

بررسی ارتباط بین تغییرات آنزیم کولین استراز سرم با سطح آنزیم‌های کبدی در کارگران شاغل در کارخانه تولید آفت‌کش‌های گیاهی

حمیدرضا جوشقانی^{۱*}، علیرضا احمدی^۲، ناصر بهنام‌پور^۳

خلاصه

سابقه و هدف: برخی از ترکیبات شیمیایی از گروه آفت‌کش‌ها با فعالیت کولین استراز تداخل کرده و یا آن را مهار می‌سازند. اندازه‌گیری فعالیت کولین استراز کاربرد زیادی در تشخیص آسیب کبد توسط حشره‌کش‌ها دارد. یکی از گروه‌هایی که در معرض خطر مسمومیت با آفت-کش‌ها قرار دارند، کارگران شاغل در کارخانجات تولید سموم هستند. هدف از انجام این مطالعه بررسی تاثیر کار در مجاورت سموم بر روی سطح آنزیم کولین استراز و برخی از آنزیم‌های کبدی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق یک مطالعه کوهورت بود که در سال ۱۳۸۴ بر روی کارگران یک کارخانه تولید سموم گیاهی انجام پذیرفت. در این مطالعه از ۶۳ نفر طی دو مرحله‌ی نمونه خون تهیه گردید. مرحله‌ی اول پیش از شروع به کار کارگران فصلی و مرحله دوم سه ماه بعد انجام پذیرفت. آزمایش کولین استراز با استفاده از ماده‌ی اولیه بوتیریل تیوکولین و آزمایش‌های آلانین ترانس آمیناز و آسپارات ترانس آمیناز به روش کینتیک انجام شدند.

نتایج: میانگین سطح کولین استراز سرم در مرحله‌ی اول 9679 ± 2496 IU/L و در مرحله‌ی دوم 7970 ± 2067 IU/L بود. از نظر آماری کاهش کولین استراز سرم معنی‌دار بود ($p < 0.001$, CI=1140-2058, t آزمون = 1599.95%, $p < 0.001$). افزایش آلانین ترانس آمیناز در مرحله‌ی دوم نسبت به مرحله‌ی اول از نظر آماری معنی‌دار است ($p < 0.001$, CI=-10.9—4.9, t آزمون = -7.9, $p < 0.001$). آسپارات ترانس آمیناز مرحله‌ی اول و مرحله‌ی دوم دارای اختلاف معنی‌دار آماری نبودند. در مجموع هشت نفر (۱۲/۷ درصد) کاهش بیش از ۳۵ درصد در سطح کولین استراز سرم و نه نفر (۱۴/۳ درصد) کاهشی بین ۲۶ تا ۳۵ درصد داشتند.

نتیجه‌گیری: علی‌رغم عدم ارتباط کاهش کولین استراز با افزایش سطح آنزیم‌های کبدی و با توجه به کاهش بیش از ۲۵ درصدی سطح کولین-استراز سرم در ۱۷ نفر (۲۷ درصد) از کارگران کارخانه سنجش رایج کولین استراز سرم و کنترل آنزیم‌های کبدی در کارگران شاغل در این گونه مشاغل الزامی به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: آفت‌کش‌ها، کولین استرازها، اسیدهای فسفریک، آنزیم‌های کبدی، بیماری‌های شغلی

۱- استادیار گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی و بهداشت دانشگاه علوم پزشکی گلستان - مرکز تحقیقات بیوشیمی و اختلالات متابولیک

۲- دکترای گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی و بهداشت دانشگاه علوم پزشکی گلستان

۳- کارشناس ارشد آمار زیستی گروه بهداشت عمومی دانشکده پیراپزشکی و بهداشت دانشگاه علوم پزشکی گلستان

* نویسنده مسوول: حمیدرضا جوشقانی

آدرس: گرگان، بلوار هیرکان، ابتدای جاده شصت‌کلا، دانشکده پیراپزشکی و بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گروه علوم آزمایشگاهی

