

مقایسه فعالیت آنزیم کولین استراز گلبول قرمز و پلاسما در افراد سالم و کارگران در تماس با سموم اورگانوفسفره

دکتر محمد شریف زاده

دکتر الهام خلقی

گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد عبدالمهدی

دکتر عباس کبریایی زاده

☆ خلاصه

کولین استرازها آنزیمهایی هستند که استرهای کولین را هیدرولیز می‌کنند. دو نوع کولین استراز وجود دارد که عبارتند از: کولین استراز حقیقی در اریتروسیت و کولین استراز کاذب در پلاسما. گزارشاتی مبنی بر تفاوت سطح این دو آنزیم در پلاسما و اریتروسیت وجود دارد. تماس با ترکیبات اورگانوفسفره موجب کاهش در فعالیت کولین استراز پلاسما و اریتروسیت می‌گردد. در این تحقیق فعالیت آنزیم پلاسما و اریتروسیت در افراد داوطلب سالم و کارگران در معرض تماس با ترکیبات اورگانوفسفره اندازه گیری گردید. بدین منظور ۲۰ نفر از کارگران مرد یک کارخانه تولید کننده حشره کشهای اورگانوفسفره و ۲۰ نفر مرد سالم انتخاب شدند. تشخیص فعالیت آنزیم توسط اسپکتروفتومتر و با استفاده از روش (Ellman) صورت گرفت. سطح فعالیت آنزیم کارگران در معرض تماس با مواد اورگانوفسفره با افراد سالم مقایسه گردید. کاهش قابل ملاحظه‌ای در فعالیت آنزیم کولین استراز پلاسما ($P < 0/01$) و اریتروسیت کارگران ($P < 0/01$) دیده شد. در ضمن تعدادی از علائم و نشانه‌های مسمومیت مزمن نظیر قرمزی چشم، آناکسی، پرش عضلانی، عدم تمرکز حواس، خارش، ضعف، بی‌خوابی، بی‌حسی، تاری دید، سرفه، سر درد و احساس خستگی در پاهای کارگران مورد مطالعه دیده شد.

سیستم عصبی مرکزی و نارسایی تنفسی می‌باشند. عود علائم پس از یک معالجه به ظاهر موفق می‌تواند اتفاق بیفتد. (۲)

میزان فعالیت آنزیم در جمعیت‌های مختلف متفاوت است و با توجه به سن، جنس و روش اندازه‌گیری تغییر می‌کند. در مردان رابطه‌ای بین سطح آنزیم کولین استراز سرم و سن وجود ندارد.

ولی در زنان فعالیت آنزیم وابسته به سن است. البته این وابستگی در مورد آنزیم کولین استراز اریتروسیت دیده نمی‌شود. فعالیت کولین استراز اریتروسیت در اریتروسیت‌های جوان زیادتر است و با افزایش سن گلبول قرمز کاهش می‌یابد (۴، ۵). همچنین در بیماری‌های کبدی مثل سیروز، هپاتیت و نیز در نارسایی قلبی، سرطان، اورمی و در واکنش‌های آلرژیک میزان کولین استراز کاذب (PChE) کاهش می‌یابد. (۳)

در ضمن میزان استیل کولین استراز (AChE) ممکن است در تالاسمی و دیگر دیسکرازی‌های خونی افزایش یابد (۳). داروهای مهارکننده کولین استراز مثل فیزوستیگمین و نئوستیگمین، داروهای ضدبارداری خوراکی، کدئین، کلروکین، تیامین و اثر سبب کاهش سطح آنزیم کولین استراز می‌گردند. (۶)

سطح کولین استراز به دلایل متعددی در انسان و حیوانات بررسی می‌شود. از جمله

ترکیبات مهار کننده آنزیم کولین استراز به دلایل متعددی مورد استفاده قرار می‌گیرند. هنگامیکه در بدن با کاهش فعالیت سیستم کولینرژیک مواجه هستیم از این مواد کمک می‌گیریم. نوعی از این مواد به عنوان حشره‌کش در صنایع غذایی و کشاورزی استفاده می‌شوند (۱). امروزه اورگانوفسفره‌ها و کارباماتها مورد مصرف جهانی دارند و آنها جایگزین هیدروکربنهای کلره (نظیر DDT) شده‌اند. زیرا پس از تماس با خاک و گیاهان هیدرولیز شده، در محیط تجمع نمی‌یابند. (۲)

