

กลไกที่แมลงต้านทานต่อสารฆ่าแมลง

สิริภักดิ์ สุระพร*

ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ตำบลขามเรียง อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

บทคัดย่อ

แมลงต้านทานต่อสารฆ่าแมลง ถือว่าเป็นปัญหาที่สำคัญในการป้องกันกำจัดแมลง จากการศึกษาพบว่าแมลงได้รับสารฆ่าแมลง ในขณะที่ประชากรส่วนใหญ่ตาย แต่มีแมลงบางส่วนที่สามารถรอดชีวิตได้ และพัฒนาการให้มีการต้านทานต่อสารฆ่าแมลง เพิ่มมากขึ้นในรุ่นถัดไป สารฆ่าแมลงที่นิยมใช้ในการกำจัดแมลงได้แก่ ออร์กาโนฟอสเฟต ไพรีทรอยด์ นิโอนิโคตินอยด์ และ คาร์บาเมต กลไกการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงเกิดขึ้นก่อนสารฆ่าแมลงเข้าสู่ภายในร่างกายของแมลง เช่น พฤติกรรมของแมลง และการลดอัตราการดูดซึมสารฆ่าแมลง หลังจากสารฆ่าแมลงเข้าสู่ภายในร่างกายของแมลงมีกลไกที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การเพิ่มการกำจัดปริมาณสารพิษหรือการดักจับสารพิษ การย่อยสลายสารพิษ การกลายของยีนเป้าหมายที่บริเวณของสารออกฤทธิ์ และการต้านทานแบบข้ามกลุ่มของสารฆ่าแมลงในกลุ่มเดียวกัน หรือคนละกลุ่ม ซึ่งกลไกเหล่านี้ทำให้แมลงเพิ่มศักยภาพในการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงมากขึ้น ผลกระทบจากการที่แมลงต้านทานต่อสารฆ่าแมลงส่งผลต่อการเพิ่มปริมาณการใช้สารฆ่าแมลง เกิดการตกค้างของสารพิษในระบบนิเวศ ผลเสียต่อสุขภาพของผู้บริโภค ทั้งนี้แนวทางในการป้องกันไม่ให้แมลงเกิดการต้านทาน มีแนวปฏิบัติโดยนักวิชาการและผู้เชี่ยวชาญในท้องที่ให้ข้อมูล อบรมเกษตรกรให้เข้าใจหลักการใช้สารฆ่าแมลงที่ถูกต้อง มีการเฝ้าระวังไม่ให้แมลงศัตรูระบาด มีการนำเทคโนโลยี พัฒนาแอปพลิเคชันบนอุปกรณ์พกพา ไปใช้ในการตรวจสอบสารฆ่าแมลงในระดับภาคสนาม ซึ่งเป็นแนวปฏิบัติที่ช่วยลดการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงได้

คำสำคัญ: สารฆ่าแมลง การต้านทานสารฆ่าแมลง การย่อยสลายสารพิษ และ การกลายของยีนเป้าหมายที่บริเวณสารออกฤทธิ์

* ผู้เขียนให้ติดต่อ: E-mail: siripuk_s@yahoo.com

Mechanism of Insecticide Resistance to Insect

Siripuk Suraporn*

*Department of Biology, Faculty of Science, Mahasarakham University, Kantarawichai,
Mahasarakham 44150, Thailand*

Abstract

Insecticide resistance is a major problem in pest control. Upon exposure to insecticides, most of insects die but some of them are still alive, reproduce and create more resistance insects with increasing in every generation. The major classes of insecticide include organophosphate, pyrethroid, neonicotinoid, and carbamate have been used for insect control. The mechanisms of resistance can be started before insecticide entering to inside the body of insect; behavioral resistance (avoidance) and reduce penetration. After ingestion, resistance mechanisms are involved in excretion or sequestration, detoxification, gene or target site mutation, and cross resistance. These mechanisms increase potential of their resistance to insecticides. The effects of insects that are resistant to insecticides include increasing the amount of insecticides use, residues of toxic substances in ecosystem, and harmful to consumers. Therefore, the guidelines of prevention can be consulted an advisor and local expert for insecticide resistance management; provide information and training to farmers, watch the insect pest population, development of application program on portable device for insecticides in the fieldwork. These resistance management guidelines can help to reduce insecticides resistance.

Keywords: Insecticides, Insecticides resistance, Metabolic resistance and Target site mutation

*Corresponding author: E-mail: siripuk_s@yahoo.com

บทนำ

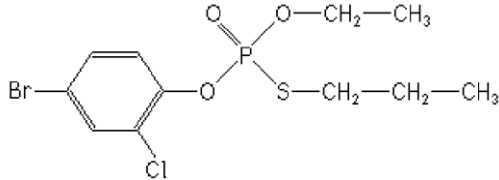
แมลง (insect) เป็นสัตว์ที่ครองโลก เพราะมีประชากรเป็นจำนวนมาก คิดเป็นร้อยละ 80 ของจำนวนประชากรของสิ่งมีชีวิต หรือประมาณ 950,000 ชนิด (May, 1988) เนื่องจากแมลงมีลักษณะที่เอื้อต่อการดำเนินชีวิตและปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมได้ดี ซึ่งมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ แมลงเป็นสัตว์ที่มีขนาดเล็ก จึงต้องการอาหารในปริมาณน้อย แมลงเป็นสัตว์ไม่มีการงูสหลังเพียงชนิดเดียวที่บินได้ (flight) แมลงมีความสามารถในการลอกเลียนแบบ (adaptation) และอำพรางตัว (mimicry) ให้เข้ากับสิ่งแวดล้อม แมลงมีความสามารถในการขยายพันธุ์ได้สูง (high fecundity) แมลงมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างในระหว่างการพัฒนาเจริญเติบโต (metamorphosis) และที่สำคัญคือแมลงมีอายุขัย (life cycle) ที่สั้น จึงทำให้มีวิวัฒนาการและการปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมได้อย่างรวดเร็ว และสามารถปรับเปลี่ยนสารพันธุกรรม (genetic mutation) ให้ต้านทานต่อสารฆ่าแมลง (insecticides resistance) ได้สูง แมลงส่วนใหญ่จัดเป็นแมลงที่มีประโยชน์ แต่มีแมลงร้อยละ 1 ของจำนวนแมลงทั้งหมด ที่จัดเป็นแมลงที่ก่อให้เกิดโทษ (harmful insect) ได้แก่ แมลงศัตรูพืช และแมลงทางการแพทย์ และปศุสัตว์

ในปี ค.ศ. 1914 มีรายงานพบแมลงมีความต้านทานต่อสารฆ่าแมลงครั้งแรกในเพลี้ยหอย (scale insect) โดยนักกีฏวิทยาชาวอเมริกันชื่อ เอ แอล มีเลนเดอ (A.L. Melander) พบว่าหลังการฉีดพ่นสารฆ่าแมลงในรุ่นต่อมา แมลงจะลดอัตราการตายลง นั่นหมายถึงแมลงมีอัตราการรอดตายเพิ่มขึ้น และในแมลงรุ่นต่อมา ถึงแม้จะมีการเพิ่มปริมาณของสารฆ่าแมลงในการฉีดพ่น แต่แมลงก็ยังสามารถรอดชีวิตได้ (Melander, 1914) ถัดมาในปี 1947