پست الکترونیکی: hr_joshaghani@yahoo.com

تلفن: ۰۱۷۱ ۴۴۲۱۶۶۴

دورنویس: ۰۱۷۱ ۴۴۲۱۶۶۳

تاریخ دریافت: ۸۶/۲/۲۳

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۶/۱۱/۱

مقدمه

آنزیم‌ها حساس‌ترند در مدت زمان کوتاه‌تری قابل ارزیابی هستند [۱]. کولین استراز یکی از مهم‌ترین آنزیم‌هایی است که برای عملکرد درست دستگاه عصبی مورد نیاز است. در انسان دو نوع آنزیم وجود دارد که توانایی هیدرولیز استیل کولین را دارند. یکی کولین استراز حقیقی یا کولین استراز ($Ec I 3.1.1.7$) و دیگری

آنزیم‌های آلانین آمینو ترانسفراز ($ALT, E.C.2.6.1.2$) و آسپارات آمینو ترانسفراز ($AST, E.C.2.6.1.1$) از آنزیم‌های اختصاصی کبد محسوب می‌شوند که علاوه بر این که به مسمومیت کبد و تغییرات هیستوپاتولوژیک آن نسبت به سایر

جدول ۱- توزیع فراوانی تغییرات سطح کولین استراز سرم در افراد مورد پژوهش

گروه *	تعداد	درصد
اول	۱۴	۲۲/۲
دوم	۱۶	۲۵/۴
سوم	۱۶	۲۵/۴
چهارم	۹	۱۴/۳
پنجم	۸	۱۲/۷
جمع	۶۳	۱۰۰

* گروه اول افرادی که در سطح کولین استراز پس از سه ماه کاهش نداشته و یا افزایش داشته‌اند، گروه دوم افرادی که کمتر از ۱۵ درصد کاهش داشته‌اند، گروه سوم ۱۵-۲۵ درصد کاهش داشته‌اند، گروه چهارم ۲۶-۳۵ درصد کاهش داشته‌اند و گروه پنجم بیش از ۳۵ درصد کاهش داشته‌اند [۱۸]

آزمایش کولین استراز سرم با استفاده از ماده اولیه بوتیریل تیوکولین، آزمایش آلومین سرم به روش BCG (Bromo cresol green)، آزمایش AST و ALT به روش کیتیک انجام شد. کلیه کیت‌ها از شرکت پارس آزمون تهیه و آزمایش‌ها توسط دستگاه فتومتر ClinicII انجام شد. نتایج توسط نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری t مستقل، زوجی، Pearson و جداول توزیع فراوانی مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح اطمینان (confidence interval) برای کلیه آزمون‌ها ۹۵ درصد در نظر گرفته شده است.

نتایج

در این مطالعه ۶۳ نفر در هر دو مرحله شرکت نمودند. حداقل سن کارگران ۲۱ سال و حداکثر ۵۳ سال بود. میانگین سنی کارگران 32 ± 8 سال بود. بر اساس محل کار کارگران کارخانه به پنج گروه تقسیم شدند. ۱۸ نفر (۲۸/۶ درصد) در بخش خدمات، فنی و دفتری، ۱۶ نفر (۲۵/۴ درصد) در بخش انبار و بسته‌بندی، ۱۲ نفر (۱۹ درصد) در قسمت تولید پودر و کود مایع، ۱۲ نفر (۱۹ درصد) در بخش تولید علف‌کش‌ها و حشره‌کش‌ها و ۵ نفر (۷/۹ درصد) در قسمت تولید مواد اولیه مشغول به کار بودند. بین محل کار و کاهش سطح کولین استراز سرم ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (جدول شماره ۲).

