116(3): 167-172.
 11. Gething PW, Patil AP, Smith DL, Guerra CA, Elyazar IR, Johnston GL, et al. A new world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2010. Malaria Journal 2011; 10(1): 378.
 12. Shahi M, Hanafi Bojd AA, Vatandoost H, Soleymani Ahmadi M. Susceptibility status of *Anopheles stephensi* liston the main malaria vector, to deltamethrin and bacillus thuringiensis in the endemic malarious area of hormozgan province, southern iran. Journal OF Kerman University OF Medical Sciences 2013; 20(1): 87-95 (Persian).
 13. Barouni M, Jamalzadeh F, Goudarzi R. Cost-Effectiveness analysis of malaria diagnosis techniques in patients with suspected malaria in Hormozgan province-2012. Hormozgan Medical Journal 2015; 19(3): 171-177 (Persian).
 14. Vatandoost H, Raeisi A, Saghaipour A, Nikpour F, Nejati J. Malaria situation in Iran: 2002–2017. Malaria Journal 2019; 18(1): 200 (Persian).
 15. Barragry TB. A review of the pharmacology and clinical uses of ivermectin. The Canadian Veterinary Journal 1987; 28(8): 512-517.
 16. Jackson HC. Ivermectin as a systemic insecticide. Parasitology Today 1989; 5(5): 146-156.
 17. Lyimo IN, Kessy ST, Mbina KF, Daraja AA, Mnyone LL. Ivermectin-treated cattle reduces blood digestion, egg production and survival of a free-living population of *Anopheles arabiensis* under semi-field condition in south-eastern Tanzania. Malaria Journal 2017; 16(1): 239.
 18. Thavara U, Tawatsin A, Chompoonsri J, Suwonkerd W, Chansang UR, Asavadachanukorn P. Laboratory and field

- evaluations of the insect repellent 3535 (ethyl butylacetylaminopropionate) and deet against mosquito vectors in Thailand. *J Am Mosq Control Assoc* 2001; 17(3): 190-195.
19. Jones JW, Meisch MV, Meek CL, Bivin WS. Lethal effects of ivermectin on *Anopheles quadrimaculatus*. *J Am Mosq Control Assoc* 1992; 8(3): 278-280.
 20. Foley DH, Bryan JH, Lawrence GW. The potential of ivermectin to control the malaria vector *Anopheles farauti*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(6): 625-628.
 21. Gardner K, Meisch MV, Meek CL, Biven WS. Effects of ivermectin in canine blood on *Anopheles quadrimaculatus*, *Aedes albopictus* and *Culex salinarius*. *Journal of the American Mosquito Control Association* 1993; 9(4): 400-402.
 22. Tesh RB, Guzman H. Mortality and infertility in adult mosquitoes after the ingestion of blood containing ivermectin. *Am J Trop med Hyg* 1990; 43(3): 229-233.
 23. Ōmura S, Crump A. Ivermectin and malaria control. *Malaria Journal* 2017; 16(1): 172.
 24. Daurio CP, Cheung EN, Jeffcoat AR, Skelly BJ. Bioavailability of ivermectin administered orally to dogs. *Vet Res commun* 1992; 16(2): 125-130.
 25. Iakubovich V, Zakharova NF, Alekseev AN, Alekseev EA. Evaluation of the action of ivermectin on blood-sucking mosquitoes. *Med parazitol (Mosk)* 1989; (3): 60-64.
 26. Derua YA, Malongo BB, Simonsen PE. Effect of ivermectin on the larvae of *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*. *Parasites & vectors* 2016; 9(1): 131.
 27. Mojahedi A, Basari H, Raesse A, Pakari A. Bioecological characteristics of malaria vectors in different geographical areas of Bandar-Abbas county, 2014. *Journal of Preventive Medicine* 2016; 3(1): 18-27 (Persian).