ترکیبات اورگانوفسفره به دلیل مهار کولین استراز سمیت خود را در بافت‌های عصبی نشان می‌دهند. در حضور اورگانوفسفره‌ها استیل کولین استراز فسفوریله شده، قادر به شکستن استیل کولین نیست در نتیجه استیل کولین در سیناپس‌های اعصاب کولینرژیک تجمع می‌یابد و علائم مسمومیت ناشی از فعالیت بیش از حد اعصاب کولینرژیک بروز می‌کند. میزان مهار استیل کولین استراز اریتروسیت همانند سود و کولین استراز سرم ارتباط منطقی با شدت و مدت تماس با ترکیبات اورگانوفسفره دارد (۳). مشکلات ویژه ناشی از مسمومیت شامل آریتمی، دپرسیون

در حال ساخت فوزالون بودند انتخاب گردیدند. افراد شاهد شامل ۲۰ نفر مرد بدون آلودگی یا تماس قبلی با مواد اورگانوفسفره بودند. افراد شاهد از میان دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب شدند. میانگین سنی کارگران ۳۴ سال و طول مدت کاری آنها بین ۴ ماه الی ۱۶ سال بود. یک پرسشنامه تهیه گردید و همه کارگران در مورد سابقه بیماریها، مسمومیتها، نشانه‌های مسمومیت مزمن مورد سؤال قرار گرفتند. ۵ میلی لیتر خون از هر نفر گرفته شد و برای جلوگیری از انعقاد هپارینه گردید. سپس خونها در شرایط ۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ گردید و گلبول قرمز و پلاسما آنها جدا شد. برای اندازه‌گیری استیل کولین استراز (ACHE) اریتروسیت و کولین استراز کاذب (PChE) پلاسما روشهای متعددی موجود است. در این مقاله روش اسپکتروفتومتریک که بر پایه روش رنگ‌سنجی (Ellman) قرار دارد انتخاب گردید. (۷، ۸، ۹)

☆ اندازه‌گیری PChE

برای سنجش فعالیت کولین استراز پلاسما ابتدا یک محلول انکوباسیون تهیه شد. این محلول مخلوطی از بافر فسفات پتاسیم ($\text{PH}=7/9$) و معرف DTNB

این دلایل اندازه‌گیری سطح کولین استراز اریتروسیت، پلاسما و سرم انسان و حیواناتی که در معرض حشره‌کشهای اورگانوفسفره و کارباماتها قرار گرفته‌اند می‌باشد. (۶)

در این مطالعه سعی شد تا مهار فعالیت آنزیم کولین استراز پلاسما و گلبول قرمز ناشی از تماس با سموم اورگانوفسفره در مقایسه با افراد سالم بررسی شود.

☆ مواد و روشها

مواد مورد استفاده:

استیل کولین آیداید، ۵ و ۵ دی‌تیوبیس‌نیتروبنزوئیک اسید (DTNB)، بنزاتونیوم کلراید (هیامین ۱۶۲۲)، $\text{KH}_2\text{PO}_4 - \text{K}_2\text{HPO}_4$ و کینیدین سولفات که همگی از کارخانه مرک آلمان خریداری شدند.

از یک دستگاه اسپکتروفتومتر دو پرتوی مدل (A-۱۶۰) ساخت شرکت شیمیایی شیمادزو برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم استفاده شد.