کولین استراز کاذب یا کولین استراز II (Ec 3.1.1.8) [۲] برخی از ترکیبات شیمیایی از گروه آفت‌کش‌ها مانند ارگانوفسفره‌ها و کربامات‌ها با فعالیت کولین استراز تداخل کرده و یا آن را مهار می‌سازند. تنفس، خوردن، جذب از طریق پوست و چشم راه‌هایی هستند که مهارکننده‌های کولین استراز می‌توانند انسان را آلوده سازند [۳]. سالانه حدود ۳ میلیون مورد مسمومیت با سموم ارگانوفسفره تخمین زده می‌شود که از این تعداد نزدیک به ۳۰۰۰۰۰ نفر دچار مرگ یا صدمات جدی می‌شوند [۴]. کولین-استراز سرم در صورتی که فرد پس از مسمومیت در مجاورت سموم قرار نگیرد پس از ۵۰ روز به حدود طبیعی باز می‌گردد [۵]. بهتر است کولین استراز هر فردی قبل از شروع به کار در کارخانجات تولید این سموم اندازه‌گیری شود و مقدار آن به عنوان میزان پایه برای همان فرد در نظر گرفته شود. هدف از انجام این تحقیق بررسی تغییرات سطح آنزیم کولین استراز سرم و ترانس آمینازها به طور هم‌زمان بوده است که علاوه بر تعیین تغییرات با توجه به این که در ابتدا سطح پایه‌ی هر فردی تعیین می‌شود به شدت تغییرات نیز پی‌برد. در حالی که در مطالعات مورد - شاهدی به علت آنکه سطح پایه در دست نیست چنین ارزیابی را نمی‌توان انجام داد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه کوهورت بود که در سال ۱۳۸۴ بر روی کارگران یک کارخانه تولید سموم گیاهی انجام گردید. پس از تکمیل پرسش‌نامه از کلیه کارگران کارخانه که مایل به همکاری بودند ۳ میلی‌لیتر خون جهت تهیه سرم برای آزمایشات آلومین، ALT، AST و کولین استراز سرم گرفته شد. در مجموع طی دو مرحله به فاصله سه ماه ۶۳ نفر از کارگران کارخانه نمونه خون دادند. نمونه‌ها به آزمایشگاه منتقل و پس از سانتریفوژ، سرم‌ها جدا و در فریزر -70°C نگهداری شدند. بر حسب تغییرات سطح کولین استراز سرم کارگران به پنج گروه تقسیم شدند. گروه اول افرادی بودند که سطح کولین استراز آنها کاهش نداشته و یا افزایش داشته است. گروه دوم کسانی بودند که سطح کولین استراز نمونه آنها کمتر از ۱۵ درصد کاهش داشته است. در گروه سوم سطح کولین استراز بین ۱۵ تا ۲۵ درصد کاهش داشته و در گروه چهارم سطح کولین استراز بین ۲۶ تا ۳۵ درصد کاهش داشته و در گروه پنجم سطح کولین استراز بیش از ۳۵ درصد کاهش داشته است (جدول شماره ۱).

جدول ۲- توزیع فراوانی درصد کاهش کولین استراز سرم بر حسب محل کار

محل کار	گروه* (درصد کاهش کولین استراز سرم)				
	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم
خدمات و فنی	۶(۳۳/۳)	۵(۲۷/۸)	۵(۲۷/۸)	۱(۵/۶)	۱(۵/۶)
در صد در گروه					
انبار و بسته بندی	۵(۳۱/۳)	۴(۲۵)	۳(۱۸/۸)	۳(۱۸/۸)	۱(۶/۳)
در صد در گروه					
پودر و کود مایع	۰(۰)	۲(۱۶/۷)	۱(۸/۳)	۵(۴۱/۷)	۴(۳۳/۳)
در صد در گروه					
علف و حشره کش	۱(۸/۳)	۵(۴۱/۷)	۶(۵۰)	۰(۰)	۰(۰)
در صد در گروه					
تولید	۲(۴۰)	۰	۱(۲۰)	۰(۰)	۲(۴۰)
در صد در گروه					
جمع	۱۴(۲۲/۲)	۱۶(۲۵/۴)	۱۶(۲۵/۴)	۹(۱۴/۳)	۸(۱۲/۷)
جمع					

* گروه اول افرادی که در سطح کولین استراز پس از سه ماه کاهشی نداشته و یا افزایش داشته اند، گروه دوم افرادی که کمتر از ۱۵ درصد کاهش داشته اند، گروه سوم ۲۵-۱۵ درصد کاهش داشته اند، گروه چهارم ۳۵-۲۶ درصد کاهش داشته اند و گروه پنجم بیش از ۳۵ درصد کاهش داشته اند.