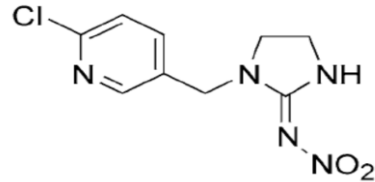
พบแมลงวัน (House Fly: *Musca domestica*) มีความต้านทานต่อดีดีที (Dichlorodiphenyl trichloroethane: DDT) องค์การอนามัยโลก (World Health Organization) ให้คำจำกัดความของคำว่า “ความต้านทาน หมายถึงความสามารถของสิ่งมีชีวิตในแต่ละสายพันธุ์ (strain) ที่มีความสามารถรอดชีวิตได้จากการได้รับสารพิษ ในขณะที่ประชากรส่วนใหญ่ของสิ่งมีชีวิตชนิดเดียวกัน มีอัตราการตายสูง สิ่งมีชีวิตที่รอดชีวิตนั้นสามารถถ่ายทอดคุณลักษณะของความต้านทานดังกล่าวต่อไปยังรุ่นลูก” สำหรับในแมลงศัตรูพืชชั้นนี้ แมลงต้านทานต่อสารฆ่าแมลง ถือเป็นปัญหาหลักของการจัดการแมลงศัตรูพืช (World Health Organization, 2012)

สารฆ่าแมลงแบ่งออกเป็นหลายประเภท ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับว่าจะนำเกณฑ์ใดมาใช้เป็นตัวจัดจำแนก เช่น การแบ่งตามระยะการเจริญของแมลง ได้แก่ กำจัดระยะไข่ (ovicides) ระยะหนอน (larvicides) ระยะตัวเต็มวัย (adulticides) หรือการใช้เกณฑ์การเข้าสู่ร่างกายของแมลง (mode of action) เช่น กินตาย (stomach poison) ถูกตัวตาย (contact poison) และ ดูดซึม (systemic poison) โดยสารฆ่าแมลงจะผ่านเข้าทางผิวหนัง ซึ่งส่งผลต่อระบบการหายใจ ทำงานผิดปกติ เป็นต้น (Sombatsiri, 1985; Oppenoorth, 1959) อย่างไรก็ตาม สารฆ่าแมลงที่นิยมใช้ฉีดพ่นกำจัดแมลงศัตรู หากแบ่งตามโครงสร้างทางเคมีสามารถแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม คือ ออร์กาโนฟอสเฟต (Organophosphate) ไพรีทรอยด์ (Pyrethroid) นีโอนิโคตินอยด์ (Neonicotinoid) และ คาร์บาเมต (Carbamate) ตัวอย่างโครงสร้างของสารฆ่าแมลงในกลุ่มนี้ ได้แก่ โพรพิโนฟอส เดลตาเมทริน อิมิดาโคลพริด และคาร์บาริล ตามลำดับ (Fig. 1)

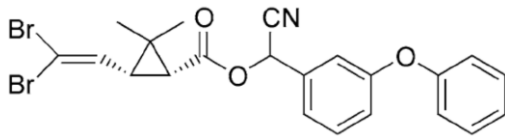
Organophosphate : Profenofos



Neonicotinoid: Imidacloprid



Pyrethroid : Deltamethrin



Carbamate : Carbaryl

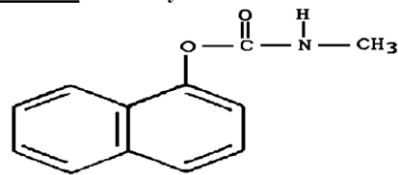


Fig.1 Structure of the major classes of insecticides, Organophosphate, Pyrethroid, Neonicotinoid, and Carbamate, which are represented by profenofos, deltamethrin, imidacloprid, and carbaryl, respectively. (Suraporn, 2008)

สารฆ่าแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต เป็นสารเคมีกลุ่มที่เกษตรกรนำมาใช้ในการกำจัดแมลงศัตรูมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 24.7 รองลงมา คือ ไพรีทรอยด์ นิโอนิโคตินอยด์ และคาร์บาเมต คิดเป็นร้อยละ 19.5, 15.7 และ 10.5 ตามลำดับ (Spark and Nauen, 2014; Nauen, 2006) นักวิจัยได้หาวิธีการที่ทำให้แมลงลดการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงลง ด้วยวิธีการต่างๆ ได้แก่ การสร้างพืชตัดแต่งพันธุกรรม (Genetically Modification Organism; GMO) เช่น การถ่ายยีนที่สร้างสารพิษจากแบคทีเรีย *Bacillus thuringiensis* หรือ Bt. ให้กับฝ้าย (Sharma, 2009) เพื่อเป็นอีกแนวทางหนึ่งในการลดอัตราการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงของหนอนเจาะสมอฝ้าย (*Helicoverpa armigera*) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Sparks and Nauen (2014) พบว่าแมลงสามารถ

ต้านทานต่อพืชตัดแต่งพันธุกรรม จำนวน 5 ชนิด ต้านทานต่อสารฆ่าแมลง จำนวน 325 ชนิด จากประชากรแมลงที่ต้านทานต่อสารฆ่าแมลงจำนวน 586 ชนิด (species) (Fig. 2) และมีแมลง จำนวน 9 ชนิด ที่พบว่ามีกรต้านทานต่อสารฆ่าแมลงสูง และพบอย่างต่อเนื่องได้แก่ หนอนใยผัก (*Plutella xylostella*) เพลี้ยอ่อน (*Myzus persicae*) แมลงวันบ้าน (*Musca domestica*) แมลงหวี่ขาว (*Bemisia tabaci*) ตัวงวงมันเทศ (*Leptinotarsa decemlineata*) เพลี้ยอ่อนฝ้าย (*Aphis gossypii*) หนอนเจาะสมอฝ้าย (*Helicoverpa armigera*) แมลงสาบเยอรมัน (*Blattella germanica*) และหนอนกระทู้หอม (*Spodoptera litura*) (Spark and Nauen, 2014)

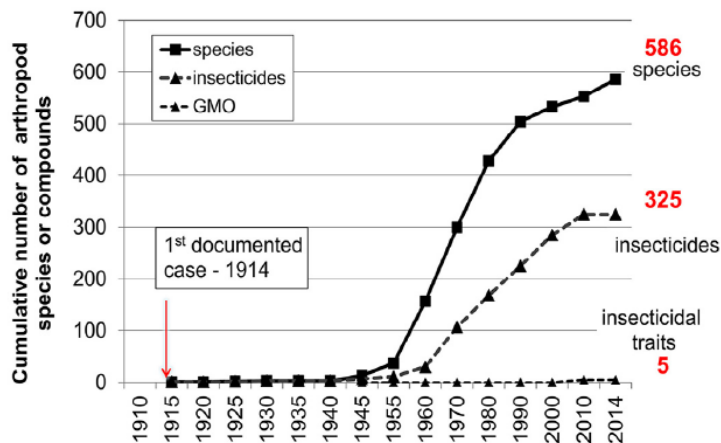


Fig. 2 Cumulative increase in the number of species resistant to insecticides, number of insecticides has shown resistance, and number of insecticides traits (GMOs) has been reported (Spark and Nauen, 2014; Nauen, 2006)

อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าผึ้ง (*Apis mellifera*) ซึ่งจัดอยู่ในประเภทแมลงที่มีประโยชน์ มนุษย์ไม่ต้องการกำจัด เนื่องจากผึ้งไม่ใช่แมลงศัตรูพืช แต่พบปรากฏการณ์ที่ผึ้งเกิดการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงได้ เนื่องจากผึ้งมีระบบนิเวศที่อาศัยในบริเวณเดียวกับแมลงศัตรูพืชทั่วไป ดังนั้นผึ้งจึงกลายเป็นแมลงเป้าหมายของสารฆ่าแมลง (secondary target) แต่ผึ้งสามารถปรับตัวให้ต้านทานต่อสารฆ่าแมลงได้โดยมีกลไกการย่อยสลายสารพิษของเอนไซม์ทำลายพิษ เช่น ไซโตโครม พี450 (cytochrome P450) เมื่อนำผึ้งที่ต้านทานต่อสารฆ่าแมลงมาตรวจสอบปริมาณของยีนไซโตโครม พี450 ด้วยเทคนิค qRT-PCR พบการแสดงออกของยีนดังกล่าวเพิ่มมากขึ้น (over gene expression) ถึงร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับผึ้งกลุ่มที่อ่อนแอต่อสารฆ่าแมลง (Claudianos *et al.*, 2006) นั้นแสดงให้เห็นว่าเมื่อแมลงได้รับสารฆ่าแมลงเป็นเวลานาน และหลายครั้งติดต่อกัน แมลงจะสร้างกลไกภายในร่างกายสลายสารเคมีให้ลดความเป็นพิษลงได้

สารฆ่าแมลงฆ่าแมลงได้อย่างไร

เมื่อแมลงสัมผัส (contact) กับสารฆ่าแมลงโดยตรงจากเกษตรกรที่ทำการฉีดพ่นสารฆ่าแมลง จะถูกดูดซึมเข้าสู่ภายในร่างกายของแมลง (penetration) จะถูกนำพาหรือเคลื่อนย้าย (transportation) ไปยังเนื้อเยื่อหรือเซลล์เป้าหมาย (target site) ซึ่งเป็นตำแหน่งหรือบริเวณของสารออกฤทธิ์ โดยมีความจำเพาะเจาะจงกับชนิดและประเภทของสารฆ่าแมลงนั้นๆ ทำให้เกิดความแปรปรวนและการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกายของแมลงผิดปกติ ส่งผลให้แมลงตาย (Fig. 3) (Després *et al.*, 2007) ตัวอย่างเช่น สารฆ่าแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมต เมื่อเข้าสู่ร่างกายแมลง จะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรส (Acetylcholinesterase) ซึ่งพบในเนื้อเยื่อประสาทบริเวณฉีวรรอยต่อของเซลล์ประสาท และเป็นเอนไซม์ที่สลาย อะซิติลโคลีน (Acetylcholine) ที่หลั่งออกมาจากปลายประสาท (Oakeshott *et al.*, 2005) เป็นต้น

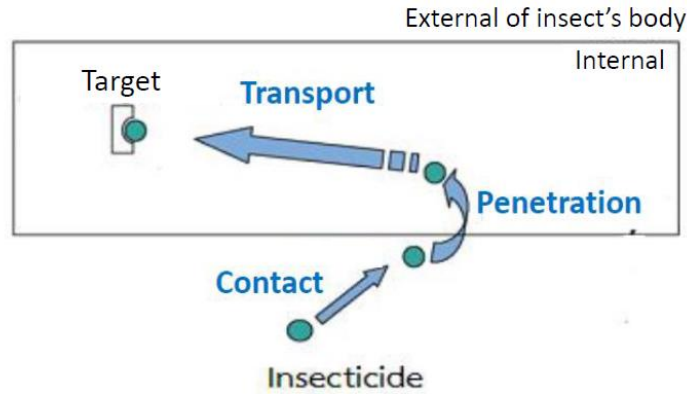


Fig. 3 Main steps of insecticide-insect interaction; insecticides contact with insects, penetration, insecticide transported to target site of its insecticide causing death of insect (Després *et al.*, 2007)

**กลไกการต้านทานต่อสารฆ่าแมลง
(Mechanism of insecticide resistance)**

การที่แมลงเกิดความต้านทานต่อสารฆ่าแมลงนั้น มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และบางปัจจัยอาจต้องมีกลไกที่ทำงานประสานกัน (combination resistance) ได้แก่ พฤติกรรมการต้านทาน (behavior resistance, avoidance) ความสามารถในการลดอัตราการดูดซึมสารฆ่าแมลง (reduce penetration) การขับสารฆ่าแมลงออกจากร่างกาย (excretion) เอนไซม์ทำลายสารฆ่าแมลง (metabolic resistance) การเก็บกักสารฆ่าแมลงเพื่อไม่ให้ถูกเคลื่อนย้ายไปยังบริเวณ ออกฤทธิ์ (sequestration) การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างบริเวณสารออกฤทธิ์ (target site mutation) ซึ่งส่งผลทำให้แมลงมีความต้านทานได้สูงขึ้น ในบทความนี้จะอธิบายโดยลักษณะของสารฆ่าแมลงก่อนเข้าสู่ภายในร่างกายแมลง (external) และเมื่อสารพิษเข้าสู่ภายในร่างกายของแมลง

แล้ว มีกลไกการขับสารพิษหรือลดความเป็นพิษของสารฆ่าแมลงได้อย่างไร ซึ่ง Després, *et al.*, (2007) ได้เขียนแสดงไดอะแกรม (Fig. 4)

**ก่อนสารฆ่าแมลงเข้าสู่ภายในร่างกายของแมลง
ความต้านทานที่เกิดจากพฤติกรรมของแมลง
(behavioral resistance)**

ในแมลงกลุ่มที่อ่อนแอต่อสารฆ่าแมลง ซึ่งเป็นประชากรของแมลงส่วนใหญ่ เมื่อได้รับสารฆ่าแมลง จะเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างสารฆ่าแมลง และแมลง (insecticide – insect interaction) (Fig. 5(a)) เมื่อสารออกฤทธิ์ไปยังยังการทำงานในร่างกายของแมลง ส่งผลให้แมลงตาย สำหรับประชากรแมลงกลุ่มที่ต้านทานต่อสารฆ่าแมลงนั้น เกิดจากพฤติกรรมการเรียนรู้ของแมลงเอง

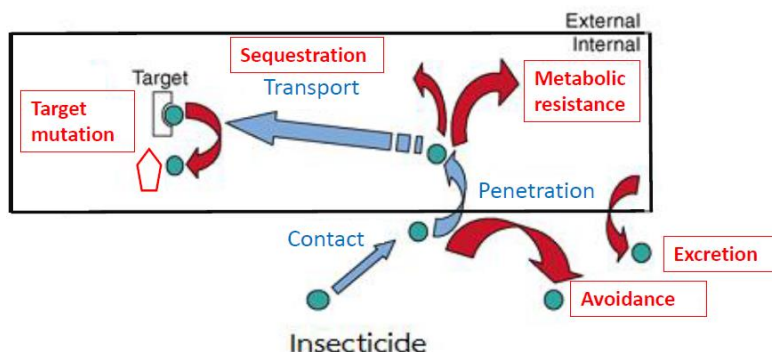


Fig. 4 Resistance mechanisms (solid color); avoidance, excretion, sequestered, metabolized, target site mutation (Després *et al.*, 2007)