☆ انتخاب افراد و نمونه‌گیری

۲۰ نفر از کارگران مرد یک کارخانه تولیدکننده حشره‌کشهای اورگانوفسفره که

☆ اندازه گیری EChE

برای سنجش فعالیت کولین استراز اریتروسیت ابتدا یک محلول تهیه گردید. این محلول مخلوطی از بافر فسفات پتاسیم ($\text{pH} = 7/6$ و 39 mmol/l) و DTNB ($0/27 \text{ mmol/l}$) بود. محلول هیامین با غلظت 20 g/l و محلول استیل تیوکولین یداید به عنوان سوبسترا با غلظت $0/2 \text{ mol/l}$ آماده شد. برای تهیه نمونه 100 میکرولیتر از گلوبول قرمز هپارینه را پس از سه بار شستشو با هم حجم خود نرمال سالین در 6 میلی لیتر آب مقطر حل کرده تا همولیز شود. روش کار به این طریق است که ابتدا 2 میلی لیتر از محلول (DTNB) را با 100 میکرولیتر از سوبسترا در لوله آزمایش ریخته، در حمام آبی قرار می دهیم (37°C به مدت 10 ثانیه). سپس به لوله تست 100 میکرولیتر از نمونه همولیز شده افزوده، در حمام آبی قرار می دهیم (به مدت 10 دقیقه). سپس 1 میلی لیتر از محلول هیامین را افزوده، در دستگاه اسپکتروفتومتر در مد فتومتریک، تغییرات جذب در مجاورت شاهد که فاقد نمونه همولیز شده می باشد در طول موج 440 نانومتر می خوانیم. هر نمونه سه بار مورد مطالعه قرار گرفت. میانگین سه عدد در فاکتور $17/87$ ضرب گردید. این فاکتور نتیجه محاسبه:

($0/25 \text{ mmol/l}$) بود. فعالیت آنزیم کولین استراز توسط روش (Ellman) مورد ارزیابی قرار گرفت. در مورد تمام نمونه ها یک لوله بلانک به عنوان شاهد و یک لوله تست تهیه گردید.

در هر یک از لوله ها 2 میلی لیتر از محلول انکوباسیون و 10 میکرولیتر از پلاسما ریخته شد. لوله ها را در دمای 37 درجه سانتیگراد قرار داده تا تعادل دما برقرار شود. سپس لوله بلانک به یک سل و لوله تست به سل دیگری افزوده شد. به لوله بلانک 10 میکرولیتر آب مقطر و به لوله تست 10 میکرولیتر از استیل تیوکولین یداید (3 mmol/l) به عنوان سوبسترا اضافه گردید و بلافاصله تغییرات جذب با دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج 410 نانومتر قرائت شد. نتایج (فعالیت آنزیم) به صورت KU/L و توسط فرمول زیر قابل محاسبه است:

$$\frac{\Delta A}{Em} \times \frac{\text{حجم کل (میکرولیتر)}}{\text{حجم نمونه (میکرولیتر)}}$$

فعالیت آنزیم (KU/L) =

ΔA = تغییرات جذب در دقیقه
 Em = ضریب خاموشی مولار رنگ حاصل از تیوکولین و DTNB در طول موج 410 نانومتر که معادل $12/6$ است. (10)

رقت
زمان واکنش × جذب مولی

می باشد که در آن رقت ۲۵۶۲ و جذب مولی ۱۴۳۴۰ و زمان واکنش ۱۰ دقیقه است. (۷۸،۹)