جدول ۳- توزیع فراوانی کولین استراز سرم و آنزیم های کبدی بر حسب سابقه کار

سابقه	مرحله اول	پس از ۳ ماه کار	تفاوت دو مرحله °	PV
سابقه کار				
یک سال یا کمتر	۹۲۴۶±۲۱۹۲	۷۷۱۵±۱۶۷۶	۱۵۳۰±۱۶۶۴	۰
کولین استراز سرم (IU/L)	۲۴/۴±۸/۲	۲۳/۸±۸/۹	۰/۵±۱۱	۰/۸۰۸
ALT (IU/L) و AST (IU/L)	۱۹/۳±۸	۲۵/۱±۱۳/۴	۵/۸±۱۱	۰/۰۱۹
سابقه کار بیش از یک سال				
کولین استراز سرم (IU/L)	۹۷۵۶±۲۶۶۳	۸۱۱۶±۲۲۶۸	۱۶۳۹±۱۹۲۹	۰
AST (IU/L)	۲۱/۸±۹/۲	۲۵/۲±۱۰/۸	-۳/۳±۱۱/۹	۰/۰۸۶
ALT (IU/L)	۱۵±۸/۱	۲۴/۲±۱۳/۲	-۹/۱±۱۲/۲	۰

* تفاوت بر حسب آزمون t زوجی مرحله اول منهای مرحله دوم برای هر نفر

سابقه کار کارگران بر حسب سال بین صفر تا هفت سال بود (میانگین $2/59 \pm 1/95$). بین سابقه کار و کاهش سطح کولین استراز سرم ارتباط معنی داری مشاهده نشد ($r=0.129$, $p=0.312$). بر حسب سابقه کار در این کارخانه کارگران به چهار گروه تقسیم شدند. ۱۳ نفر (۲۰/۷ درصد) کمتر از یک سال، ۱۹ نفر (۳۰/۶ درصد) بین یک تا سه سال، ۱۹ نفر (۳۰/۶ درصد) بین سه تا پنج سال و ۱۲ نفر (۱۹/۱ درصد) بیش از پنج سال سابقه داشتند. میانگین سطح کولین استراز سرم در مرحله اول 9569 ± 2496 IU/L و در مرحله دوم 7970 ± 2067 IU/L بود. مقایسه سطح کولین استراز سرم در دو مرحله بیانگر کاهش محسوس سطح کولین استراز است (-1140 , $95\% \text{ CI}=1599$, $p<0.001$, 2058 آزمون t جفت و میانگین). میانگین میزان AST در مرحله اول $22/8 \pm 8/8$ IU/L و در مرحله دوم

سابقه کار کارگران بر حسب سال بین صفر تا هفت سال بود (میانگین $2/59 \pm 1/95$). بین سابقه کار و کاهش سطح کولین استراز سرم ارتباط معنی داری مشاهده نشد ($r=0.129$, $p=0.312$). بر حسب سابقه کار در این کارخانه کارگران به چهار گروه تقسیم شدند. ۱۳ نفر (۲۰/۷ درصد) کمتر از یک سال، ۱۹ نفر (۳۰/۶ درصد) بین یک تا سه سال، ۱۹ نفر (۳۰/۶ درصد) بین سه تا پنج سال و ۱۲ نفر (۱۹/۱ درصد) بیش از پنج سال سابقه داشتند. میانگین سطح کولین استراز سرم در مرحله اول 9569 ± 2496 IU/L و در مرحله دوم 7970 ± 2067 IU/L بود. مقایسه سطح کولین استراز سرم در دو مرحله بیانگر کاهش محسوس سطح کولین استراز است (-1140 , $95\% \text{ CI}=1599$, $p<0.001$, 2058 آزمون t جفت و میانگین). میانگین میزان AST در مرحله اول $22/8 \pm 8/8$ IU/L و در مرحله دوم

