

بررسی مسمومیت با حشره کش ارگانوفسفره و درمان آن

دکتر هوشنگ احمدی^(۱)

متخصص اطفال

استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

خلاصه:

در این مقاله اپیدمیولوژی، علائم کلینیکی و درمان مسمومیت با حشره کش ارگانوفسفره در ۵۷ کودک مطالعه شده است. راه پوستی بیشترین طریق مسمومیت بود (۸۶٪ بیماران)، خوراکی ۱۲٪، تنفسی ۲٪، از نظر جنس ۷۲٪ بیماران دختر و ۲۸٪ پسر بودند. ۶۸٪ آنها را روستایی و ۳۲٪ شهری تشکیل می دادند. بیشترین سن مسمومیت در بچه های ۳ ساله و ۶ ساله دیده شده است. میوزیس در ۸۸٪ و تهوع و استفراغ در ۴۴٪ بیماران بیشتر از سایر علائم دیده شدند. این بیماران بطور متوسط سه روز در بیمارستان بستری شدند. جز ۴ نفر آنها که آتروپین و پرالیدوکسایم دریافت داشتند بقیه فقط با آتروپین درمان شدند و در نفر از کل بیماران فوت شدند.

روش تحقیق:

پرونده های ۵۷ کودک مبتلا به مسمومیت با حشره کش ارگانوفسفره که از سال ۱۳۶۱ تا اواسط ۱۳۷۰ در بخش اطفال مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی دکتر بهشتی زنجان بستری شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. از آنجائی که در ابتدا والدین اکثر بیماران دانسته یا ندانسته منکر تماس کودکشان با سم حشره کش بودند، اکثراً تشخیص مسمومیت بر مبنای علائم کلینیکی داده شد و بعداً بوسیله والدین نیز تأیید گردید. متأسفانه اندازه گیری فعالیت کلین استراز اریتروسیت ها و سرمی امکان پذیر نبود. البته پاسخ به درمان نیز مسمومیت را ثابت نمود.

۱- این مقاله در زمان حیات مرحوم شادروان جناب آقای دکتر هوشنگ احمدی در بدترین شرایط جسمی آماده وجهت چاپ ارائه شده است که متأسفانه در زمان چاپ این شماره مجله با فقدان او روبرو هستیم با باری از غم و اندوه یادگار او را جناب می کنیم. در همین جا پادش را گرامی دانسته و به جامعه علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان و خانواده گرامی آن مرحوم، تسلیت عرض می کنیم.

علائم	درصد	تعداد
میوزیس	٪۸۸	۵۰
تهوع و استفراغ	٪۴۴	۲۵
تب	٪۳۸	۲۲
ضعف عضلانی	٪۳۷	۲۱
بزاق فراوان	٪۳۵	۲۰
لثاری	٪۱۲	۷
وجود رال در ریه	٪۱۲	۷
تشنج	٪۹	۵
کما	٪۷	۴
اختلال تعادل	٪۵	۳
اسهال	٪۵	۳
کرامپ های شکمی	٪۵	۳
سردرد	٪۴	۲
سرفه	٪۴	۲
ویرینگ در ریه	٪۱۲	۷
دیسترس تنفسی	٪۷	۴
بی اختیاری ادراری	٪۲	۱

جدول شماره ۲

بحث:

حدوداً ۵۰ نوع از ترکیبات ارگانوفسفره به عنوان حشره کش ساخته شده است. سمیت آنهاست که در منزل مورد استفاده قرار می گیرند زبه مراتب کمتر از انواعی است که در کشاورزی مصرف می شوند زیرا انواع اولی رقیب تر (۱-۲٪) از انواع دومی (۵۰-۴۰٪) می باشند.