ที่อาจจะเคยได้รับ หรือสัมผัสสารกับฆ่าแมลงมาก่อน ทำให้แมลงจดจำกลิ่น หรือลักษณะของการสารพิษนั้นได้ เป็นกลไกที่หลีกเลี่ยง (avoidance) จึงทำให้แมลงหลบหนีไป (Fig.5(b)) สารเคมีออกฤทธิ์ไม่สามารถสัมผัสตัวของแมลงได้ (Gatton *et al.*, 2013; Zulucki and Furlong, 2017) เมื่อแมลงได้กลิ่นของสารฆ่าแมลง จะมีการเคลื่อนที่ หรือหลบหนีไป จึงทำให้แมลงมีโอกาสได้รับการสัมผัสกับสารฆ่าแมลงน้อยลง พฤติกรรมการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงกลุ่มนี้ได้แก่ สารฆ่าแมลงกลุ่มออร์กาโนคลอรีน ออร์กาโนฟอสเฟต คาร์บาเมต และไพรีทรอยด์ เช่น หนอนเจาะสมอฝ้าย ที่มีพฤติกรรมการเข้าไปหลบซ่อนในสมอของฝ้ายเมื่อเกษตรกรฉีดพ่นสารฆ่าแมลง จึงทำให้หนอนเจาะสมอฝ้ายไม่ได้รับสารฆ่าแมลง ในทำนองเดียวกัน Sarfraz *et al.* (2005) ได้ศึกษาพฤติกรรมการวางไข่ของหนอนใยผัก (*P. xylostella*) ในห้องปฏิบัติการ โดยให้หนอนใยผัก วางไข่บนใบกะหล่ำที่เคลือบด้วยสารฆ่าแมลง ซึ่งพบพฤติกรรมการย้ายสถานที่วางไข่ โดยผีเสื้อหนอนใยผักเลือกวางไข่ที่บริเวณดินร่วนในกระถางแทน ซึ่งส่งผลทำให้อัตราการฟักออกเป็นตัวอ่อน และอัตราการรอดชีวิตของหนอนใยผักในรุ่นถัดมาสูงขึ้น

ความต้านทานที่เกิดจากการลดอัตราการดูดซึมสารฆ่าแมลง (penetration resistance หรือ reduce penetration)

เป็นกลไกที่อธิบายเกี่ยวกับลักษณะของผนังลำตัว (cuticle) ของแมลงมีความหนา หรือบาง ซึ่งเป็นปัจจัยเกี่ยวกับอัตราการดูดซึมสารฆ่าแมลงเข้าไปภายในร่างกายของแมลง ซึ่งโดยทั่วไปแมลงสายพันธุ์ที่มีความต้านทานสูงจะมีอัตราการดูดซึมสารเคมีได้ช้ากว่า แมลงกลุ่มที่อ่อนแอต่อสารฆ่าแมลง (Panini *et al.*, 2016) (Fig.5(c))

เมื่อสารฆ่าแมลงเข้าสู่ภายในร่างกายแมลง (internal insect's body)

เมื่อสารฆ่าแมลงเริ่มถูกดูดซึมหรือผ่านเข้าไปภายในร่างกายของแมลง แมลงมีกลไกการต่อต้านเพื่อให้แมลงได้รับสารฆ่าแมลงน้อยที่สุด โดยแมลงมีการปรับตัวให้มีกลไกการกำจัดสารพิษออกจากร่างกายให้มากที่สุด

**การเพิ่มการกำจัดปริมาณสารพิษหรือการ
ดักจับสารพิษ (excretion increased
sequestration)**

การกำจัดสารฆ่าแมลงออกจากร่างกาย (excretion) เมื่อสารฆ่าแมลงเข้าสู่ภายในร่างกายของแมลงแล้ว แมลงมีกลไกที่จะกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย เช่น การขับสารพิษออกจากร่างกายโดยตรงทางระบบขับถ่ายของแมลงหรือการดักจับสารพิษจากสารฆ่าแมลงไม่ให้ไปถึงยังบริเวณเป้าหมาย (sequestration) (Fig.5(d)) สารที่มีประสิทธิภาพในการดักจับสารพิษได้ดี ได้แก่ โปรตีน หรือสารพวกเอนไซม์ที่อยู่ในร่างกายของแมลง ทำหน้าที่ดักจับสารฆ่าแมลงแล้วนำไปเก็บไว้ที่น้ำเลือด (hemolymph) หรือที่ต่อมไขมัน (fat body) แล้วส่งต่อไปที่ตับเพื่อทำการกำจัดออกไปจากร่างกาย (Opitz and Muller, 2009) เช่น กรณีของผีเสื้อจักรพรรดิ (*Danaus plexippus*) ที่กินสารพิษจากพืชไฟเดียนห้า (milkweed) ซึ่งเป็นสารพิษชนิด คาร์ดิแอกไกลโคไซด์ (cardiac glycoside) ซึ่งเป็นสารพิษสามารถฆ่าแมลงได้ แต่เนื่องจากผีเสื้อจักรพรรดิ มีกลไกการทำลายสารพิษดังกล่าวโดยขบวนการเคลื่อนย้ายสารพิษไปเก็บไว้ที่ส่วนต่างๆ ของร่างกาย เช่น ที่น้ำเลือด และตามก้อนไขมัน ก่อนที่สารพิษจะออกฤทธิ์ฆ่าผีเสื้อได้ ดังนั้นผีเสื้อจักรพรรดิ จึงสามารถต้านทานต่อสารคาร์ดิแอก ไกลโคไซด์ ที่ผลิตจากไฟเดียนห้า ในขณะที่เดียวกันยังสามารถใช้ในการป้องกันแมลงผู้ล่า ได้เช่นกัน โดยแมลงผู้ล่าเหล่านี้จะตายด้วยสารคาร์ดิแอกไกลโคไซด์ ที่เก็บสะสมไว้นั่นเอง (Nishida, 2002)

**กลไกการย่อยสลายสารฆ่าแมลง
(metabolic resistance)**

กลุ่มเอนไซม์ทำลายพิษ (detoxification) มีประสิทธิภาพการย่อยสลายสารฆ่าแมลงแตกต่างกัน