★ نتایج

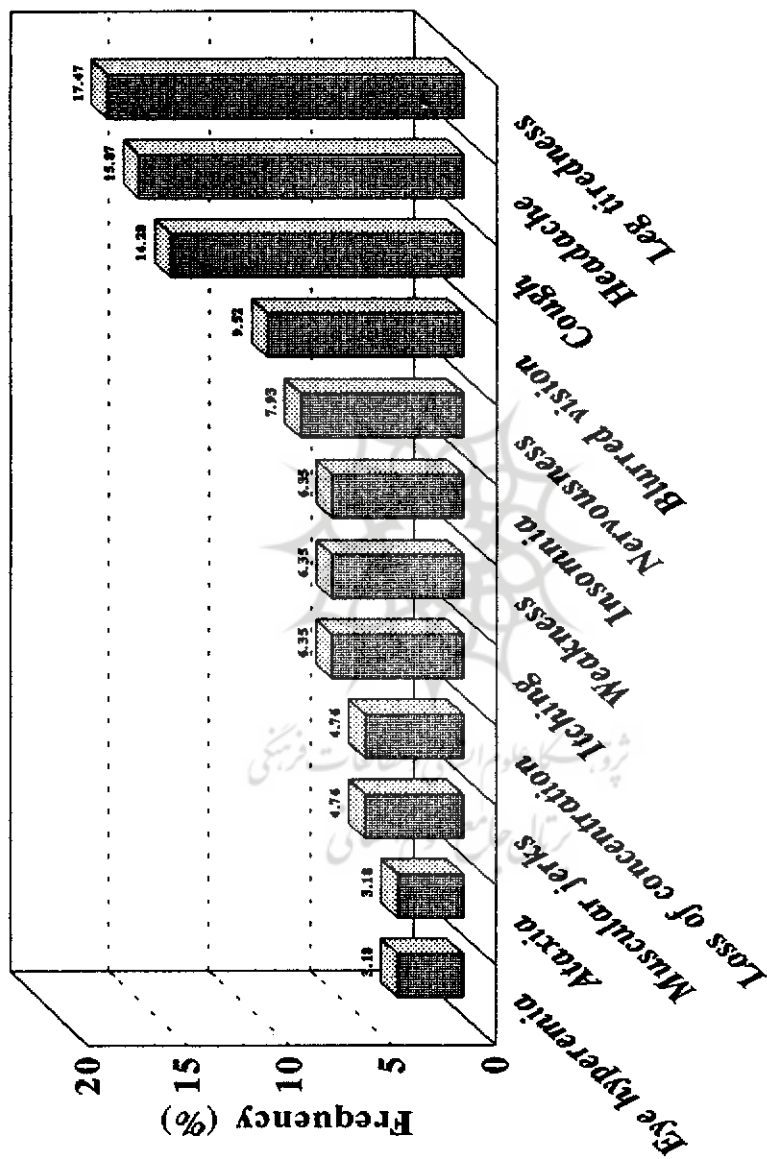
فعالیت کولین استراز کارگران در معرض تماس با سموم اورگانوفسفره اندازه گیری شد. میانگین سطح کولین استراز پلاسمایی (KU/L) ۱/۶۰۳ و اریتروسیته (KU/L) ۹/۷۷۹ بدست آمد. در جدول ۱ میانگین فعالیت کولین استراز گلبول قرمز و پلازما در کارگران و در افراد شاهد نشان داده شده است. میانگین فعالیت کولین

استراز پلازما و اریتروسیته کارگران در مقایسه با افراد شاهد کاهش قابل ملاحظه ای نشان می دهند ($P < 0/01$). رابطه بین فعالیت کولین استراز اریتروسیته و کولین استراز پلاسمای کارگران بررسی شد ($r = 0/4$). با استفاده از روش آماری (Z-Test) ارتباط معنی داری میان کاهش فعالیت این دو آنزیم در ارتباط با یکدیگر پیدا نشد.

ظهور علائم کلینیکی مسمومین مزمن با ترکیبات اورگانوفسفره در ارتباط با فعالیت کولین استراز اریتروسیته و پلازما در نمودار شماره ۱ بررسی شده است. علائم کلینیکی به صورت درصد بیان شده اند. بیشترین عارضه ای که کارگران از آن رنج می برند احساس خستگی در پاها است.

کارگران در معرض تماس ۲۰ نفر	افراد شاهد ۲۰ نفر	فعالیت
۱/۶۰۳ ± ۰/۱۷۵ ($P < 0/01$)	۲/۳۷ ± ۰/۰۸	پلازما (KU/L)
۹/۷۷۹ ± ۰/۴۲ ($P < 0/01$)	۱۴ ± ۰/۵۵	گلبول قرمز (KU/L)

جدول ۱- مقایسه فعالیت آنزیم کولین استراز پلازما و اریتروسیته کارگران در معرض تماس با مواد اورگانوفسفره و افراد شاهد - نتایج بصورت $Mean \pm SE$ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱ - علائم کلینیکی مسمومین مزمن با ترکیبات اورگانوفسفره در ارتباط با فعالیت کولین استراز اریتروسیت و پلاسما

☆ بحث و پیشنهادات

زیاد می‌باشد. تعیین سطح کولین استراز اریتروسیت از نظر تئوری بهتر است. چون این آنزیم درجهٔ مهار کولین استراز سیناپسی در بافت‌های عصبی را بهتر مشخص می‌کند. (۱۲)