$p < 0.001$ آزمون t جفت و میانگین). در مجموع ۸ نفر (۱۲/۷ درصد) کاهش بیش از ۳۵ درصد در سطح کولین استراز سرم و ۹ نفر (۱۴/۳ درصد) کاهشی بین ۲۶ تا ۳۵ درصد داشتند.

بحث

در این مطالعه در مجموع بیش از ۲۵ درصد کارگران (۱۷ نفر) کاهش بیش از ۲۵ درصد در سطح کولین استراز سرم داشتند. این نتایج بیانگر اهمیت بررسی و مطالعه علل ایجاد آسیب‌های احتمالی درباره‌ی مشاغل که با انواع سموم در ارتباط هستند می‌باشد. در این مطالعه نمونه‌گیری در ابتدای فصل کاری انجام و سه ماه بعد تکرار گردید. زیرا گاهی تغییرات سطح کولین استراز در محدوده طبیعی است اما کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. به عبارت دیگر در این روش هر فرد شاهد خود خواهد بود و در مرحله‌ی اول سطح پایه‌ی هر فرد تعیین می‌گردد. در مطالعه‌ای که در ایران (مشهد) توسط وحدتی و همکاران انجام شده است مشخص گردید که ۷۰ تا ۸۰ درصد ایرانیان ناقل یک جهش بر روی یک آلل ژن کولین استراز می‌باشند [۶]. همچنین در مطالعه‌ی حسینی و همکاران اختلاف معنی‌داری بین سطح کولین استراز جمعیت طبیعی ایرانی و ایرلندی ($p < 0.01$, 5.22 ± 0.09 U/ml vs 7.82 ± 0.14 U/ml) مشاهده شد [۷]. این گزارش اهمیت بررسی سطح کولین استراز را در جامعه و تعیین میزان پایه هر فرد در هنگام شروع به کار در مشاغل که با سموم در تماس هستند را نشان می‌دهد. طی مطالعه‌ای که در مکزیک بر روی کشاورزان انجام شد تفاوت غلظت کولین استراز پیش از شروع کار و در پایان کار اختلاف معنی‌داری داشت ($p = 0.01$), آزمون t جفت و میانگین [۸]. در مطالعه‌ای در ترکیه که بر روی ۳۲ فرد مسموم با سموم ارگانوفسفره انجام شد. در نمونه روز اول تفاوت معنی‌داری بین استیل کولین استراز سرم در مسمومین شدید با مسمومین خفیف مشاهده نشد [۹]. در مطالعه Misra و همکاران بر روی ۲۲ کارگری که به طور مزمین در معرض fenthion (یک نوع حشره‌کش ارگانوفسفره) بودند مشاهده شد که سطح استیل کولین استراز سرم آنان در مقایسه با گروه شاهد به طور محسوس کاهش یافته است [۱۰]. در مطالعه‌ی Husin و همکاران که بر روی ۶۰ کشاورز شالیزارهای مالزی انجام شد کاهش معنی‌داری در سطح کولین استراز سرم مشاهده شد [۱۱]. همچنین در مطالعه‌ی Ames و همکاران در کالیفرنیا از ۵۴۲ فردی که سموم کشاورزی را به کار می‌بردند میزان کولین استراز سرم ۲۶ نفر (۴/۸ درصد) پایین‌تر از ۵۰ درصد سطح پایه بود [۱۲]. در مطالعه‌ی Rao که بر روی نوعی ماهی انجام شد، مشاهده گردید که در اثر نوعی