ขึ้นกับสายพันธุ์ (strain) ของแมลง บทบาทของเอนไซม์ต่อการทำให้แมลงต้านทานนี้อาจเกิดขึ้นโดย การเพิ่มเมทาบอลิซึมในการกำจัดสารพิษและสารเคมีที่อยู่ในสารฆ่าแมลง (Fig.5(e)) เอนไซม์กลุ่มที่มีความสำคัญต่อการทำลายพิษ ได้แก่ ไซโตโครม พี450 โมโนออกซิเจเนส (cytochrome P450 monooxygenases) กลูตาไทโอน เอสทรานสเฟอเรส (glutathione S-transferase) และ เอสเทอเรส (esterases) โดยเอนไซม์ทั้ง 3 กลุ่มนี้มีบทบาทต่อการเพิ่มอัตราการย่อยสลายสารพิษในแมลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งแมลงในอันดับ Lepidoptera (ผีเสื้อ) Diptera (แมลงวัน และ ยุง) Coleoptera (ด้วง) (Feyereisen, 1999; Ranson and Hemingway, 2005) ไซโตโครม พี450 โมโนออกซิเจเนส เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทต่อการเร่งปฏิกิริยาการย่อยสลายสารพิษจากการสะสมของยาในตับ สารกำจัดแมลงศัตรูพืช สารพิษจากพืช หรือจำพวกสารฮอร์โมน หรือฮอร์โมนสังเคราะห์ เป็นต้น ไซโตโครม พี450 โมโนออกซิเจเนส พบได้ในสิ่งมีชีวิต ตั้งแต่แบคทีเรีย พืช รา และสัตว์ชั้นสูง (Werck-Reichhart and Feyereisen, 2000) ในสิ่งมีชีวิตชั้นสูง พบไซโตโครม พี 450 ในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum) และไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ตัวอย่างการสร้างความต้านทานด้วยกลไกนี้ ได้แก่ การต้านทานต่อสารฆ่าแมลงเดลตาเมทริน ในหนอนเจาะสมอฝ้าย (*Helicoverpa armigera*) ที่มีการแสดงออกของยีน P450 สูง (over expression genes) ที่พบในแถบประเทศแอฟริกาใต้ (Brun-Barale et al., 2010) ขณะที่ในยุ้งก้นปล่อง พบว่าเอนไซม์กลูตาไทโอนเอสทรานสเฟอเรส มีหน้าที่หลักในการทำลายสารพิษจากสารเคมีหรือสารฆ่าแมลง จึงทำให้แมลงรอดตายและกลายพันธุ์เป็นสายพันธุ์ที่ต้านทานสารเคมี (Enayati et al., 2005) สำหรับเอนไซม์กลุ่มเอสเทอเรส เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในการทำลายโมเลกุลของสารฆ่าแมลง หรือสารพิษ ทำให้แมลงได้รับสารฆ่าแมลงที่มีฤทธิ์อ่อนลง กลไกที่เกี่ยวข้องกับการทำให้แมลงต้านทานต่อสารฆ่าแมลง คือการแสดงออกของยีนเอสเทอเรส ที่มีปริมาณสูง ในแมลงที่ต้านทาน ซึ่งสามารถกำจัดสารฆ่า

แมลงได้สูงขึ้น นอกจากนี้ ยีน *ace* สามารถเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเอนไซม์เอสเทอร์เอง เพื่อให้เพิ่มประสิทธิภาพต่อการย่อยสลายสารออกฤทธิ์ได้ พบในแมลงที่ต้านทานต่อสารฆ่าแมลงกลุ่มไพรีทรอยด์ กลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต และกลุ่มคาร์บาเมต รวมถึงกลุ่มนีโอนิโคตินอยด์ (Hollingworth and Dong, 2008; Zhu and Luttrell, 2015) แมลงที่มีรายงานการเกิดกลไกการต้านทานโดยเอนไซม์เอสเทอร์ ได้แก่ เพลี้ยอ่อนลูกท้อ (*Myzus persicae*) (Karunaratne *et al.* 1999; Rivi *et al.* 2013; Bass *et al.*, 2014)

การกลายของยีนหรือบริเวณเป้าหมายของสารออกฤทธิ์ (gene or target site mutation)

แมลงมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือบริเวณเป้าหมายของสารฆ่าแมลง จึงทำให้สารฆ่าแมลงไม่สามารถจดจำบริเวณเป้าหมายได้ (Fig.5(f)) ทำให้สารฆ่าแมลงลดประสิทธิภาพการฆ่าแมลง ทำให้แมลงเกิดการต้านทาน บริเวณสารออกฤทธิ์หรือเป้าหมายของสารฆ่าแมลง มีความจำเพาะเจาะจงต่อชนิดสารฆ่าแมลง เช่น อะซิติลโคลีนเอสเตอเรส (Acetylcholinesterase: AChE) ซึ่งเป็นเอนไซม์ยับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาทอะซิติลโคลีน เป็นบริเวณเป้าหมาย หรือออกฤทธิ์ของสารฆ่าแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต และ คาร์บาเมต (Fournier, 2005) โดยการเปลี่ยนแปลงของยีน *ace* ซึ่งควบคุมการแสดงออกของ AChE เมื่อยีน *ace* มีการกลาย (mutant) ทำให้โครงสร้างของ AChE เปลี่ยนไป ผลคือสารฆ่าแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต หรือ คาร์บาเมต ไม่สามารถจดจำโครงสร้างของ AChE ได้ การทำงานของเอนไซม์เป็นไปตามปกติ (Suraporn, 2008) หรือตัวรับกาบา (GABA receptor) (Ffrench-Constant *et al.*, 2000) เป็นบริเวณออกฤทธิ์ของสารฆ่าแมลงกลุ่มไซโคลไดอิน พาราโซเดียมแซลเนล (PARA voltage gated

sodium Channel) บางที่เรียกว่าการน็อคดาวน์ (knockdown resistance) ซึ่งเป็นการทำให้เสียสภาพสมดุลของโซเดียม เป็นบริเวณเป้าหมายของสารฆ่าแมลงดีดีที (DDT) และสารฆ่าแมลงกลุ่มไพรีทรอยด์ (Loughney *et al.*, 1989) หรือบริเวณตัวรับนิโคตินิกอะซิติลโคลีน (nicotinic acetylcholine receptor) เป็นบริเวณเป้าหมายของสารฆ่าแมลงกลุ่มนีโอนิโคตินอยด์ (Crossthaite *et al.*, 2014) เป็นต้น เมื่อโครงสร้างหรือบริเวณจดจำเพาะต่อสารฆ่าแมลงแต่ละกลุ่มเปลี่ยนแปลงไป สารฆ่าแมลงจึงไม่สามารถเข้าทำลายแมลงได้ ทำให้เกิดปรากฏการณ์แมลงต้านทานต่อสารฆ่าแมลง

การต้านทานแบบข้ามกลุ่ม (cross resistance)

หมายถึงแมลงสามารถต้านทานต่อสารฆ่าแมลงหลายชนิดภายในกลุ่มเดียวกัน หรือต่างกลุ่ม (Chapman and Penman, 1979) เช่น มีรายงานแมลงวันเมดิเตอร์เรเนียน (Mediterranean fruit fly: *Ceratitis capitata*) ต้านทานต่อมาลาไธออน (Malathion) แต่ยังสามารถต้านทานต่อสารฆ่าแมลงชนิดอื่นๆ ในกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต คาร์บาเมต และไพรีทรอยด์อีกด้วย (Couso –Ferrer *et al.*, 2011) หรือยุงลาย (*Aedes aegypti*) ที่ต้านทานต่อไพรีทรอยด์ และในขณะเดียวกันสามารถต้านทานต่อดีดีที ซึ่งเป็นสารฆ่าแมลงในกลุ่มออร์กาโนคลอรีน ได้เช่นกัน (Brenques *et al.*, 2003) เนื่องจากทั้งดีดีทีและไพรีทรอยด์มีบริเวณสารออกฤทธิ์หรือบริเวณเป้าหมายเดียวกัน การต้านทานต่อสารฆ่าแมลงแบบข้ามกลุ่ม ส่งผลเสียหายมาก เพราะเมื่อเกษตรกรต้องเปลี่ยนสารฆ่าแมลงไปเรื่อยๆ ยิ่งเป็นการส่งเสริมให้แมลงมีโอกาสต้านทานต่อสารฆ่าแมลงสูงขึ้น