سمیت:

استیل کولین در سیستم عصبی مرکزی و محیطی به عنوان انتقال دهنده عصبی (Neurotransmitter) عمل می کند. گیرنده های استیل کولین دارای خاصیت موسکارینیک و نیکوتینیک می باشند. در اعصاب محیطی استیل کولین در گانگلیونهای اتونومیک در محل سیناپس های پره گانگلیونیک سمپاتیک و سیناپس های بعد از گانگلیوز پاراسمپاتیک و همچنین در محل اتصال عصب به عضله در عضلات اسکلتی آزاد می شود. گیرنده های نیکوتینیک در محل اتصال عصب به عضله گانگلیونهای خودکار دریافت می شوند و گیرنده های

نتیجه:

بن مسمومین مورد مطالعه بین ۶ ماه و ۱۴ سال و بیشترین مبتلایان در بین کودکان سه ساله و شش ساله دیده شد. ٪۷۲ بیماران دختر و ٪۲۸ پسر بودند. با توجه به اینکه بیشتر بیماران از راه پوست به مسمومیت دچار شده اند، علت بالا بودن نسبت خثران می تواند به دلیل بلندی موی سر و آلودگی به شپش سر باشد که والدین برای از بین بردن شپش سر از حشره کش استفاده می کنند. نقص بهداشت و عدم اطلاع از عوارض مسموم حشره کش نیز به این حادثه کمک می نماید. مراجعه بیماران در تمام فصول سال مشاهده شده ولی در بهار و تابستان بیشتر از فصول دیگر بوده است.

نوع سم:

همانطوری که در بالا اشاره شده متأسفانه والدین بیماران در ابتدا اکثراً متکر مصرف سم بودند ولی بررسیهای بعدی نشان داد که این سموم از ترکیبات ارگانوفسفره بوده که روستائیان در کشاورزی از آنها برای سمپاشی استفاده می کنند، ولی اسامی انواع آنها را نمی دانستند.

راه ورود سم:

در نمودار ۱- و علائم کلینیکی در جدول شماره ۱ آمده است.

راه ورود	تعداد درصد کودکان	نفرات
پوستی	٪۸۶	۴۹
خوراکی	٪۱۲	۷
تنفسی	٪۲۰	۱

جدول شماره ۱

علائم کلینیکی در جدول شماره ۲ آمده است.

درمان:

کلیه بیماران در بیمارستان بستری شدند. جز ۴ بیمار که هر دو داروی آتروپین و پرالیدوکسایم را دریافت داشتند. بقیه با آتروپین معالجه شدند. مدت بستری در بیمارستان بطور متوسط ۱ روز بود. دو نفر از ۵۷ نفر فوت شدند که هر دو مسمومیت از طریق خوراکی اتفاق افتاده بود و علائم کلینیکی فوق العاده شدیدی داشتند و دیر مراجعه کرده بودند.

مصرف فعال‌کننده‌های کولین استراز تولید شود. پیرالیدوکسایم (PAM-2 یا Protopam) تنها فعال‌کننده کولین استراز است که در آمریکا مصرف می‌شود.

اگر بیمار مسموم با این دارو درمان نشود کولین استراز مربوط به گلبول قرمز مدت یک تا چند ماه وقت لازم دارد تا به سطح قبل از مسمومیت برسد. (۱۰)

علائم کلینیکی:

علائم مسمومیت با ارگانوفسفات در نحوه تجمع استیل‌کولین در محل رپتورها به وجود می‌آید تحریک زیاد گیرنده‌های موسکارینیک در عضلات صاف و غده مترشحه خارجی تولید علائمی می‌کند که آن را با کلمه SLUD که مخفف Salivation زیاد، Urination-Lacrimation و Defecation (اسهال) می‌باشد، نشان می‌دهند. تنگی مردمک یک علامت تشخیصی کمک‌کننده دیگر است. علائم ریوی به صورت انقباض برنش یا ویزینگ و افزایش ترشحات برنش ظاهر می‌نمایند. اثر تحریک موسکارینیک قلبی به صورت برادی کاردی ظاهر می‌یابد که می‌تواند تا حد بلوک کامل دهلیزی بطنی پیشرفت کند. مسمومیت حاد شدید یا خفیف می‌تواند با تحریک گیرنده‌های نیکوتینیک سبب فاسیکولاسیون عضلانی گردد. علائم درگیری سیستم عصبی مرکزی به صورت گیجی، آتاکسی، کاهش رفلکس‌ها، تشنجات ژنرالیزه و دپرسیون مراکز تنفسی و قلبی ظاهر می‌شود. سایر علائم ناشی از تحریک گیرنده‌های نیکوتینیک موسکارینیک و مرکزی در جدول شماره ۲ آورده شده است.

