

تعیین و مقایسه اثر دورکنندگی لوسیون دافع حشرات دی‌متیل فتالات (DMP) ایرانی و خارجی و پماد سنگر در مقابل *Culex pipiens* در شرایط آزمایشگاهی

مهدی خوبدل (Ph.D.)⁺ یونس پناهی (Ph.D.)^{**} شهرام علا (Ph.D.)^{***} افشین زرقي (Ph.D.)^{****}

چکیده

سابقه و هدف: کنترل پشه‌ها و حفاظت افراد از گزش آنها یکی از مهم‌ترین راه‌های پیشگیری از بیماری‌های منتقله بوسیله پشه‌ها می‌باشد. دی‌متیل فتالات (DMP) یکی از کم‌خطرترین مواد دافع حشرات می‌باشد که به تنهایی و یا در ترکیب با سایر مواد دافع مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این مطالعه لوسیون دی‌متیل فتالات که به تازگی در کشور ساخت و فرموله شده است بامشابه خارجی و پماد سنگر، از لحاظ مدت زمان حفاظت‌دهی و اثربخشی در مقابل *Culex pipiens* و در شرایط آزمایشگاهی مورد ارزشیابی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مداخله‌ای که از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد، از روش آزمایشگاهی Screen cage که برای برآورد مدت زمان حفاظت‌دهی مواد دافع در مقابل پشه‌ها طرح‌ریزی شده است، استفاده شد. برای این منظور سه نوع ماده دافع حشرات شامل لوسیون DMP ایرانی، خارجی و پماد سنگر در مقابل *Cx. pipiens* و با استفاده از داوطلب انسانی مورد آزمایش قرار گرفت. ساعد داوطلبین به مقدار مشخصی از مواد دافع، آغشته شده و سپس برای تعیین مدت زمان حفاظت‌دهی و اثربخشی در داخل قفس در معرض گزش پشه‌ها قرار گرفت.

یافته‌ها: مدت زمان حفاظت‌دهی لوسیون دافع حشرات DMP ۶۰ درصد ایرانی در مقابل *Cx. pipiens*، $299 \pm 7/03$ دقیقه تعیین شد که اختلاف معنی‌داری با مشابه خارجی و پماد سنگر نداشت. هم‌چنین مدت زمان اثربخشی لوسیون دافع حشرات DMP ایرانی در مقابل *Cx. pipiens* ترکیبی، $333 \pm 10/16$ دقیقه برآورد شد که با لوسیون DMP خارجی و پماد سنگر اختلاف معنی‌دار داشت. مدت زمان اثربخشی لوسیون DMP ایرانی در مقابل *Cx. pipiens* ترکیبی، از لوسیون DMP خارجی و پماد سنگر کمتر بود. مدت زمان حفاظت‌دهی و اثربخشی پماد سنگر نیز در مقابل *Cx. pipiens* به ترتیب در حدود ۵/۵ و ۸ ساعت تعیین شد.

استنتاج: در این بررسی لوسیون DMP (۶۰ درصد) ایرانی حفاظت‌دهی قابل توجهی (در حدود ۵ ساعت) را در مقابل *Cx. pipiens* در شرایط آزمایشگاهی ایجاد نمود، بنابراین برای حفاظت‌دهی در مقابل این گونه مناسب می‌باشد و از این نظر دارای پتانسیل لازم برای رقابت با مشابه خارجی می‌باشد. ولی لازم است در فرمولاسیون آن تغییراتی صورت بگیرد تا شاخص مدت زمان اثربخشی آن نیز افزایش یابد.

واژه های کلیدی: *Culex pipiens*، دی‌متیل فتالات، DMP، پماد سنگر، مدت زمان حفاظت‌دهی

* دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... پژوهشکده طب رزمی، مرکز تحقیقات بهداشت نظامی

khooobdel@yahoo.comEmail :

⁺مؤلف مسئول : تهران - خیابان ملاصدرا، دانشگاه بقیه ا...، پژوهشکده طب رزمی، مرکز تحقیقات بهداشت نظامی

** دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... پژوهشکده طب رزمی، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی *** دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی، گروه داروسازی بالینی

**** دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده داروسازی، گروه شیمی دارویی

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۲/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۲/۹ تاریخ تصویب: ۸۵/۶/۲۹

مقدمه

گرفت، ولی لوسيون دی متیل فتالات به صورت خالص و به تنهایی مورد آزمایش و استفاده واقع نشده است. در این مطالعه مدت زمان حفاظت دهی (protection time) و اثربخشی (Failure time) لوسيون دافع حشرات دی متیل فتالات (DMP) ۶۰ درصد ایرانی (سنتز و فرموله شده در داخل کشور) در شرایط آزمایشگاه در مقابل Cx.pipiens (complex) تعیین گردیده و با مشابه خارجی آن و پماد سنگر مورد مقایسه قرار می گیرد.