حشره‌کش ارگانوفسفره همراه با کاهش سطح کولین استراز سرم میزان AST و ALT پلاسما افزایش معنی‌داری مشاهده شد [۱۳]. هرچند این مطالعه بر روی مدل حیوانی انجام شده اما تا حدودی با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌ی Aygun و همکاران بر روی ۴۷ فرد بالغ که با مواد ارگانوفسفاته دچار مسمومیت شده بودند، تفاوت محسوس بین سطح AST افراد با مسمومیت خفیف با بیمارانی با مسمومیت شدید مشاهده نشد [۱۴]. نتایج این تحقیق با مطالعه حاضر تطابق دارد. شاید تأثیر اندک مسمومیت با برخی سموم بر روی AST به این دلیل باشد که ویژگی این آنزیم در بافت عضلانی نسبت به کبد بیشتر است. در مطالعه‌ای در اتیوپی بر روی ۸۱ کارگر قبل و بعد از مواجهه با سموم ارگانوفسفره آزمایش‌های کولین استراز سرم و ALT انجام شد. در این تحقیق دیده شد که سطح کولین استراز سرم در ۱۶ درصد افراد در مرحله‌ی دوم نسبت به مرحله‌ی اول بیش از ۵۰ درصد کاهش یافته است. در حالی که تغییرات سطح ALT در محدوده طبیعی بود [۱۵]. هر چند در مطالعه‌ی حاضر نیز تغییرات ALT در محدوده‌ی طبیعی بود ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود. این موضوع به دلیل اختصاصی بودن آنزیم ALT برای کبد قابل توجیه است. در یک مطالعه تجربی مشاهده شد که تجویز Methidathion (یک نوع حشره‌کش) سبب افزایش معنی‌دار در غلظت AST در گروهی که این سم را دریافت کرده‌اند نسبت به گروه کنترل شده است در حالی که میزان ALT در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش یافته بود [۱۶]. نتایج این تحقیق با مطالعه ما کاملاً متفاوت است. در مطالعه‌ی حاضر هر چند میزان AST طی دوره سه ماهه‌ی کاری افزایش یافته بود اما از نظر آماری این تغییرات معنی‌دار نبودند. اما افزایش ALT محسوس بوده است. در مطالعه‌ی Kalender و همکاران بر روی Wistar rats مشاهده شد که با تجویز Diazinon (یک نوع حشره‌کش ارگانوفسفره) پس از چهار هفته آلبومین، AST و ALT تغییرات محسوس می‌نمایند [۱۷] که مشابه نتایج حاصل از تحقیق بر روی کارگران کارخانه تولید سموم گیاهی می‌باشد. افزایش سطح آنزیم‌های ترانس آمیناز AST و ALT و کاهش آلبومین بیانگر آسیب سلول‌های کبدی است. هر چند همبستگی خطی بین افزایش AST و ALT با کاهش کولین استراز سرم مشاهده نشد، با وجود تغییرات در سطح این آنزیم‌ها، برای تأیید یا رد نظریه تأثیر مستقیم سموم گیاهی بر روی سلول‌های کبدی و افزایش ترانس آمینازهای سرم به دنبال آن مطالعات بیشتری به ویژه بر روی مدل‌های حیوانی را می‌طلبید.

نتیجه گیری

با بررسی اجمالی اغلب گزارشات می توان چنین استنباط کرد که کاهش سطح کولین استراز در بیشتر مطالعات مشهود است. اما تغییرات سطح آنزیم های کبدی به ویژه AST و ALT بسیار ناچیز و گاهی در دامنه طبیعی است. بنابراین پزشکان باید این مساله را در برخورد با این مسمومین و یا کارگران در معرض این گونه سموم در نظر داشته باشند. با توجه به کاهش بیش از ۲۵ درصد در سطح کولین استراز سرم در ۱۷ نفر (۲۷ درصد) از کارگران کارخانه و تغییرات سطح آنزیم های کبدی، سنجش رایج

کولین استراز و آزمون های کبدی در کارگران شاغل در این گونه مشاغل الزامی به نظر می رسد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان به سبب حمایت از اجرای این طرح، گروه علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی گلستان به خاطر کمک در انجام آزمایشات و دکتر محمدحسین آل هاشم به سبب همکاری صمیمانه ایشان تشکر می نمایند.