علائم کلینیکی مسمومیت با مهارکننده‌های کلین استراز

بعثت اینکه اغلب مسمومیت بچه‌ها با خوردن سم اتفاق می‌افتد (البته در مورد بیماران ما اغلب راه مسمومیت پوستی بوده است) یک مجموعه‌ای از علائم سیستمیک معمولاً وجود دارد. ارگانوفسفاتها از کلیه راههای تماسی جذب می‌شوند ولی ممکن است علائم مربوط به تماس لکالیزه باشد مثلاً

موسکارینیک در محل بعد از گانگلیون (Postganglionic site) پاراسمپاتیک قرار گیرند. گیرنده‌های موسکارینیک از نظر آناتومیک در عضله صاف، غده اکروکین و قلب وجود دارند (۳ و ۶). در سیستم عصبی مرکزی گیرنده‌های استیل‌کولین بطور وسیع منتشر هستند. (۲) مهم‌ترین محل‌های دستگاه عصبی که تحت تأثیر ارگانوفسفاتها قرار می‌گیرند، مراکز تنفسی و قلبی و عروقی بصل النخاع هستند. (۶)

استیل‌کولین آزادشده در گیرنده‌های محیطی و مرکزی اثر تحریکی داشته و باعث تحریک عضلات انقباض عضلانی می‌گردد و اثر آن وقتی خائمه پیدا می‌کند که بوسیله آنزیم کلین استراز هیدرولیز شود. دو نوع کلین استراز در انسان وجود دارد. استیل‌کولین استراز یا کلین استراز حقیقی بطور اولیه در نورونها، در محل اتصال عصب به عضله و در گلبولهای قرمز وجود دارد. پسودوکلین استراز یا کلین استراز سرمی در پلاسما، سرم، کبد و سایر اعضاء یافت می‌شود. افتراق این دو آنزیم حداقل به دو دلیل اهمیت دارد. اول اینکه مرادی مثل ارگانوفسفاتها با مهار کردن کلین استراز حقیقی اثر کلینزیک ظاهر می‌کنند. (۷) دومین تفاوت به تعیین فعالیت کلین استراز در آزمایشگاه مربوط می‌شود. فعالیت هر دو کلین استراز سرمی و داخل گلبولی قابل اندازه‌گیری است ولی تنها اندازه‌گیری کلین استراز گلبولی برای مسمومیت با ارگانوفسفاتها اختصاصی است.

زیرا این تست نشان‌دهنده مهار کلین استراز حقیقی است. سابقه تماس با سم و کاهش فعالیت آنزیم به میزان ۵۰٪ یا بیشتر مساوی است با مسمومیت با ارگانوفسفاتها (۹ و ۸)، ولی چندین بیماری و مسمومیت غیر از مسمومیت با ارگانوفسفاتها می‌توانند کلین استراز سرمی را کاهش دهند. (۹) ترکیبات ارگانوفسفاتها با فسفریله کردن محل استراتیک (esteratic) استیل‌کولین استراز که محل فعال آن می‌باشد عمل می‌کنند. (۶) کمپلکس حاصله غیرفعال و پایدار است بطوریکه ارگانوفسفاتها را مهارکننده غیرقابل برگشت استیل‌کولین استراز نامند. فعالیت آنزیمی در بدن وقتی مجدداً ظاهر می‌شود که آنزیم جدید به دنبال