از نظر تکنیکی اندازه‌گیری کولین استراز کاذب پلاسمایی آسانتر است. در مورد کلیه کارگرانی که در معرض تماس با مقادیر زیادتر ترکیبات اورگانوفسفره هستند باید سطح پایه‌ای کولین استراز اندازه‌گیری شود. پس از اندازه‌گیری آنزیم، میزان مهار آنرا با محدوده‌ای که به عنوان محدوده طبیعی در نظر گرفته شده است مقایسه می‌کنند. در شرایط ایده‌آل سطح پایه‌ای آنزیم را قبل از آلودگی یا تماس با ترکیبات اورگانوفسفره تعیین می‌کنند و آنرا با سطح بدست آمده آنزیم مقایسه می‌کنند و در اغلب موارد سطح قبلی آنزیم معلوم نیست. در چنین شرایطی باید در مورد طبیعی بودن یا نبودن سطح آنزیم دقت کرد. (۱۱)

میزان فعالیت آنزیم در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. به عنوان مثال سطح فعالیت آنزیم کولین استراز پلاسما در جمعیت هلند در مردان $(KU/L) 0.57 \pm 3/11$ و در زنان $(KU/L) 0.43 \pm 2/50$ است (۱۴). در مردم آلمان این سطح $(KU/L) 1/3 \pm 5/69$ است (۱۵). در مردم اسپانیا سطح آنزیم

گمان می‌رود که حدود ۴ تا ۵ میلیون نفر در بخش کشاورزی و صنایع با مواد آفت‌کش تماس دارند که در بین آنها کارگران صنایع آفت‌کش سازی و کشاورزانی که مستقیماً با این مواد شیمیایی سروکار دارند در معرض بیشترین خطر ناشی از سمیت آفت‌کش‌ها هستند. مسومیت با حشره‌کش‌های اورگانوفسفره در بین کارگران در معرض تماس با آفت‌کش‌ها شایع می‌باشد. (۱۱)

از دههٔ ۱۹۵۰ به بعد اندازه‌گیری فعالیت آنزیم کولین استراز پلاسمایی و اریتروسیتی برای پی بردن به مسمومیت‌های حاد و آلودگی مزمن در افرادی که با آفت‌کش‌ها سروکار دارند انجام شده است. (۱۲)

بررسی ادرار، محتویات معده، پوست و لباس‌ها برای ترکیبات اورگانوفسفره و متابولیت‌های آنها نیز امکان‌پذیر است. در حال حاضر بسیاری از آزمایشگاه‌های رفرانس تجارتي قادرند کولین استراز کاذب پلاسمایی و استیل کولین استراز اریتروسیت را تعیین مقدار کنند. تفسیر نتایج حاصله معمولاً مشکل است. تفاوت‌های بین فردی در سطح آنزیم کولین استراز بسیار

پایین تر از مردم اروپایی است. (۱۶)

در آفریقای جنوبی متوسط سطح آنزیم در زنان و کودکان (KU/L) ۵/۶۸ و در مردان (KU/L) ۸/۶۰ است. (۱۷)

در یکی از منابع مقدار متوسط فعالیت آنزیم پلازما و اریتروسیت به ترتیب (KU/L) $4/12 \pm 1/822$ و (KU/L) $14/22 \pm 1/841$ می باشد که آنها فعالیت آنزیم را با روش رنگ سنجی (Ellman) و با بکارگیری استیل تیوکولین یداید به عنوان سوبسترا برای هر دو آنزیم اندازه گرفتند. (۱۸)

Bellino و همکاران نیز نسبت $\frac{PChE}{EChE}$ را با بکارگیری استیل تیوکولین یداید به عنوان سوبسترا ۲/۱۸ ذکر کرده اند (۱۹). این نسبت در مطالعه کنونی ۵/۹۷ است.