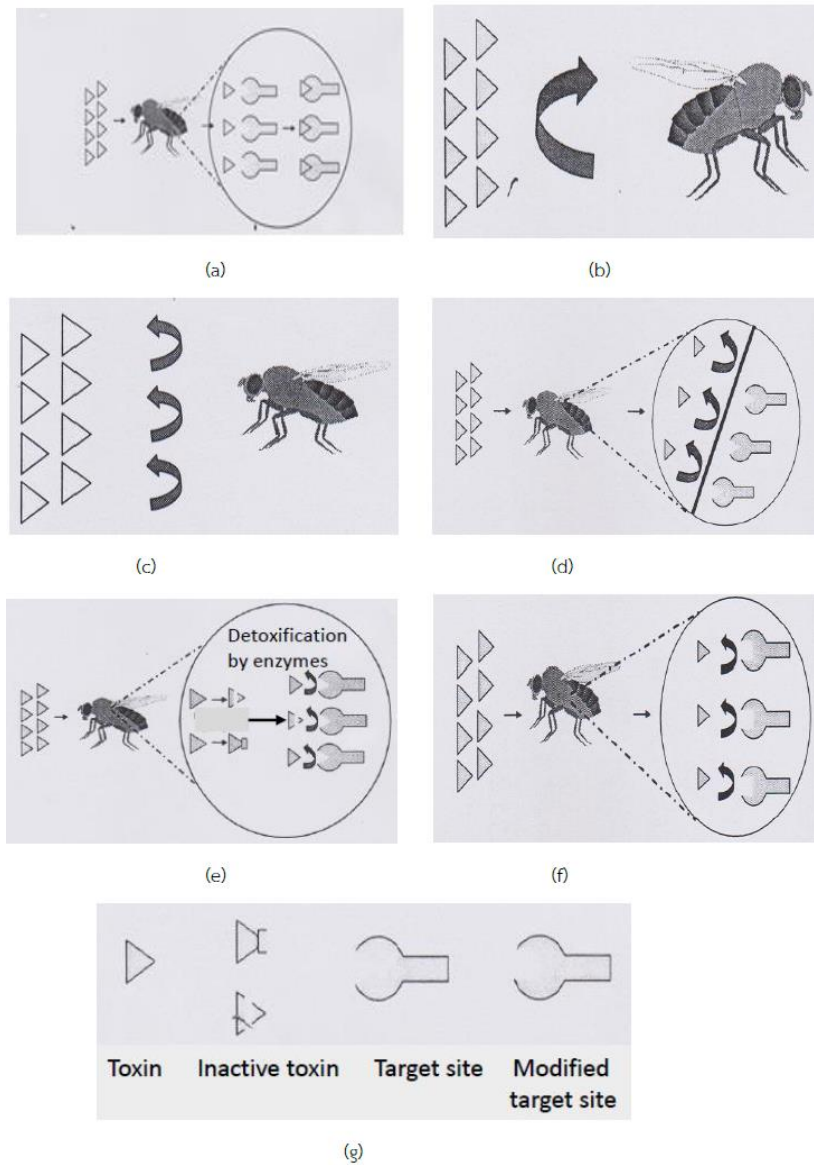


Fig. 5 Insecticide – insect interaction and mechanism of insecticide resistance in insect (Pittendrigh *et al.*, 2014)

ผลกระทบที่เกิดจากแมลงต้านทานต่อสารฆ่าแมลง

เมื่อแมลงมีการปรับตัว เกิดการต้านทานต่อสารฆ่าแมลง ย่อมส่งผลกระทบต่อหลายด้าน ได้แก่

1. ผลกระทบกับแมลงเอง เนื่องจากแมลงมีกลไกการปรับตัวเกิดวิวัฒนาการ มีความสามารถต้านทานต่อสารฆ่าแมลงได้ส่งผลให้แมลงลดอัตราการตาย และยังเป็นคุณสมบัติที่ถ่ายทอดไปยังแมลงรุ่นถัดไป จึงทำให้มีการเพิ่มความเข้มข้นและปริมาณของสารฆ่าแมลง หรือเกษตรกรต้องเปลี่ยนไปใช้สารฆ่าแมลงชนิดอื่น ยิ่งเป็นการเร่งให้แมลงสร้างภูมิต้านทานต่อสารเคมี ส่งผลให้แมลงสามารถต้านทานต่อสารเคมีข้ามกลุ่ม และขยายวงกว้างออกไป

2. ผลกระทบต่อเกษตรกร โดยเกษตรกร ต้องใช้งบประมาณในการซื้อสารฆ่าแมลง เพิ่มต้นทุนการผลิต แต่อาจได้ผลผลิตต่ำ ไม่คุ้มทุนกับการขายผลผลิตเกษตรกร

3. ผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม ทำให้ระบบนิเวศเสียสมดุล มีการทำลายกำจัดแมลงที่มีประโยชน์ เช่น ผีเสื้อที่ช่วยผสมเกสร กำจัดแมลงศัตรูธรรมชาติ เช่นแมลงตัวห้ำแมลงตัวเบียน เกิดการสะสมและตกค้าง (insecticide residue) ในสภาพแวดล้อม เช่น ในดิน น้ำ อากาศ รวมทั้งผลผลิตทางเกษตรมีการปนเปื้อนสารฆ่าแมลง

4. ผลกระทบเศรษฐกิจของประเทศ ต้องเพิ่มงบประมาณในการสั่งซื้อสารเคมี นำเข้ามาในประเทศ รวมถึงส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจโลก ซึ่งต้องใช้งบประมาณในการวิจัยและพัฒนาสารฆ่าชนิดใหม่ขึ้นมาเพื่อกำจัดแมลงแทนสารฆ่าแมลงชนิดเดิม

5. ผลกระทบต่อผู้บริโภค ส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้บริโภค ได้รับอาหารที่มาจากผลผลิตเกษตรกรที่มีการปนเปื้อนสารเคมี รวมถึงส่งผลเสียต่อสุขภาพของเกษตรกรเอง ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการได้รับสารฆ่าแมลงจากการฉีดพ่นสารเคมี เป็นประจำ

แนวทางในการจัดการเพื่อลดการต้านทานต่อสารฆ่าแมลง

ปรากฏการณ์แมลงต้านทานต่อสารฆ่าแมลง ถือเป็นปัญหาในระดับนานาชาติ ดังนั้นจึงต้องมีมาตรการหาแนวทางและนโยบาย ในการจัดการ เพื่อลดอัตราการต้านทานต่อสารฆ่าแมลง (Insecticide Resistance Management) โดยคณะกรรมการบริหารความต้านทานสารฆ่าแมลง (Insecticide Resistance Action Committee: IRAC) ดังนี้

1. เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องในพื้นที่ เช่น นักวิชาการเกษตร และนักส่งเสริมการเกษตร ให้ข้อมูลการจัดการกำจัดแมลงศัตรูพืช อย่างถูกต้องและเหมาะสม ให้คำแนะนำแก่เกษตรกร ให้เข้าใจการใช้สารฆ่าแมลงที่ถูกวิธีและเหมาะสมกับชนิดของแมลงศัตรูพืช ทั้งนี้เกษตรกรต้องมีการให้ความร่วมมือเจ้าหน้าที่รัฐที่ทำงานกับเกษตรกรในพื้นที่นั้นๆ มีการวางแผนการและกำหนดความถี่ในฉีดพ่นสารฆ่าแมลงอย่างเป็นระบบ