مواد و روش ها

بررسی حاضر یک مطالعه مداخله ای (interventional) از نوع کار آزمایی بالینی می باشد.

پروژه پشه ها:

جهت انجام تست های بیواسی در آزمایشگاه از پشه کولکس پی پینس (کمپلکس) سوش تهران (موجود در انسکتاریوم دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران) استفاده شد پشه های بالغ با محلول ساکاروز ۱۰ درصد تغذیه شدند و در شرایط رطوبت نسبی ۸۰-۷۰ درصد و دمای ۲۸-۲۶ درجه سانتیگراد پرورش یافتند. پشه های ماده خون نخورده ۸-۷ روزه و تخم ریزی نکرده (نولی پاروس) بودند.

تهیه مواد دافع:

دی متیل فتالات ساخت داخل کشور در بخش شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه شهید بهشتی سنتز شده و به صورت لوسيون ۶۰ درصد فرموله گردید. اجزای اصلی لوسيون DMP شامل دی متیل فتالات (۶۰ درصد)، ایزوپروپیل الکل (۲۵ درصد)، تئوین ۸۰ (۵۰ درصد) و آبن (۱۰ درصد) همگی به نسبت وزنی بودند.

بیش از دو میلیارد نفر در مناطق گرمسیری دنیا در معرض بیماری های منتقله به وسیله پشه ها از قبیل مالاریا، تب هموراژیک دانگ و فیلاریازیس قرار دارند (۱). تلاش های زیادی در زمینه تهیه واکسن برای بیماری های فوق انجام گرفته، ولی تاکنون هیچ کدام به نتایج رضایت بخشی نرسیده است (۲). امروزه یکی از مهم ترین راه های کنترل پشه ها و حفاظت افراد از گزش آنها، استفاده از مواد دافع حشرات می باشد (۳). بروز برخی از عوارض جانبی در استفاده طولانی مدت از مواد دافع رایج، باعث شده است که توجه محققین علاوه بر مواد دافع گیاهی (۴) به برخی از مواد دافع شیمیایی دیگر از قبیل دی متیل فتالات (DMP) معطوف گردد. ماده دافع DMP در فرمولاسیون های مختلف از قبیل کرم، لوسيون، امولسیون و اسپری و معمولاً در ترکیب با سایر مواد دافع حشرات در بازارهای خارجی وجود دارد. اشکال لوسيون با توجه به قدرت اثر بالا و پذیرش قابل توجه از سوی مصرف کنندگان نسبت به اشکال کرم، کارآیی بیش تری دارند (۵). به همین دلیل هم DMP تولید شده در داخل کشور به شکل لوسيون فرموله شده است. ماده دافع دی متیل فتالات در طول جنگ جهانی دوم و بعد از آن مورد استفاده قرار گرفت و نتایج موفقیت آمیزی هم از آن گزارش شد (۶). در طول سه دهه اخیر ماده دافع دی اتیل تولوآمید (DEET) به لحاظ حفاظت دهی نسبتاً طولانی مدت و طیف تاثیر وسیع بر گونه های مختلف حشرات در مقایسه با DMP توانسته است جایگزین آن شود (۷)، ولی امروزه با بروز عوارض جانبی و آثار سمی ناشی از استفاده از ماده دافع (DEET)، به کارگیری از این دافع را در آینده با تردید مواجه نموده است (۹۸). در طول سال های جنگ تحمیلی و پس از آن ماده دافع دی متیل فتالات در ترکیب با دی اتیل تولوآمید تحت عنوان پماد سنگر به وسیله رزمندگان مورد استفاده قرار

لوسیون مذکور دارای برگه آنالیز بوده و تاییدیه وزارت بهداشت را نیز اخذ نموده است.