موسکارینیک	سیستم مرکزی عصبی
بزاق فراوان - اشک ریزش - ادرار - اسهال	هیجان و بیقراری
انقباض برنش - ویزینگ	گججی
تفزایش ترشحات ریوی	سردرد
برادی کاردی	اختلال در تکلم
تهوع - استفراغ	آناکسی
کرامپ های شکمی - حرکات زیاد روده	تشنجات ژنرالیزه
تعریق فراوان	هیپوتانسیون
میوزیس	تنفس شین استوکس
نیکوتینیک	پارالیزی مرکز تنفس
خستگی عضلانی - ناسیکولاسیون و پرشهای عضلانی	دپرسیون مرکز قلبی و عروقی
پارالیزی بخصوص عضلات تنفسی	کما
تاکی کاردی - هیپرتانسیون	
رنگ پریدگی	
هیپرگلیسمی	

جدول شماره ۲- علائم کلینیکی مسمومیت با مهارکننده های کلین استراز

استنشاق گردد و غبار سم ممکن است سبب تحریک بینی و ریئوره، انقباض برنش، ویزینگ و افزایش ترشحات برنشی و بزاقی گردد. در چشم بطور موضعی تولید میوزیس و تاری دید می کند و در پوست ممکن است سبب تعریق موضعی و پرشهای عضلانی شود. (۳-۶)

در حقیقت شدت مسمومیت را می توان به نوع فعالیت گیرنده که در علائم کلینیکی برتری دارد مربوط دانست. با دوره کم ارگانوفسفات ممکن است علائم موسکارینیک برتری داشته باشد در مسمومیت شدید ممکن است فعالیت نیکوتینیک و موسکارینیک مرکزی ارجح باشد. (۱۰) بنابراین تاکی کاردی و هیپرتانسیون می توانند علائم مهمی برای مسمومیت شدید باشند. در اینجا پزشک کم تجربه که منتظر رسیدن برادی کاردی در بیمار است نباید اشتباه کند و در معالجه بیمار تأخیر نماید. در چنین بیمارانی هنوز آتروپین داروی

اختصاصی برای درمان اولیه است. اگرچه تعداد ضریان قلب را بالا میبرد، باید تا ظهور علائم آتروپینیزاسیون (Atropinization) قبل از داروی دیگر به کار رود. علت مرگ در مسمومیت با ارگانوفسفات مربوط به توقف تنفسی است و مکانیسم آن تحریک بیش از حد هر سه نوع گیرنده می باشد. ترشحات زیاد ریوی، ادم ریه و انقباض برنش همه در نتیجه فعالیت موسکارینیک و فلج عضله تنفسی، ناشی از فعالیت گیرنده های نیکوتینیک است. به نظر می رسد که دپرسیون مرکز تنفس مرکزی باشد. (۶)

تشخیص:

مسمومیت شدید و حاد با سموم ارگانوفسفات در حقیقت با شرح حال، علائم کلینیک و پاسخ به تجویز آنتی دوت تشخیص داده میشود. شدت و زمان شروع علائم به مقدار سم و راه تماس با سم

استنشاق گردد و غبار سم ممکن است سبب تحریک بینی و ریئوره، انقباض برنش، ویزینگ و افزایش ترشحات برنشی و بزاقی گردد. در چشم بطور موضعی تولید میوزیس و تاری دید می کند و در پوست ممکن است سبب تعریق موضعی و پرشهای عضلانی شود. (۳-۶)

بسنجی دارد. (۶) ولی علائم در عرض ۲۴-۱۲

ساعت ظاهر می‌گردد. (۱۱)

مرگ می‌تواند در عرض چند دقیقه به دنبال تماس حاد با سم دیده شود.

در مسمومیت خطرناک نمی‌توان تا موقع به دست آوردن نتیجه فعالیت کلین استراز گلبول قرمز درمان را به تعویق انداخت. گرفتن نمونه خون برای اندازه‌گیری فعالیت استراز گلبول قرمز جهت تأیید تشخیص بخصوص اگر جنبه قانونی داشته باشد ممکن است لازم باشد. باید متذکر شد که نمونه خون برای این آزمایش باید قبل از تزریق پرالیدوکسایم گرفته شود وگرنه گزارش طبیعی

خواهد بود.