2. ใช้หลักการจัดการแมลงศัตรูพืชแบบผสมผสาน (Integrated pest management: IPM) บูรณาการจัดการหลายด้านมาผสมกัน โดยคำนึงถึง แมลงศัตรูธรรมชาติ ได้แก่ แมลงตัวห้ำ (predator) และแมลงตัวเบียน (parasite) สารฆ่าแมลงที่ได้พืช หรือสารสังเคราะห์ การปลูกพืชหมุนเวียนสลับกันในแต่ละรอบของการปลูก เพื่อหลีกเลี่ยงการเป็นแหล่งอาหารชนิดเดียวของแมลงชนิดเดิม เป็นเวลานาน รวมทั้งมีการสลับกลุ่มสารฆ่าแมลงตามกลไกการออกฤทธิ์ (mode of action) มีการนำพืชตัดแต่งพันธุกรรม (transgenic plant) ที่มีคุณสมบัติต้านทานต่อสารฆ่าแมลง

3. การป้องกัน ไม่ให้มีการระบาดของแมลงเกิดขึ้น หรือมีการกำจัดอย่างทันท่วงที ไม่ควรปล่อยให้แมลงเพิ่มปริมาณมากขึ้น และไม่ใช้สารฆ่าแมลงที่มีฤทธิ์ฆ่าแมลงได้อย่างกว้างขวาง (broad spectrum) ควรใช้สารฆ่าแมลงที่เจาะจงเฉพาะ (selective) กับชนิดแมลงศัตรู

4. การเฝ้าระวังสถานการณ์การระบาดของแมลงศัตรูพืช มีหน่วยเคลื่อนที่ คอยออกพื้นที่พบปะเกษตรกร มีการตัดสินใจกำจัดแมลงด้วยวิธีการอื่น แทนการฉีดพ่นสารฆ่าแมลง หากพบว่าแมลงอยู่ในระดับเศรษฐกิจ (economic threshold) และไม่ควรปล่อยให้แมลงศัตรูอยู่ในระดับความเสียหายทางเศรษฐกิจ (economic injury level) เพื่อจะได้ไม่ต้องทำการใช้สารฆ่าแมลงในปริมาณที่มากขึ้น ซึ่งเป็นอีกแนวทางหนึ่งเพื่อลดอัตราการเกิดการต้านทานสารฆ่าแมลงในแมลงได้

5. ปัจจุบันมีการนำเทคโนโลยี เครื่องมือสื่อสารระบบปฏิบัติการบนอุปกรณ์พกพา พัฒนาแอปพลิเคชันบนโทรศัพท์มือถือ เพื่อสามารถดาวน์โหลดโปรแกรมนำมาตรวจสอบกลุ่มของสารฆ่าแมลงตามกลไกการออกฤทธิ์ได้ ซึ่งเป็นเสมือนนำเครื่องตรวจสอบระดับสารฆ่าแมลง (insecticidal detector) ซึ่งมีความสะดวกในการนำออกไปใช้ในภาคสนามเพื่อลดการต้านทานต่อสารฆ่าแมลง

สรุป

ปัจจุบันพบว่าปริมาณการใช้สารฆ่าแมลงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เป็นปัจจัยที่ทำให้แมลงพัฒนาความสามารถต้านทาน ต่อสารฆ่าแมลงได้ ซึ่งสารฆ่าแมลงที่เกษตรกรนิยมนำมาฉีดพ่นกำจัดแมลง ได้แก่ กลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต ไพรีทรอยด์ นิโอนิโคตินอยด์และคาร์บาเมต เนื่องจากแมลงมีวัฏจักรชีวิตที่สั้น จึงทำให้แมลงสามารถพัฒนาการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงได้เร็วขึ้น ทั้งนี้มีปัจจัยและกลไกที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องก่อนการที่สารฆ่าแมลงจะเข้าสู่ภายในร่างกายของแมลง เช่น พฤติกรรมของแมลงเอง ที่มีการเรียนรู้การได้รับสารฆ่าแมลง หรือมีพฤติกรรมหลีกเลี่ยงไม่

สัมผัสสารฆ่าแมลงอีก กลไกการลดการดูดซึมสารฆ่าแมลงเข้าสู่ร่างกาย รวมถึงกลไกที่เมื่อสารฆ่าแมลงเข้าสู่ภายในร่างกาย เช่น การดักจับสารพิษ ก่อนจะส่งถึงบริเวณเป้าหมาย ทำให้สารฆ่าแมลงไปไม่ถึงจุดหรือบริเวณสารออกฤทธิ์ การขับสารฆ่าแมลงออกมาพร้อมกับระบบขับถ่ายของแมลงเอง และกลไกในตัวแมลงมีสารหรือเอนไซม์ที่ย่อยสลายสารพิษได้ รวมถึงการเปลี่ยนแปลงยีน หรือโครงสร้างบริเวณเป้าหมายของสารออกฤทธิ์ จึงให้สารฆ่าแมลงไม่สามารถจดจำโครงสร้างของบริเวณออกฤทธิ์ได้ แมลงจึงไม่ตายและมีพัฒนาการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงชนิดเดิม ในรุ่นต่อมา รวมทั้งการที่แมลงชนิดเดียวสามารถต้านทานต่อสารฆ่าแมลงข้ามกลุ่มได้ นั้นหมายถึงแมลงมีศักยภาพที่จะสามารถรอดชีวิตจากการสัมผัสสารฆ่าแมลงได้สูงขึ้น และมีโอกาสเพิ่มสัดส่วนของความต้านทานสูงขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าแมลงมีพัฒนาการต้านทานต่อพืชตัดแปลงสารพันธุกรรม หรือพืชจีเอ็มโอ ส่งผลกระทบต่อเกษตรกร จำเป็นต้องเพิ่มความเข้มข้นของสารฆ่าแมลง หรือเปลี่ยนไปใช้สารฆ่าแมลงชนิดอื่น ซึ่งก่อให้เกิดการสิ้นเปลือง การเกิดการสะสมของสารพิษในสภาพแวดล้อม รวมทั้งผลิตผลทางเกษตรมีการปนเปื้อนสารฆ่าแมลงในปริมาณที่สูง ผลเสียต่อสุขภาพของผู้บริโภค เกิดการสะสมของสารเคมีในระบบนิเวศ ดังนั้น จึงต้องมีมาตรการหรือแนวทางในการป้องกัน ไม่ให้แมลงเกิดความต้านทาน โดยการส่งเสริมเจ้าหน้าที่ นักวิชาการ ออกพบปะเกษตรกร ให้ข้อมูลความรู้ที่ถูกต้องเกี่ยวกับการกำจัดแมลงศัตรู หลักการใช้สารฆ่าแมลง มีการวางแผนการปลูกพืช การเฝ้าระวัง และการนำเทคโนโลยี พัฒนาแอปพลิเคชันบนอุปกรณ์สื่อสารพกพา ในการตรวจระดับและปริมาณสารฆ่าแมลงในภาคสนาม ซึ่งจะเป็แนวทางในการป้องกัน ควบคุม และลดอัตราการเกิดการต้านทานต่อสารฆ่าแมลงได้