لوسیون دی متیل فتالات خارجی (۶۰ درصد) از شرکت Shijinazhuang Unison Co وابسته به کمپانی Teamax International Lt خریداری گردید. پماد سنگر نیز از شرکت تولید دارو تهیه گردید.

داوطلبین:

طبق توصیه آژانس حفاظت محیط زیست (EPA) و هم چنین مطالعات مشابه، تعداد ۴ داوطلب (۱۱،۱۰) با میانگین سنی ۲۶ سال (۲۴-۳۲ سال) جهت انجام تست انتخاب شدند. آموزش های لازم در خصوص انجام تست داده شد و از داوطلبین رضایت نامه کتبی و آگاهانه اخذ شد. داوطلبین پس از معاینه توسط پزشک متخصص پوست و انجام تست حساسیت پوستی نسبت به مواد دافع حشرات که بر روی پوست عضله داخل بازوی آنها انجام می گرفت، انتخاب شدند.

روش اندازه گیری مدت زمان حفاظت دهی و اثربخشی: برای این منظور از روش آزمایشگاهی قفس غربالگری (Screen cage) که به وسیله Barnard (۱۹۹۹) مورد بازنگری و اصلاح قرار گرفته، استفاده شد. روش فوق در سال ۲۰۰۰ از سوی WHO به عنوان روش استاندارد برای تعیین مدت زمان حفاظت دهی (PT) مواد دافع معرفی شد (۱۲). برای به دست آوردن PT به ترتیب مراحل زیر انجام شد:

قفس مخصوص تست به ابعاد استاندارد (۳۸×۳۸×۴۰) سانتی متر تهیه گردید و سپس تعداد ۲۰۰ عدد پشه ماده نولی پاروس خون نخورده ۷-۸ روزه که حدود ۲۴ - ۱۲ ساعت گرسنه نگه داشته شده بودند، با اسپراتور دستی وارد قفس گردیدند.

مقدار ۱ میلی لیتر از فرم تجاری لوسیون دافع DMP (در مورد پماد سنگر ۱ گرم) بر روی ساعد چپ (ساعد افراد بالغ بسته به جثه آنها در حدود ۶۵۰-۵۵۰ سانتی متر مکعب است). فرد داوطلب از ناحیه آرنج تا مچ دست مالیده شد.

پس از ۵ دقیقه فرد داوطلب دستکش لاتکس پوشیده و ساعد خود را داخل قفس حاوی پشه وارد نمود تا به مدت ۳ دقیقه در معرض گزش پشه ها قرار گیرد. سپس دست خود را بیرون آورده و به مدت ۳۰ دقیقه استراحت داد. تناوب تست ۳ دقیقه تماس و نیم ساعت استراحت را ادامه داده تا زمانی که:

- یا دو گزش در یک ۳ دقیقه تست اتفاق افتد.
- یا دو گزش در دو تا تست ۳ دقیقه ای متوالی با فاصله نیم ساعت انجام گیرد.

اگر در طول ۳ دقیقه یک گزش اتفاق می افتد و در ۳ دقیقه بعدی (با نیم ساعت فاصله) گزش دیگری نیز صورت می گرفت، در این صورت فاصله زمانی استعمال ماده دافع تا گزش اول به عنوان زمان حفاظت دهی در نظر گرفته می شد و اگر پس از گزش اول در ۳ دقیقه بعدی گزش اتفاق نمی افتاد، زمان PT فاصله استعمال ماده دافع تا دریافت گزش دوم محاسبه می شد.

پس از اتمام زمان حفاظت دهی (دریافت دومین گزش)، تست را تا دریافت گزش دهم (۱۰ bites) ادامه داده تا به این وسیله مدت زمان اثربخشی ماده دافع تعیین می گشت.

طبق تعریف مدت زمان اثربخشی یک ماده دافع به فاصله زمانی استعمال ماده دافع تا دریافت گزش دهم اطلاق می شود. مدت زمان اثربخشی مواد دافع طولانی تر از مدت زمان حفاظت دهی آن می باشد و معمولاً از این شاخص برای مقایسه دو یا چند ماده دورکننده ای که مدت زمان حفاظت دهی یکسان و یا نزدیک به هم دارند، استفاده می شود (۱۳).