روشهای حساسی وجود دارد که متابولیت‌های چند ارگانوفسفات مثل مالاتیون و پاراتیون را در ادرار اندازه‌گیری می‌کنند. (۱۲)

اصول کلی درمان مسمومیت با حشره‌کشها درمان شامل چند اصل است:

- ۱- بررسی علائم فیزیکی
- ۲- کنترل علائم حیاتی
- ۳- کارهای لازم جهت زدودن سم از بدن که در جدول شماره ۴ توضیح داده شده است.

بررسی کافی بودن اکسیژناسیون
اطمینان از بازبودن و کافی بودن راه هوایی
کنترل علائم حیاتی و نگهداری آنها در حد طبیعی
خارج کردن سم از بدن و محدود کردن جذب آن
تحریک استفراغ یا شستوی معده
درآوردن لباسها و کفشهای آلوده به سم
شستوی پوست، چشم و موها
افزایش دفع سم از بدن
تجویز شاربن فعال (activated charcoal)
درمان محافظتی (supportive thereapy)
مایعات وریدی و جایگزینی حجم مایه از دست رفته
تعادل الکترولیتی
کمکهای تنفسی
حفظ وضع فشارخون قلب و عروق
تجویز آنتی‌دوت در صورت موجود بودن
تجویز ضد تشنج
تحت نظر قرار دادن بیمار به مدت ۲۴ الی ۴۶ ساعت بعد از قطع درمان

جدول شماره ۴- اصول کلی درمان مسمومیت‌های ناشی از حشره‌کشها

اگر به مسمومیت با ارگانوفسفات مشکوک هستیم موظفیم درمان آنتی‌کولینرژیک را فوراً شروع کنیم. آتروپین آنتاگونیست علائم کولینرژیک مرکزی و موسکارینیک است و با بلوکه کردن گیرنده‌های موسکارینیک عمل می‌کند. ضعف عضلانی را که ناشی از تحریک بیش از حد گیرنده‌های نیکوتینیک است از بین نمی‌برد. بنابراین اختلال تنفسی که مربوط به ضعف عضلانی است با آتروپین بهتر

نمیشود و بیماری که به اندازه کافی آتروپین دریافت کرده ممکن است کماکان در نارسائی تنفسی باقی بماند. به کودکان بالاتر از ۱۲ سال می‌توان دوز بالغین آتروپین (۲-۱ میلیگرم) وریدی تجویز نمود و آن را هر ۳۰-۱۰ دقیقه تکرار کرد تا علائم کلینرژیک از بین برود. در بچه‌های زیر ۱۲ سال آتروپین را با دوز ۰/۰۵ میلیگرم بازاء هر کیلوگرم وزن بدن شروع می‌کنیم. سپس دوز نگهدارنده

فعال می شود و سریعاً سبب پاسخ عضلانی می گردد. اثر مهم آن طبیعی شدن حرکت دیافراگم و قدرت تنفسی می باشد. (۶۹) پرایلیدوکسایم اثر مرکزی ندارد زیرا یک ترکیب آمونیم چهار ظرفیتی است و نمی تواند به مغز نفوذ کند. (۲) بنابراین جهت از بین بردن علائم تحریک بیش از حد گیرنده های مرکزی و موسکارینیک لازم است علاوه بر پرایلیدوکسایم درمان آتروپین را نیز ادامه داد.