عبداللهی و همکاران نیز فعالیت کولین استراز پلازما را با استفاده از استیل تیوکولین یداید به عنوان سوبسترا مورد بررسی قرار دادند و مقدار فعالیت را بین (KU/L) $4/75$ تا $2/66$ ذکر نموده اند. (۱۳)

Dietz و همکاران فعالیت کولین استراز پلازما را با استفاده از پروپیل تیوکولین یداید مورد بررسی قرار داده اند و مقدار فعالیت را بین (KU/L) $11/9$ تا $4/95$ گزارش نموده اند. (۲۰)

این تفاوتها ضرورت تعیین سطح نرمال

آنزیم را به طور جداگانه در هر جمعیتی نشان می دهد. در این تحقیق ۲۰ نفر مرد سالم بدون آلودگی یا تماس قبلی با ترکیبات اورگانوفسفره انتخاب گردیدند. مقدار متوسط فعالیت آنزیم پلازما و گلبول قرمز در افراد شاهد مورد مطالعه به ترتیب (KU/L) $2/27 \pm 0/08$ و (KU/L) $0/55 \pm 14$ بدست آمد.

محدوده فعالیت در این مطالعه برای کولین استراز پلازما (KU/L) $2/75$ تا $1/711$ و برای کولین استراز گلبول قرمز (KU/L) $29/48$ تا $5/92$ بدست آمد.

میزان فعالیت آنزیم با توجه به سن، جنس، مصرف داروها، وجود بیماری و روش اندازه گیری تغییر می کند. تفاوت مقدار متوسط و محدوده طبیعی آنزیم در تحقیق انجام شده با این گزارشات می تواند ناشی از تغییرات و اختلافات فردی و نژادی و میزان دقت اعمال شده در انجام آزمایش باشد. البته برای بدست آوردن یک نتیجه منطقی تر جهت حصول میزان طبیعی آنزیم کولین استراز نیاز به افزایش تعداد نمونه ها می باشد که باید مورد نظر سایر همکاران قرار گیرد.

در مورد ظهور علائم کولینرژیکی باید گفت ظهور علائم بیشتر به سرعت کاهش فعالیت کولین استراز بستگی دارد تا به سطح مطلق فعالیت. (۱۲)

ممکن است بعد از چند هفته تماس حدود ۷۰ الی ۸۰ درصد از فعالیت آنزیم مهار شده باشد بدون اینکه علائم و نشانه‌های کولینرژیکی ظاهر شوند. (۱۶)

ممکن است تماس با آلودگیهای جزئی و مکرر تدریجاً فعالیت کولین استراز را به مقادیر خیلی کم کاهش دهد و اغلب موجب بروز علائم خفیف گردد. بنابراین همیشه سطح پایین کولین استراز با بیماری کلینیکی هماهنگی و ارتباط ندارد و در هر مورد باید تاریخچه تماس و یافته های کلینیکی را به دقت بررسی و مطالعه کرد و حتماً نباید تنها به سطح کولین استراز توجه داشت. (۱۳)

در این بررسی متوسط فعالیت آنزیم پلازما و اریتروسیت در کارگران به ترتیب $0/175 \pm 1/603$ (KU/L) و $0/42 \pm 9/779$ (KU/L) می باشد که حدود ۶۸ الی ۷۰ درصد از فعالیت آنزیم در مقایسه با سطح طبیعی آنزیم مهار شده است. قابل ذکر است که همگی کارگران در بخش تولید کارخانه مشغول به فعالیت بودند. این کارگران تعدادی از نشانه‌های مسمومیت مزمن مانند قرمزی چشم، عدم تعادل، پرش عضلانی، عدم تمرکز حواس، خارش، ضعف، بی خوابی، بی حسی، تاری دید، سرفه، سردرد و احساس خستگی در پاها را داشتند که اکثر قریب به اتفاق کارگران از

احساس خستگی در پاها رنج می بردند. در مطالعه‌ای هم که توسط عبدالهی و همکاران انجام گرفت، اکثر کارگران در معرض تماس با ترکیبات اورگانوفسفره که در مطالعه آنها مورد بررسی قرار گرفته بودند از احساس خستگی در پاها رنج می بردند. (۲۱)

در تحقیقی که روی کارگران سمپاش سنگالی در سال ۱۹۸۸ میلادی انجام شد کاهش قابل توجه PChE در این افراد مشاهده شده است و حتی ۲۰ روز پس از آخرین تماس سطح آنزیم ۱۵ درصد کاهش نسبت به میزان طبیعی نشان می دهد. (۲۲)

مطالعات بیانگر آنند که هنگامی که ۲۰ الی ۵۰ درصد از فعالیت آنزیم باقی مانده باشد، مسمومیت خفیفی رخ می دهد و مسمومیت شدید زمانی دیده می شود که فعالیت کولین استراز کمتر از ۱۰ درصد باشد (۱۲).