نرم افزاری (version 12) SPSS انجام گرفت.

یافته ها

مدت زمان حفاظت دهی:

مدت زمان حفاظت دهی دافع حشرات DMP ایرانی در مقابل Cx.pipiens، $7/03 \pm 299$ دقیقه برآورد شد. بررسی آماری نشان داد که مدت زمان حفاظت دهی DMP ایرانی با پماد سنگر و مشابه خارجی آن در مقابل این گونه، اختلاف معنی دار نداشت، جدول شماره ۱.

جدول شماره ۱: مدت زمان حفاظت دهی و اثربخشی لوسیون دی متیل فتالات (DMP) ایرانی، خارجی و پماد سنگر در مقابل Cx.pipiens

مدت زمان	حفاظت دهی (دقیقه)	اثربخشی (دقیقه)
انواع دافع	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار
DMP ایرانی	$299 \pm 7/03$	$333 \pm 10/16$
DMP خارجی	$310 \pm 10/34$	$442 \pm 8/10$
پماد سنگر	$326 \pm 6/26$	$477 \pm 17/19$

(بین a و b اختلاف معنی دار وجود دارد $P < 0/05$).

مدت زمان اثربخشی (FT):

مدت زمان اثربخشی لوسیون DMP ایرانی در مقابل Cx.pipiens $10/16 \pm 333$ دقیقه تعیین شد. نتایج به دست آمده از آنالیز آماری نشان می داد که میزان FT لوسیون DMP ایرانی اختلاف معنی داری با این میزان برای پماد سنگر و مشابه خارجی دارد. به عبارت دیگر زمان اثربخشی DMP ایرانی در مقایسه با دو ماده دافع مذکور زودتر به پایان می رسید. بین FT دو ماده دافع پماد سنگر و مشابه خارجی اختلاف معنی داری وجود نداشت، جدول شماره ۱.

بحث

در این مطالعه لوسیون DMP ایرانی در مقابل Cx.pipiens در شرایط آزمایشگاهی در حدود ۵ ساعت حفاظت دهی ایجاد نمود. لذا این لوسیون قابلیت

ساعد دیگر (راست) داوطلب به عنوان شاهد (کنترل منفی) در نظر گرفته می شود، مقدار ۱ ml از اتانول خالص بر روی سطح آن مالیده شد (۱۰-۱۲) و سپس دستکش پوشیده و قبل از شروع تست و هم چنین در طول تست، هر ساعت یک بار به مدت ۳۰ ثانیه، وارد قفس تست می گردید. تعداد پشه هایی که بر روی ساعد می نشستند و یا اقدام به گزش می کردند (Probe و Landing) شمارش می گردید که می باید حداقل ۱۰ عدد در ۳۰ ثانیه می بود. در غیر این صورت ادامه تست بی ارزش بود (۱۰).

در این آزمایش هر داوطلب در یک روز یک بار و فقط با یک دافع در تست شرکت می نمود. در هر بار تست نیز از پشه های جدید استفاده می شد. هر یک از داوطلبین در یک روز دیگر نیز مجدداً تست را تکرار می نمودند و در مجموع برای هر یک از مواد دفع، با ۴ نفر داوطلب، تست ها ۸ بار تکرار می گردید و میانگین آن محاسبه می شد. در نهایت کلیه داوطلبین با سه نوع ماده دافع لوسیون DMP ایرانی، خارجی و پماد سنگر مورد تست واقع می شدند. لازم به ذکر است که فاصله زمانی تست ۳ نوع ماده دافع و هم چنین تکرار آن برای هر داوطلب، حداقل دو هفته تا یک ماه بود. در طول این مدت علاوه بر این که تاثیر ماده دافع به طور کامل از بین می رفت، به داوطلب اجازه می داد تا در یک فاصله زمانی کوتاه با مقدار زیادی از ماده دافع مواجه پیدا نکند. از سوی دیگر در این فاصله زمانی فرصت پرورش پشه های جدید نیز در انسکتاریوم فراهم می شد. پس از پایان هر روز تست، به داوطلبین توصیه می شد که استحمام کنند.