دوز پرایلیدوکسایم در بچه های بالاتر از ۱۲ سال به اندازه بالغین یعنی ۱-۵/۵ گرم است. در بچه های کوچکتر ۵۰-۲۵۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن می باشد. دارو باید به صورت وریدی و در عرض ۳۰-۱۵ دقیقه پرفوزیون شود تا از پیش آمدن عارضه دارو از قبیل ضعف عضلانی، دپرسیون تنفسی، دوبینی، ناری دید، گیجی، سردرد، تهوع، تاکی کاردی و هیپرتانسیون جلوگیری شود. در صورت بازگشت به علائم کلینژیک می توان دوز دارو را بعد از ۲-۱ ساعت و سپس به فاصله ۱۲-۱۰ ساعت تکرار نمود. در مسمومیت های شدید ممکن است به تکرار آن در فواصل کوتاه نیاز باشد. (۱۱) به پرایلیدوکسایم (معمولاً بعد از ۲۴ ساعت) احتیاج پیدا نمی شود، ولی در مسمومیت با *fenthion* یا سایر انواع سمومی که دیر از بدن دفع می شوند، ممکن است ۲-۳ هفته به درمان احتیاج باشد.

باید پرایلیدوکسایم را هر چه زودتر تجویز نمود، چراکه امکان دارد ۲۸-۳۶ ساعت بعد از تماس با سم این دارو بی تأثیر باشد. تصور می رود این پدیده عدم تأثیر که از آن با اصطلاح *Aging* یاد می شود، به دلیل تغییرات شیمیائی خود به خودی در ماده ترکیب شده ارگانونفسفات - آنزیم باشد که در عرض چند دقیقه تا چند ساعت رخ می دهد. (۶) این ماده ترکیبی بسیار پایدار بوده و در مقابل اثر فعال کننده پرایلیدوکسایم مقاوم است.

اگر امکان اندازه گیری کولین استراز مربوط به گلبول قرمز در مدت کوتاه بعد از گرفتن نمونه خون وجود داشته باشد، این تست ممکن است جهت پیگیری پیشرفت مسمومیت مفید باشد. وقتی نمونه های خون در فواصل معینی گرفته و سریعاً آزمایش شوند نتایج به دست آمده می توانند در تصمیم گیری

۰/۰۵-۰/۰۲ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن را هر ۳-۱۰ دقیقه یک بار تکرار می کنیم تا علائم کلینژیک از بین برود. تشخیص قطعی از بین رفتن علائم کلینژیک مشکل است لذا جهت اطمینان از کافی بودن آتروپین در بیشتر نوشته های پزشکی توصیه شده است که بیمار آتروپینزه شود. (۹-۱۰-۱۱) *Atropinization* عبارتست از خشکی دهان، گرمی، خشکی و برافروختگی صورت، باز شدن مردمک، افزایش تعداد ضربان قلب (اگر برادی کاردی از علائم اولیه بوده است). اگر علائم کلینژیک از بین نرود یا علائم *Atropinization* ظاهر نشود باید دوز آتروپین و تکرار آن را بسته به علائم فیزیکی بیمار تنظیم کرد.

قابل توجه است که این دوزهای آتروپین تقریباً ۵-۱۰ برابر بیشتر از دوز درمانی آن می باشد. برای موفق شدن در درمان مسمومیت متوسط تا شدید ارگانونفسفات پزشک حق ندارد در مصرف دوزهای بالای آتروپین مردد باشد. پزشکانی که با چنین مسمومیت هایی اشنائی ندارند دوز آتروپین را کم انتخاب می کنند که گاهی نتایج مصیبت باری برای بیمار به وجود می آورند. از آنجائیکه دوز مطلق و فاصله زمانی تکرار آن به شدت مسمومیت بستگی دارد، لذا نباید سفداری از آتروپین که علائم کلینژیک را از بین ببرد بکار برد. *Zavron* دوزی در حد ۵۰ میلی گرم آتروپین در ۲۴ ساعت را جهت نگهداری در وضعیت بدون علائم کلینژیک در یک فرد بالغ با مسمومیت شدید پیشنهاد می نماید.