References

- Bass, C., Puinean, A.M., Zimmer, C.T., Denholm, I., Field, L.M., Foster, S.P., Gutbrod, O., Nauen, R., Slater, R. and Williamson, M.S. 2014. The evolution of insecticide resistance in the peach potato aphid, *Myzus persicae*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 51: 41-51.
- Bregues, C., Hakes, N.J., Chandre, F., McCarroll, L., Duchon, S. and Guillet, P. 2003. Pyrethroid and DDT Cross – Resistant in *Aedes aegypti* is correlated with novel mutations in the voltage gated sodium channel gene. *Medical Veterinary Entomology*. 17: 87-94.
- Brun-Barale, A., Omer, H., Martin, T., Suraporn, S., Audant, P., Sezutsu, H. and Feyereisen, R. 2010. Multiple P450 gene overexpressed in deltamethrin-resistant strains of *Helicoverpa armigera*. *Pest Management Sciences*. 66(8): 809-924.
- Champan R.B. and Penman, D.R. 1979. Negative Correlated Cross-Resistance to a Synthetic Pyrethroid in Organophosphorus Resistant *Tetranychus urticae*. *Nature*. 281: 298-299.
- Claudianos, C., Ranson, H., Johnson, R.M. Biswas, S., Schuler, M.A, Berenbaum, M.R., Feyereisen, R. and Oakeshott, J.G. 2006. A deficit of detoxification enzymes: pesticide sensitivity and environmental response in the honeybee. *Insect Molecular and Biology*. 15: 615–636.
- Couso-Ferre F., Arouri R., Beroiz B., Perer N., Cervera A. and Narvaro Llopis. V. 2011. Cross resistance to insecticide in a malathion resistant strain of *Cerratitis capitata* (Diptera: Tephritidae). *Journal of Economic Entomology*. 104 (4): 1349-1356.
- Crossthwaite, A.J., Rendine, S., Stenta, M. and Slater, R. 2014. Target-site resistance to neonicotinoids. *Journal Chemistry and Biology*. 7(14): 125-8.
- Després, L., David, J.P. and Gallet, J. 2007. The evolutionary ecology of insect resistance to plant chemicals. *Trends in Ecology and Evolution*. 22(6): 298-307.
- Enayati, A.A, Ranson, H. and Hemingway, J. 2005. Insect glutathione transferases and insecticide resistance. A mini review. *Insect Molecular and Biology*. 14(1): 3-8.
- Feyereisen, R. 1999. Insect P450 enzymes. *Annual Review in Entomology*. 44: 507-533.
- Ffrench-Constant, R.H., Anthony, R.H., N., Aronstein, K., Rocheleau, T. and Stilwell, G. 2000. Cyclodiene insecticide resistance: from molecular to population genetics. *Annual Review in Entomology*. 48. 449-466.
- Fournier, D. 2005. Mutations of acetylcholinesterase which confer insecticide resistance in insect populations. *Chemistry and Biology Interaction*. 157-158: 257-261.
- Gatton, M.L., Churcher, C.N., Donnelly, T., Ghani, M.J., Godfray, A.C., Gould, H.C., H.C., Hastings, F., Marshall, I., Ranson, J., Rowland, H., Shaman, M. and Lindsay, J.S.W. 2013. The importance of mosquito behavioral adaptations to malaria control in Africa. *Evolution*. 67(4): 1218-30.

- Hollingworth, R.M. and Dong, K. 2008. The biochemical and molecular genetic basis of resistance to pesticides in Arthropods. In: Whalon, M.E., Mota-Sanchez, D. and Hollingworth, R.M. (Eds.), Global pesticide resistance in Arthropods. CAB international, Wallingford. UK. pp. 40-49.
- Insecticide Resistance Action Committee. 2016. General principle of insecticide resistance management from IRAC. (online). Available: <http://www.iraac-online.org>.
- Karunaratne, S.H.P.P., Small, G.L. and Hemingway, J. 1999. Characterization of the elevated esterase-associated insecticide resistance mechanism in *Nilaparvata lugens* (Stal) and other planthopper species. International Journal of Pest Management. 45(3): 225-230.
- Loughney, K., Kreber, R. and Ganetzky, B. 1989. Molecular analysis of the *para* locus, a sodium channel gene in *Drosophila*. Cell. 58: 1143-1154.
- May, R.M. 1988. How many species are there on earth?. Science. 241: 441-1449.
- Melander, A.L. 1914. Can insects become resistant to sprays?. Journal of Economic Entomology. 75: 167-173.
- Nauen, R. 2006. Insecticide mode of action: Return of ryanodine receptor. Pest management Sciences. 62: 690-692.
- Nishida, R. 2002. Sequestration of defensive substances from plants by Lepidoptera. Annual Review in Entomology. 47: 57-92.
- Oakeshott, J.K., Claudianos C., Campbell P.M., Newcomb R.D. and Russell, R.J. 2005. Biochemical Genetics and Genomics of Insects Esterases in Comprehensive Molecular Insect Science. Vol. 5. Ed. By Gilbert L.I., Iatrou K. and Gill S.S. Elsevier. Oxford. Uk. 309-381.
- Opiz, S.E., and Muller, C. 2009. Plant chemistry and insect sequestration. Chemoecology. 19: 117-154.
- Oppenoorth, F.J. 1959. Toxicology of insecticides. Entomology Experimental Apply. 4: 128.
- Panini, M., Manicardi, G.C., Moores, G.D. and Mazzoni, E. 2016. An review of the main pathways of metabolic resistance in insects. Standard International Journal. 13: 326-335.
- Pittendrigh, B.R., Magram, V.M., Walters, J., Steel, L.D., Olds, B.T., Suns, L. Huesing, J., Lee, S.H. and Clark, J.M. 2014. Understanding resistance and induced responses of insects to xenobiotics and insecticides in the age of 'Omics' and systems biology. Insect Resistance Manager. 55-98.
- Ranson, H. and Hemingway, J. 2005. Mosquito glutathione transferases. Methods in Enzymology. 401: 226-241.
- Rivi, M., Monti, V., Mazzoni, E., Cassanelli, S. and Panini, M. 2013. A1-3 chromosomal translocations in Italian populations of the peach potato aphid *Myzus persicae* (Sulzer) not linked to esterase-based insecticide resistance. Bulletin Entomology Research. 103: 278-285.
- Sarfraz, M., Keddie, A.B. and Dossdall, L.M. 2005. Biological control of diamondback moth, *Plutella xylostella*, Biocontrol Science and Technology. 15(8): 763-769.

- Sharma, H.C. 2009. Biotechnological Approaches for Pest Management and Ecological Sustainability. CRC Press/Taylor and Francis. New York. USA. 526 p.
- Sombatsiri K. 1985. Insecticides. Department of Entomology. Faculty of Agriculture. Kasetsart University. Bangkok. Mitrtsiam publishing. 120 p. (in Thai).
- Sparks, T.C and R. Nauen. 2014. IRAC: Mode of action, classification and insecticide resistance management. Pesticide Biochemistry and Physiology. 121: 121-128.
- Suraporn, S. 2008. Molecular genetics of insecticides resistance in the lepidopteran pest, *Helicoverpa armigera*. Universite de Nice-Sophia Antipolis. Nice. FRA. 177p.
- Werck-Reichhart, D., and Feyereisen, R. 2000. Cytochrome P450: A success story. Genome Biology. 1(6): 1-9.
- World Health Organization. 2012. Global plan for insecticide resistance management in malaria vectors. WHO Press. Vol 1. Geneva, Switzerland. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44846/1/9789241564472_eng.pdf).
- Zhu, Y.C. and Luttrell, R. 2015. Altered gene regulation and potential association with metabolic resistance development to imidacloprid in the tarnished plant bug, *Lygus lineolaris*. Pest Management Sciences. 71: 40-57.
- Zulucki, M.P. and Furlong, M.J. 2017. Behavior as a mechanism of insecticide resistance: evaluation of the evidence. Current Opinion in Insect Sciences. 21: 19-25.