آنالیز داده ها:

برای مقایسه مدت زمان حفاظت دهی (PT) و مدت زمان اثربخشی (FT) مواد دافع مختلف با یکدیگر از آنالیز واریانس (ANOVA) و تست توکی (Tukey) استفاده شد. آنالیز داده ها نیز با استفاده از برنامه

پیشگیری از گزش گونه مذکور را دارا می‌باشد. با توجه به اینکه پشه‌های *Cx. pipiens* در مناطق شهری اکثر نقاط کشور و برخی مناطق روستایی وجود دارند و عمدتاً گونه غالب را تشکیل می‌دهند (۱۴)، بنابراین برای حفاظت نیروهای نظامی و مردم عادی در مقابل گزش این پشه‌ها، لوسيون DMP ایرانی کاندید مناسبی می‌تواند باشد.

لازم به ذکر است که برای تعیین میزان حفاظت‌دهی لوسيون DMP ایرانی در مقابل سایر گونه‌های پشه‌ها، می‌بایست مطالعات جداگانه و اختصاصی برای هر گونه پشه صورت گیرد. مطالعه حاضر فقط مختص *Cx. pipiens* بوده و قابل تسری و تعمیم به سایر گونه‌های پشه‌ها نمی‌باشد (۱۵).

نتایج مطالعه نشان داد که اختلاف معنی‌داری در مدت زمان حفاظت‌دهی، لوسيون DMP ایرانی در مقایسه با DMP خارجی در مقابل *Cx. pipiens* وجود ندارد. بنابراین لوسيون دافع حشرات DMP ایرانی قابل رقابت با مشابه خارجی می‌باشد.

مدت زمان حفاظت‌دهی DMP ایرانی در مقایسه با پماد سنگر نیز اختلاف معنی‌داری نداشت. ماده مؤثره پماد سنگر، ترکیبی از دی‌متیل فتالات و دی‌اتیل تولوآمید (DEET) می‌باشد و لذا در یک مقایسه میزان ماده مؤثره پماد سنگر در حدود نصف ماده مؤثره DMP ایرانی می‌باشد ولی با این وجود هر دو دافع مورد بحث دارای PT یکسان می‌باشد. این مسئله به احتمال زیاد به نوع ماده مؤثره پماد سنگر مربوط است که علاوه بر دی‌متیل فتالات دارای ماده دافع دی‌اتیل تولوآمید نیز هست. مطالعات قبلی نیز ثابت کرده است که DEET در مقایسه با DMP در غلظت یکسان در مقابل بیشتر حشرات مدت زمان اثربخشی و حفاظت‌دهی طولانی‌تری دارد (۱۶).

بر طبق این مطالعه، مدت زمان اثربخشی لوسيون DMP ایرانی در مقابل کولکس پی‌پینس کمتر از DMP خارجی می‌باشد. با وجود این که هر دو لوسيون دارای ۶۰ درصد ماده مؤثره دی‌متیل فتالات هستند و PT آنها اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارد ولی FT دو لوسيون DMP ایرانی و خارجی دارای اختلاف معنی‌دار است. به طوری که FT لوسيون DMP خارجی در مقابل کولکس پی‌پینس ۱/۸ ساعت بیشتر از DMP ایرانی می‌باشد، با توجه به این که نوع و میزان ماده مؤثره در هر دو ماده دافع یکسان است، طولانی‌بودن FT در DMP خارجی نسبت به DMP ایرانی را به احتمال زیاد می‌توان به نوع فرمولاسيون و ترکیبات جانبی لوسيون خارجی مرتبط دانست. چون نوع فرمولاسيون در دوام و بقای مواد دافع بر روی پوست مؤثر است (۱۷).

دی‌متیل فتالات سنتر شده در داخل کشور از دو جهت حائز اهمیت است:

- ۱- از لحاظ بسیاری از شاخص فنی از قبیل مدت زمان حفاظت‌دهی دی‌متیل فتالات ایرانی اختلاف معنی‌داری با مشابه خارجی ندارد.
- ۲- از دی‌متیل فتالات سنتر شده می‌توان در ترکیب مواد دورکننده دیگر از قبیل پماد سنگر و سایر مواد دافع ترکیبی و یا به صورت لوسيون خالص با درصدهای مختلف استفاده کرد.