References:

- [1] Bálint T. Ferenczy J. Kátai F. Kiss I. Kráczér L. Kufcsák O. et al. Similarities and differences between the massive eel (*Anguilla anguilla* L.) devastations that occurred in Lake Balaton in 1991 and 1995. *Ecotoxicol Environ Saf* 1997; 37: 17-23.
- [2] Thetkathuek A. Keifer M. Fungladda W. Kaewkungwal J. Padungtod C. Wilson B. et al. Spectrophotometric determination of plasma and red blood cell cholinesterase activity of 53 fruit farm workers pre- and post-exposed chlorpyrifos for one fruit crop. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005; 53: 422-424.
- [3] Oakeshott JG. Devonshire AL. Claudianos C. Sutherland TD. Horne I. Campbell PM. et al. Comparing the organophosphorus and carbamate insecticide resistance mutations in cholin- and carboxyl-esterases. *Chem Biol Interact* 2005; 157-158: 269-276.
- [4] Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003; 22: 165-190.
- [5] Mason HJ. The recovery of plasma cholinesterase and erythrocyte acetylcholinesterase activity in workers after over-exposure to dichlorvos. *Occup Med (Lond)* 2000; 50: 343-347.
- [6] Vahdati-Mashhadian N. Hassanzadeh MK. Hosseini J. Saffareshargh AA. Ethnic differences in the frequency of distribution of serum cholinesterase activity in the Iranian population. *Can J Physio Pharmacol* 2004; 82: 326-330.
- [7] Hosseini J. Firuzian F. Feely J. Ethnic differences in the frequency distribution of serum cholinesterase activity. *Ir J Med Sci* 1997; 166: 10-12.
- [8] Lopez-Carillo L. Lopez-Cervantes M. Effect of exposure to organophosphate pesticides on serum cholinesterase levels. *Arch Environ Health* 1993; 48: 359-363.
- [9] Aygun D. Doganay Z. Altintop L. Guven H. Onar M. Deniz T. et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 903-910.
- [10] Misra UK. Nag D. Bhushan V. Ray PK. Clinical and biochemical changes in chronically exposed organophosphate workers. *Toxicol Lett* 1985; 24: 187-193.
- [11] Husin LS. Uttaman A. Hisham HJ. Hussain IH. Jamil MR. The effect of pesticide on the activity of serum cholinesterase and current perception threshold on the paddy farmers in the Muda agricultural development area, MADA, Kedah, Malaysia. *Med J Malaysia* 1999; 54: 320-324.
- [12] Ames RG. Brown SK. Mengle DC. Kahn E. Stratton JW. Jackson RJ. Cholinesterase activity depression among California agricultural pesticide applicators. *Am J Ind Med* 1989; 15: 143-150.
- [13] Venkateswara Rao J. Sublethal effects of an organophosphorus insecticide (RPR-II) on biochemical parameters of tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2006; 143: 492-498.
- [14] Aygun D. Erenler AK. Karatas AD. Baydin A. Intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: correlation with initial serum levels of muscle enzymes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100: 201-204.
- [15] Lakew K. Mekonnen Y. The health status of northern Omo State Farm workers exposed to chlorpyrifos and profenofos. *Ethiop Med J* 1998; 36: 175-184.
- [16] Altuntas I. Delibas N. Demirci M. Kilinc I. Tamer N. The effects of methidathion on lipid peroxidation and some liver enzymes: role of vitamins E and C. *Arch Toxicol* 2002; 76: 470-473.
- [17] Kalender S. Ogutcu A. Uzunhisarcikli M. Acikgoz F. Durak D. Ulusoy Y. et al. Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. *Toxicology* 2005; 211: 197-206.
- [18] Paul, Jane. Commercial pesticide applicators may get mandatory blood tests. *Agrichemical Age*. 1987, March.