در مطالعه‌ای هم که توسط عبدالهی و همکاران انجام یافته میزان متوسط فعالیت کولین استراز پلازما و اریتروسیت به ترتیب $1/50 \pm 0/3$ (KU/L) و $13/5 \pm 0/70$ (KU/L) بود که سطح کولین استراز پلاسمایی کارگران مورد مطالعه در مقایسه با سطح نرمال کاهش قابل ملاحظه‌ای ($P < 0/05$) داشت. (۲۱)

اما در سطح کولین استراز اریتروسیت در مقایسه با سطح نرمال آنها کاهش قابل

کارگران

۲- معاینات فیزیکی

در ضمن باید معاینات و آزمایشات مکرر پزشکی جهت تعیین فعالیت آنزیم کولین استراز انجام شود. در معاینات و ارزیابی کارگران باید توجه داشت که افراد مبتلا به بیماریهای پوستی، ناراحتی‌های مزمن ریوی و یا اختلالات سیستم اعصاب مرکزی یا محیطی که مستقیماً یا غیرمستقیماً با مواد اورگانوفسفره سروکار دارند بیشتر در معرض خطر هستند (۲۳).

همگی کارگران این تحقیق پس از پایان شیفت کاری استحمام می‌کردند و لیکن هیچکدام از آنها از وسایل حفاظتی نظیر دستکش، کلاه و ماسک مناسب استفاده نمی‌کردند. سیستم تهویه کارخانه به طور ناقص کار می‌کرد و بوی سم در فضا پخش بوده، به وضوح استشمام می‌شد. یکی از اقدامات لازم جهت کاهش مسمومیت می‌تواند نصب سیستم تهویه مناسب باشد.

یکی از مسئولیت‌های مهم سازندگان سموم ضد آفات نباتی این است که همواره در ارزیابی برنامه‌های پیشگیری و کنترل درمان مسمومیت‌های احتمالی با این سموم شرکت فعال داشته، تمامی امکانات لازم جهت بهتر نمودن شرایط ایمنی، بهداشت و سلامتی کارکنان این صنعت را فراهم سازند.

ملاحظه‌ای دیده نمی‌شود (۲۱). در این مطالعه فعالیت هر دو آنزیم پلازما و اریتروسیت در مقایسه با سطح نرمال کاهش قابل توجهی دارد. قابل ذکر است که کارگران مورد مطالعه در تحقیق عبدالهی و همکاران همگی در روز پنجم کار خود پس از ۲۰ روز استراحت بودند (۲۱) و لیکن مرخصی کارگران این تحقیق طبق قانون کار وزارت کار و امور اجتماعی بود و همگی این کارگران پس از تعطیلات عید نوروز به مرخصی نرفته بودند و در اوایل پاییز نمونه‌گیری انجام یافته بود. چون کارگران مدت زمان طولانی در تماس مکرر و تدریجی با این سموم بودند میزان کاهش فعالیت هر دو آنزیم در مقایسه با این منابع بیشتر است. باید توجه داشت در بسیاری از موارد میزان آلودگی با سم از راه پوست بیشتر از راه استنشاقی است. بنابراین باید تلاش کرد تا میزان و مدت تماس با این ترکیبات را به حداقل رسانید. باید لباس مناسب در اختیار کارگران قرار داد، شستشوی مرتب دست‌ها، صورت و گردن قبل از صرف غذا الزامی است و باید کارگران را جهت همکاری در برنامه‌های فوق مورد تعلیم قرار داد. معاینات و بررسی‌های ادواری باید حداقل سالی یک بار انجام شود و در برگیرنده نکات زیر باشد:

۱- بررسی سوابق پزشکی و کاری

- 1 _ Rang, H.P., Dale M.M., Ritter, J.M. Pharmacology. 3rd edn. PP: 138-144. Churchill Livingstone. Philadelphia. 1995.
- 2 _ Philip, G., Bardin, F., Stephan, F., Johan, A., Alwyn, P., James, R., Joubert, M.D. Organophosphorus and carbamat poisoning. Arch Intern Med. 154. 1433-1441. 1994.
- 3 _ Jerry, J., Marco, M. Organophosphorous compounds. Toxicology., 91, 15-27. 1994.
- 4 _ Kaplan, E., Tildon, J.T. Changes in red cell enzyme activity in relation to red cell survival in infancy. Pesticides., 32, 371-372. 1963.
- 5 _ Kaplan, E., Herz, F., Hsu, K.S. Erythrocyte acetylcholinesterase use activity in ABO Hemolytic disease of the new born. Pediatrics., 33, 205-211. 1964.
- 6 _ Ballantyne, B. Marrs, T.C. Clinical and experimental toxicology of oranophosphorus and carbamates, PP: 6-15. Bath press, Avone. 1992.
- 7 _ Bellino, M., Ficarrca, M., Frontali, N., et al. A quick and simple method for the routine determination of acetyl and butyryl cholinesterase in blood. Br J Industr Med., 33, 161. 1978.
- 8 _ Lewis P.J., Iowing R.K. Automated discrete method for erythrocyte acetylcholinesterase and plasma cholinesteras. Clin Chem. 27 926-929. 1981.
- 9 _ George, P.M., Abernethy, M.H. Improved Ellman procedure for Erythrocyte cholinesteras. Clin Chem. 29, 365-368. 1983.
- 10_ Ellman, G.L., Courtney, , K.D., Andres, J.V., Feather stone, R.M. A new and rapid colirimetric determination of acetyl cholinesterase activity. Biochem Pharmacol., 7, 85-88. 1961.
- 11_ Mcconnell, R., Cedillo, L., Keifer, M., Palomo, M.R. Monitoring organophosphate insecticide-exp workers for cholinesterase depression. J Occp Med 34(1), 34-37. 1992.
- 12_ Coye, M.J., Lowe, J.A., Maddy, K.T. Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticide: I. cholinesterase activity determination. J Occp Med. 28(8), 619-627. 1986.
- 13_ Abdollahi, M., Jalali, N., Jafari, A. Chronic

- toxicity in organophosphorus exposed workers Med J Isl Rep Iran., 9. 221-225. 1995.
- 14_ Garry, P.J., A manual and automated procedure for measuring serum cholinesterase activity and identifying enzyme variant. Clin Chem. 17(3), 192-198. 1971.
- 15_ Kashyap S.K. Jani.JP., Saiyed, H.N., Clinical effects and cholinesterase activity change in workers exposed to phorate. Environ Sci Health., 19 (4-5), 479-489. 1984.
- 16_ Okabe, H. Kitam, M., Netsu-Nakayama, K., 0-Toluoylcholin as substrate for measurmeant of serum pseude cholinesterase activity. Clinica chemica Acta. 103, 349-355. 1980.
- 17_ Ohkawa, J. Oimomi, M., Baba, S. Familia hypercholinesterase. Kobe J of Med Scien., 35(1), 39-45. 1989.
- 18_ Knight, G.J. Maternal serum alpha fetoprotein screening. Techniques in Diagnosis Human Biochemical Genetics New York: Wiley-liss, 491-451. 1991.
- 19_ Bellino, M., Ficarra, M., Frontali, N. et al., A quick and simple method for the routine determination of acetyl and butyrylcholinesteras in blood. Br Ind Med., 53, 161-167. 1978.
- 20_ Dietz, A.A., Rubinstein, H.M., Lubrano, T. colorimetric determination of serum cholinesterase and its genetics variants by the propionylthiocholine dithionitrobensoic acid procedure. Cline Chem., 19, 1309-1315. 1973.
- 21_ Abdollahi, M., Kebriaeezadeh A, Akhgari, M., et al. Cholinesterase level in saliva, plasma and erythrocyte of Iranian Population. Toxicol Leet., SUPPL 78, 1-88. 1995.
- 22_ Lepage, L. Total cholinesterase in plasma: Biological variation and refererences limit, Clin Chem., 31(4), 549-550. 1986.
- 23_ Ebert, F., Harbison, R.D., Zenz, C. Occupational health aspect of pesticides. In: Zenz, C. et al. Clinical and hygienic principle of Occupational Medicine. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc., pp. 662-700. 1988.