در طول دهه‌های گذشته تا به امروز دافع DEET به عنوان پرمصرف‌ترین و کارآمدترین ماده دورکننده شناخته شده است (۱۸). این دافع در فرمولاسيون و درصدهای مختلف مورد استفاده می‌باشد. به دلیل استفاده طولانی مدت و در سطح گسترده از این دافع، برخی پشه‌ها از قبیل آنوفل آلبیمانوس (*Anopheles albimanus*) نسبت به DEET، تحمل (tolerance) پیدا کرده‌اند، درحالی که

در طول یک سال مطالعه، به طور مستمر کلیه داوطلبین مورد معاینه پزشک متخصص پوست قرار گرفتند و هیچ گونه عوارض جلدی در آنها مشاهده نشد. پیشنهاد می شود برای افزایش مدت زمان اثربخشی لوسیون DMP ایرانی به فرمولاسیون این ترکیب مواد Slow release افزوده شود.

نهایت اینکه مطالعه حاضر نشان داد که لوسیون دافع حشرات DMP ۶۰ درصد، سنتز و فرموله شده در داخل کشور، دارای پتانسیل و ویژگی های لازم برای رقابت با مشابه خارجی می باشد. بنابراین، این لوسیون در کنار پماد سنگر قابلیت استفاده برای حفاظت نیروهای نظامی از گزش پشه های Cx.pipiens را دارد، ولی قبل از استفاده در سطح وسیع، می بایست در شرایط صحرایی و درمقابل جمعیت های طبیعی گونه فوق و نیز در شرایط طبیعی محیط نیز مورد ارزشیابی قرار گیرد.

سپاسگزاری

از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، پژوهشکده طب رزمی، مرکز تحقیقات بهداشت نظامی در خصوص انجام این تحقیق تشکر می نمایم. از مشاوره های ارزنده سرکار خانم دکتر شایقی قدردانی می نمایم. از آقایان دکتر افشین زرقی و دکتر علیرضا شفاعتی که لوسیون دافع حشرات DMP ایرانی را در اختیار ما قرار دادند سپاسگزاریم، از آقای دکتر نامداری که در تهیه لوسیون خارجی مساعدت فراوان نمود، تشکر می نمایم. از داوطلبین شرکت کننده در این مطالعه آقایان حامد رضائی، حسین کاشفی، الهیاری و مهندس ابطی سپاسگزاریم.

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که اکثر گونه های پشه ها در مقابل DMP حساس هستند (۱۵).

بروز برخی از عوارض ناشی از استفاده طولانی مدت از DEET و یا خطر کاربرد هم زمان آن با سایر ترکیبات شیمیایی، به علت تداخل اثر که در بررسی های آزمایشگاهی به اثبات رسید (۸)، هم چنین معرفی DEET به همراه داروی کمپروپیلاکسی پیریدوستیگمین بروماید (Pyridostigmine bromide) به عنوان یکی از عوامل احتمالی سندرم خلیج فارس، می تواند تا حدود زیادی استفاده گسترده از DEET را به عنوان ماده دورکننده حشرات تحت تأثیر قرار دهد (۹). زیرا در سال ۱۹۹۱ در جنگ اول بین آمریکا و عراق، تعداد زیادی از سربازان آمریکایی به سندرم خلیج فارس مبتلا شدند که در طی آن مشکلاتی در سیستم عصبی آنها به وجود آمد که باعث مرگ بیش از ۱۰ هزار سرباز آمریکایی شد. با توجه به اینکه هیچ فاکتور اتیولوژیکی مشخصی برای این بیماری شناسایی نگردید، به عوامل مختلفی مشکوک شدند که یکی از آنها کاربرد توام ماده دافع DEET و داروی پیریدوستیگمین بروماید بود. زیرا ثابت شده است دو ماده مذکور در آزمایشگاه در دوزهای بالا دارای خاصیت تشدیدکنندگی (سینرژیستی) با یکدیگر هستند و بر روی سیستم عصبی حیوانات آزمایشگاهی اثرات سوء دارند (۱۹). لذا اتکا بر یک ماده دافع هرچند ایده آل همانند DEET که اثر حفاظت دهی نسبتاً طولانی (۱۰-۶ ساعت) داشته باشد، زیاد منطقی نمی باشد. در این راستا لوسیون DMP ایرانی که دارای عوارض جانبی کمتر (safe) می باشد، می تواند مورد توجه قرار گیرد.