وقتی علائم کلینژیک از بین رفت حداقل تا ۲۴ ساعت باید آتروپین را ادامه داد تا ارگانونفسفات متابولیزه شده از بین برود. اگر بعد از این مدت در وضع کودک بهبودی حاصل شود دوز و فاصله زمانی آتروپین را می توان کم کرد ولی اگر علائم مسمومیت با آتروپین مثل تب، فاکوسیکولاسیون عضلانی و هذیان ظاهر شود، باید دارو را قطع کرد. *Pralidoxime or (2-PAM or protopam)* که یک فعال کننده کولین استراز است به عنوان انتی دوت در مسمومیت با ارگانونفسفات به کار می رود. به دنبال تزریق این دارو آنزیم کولین استراز بطور قابل توجه در محل اتصال عصب به عضله

diuretics، فروروزماید و اسید اناکریینیک (۹-۱۱-۱۳). پس از بهبودی، کودک باید حداقل برای مدت ۲۴-۴۸ ساعت تحت نظر باشد تا از عدم بازگشت علائم کلینریزیک پس از قطع آتروپین و پرایدوکسایم اطمینان حاصل شود.

درباره اینکه داروی تجویز شده کافی بوده است یا نه مفید واقع شوند. داروهاییکه در درمان مسمومیت با ارگانوفنات نباید مصرف شوند عبارتند از مورفین، متیل گرانسین ها (کافئین، تئوفیلین) L00p.

REFERENCES :

- 1-Robert J.Zwiener , MD and Charles M.Ginsburg,MD;Organophosphat and Carbuamate Poisoning in Infants and Children.Pediatrics Vol.81 No.1 Jan 1988.
- 2-Bloom,F.E.Neurohumoral Transmission and Central Nervous System.In Gilman,A.E.,Goodman,L.S, and Gilman,E.(eds):The Pharmacologic Basis of therapeutics 7th Edition,New York.Macmillan Publishing Company ,1991.P.260.
- 3-Murphy,S.D.;Pesticides.In Doull,J.Klassen,C.D. and Amdur,M.O.(eds):Casarett and Doull's Toxicology.2th Edition .New York,Macmillan Publishing company. 1980 PP.357-408.
- 4-Mary Lund Mortensen,M.D.Management of North Am.Vol.33, No2, 1986.
- 5-Gosselin ,R.P., and Hodge,H.C,Clinical Toxicology of Commercial products,5th Edition .Baltimore.Williams & Wilkins,1984.
- 6-Taylor,P.:Anticholinesterase Aents,In Gilman A,G.,Godman,L.S. and Macmillan publishing Company, 111999984.
- 7-Mayer,S.E.:Drugs Acting at Synaptic and Neuroeffecxtor junctional Sites.In Gilman,A.G.Godman,L.S., and Gilman,A,(eds).ThePharamacologic Basic of Therapeutics.7th Edition .New York .Macmillan Publishing Company .1980.
- 8-hzys,W.J.Jr.: Clinical Hangbook on Economic Poisons,Washington,D.C.,U.S.Government Printing Office,PHS Publication No.746, 1963.
- 9-Milby,T.H.:Prevention annd Management of Organophosphosphate poisoning.JAMA,216:2131.1971.
- 10-Gossel,T.A., and Brinciples of Clinica; Toxicology.New York,Raven Press ,1984,PP:126-152.
- 11-Margan,D.P.:Recognition and Management of Pesticide Poisoniuge.3rd Edition.Washingtonn,D.C.,U.S.Enviroumental Protection Agency,1982.
- 12-Haycs,W,J.Jr.;Pesticides Studied in man.Baltimore,Williams & Wilkins,1982.
- 13-Zavron,m.R.Treament of Organophosphate and Chlorinated Hydrocarbon Insecticide Insecticide Intoxication,Mod Treat,8:503-510,1971.
- 14-Erhard schier sirak petros M.D.Tzighe yecuuoamlack M.D.:Organophosphate Poisoning:diagnosiss and treament ,Trap,Doct.20,86-90,2990.
- 15-Nimal sen,M.D.,and I.K.M.B.B.S.:Neurotoxic of Organopgosphorus insecticides,An intermediate Syndrome.N.Engle.J.Med.