فهرست منابع

1. Service MW. Mosquitoes (Culicidae). In R.P. Lane and R.W. Crosskey (Eds.)

Medical Insects and Arachnids. Chapman & Hall, Londone. 1993; 723 pp.

2. Tawatsin A, Wratten SD, Scott RR, Thavara V, Techadamrongsin Y. Repellency of volatile oils from plants against three mosquito vectors. *J. Vect. Ecol.* 2001; 26(1): 76-82.
3. Pitasawat B, Choochote W, Tuetun B, Trippawangkosol P, Kanjanapothi D, Jitpakdi A, Riyong D. Repellency of aromatic turmeric *Curcuma aromatic* under laboraory and field conditions. *J. Vect. Ecol.* 2003; 28(2): 234-240.
4. Barnard DR, Dexue R. Laboratory evaluation of mosquito repellents against *Aedes albopictus*, *Culex nigripallpus* and *Ochlerotatus triseriatus*. *J. Med. Entomol.* 2004; 41(4): 726-730.
5. Spurr ED, McGregor PG. Potential invertebrate antifeedants for toxin baits used for vertebrate pest control: A literature review. Science for Conservation. New Zealand. 2003; 1-18.
6. Paul JR, Sabin AB. Dimethyl phthalate as a repellent in control of *Phlebotomus papatasi* or sandfly fever. *War. Med.* 1994; 6: 27-33.
7. Cockcroft A, Cosgrove JB, Wood RJ. Comparative repellency of commercial formulations of permethrin and citronella against the mosquito *Aedes aegypti*, using a collagen membrane technique compared with human arm tests. *Med. Vet. Entomol.* 1998; 20:289-294.
8. Santhanam A, Miller MA, Kasting GB. Absorption and evaporation of N, N-diethyl-m-toluamide from human skin in vitro. *Toxicol. Pharmacol.* 2005; 204(1): 81-90.
9. Abou-Donia MB, Wilmarth KR, Abdel-Rahman AA, Ensen KF, Oehme FW, Kurt TL. Increased neurotoxicity following concurrent exposure to pyridostigmine bromid, DEET and chlorpyrifos. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1996; 34(2): 202-22.
10. EPA. Product performance test guidelines: OPPTS810. 3700, Insect repellents for human skin and outdoor premises. 1999; 712:99-369.
11. EPA. Insect repellent product performance testing guideline evaluation. FIFRA scientific Advisory Panel Meeting, SAP report No.00-02B. 2000; 44-56.
12. Barnard DR. Repellency of essential oils to mosquitoes (Diptera: Culicidae). *J. Med. Entomol.* 1999; 36(5): 625-629.
13. Schreck CE. Techniques for the evaluation of insect repellents: A critical review. *Ann.Rev. Entomol.* 1977; 22: 101-119.
14. Zaim M, Cranston PS. Checklist and keys to the Culicinae of Iran (Diptera: Culicidae). *Mosq. Syst.* 1986; 18: 233-245.
15. Robert LL, Hallam JA, Seeley DC. Comparative sensitivity of four *Anopheles* to five repellents. *J. Med. Entomol.* 1991; 28(3): 417-420.

16. Curtis CF, Lines JD, Callaghan NH, Karimzad MA. The relative efficacy of repellents against mosquito vectors of disease. *Med. Vet. Entomol.* 1987; 1: 109-119.
17. Coleman RE, Richards AL, Mangnon GJ, Maxwell CR, Debboun M, Klein TA, Writz RA. Laboratory and field trials of four repellents with *Culex pipiens*. *J. Med. Entomol.* 1994; 31(1): 17-22.
18. Naucke TJ, Lorentz S, Grunewald HW. Laboratory testing of the insect repellent IR3535 and DEET against *Phlebotomus mascittii* and *P. duboscqi*. *Int. J. Med. Microbial.* 2006; 1: 230-2.
19. El-Masry EM, Abou-Donia MB. Intraction of pyridostigmine bromide and N,N-diethyl-m- toluamide alone and in combination with P-glycoprotein expressed in *Escherichia coli* Leaky Mutant. *J. Toxicol. Environ. Health. A.* 2006; 69(10): 919-33.

Archive of SID